



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
Programa de Doctorado Ciencias de la Salud

Evolución del consumo del grupo terapéutico N05BA
(derivados de la benzodiacepina) en la Región de Murcia y en
el municipio de Mula durante 2012-2018

Autor:

Juan Antonio Cano Hernández

Directores:

Dr. D. Alejandro Galindo Tovar

Dra. D.^a Sandra Sierra Alarcón

Dra. D.^a María Purificación Ballester Navarro

Murcia, marzo de 2023



UCAM
UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
Programa de Doctorado Ciencias de la Salud

Evolución del consumo del grupo terapéutico N05BA
(derivados de la benzodiacepina) en la Región de Murcia y en
el municipio de Mula durante 2012-2018

Autor:

Juan Antonio Cano Hernández

Directores:

Dr. D. Alejandro Galindo Tovar

Dra. D.^a Sandra Sierra Alarcón

Dra. D.^a María Purificación Ballester Navarro

Murcia, marzo de 2023



AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE LA TESIS PARA SU PRESENTACIÓN

El Dr. D. Alejandro Galindo Tovar, la Dr. D. ^a Sandra Sierra Alarcón y la Dr. D. ^a María Purificación Ballester Navarro como Directores de la Tesis Doctoral titulada “Evolución del consumo del grupo terapéutico N05BA (derivados de la BZD) en la Región de Murcia y en el municipio de Mula durante 2012-2018” realizada por D. Juan Antonio Cano Hernández en el Programa de Doctorado Ciencias de la Salud, **autorizan su presentación a trámite** dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

LO QUE FIRMO, PARA DAR CUMPLIMIENTO AL REAL DECRETO 99/2011 DE 28 DE ENERO, EN MURCIA A 20 DE MARZO DE 2023.

Dr. Alejandro Galindo Tovar
GALINDO TOVAR
ALEJANDRO -
48501225K
Firmado digitalmente por
GALINDO TOVAR
ALEJANDRO - 48501225K
Fecha: 2023.03.20 10:04:11
+01'00'

Dra. Sandra Sierra Alarcón

Firmado por SANDRA
SIERRA ALARCON el
día 20/03/2023 con
un certificado
emitido por AC
Firmaprofesional -

Dra. M^a Purificación Ballester Navarro
MARIA DE LA
PURIFICACION|
BALLESTER|
NAVARRO
Firmado digitalmente por
MARIA DE LA PURIFICACION|
BALLESTER|NAVARRO
Fecha: 2023.03.20 08:38:51
+01'00'

RESUMEN

Se estudió la evolución del consumo de medicamentos del grupo terapéutico N05BA (derivados de las BZD), poniendo especial interés en el consumo del lorazepam, en la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia (CARM) y en el municipio de Mula, en el periodo comprendido entre 2012-2018. Se diseñó un estudio descriptivo trasversal, donde las variables recogidas fueron el sexo, la edad y la Dosis Diaria Definida (DDD) prescrita. Los datos corresponden a las dispensaciones de los fármacos del grupo terapéutico N05BA en las oficinas de farmacia de toda la CARM y las dispensaciones del municipio de Mula, facilitados por la Dirección General de Asistencia Sanitaria. Se calcularon las Dosis Diaria Definida por habitante y día por 1000 habitantes (DHD) y se establecieron mediante mediana y rangos intercuartílicos p_{50} , p_{75} y p_{100} , los grupos para posteriores comparaciones. El consumo global durante el periodo estudiado aumentó un 18,88% para la CARM y un 2,36% para el municipio de Mula. En lo que respecta al estudio específico del consumo de lorazepam, este aumento un 17,23% en la CARM y un 0,42% en el municipio de Mula. El mayor consumo, tanto en la CARM como en Mula, se produce mayoritariamente en el grupo de las mujeres frente al grupo de los hombres, y en dosis más elevadas, encontrándose diferencias significativas en el consumo entre grupos al analizar por sexo. El análisis por grupos de edad demostró un aumento significativo de consumo conforme aumentaba la edad de los pacientes tanto en la CARM como en el municipio de Mula. El consumo de BZD es elevado a medida que avanza la edad, de manera más acuciante en las mujeres, pudiendo esto incidir sobre los efectos adversos asociados a este grupo de fármacos y presentando un importante problema de salud pública.

Palabras Clave: Benzodiacepinas. Atención farmacéutica. Atención primaria. Ansiolíticos. Ansiedad.

ABSTRACT

The evolution of the consumption of drugs from the therapeutic group N05BA (BZD derivatives) was studied, paying special attention to the consumption of lorazepam, in the Autonomous Community of the Region of Murcia (CARM) and in the municipality of Mula, in the period 2012-2018. A cross-sectional descriptive study was designed, where the variables collected were sex, age and the prescribed Defined Daily Dose (DDD). The data correspond to the dispensing of drugs from the therapeutic group N05BA in the pharmacy offices of the entire CARM and the dispensing of the municipality of Mula, provided by the General Directorate of Health Assistance. The Defined Daily Dose per inhabitant and day per 1000 inhabitants (DHD) were calculated and the groups for later comparisons were established using the median and interquartile ranges p50, p75 and p100. Overall consumption during the period studied increased by 18.88% for CARM and 2.36% for the municipality of Mula. Regarding the specific study of the consumption of lorazepam, this increased by 17.23% in the CARM and by 0.42% in the municipality of Mula. The highest consumption, both in the CARM and in Mula, occurs mainly in the group of women compared to the group of men, and in higher doses, finding significant differences in consumption between groups when analyzing by sex. The analysis by age groups showed a significant increase in consumption as the age of the patients increased, both in the CARM and in the municipality of Mula. The consumption of BZD is high as age advances, more urgently in women, and this may affect the adverse effects associated with this group of drugs and presenting an important public health problem.

Keywords: Benzodiazepines. Pharmaceutical care. Primary Health care. Anxiolytic. Anxiety.

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis no hubiera sido posible sin el apoyo de varias personas e instituciones a las que quiero agradecer.

En primer lugar a mis directores, al Dr. Alejandro Galindo Tovar y a la Dra. Sandra Sierra Alarcón por embarcarse conmigo en este proyecto, diseñarlo desde cero y aprender juntos en cada etapa de este arduo camino. Y a la Dra. María Purificación Ballester Navarro, por encender la luz cuando todo eran tinieblas, por quedarse a mi lado y acompañarme a terminar esta etapa que se cierra para comenzar otras nuevas.

A la Dirección General de Asistencia Sanitaria de la CARM, por la cesión de los datos para realizar este proyecto, en especial a D. Rafael Herrero Delicado, por su inestimable ayuda para obtenerlos.

A Pilar, por enseñarme el camino, por su apoyo incondicional y su energía positiva constantemente.

A la Dr. Ana Serna Oñate, por iniciar conmigo la tesis paralelamente y acompañarme durante el proceso, porque el esfuerzo acompañado ha sido fundamental para desarrollar la tesis y porque fue un orgullo verla terminar.

A mis amigos, por ayudarme a desconectar cuando ha sido necesario y por estar ahí en cada etapa de mi vida. En especial a Ana y Ángel, por escucharme y animarme siempre a seguir cuando la situación se ha complicado, y a María, por sus llamadas mañaneras para despertar mi risa cuando apenas lo estaban mis ojos, por enseñarme a ver lo poco que quedaba y no lo mucho que llevaba.

A mis padres, por inculcarme desde pequeño la importancia de estudiar, por permitirme hacerlo, pues el progreso académico hoy en día es un lujo en lugar de un derecho, y ellos me han ayudado a poder desarrollarlo. Y a mi hermana, por enseñarme a estudiar desde pequeño.

A todos a los que en alguno momento de estos años durante el desarrollo de la tesis he tenido que decir "NO" por dedicarle tiempo a este proyecto, ahora estoy preparado para decir "SÍ". Gracias.

En medio de la dificultad reside la oportunidad
Albert Einstein

ÍNDICE GENERAL

I-INTRODUCCIÓN	27
1.1 Antecedentes históricos.....	27
1.2. Epidemiología de las BZD.	30
1.3. Características de las BZD.	31
1.3.1. Estructura química.....	31
1.3.2. Farmacocinética.....	34
1.3.3. Clasificación de las BZD según semivida eliminación.	39
1.4. Mecanismo de acción de las BZD.....	41
1.5. Acciones farmacológicas.	43
1.5.1. Acción ansiolítica.	43
1.5.2. Acción miorelajante.....	43
1.5.3. Acción anticonvulsivante y antiepiléptica.	44
1.5.4. Acción hipnótica.....	44
1.6. Fármacos hipnóticos “Z”.	45
1.7. Reacciones adversas.....	46
1.8. BZD en el paciente de edad avanzada.	47
1.9. Abuso y dependencia de BZD.....	48
1.10. De(s)prescripción de BZD.	50
II - OBJETIVOS.....	57
2.1. Objetivo general.....	57
2.2. Objetivos específicos.....	57
III - MATERIALES Y METODOS	61
3.1. Tipo de investigación.....	61
3.2. Diseño de la investigación.....	61
3.3. Fuentes de obtención de datos.....	62
3.3.1. Fuentes de obtención de datos de consumo.....	62
3.3.2. Fuentes de obtención de datos de población.	63
3.3.3. Fuentes de obtención de datos DDD.	63
3.4. Unidades técnicas de medida.	64

	16
3.5. Análisis estadístico.	66
3.5.1. Estadística descriptiva.....	66
3.5.2. Estadística inferencial.	66
3.6. Comité de ética.	67
IV – RESULTADOS.....	71
4.1. Consumo de fármacos del grupo terapéutico N05BA (derivados de la BZD) en la CARM durante 2012-2018.	71
4.2. Consumo de fármacos del grupo terapéutico N05BA (derivados de la BZD) en el municipio de Mula durante 2012-2018.	76
4.3. Análisis del consumo de lorazepam en la CARM por sexo y grupos de edad.	80
4.4. Consumo de lorazepam en el municipio de Mula por sexo y grupos de edad.....	85
V – DISCUSIÓN	93
VI - CONCLUSIONES.....	103
VII – REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	107
ANEXO 1	113
ANEXO 2	115
ANEXO 3	117
ANEXO 4.....	119
ANEXO 5.....	121
ANEXO 6.....	123

SIGLAS Y ABREVIATURAS

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

AP: Atención primaria

ATC: Anatomical Therapeutic Chemical.

BWSQ: Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire.

BZD: Benzodiazepinas.

CARM: Comunidad Autónoma Región de Murcia.

CN: Código nacional.

CYP450: citocromo P450.

DDD: Dosis Diaria Definida.

DGAS: Dirección General Asistencia Sanitaria.

DHD: Dosis Diaria Definida por 1000 habitantes y día.

GABA: Acido γ -aminobutírico.

INE: Instituto Nacional de Estadística.

ISFAS: Instituto Social de las Fuerzas Armadas.

IV: Intravenosa.

MUFACE: Mutualidad General de Funcionarios Civiles del Estado.

MUGEJU: Mutualidad General Judicial.

OF: Oficina de Farmacia.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PA: Principio activo.

SMS: Servicio Murciano de Salud.

SNS: Sistema Nervioso Central.

UCAM: Universidad Católica San Antonio.

UV: Unidades Vendidas.

X²: Test Chi-cuadrado de Pearson.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama temporal del descubrimiento y síntesis de las primeras BZD (Librium ® y Valium ®)	29
Figura 2. Estructura química de las BZD (19).....	31
Figura 3. Ruta metabólica de las 3-OH BZD. Metabolismo fase II por glucuronidación del lorazepam (16).	36
Figura 4. Rutas generales de metabolismo para las triazolo- e imidazolo-benzodiazepinas (16).	37
Figura 5. Rutas generales del metabolismo de las 7-nitro benzodiazepinas. Marcado en rojo el grupo nitro (16).	38
Figura 6. Representación del receptor GABA _A . Sitios de unión de diferentes ligandos al receptor GABA _A (32).....	42
Figura 7. Estructura química del zolpidem (14).....	45
Figura 8. Estructura química de la zopiclona (14).....	45
Figura 9. Gráfico cifras poblacionales en Mula. Periodo 2012-2018 (Fuente: INE)	63
Figura 10. Gráfico cifras poblacionales en la CARM. Periodo 2012-2018. (Fuente: INE)	63
Figura 11. Consumo en DHD global de fármacos del grupo terapéutico N05BA durante el periodo 2012-2018 en la CARM.	71
Figura 12. Consumo en DHD por principio activo, en la CARM, durante el periodo comprendido entre los años 2012-2018.....	72
Figura 13. Consumo en DHD de fármacos del grupo terapéutico N05BA (derivados de la BZD) en el periodo 2012-2018 separado por sexo, en la CARM.....	73
Figura 14. Consumo en DHD por principio activo del grupo terapéutico N0BA durante el periodo 2012-2018 por sexo: Mujeres.....	74
Figura 15. Consumo en DHD por principio activo del grupo terapéutico N05BA durante el periodo 2012-2018 por sexo: Hombres.....	75
Figura 16. Consumo en DHD de los fármacos del grupo N05BA, en la RM, según su tiempo de acción.	75
Figura 17. Consumo en DHD global de fármacos del grupo terapéutico N05BA durante el periodo 2012-2018 en el municipio de Mula.	76
Figura 18. Consumo en DHD global por principios activos, en el municipio de Mula, durante el periodo 2012-2018.	77

Figura 19. Consumo en DHD de fármacos del grupo terapéutico N05BA en el periodo 2012-2018 separado por sexo.	78
Figura 20. Consumo por principio activo, en el periodo 2012-2018, para el grupo: Mujeres.	78
Figura 21. Consumo por principio activo, en el periodo 2012-2018, para el grupo: Hombres.	79
Figura 22. Consumo en DHD de los fármacos del grupo N05BA según su tiempo de acción.	80
Figura 23. Consumo de lorazepam, calculado en DHD, durante el periodo de estudio 2012-2018, en la CARM.	81
Figura 24. Porcentaje de población consumidora de lorazepam, en la CARM, durante el periodo 2012-2018 distribuido por intervalos de DHD y separado por sexo y año de estudio. [p0;50;75;100]: Percentil 0;50;75;100; [H]: Hombre; [M]: Mujer *p-valor<0,001.	81
Figura 25. Porcentaje de población consumidora de lorazepam durante 2012-2018 en la CARM, separado por intervalo de edad y rango de DHD para cada año. [p0;50;75;100]: percentil 0;50;75;100 respectivamente. *p-valor<0,001.	83
Figura 26. Consumo de lorazepam, calculado en DHD, durante el periodo 2012-2018, en la población de Mula.	85
Figura 27. Porcentaje de población consumidora de lorazepam, en el municipio de Mula, durante el periodo 2012-2018 distribuido por intervalos de DHD y separado por sexo y año de estudio. [p0;50;75;100]: Percentil 0;50;75;100; [H]: Hombre; [M]: Mujer *p-valor<0,001 **p-valor<0,005.	86
Figura 28. Porcentaje de población consumidora de lorazepam durante 2012-2018 en Mula, separado por intervalo de edad y rango de DHD para cada año. [p0;50;75;100]: percentil 0;50;75;100 respectivamente. *p-valor<0,001.	87

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Estructura química de la 1,4-benzodiazepina, según sustituyentes en R1, R2, R3, R5 y R7 (13).....	33
Tabla 2. Clasificación de las principales BZD (según semivida de eliminación) y características farmacocinéticas. [Plasmática]=tiempo que tarda en alcanzar concentraciones plasmáticas; [eliminación]=tiempo que tarda en eliminarse el 50% de la concentración plasmática alcanzada; [litos activos]=presencia de metabolitos activos durante el metabolismo (21).....	40
Tabla 3. Características farmacocinéticas de los compuestos Z. Adaptado de: (33)...	46
Tabla 4. Ejemplo de sustitución de lorazepam por diazepam. Modificado de: (58). .	52
Tabla 5. Dosis Diarias Definidas por vías de administración. Sistema ATC/DDD (70). [O]: vía oral; [P]: vía parenteral; [R]: vía rectal; [SL]: vía sublingual.....	65
Tabla 6. Distribución de la población por grupos de edad e intervalos de DHD en la CARM. [p0:50:75:100]=percentil 0:50:75:75. [n]=recuento. [%]=porcentaje dentro del grupo.....	84
Tabla 7. Distribución de la población por grupos de edad e intervalos de DHD para la población de Mula durante 2012-2018. [p0:50:75:100]=percentil 0:50:75:100. [n]=recuento. [%]=porcentaje dentro del grupo.....	88

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Certificado aprobación comité de ética de la UCAM.	114
Anexo 2. Modelo de solicitud de datos presentado a la DGAS.	116
Anexo 3. Comunicación enviada a las V Jornadas de Investigación y Doctorado: Ciencia sin Fronteras (UCAM). Título: Evolución del uso de fármacos derivados de la Benzodiazepina en la Región de Murcia.	117
Anexo 4. Comunicación presentada en las VI Jornadas de investigación y doctorado: ODS con ciencia. Título: Evolución del consumo de diazepam por vía oral en la Región de Murcia entre 2012-2018.....	119
Anexo 5. Comunicación enviada al IX Congreso Nacional de Farmacéuticos Comunitarios 2020. Título: Evolución de la prescripción de los fármacos del grupo terapéutico N05BA Derivados de la benzodiazepina en la Región de Murcia en el periodo 2012-2018.	121
Anexo 6. Comunicación presentada en el IV Congreso Internacional de Intervención e Investigación en Salud. Título: Evolución del consumo de benzodiazepinas en la Región de Murcia.	123
Anexo 7. Artículo publicado en la revista científica Pharmaceutical Care Esp. 2022; 24(4):43-53. Publicado: 15/08/2022.	125

I - INTRODUCCIÓN

I-INTRODUCCIÓN

La preocupación por el consumo y abuso de los fármacos ansiolíticos es un tema común, que ha dado lugar a la publicación de numerosos estudios sobre la utilización de psicofármacos en atención primaria (AP). Esta preocupación nace del incremento de su prescripción y consumo, del incumplimiento de las guías de uso de este tipo de compuestos y el riesgo asociado de sufrir efectos adversos por su consumo (1-3).

El hecho de que las benzodiacepinas (BZD) sean fármacos tan extendidos en la práctica clínica, hace que muchos pacientes no sean conscientes del riesgo de efectos secundarios derivados del consumo de estos fármacos (tolerancia, dependencia, aumento del riesgo de caídas y fracturas...) (4). Por otro lado, muchos sanitarios desconocen las pautas correctas de la prescripción de este tipo de fármacos (o minimizan el riesgo), en base a los crecientes estudios sobre estos principios activos (PA) donde se ha puesto de manifiesto el incremento de prescripciones incorrectas de ansiolíticos con una pauta de duración superior a la establecida en las guías clínicas, la falta de revisión de los tratamientos pautados, el uso en pacientes contraindicados, prescripción para indicaciones que no se ajustan a las guías de uso y su limitada eficacia en el insomnio cuando se prescriben por un tiempo prolongado (2,5).

Por lo tanto, es fundamental conocer correctamente el patrón de uso y comportamiento de las BZD en AP (principales prescriptores de este tipo de fármacos), así como sus características principales, para conseguir un uso racional de este tipo de fármacos, con unas prescripciones acordes a los criterios establecidos en las guías de uso clínico.

1.1 ANTECEDENTES HISTÓRICOS.

En los años 50, para el tratamiento de los problemas de salud mental se empleaban diversas moléculas que iban apareciendo y probando sus resultados para tal fin. En 1950 Paul Charpentier sintetizó por primera vez la clorpromazina, convirtiéndose en el primer antipsicótico de la historia (6). Hasta entonces, se empleaban sustancias como el hidrato de cloral, la reserpina, los barbitúricos y el meprobamato para el tratamiento de la ansiedad, el insomnio y la depresión. Estos compuestos presentaban ciertas limitaciones, pues el hidrato de cloral tiene un uso limitado debido a que presenta gran dependencia e importantes reacciones adversas como náuseas, vómitos, arritmia cardíaca, depresión respiratoria e incluso coma. La reserpina también presenta muchos efectos secundarios, al igual que los

barbitúricos, sin embargo, el principal problema de estos no era tal por sus efectos sino por el aumento de suicidios por sobredosis. Como alternativa a los barbitúricos surgió el meprobamato, sin embargo este poseía una dosis letal con tan solo 12 gramos (7,8).

Antes de la aparición de las BZD, también se empleaba el alcohol y el opio para tratar problemas relacionados con la ansiedad, el abuso y otras dolencias médicas. El opio era considerado desde 1680 como “el remedio más eficaz que Dios había dado a los hombres para aliviar el sufrimiento”, sin embargo presentaban importantes propiedades adictivas (9).

Los años 50 estuvieron marcados por el principal objetivo de las empresas farmacéuticas en encontrar una clase de drogas que fuesen más seguras y efectivas y con menos efectos adversos para el tratamiento de estas dolencias (7).

A mediados de 1950 los tranquilizantes adquirieron un peso importante como una nueva clase de agentes terapéuticos (6). Por entonces, los laboratorios Hoffmann-La Roche diseñaron un proyecto que pretendía buscar la síntesis de nuevos compuestos que respondieran como tratamiento para los desórdenes mentales. Estos compuestos debían de reunir una serie de criterios: 1) ser relativamente inexplorados, 2) fácilmente accesibles, 3) presentar multitud de variaciones y transformaciones, 4) ofrecer desafíos químicos, y 5) “parecer” como si pudiera conducir biológicamente a productos activos (6).

El químico Leo H. Sternbach, fue contratado por los laboratorios Hoffmann-La Roche para dirigir el programa de síntesis de nuevos compuestos. Sternbach trabajó en este camino durante un largo periodo sin éxito, en la segunda mitad de 1955 pararon sus investigaciones y Sternbach comenzó a trabajar en una nueva línea de síntesis de antibióticos. Fue durante este momento, en una operación de limpieza del laboratorio, su compañero de trabajo Earl Reeder encontró dos productos que obtuvieron de sus investigaciones para la síntesis de tranquilizantes, que no habían sido sometidos a los test farmacológicos (figura 1). En 1957 sometieron estos productos a seis test farmacológicos comparándolos con otras moléculas como el meprobamato, la clorpromazina y el fenobarbital, hasta entonces empleados para el tratamiento de la ansiedad, depresión e insomnio, obteniendo importantes propiedades farmacológicas de los compuestos sintetizados frente a las otras moléculas. Estos compuestos fueron testados en ratones presentando una baja toxicidad, sin embargo, su primera prueba clínica con pacientes geriátricos producía disartria y ataxia tras su administración, porque se administraban a elevadas dosis. El tiempo transcurrido entre el primer test farmacológico y la introducción de las BZD en el mercado fue de 2 años y medio (6).

Este compuesto sintetizado por Sternbach era el Clordiazepóxido, conocido también como 1,4-benzodiazepina, por la ubicación de las moléculas de nitrógeno en su estructura, comercializado bajo el nombre de Librium® en 1960 por los laboratorios Hoffman-La Roche (6,8). Entre sus principales características destacaba su baja toxicidad, también presentaba menos depresión respiratoria y aparentemente eran más seguros que los compuestos que se estaban empleando para el tratamiento de los desórdenes mentales hasta la fecha. Poco después de la aparición de Librium®, sintetizaron otra molécula que presentaba mejores propiedades que esta, se trataba del diazepam, presentando una toxicidad mucho más baja que el clordiazepóxido y siendo de 3 a 10 veces más potente. Entre la realización de los test farmacológicos y la comercialización del diazepam pasaron apenas 4 años, se comercializó con el nombre de Valium® y se convirtió en una de las moléculas más exitosas de la historia de la farmacología (8).

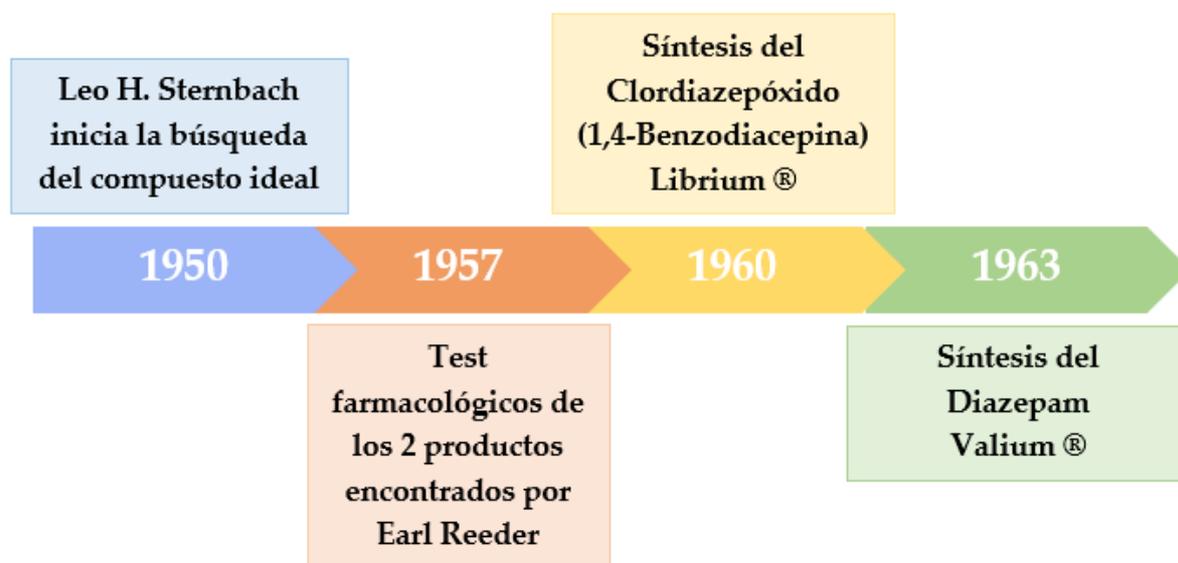


Figura 1. Diagrama temporal del descubrimiento y síntesis de las primeras BZD (Librium® y Valium®)

A partir de la incorporación en el mercado de estos dos compuestos, otros centros comenzaron a investigar en busca de otros derivados de las BZD, dando lugar a un gran número de rutas de síntesis diferentes que reflejaban diversos compuestos (6).

En los años 80, los prescriptores comenzaron a tener conciencia del abuso y la dependencia que las BZD generaban, sin embargo, ya se había producido un abuso de prescripción de estas, tanto para dolores de espalda, pesadillas nocturnas e incluso se había extendido su uso recreacional, produciéndose así el episodio más grande y largo de uso indebido de medicamentos recetados en la historia (7). El número de prescripciones de BZD

en los años 90 en todo el mundo fue de 18 millones de prescripciones, por esta época se produjo en Reino Unido la mayor demanda colectiva hasta la actualidad, implicados 1800 bufetes de abogados y 14000 pacientes, contra la industria farmacéutica y su enmascaramiento sobre la verdadera dependencia de las BZD. Este hecho condujo a los médicos a obligar a los pacientes a firmar un consentimiento sobre los efectos adversos que podían producir estos fármacos antes de realizarles una prescripción de BZD (7).

1.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS BZD.

El consumo de ansiolíticos a lo largo de los tiempos ha ido en aumento desde su descubrimiento, no solamente se ha observado un incremento dramático durante la época de los 60 y 70, cercana a su aparición, sino que la tendencia de crecimiento en su uso se ha mantenido a lo largo de todas las épocas, alcanzando el momento más álgido en la segunda mitad del siglo XX, conociéndose esta etapa como “edad de la ansiedad” (9).

En España, el consumo de estos medicamentos ha desarrollado un modelo similar al resto de países, dándose un elevado incremento de su uso a partir de los años 90 como muestran diversos estudios (10–12). Sin embargo, a pesar de los incrementos de consumo de este grupo terapéutico, el patrón de consumo no se ha visto modificado (11).

Según un estudio publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) sobre el consumo de ansiolíticos e hipnóticos en el periodo comprendido entre 1992 – 2006 se observó un incremento del 113,6% en el uso de los medicamentos pertenecientes a los grupos terapéuticos N05B y N05C según la clasificación ATC (12).

Durante los años comprendidos de 2000 a 2012 el patrón de consumo de estos medicamentos ha ido en aumento, incrementándose un 57,4%, según datos recogidos por la AEMPS (13). Entre los compuestos analizados por la AEMPS, destaca el incremento de consumo del lorazepam, bromazepam y diazepam (13). Durante 2011, se publicó la encuesta EDADES sobre el consumo de diferentes drogas en España, realizada a la población general, estimando que el 11,4% de la población general era consumidora de fármacos ansiolíticos e hipnóticos (14).

En cuanto a la evolución del consumo español en relación con el consumo medio de los países europeos, la tendencia de nuestro país continua en aumento en comparación con el resto de países del estudio llevado a cabo entre el periodo comprendido 2000 a 2007 (15).

Los últimos informes publicados en 2021 por la AEMPS sobre el uso de medicamentos ansiolíticos e hipnóticos en España del grupo terapéutico N05BA (derivados de la BZD), durante 2010-2021, se observa una tendencia de consumo global que continua en aumento, siendo el fármaco más consumido en España, dentro de este grupo, el lorazepam, con un 25,12% del consumo global del grupo, seguido del alprazolam (18,37%) y en tercer lugar el diazepam con un 9,76% (16).

1.3. CARACTERÍSTICAS DE LAS BZD.

1.3.1. Estructura química.

Cuando Sternbach sintetizó la primera BDZ también profundizó en el estudio de las relaciones entre la estructura química y la actividad de las BZD. En general, las BDZ están constituidas por una estructura común en la que se añaden diferentes sustituyentes para formar una u otra BDZ. La estructura básica de las BZD es la 5-aril-1,4-benzodiazepina, formada a partir de la unión de un anillo de benceno (anillo A) con un anillo heptagonal de diazepina con un átomo de nitrógeno en las posiciones 1 y 4 (anillo B), y en la posición 5 normalmente un grupo fenilo (anillo C) (17,18) (figura 2).

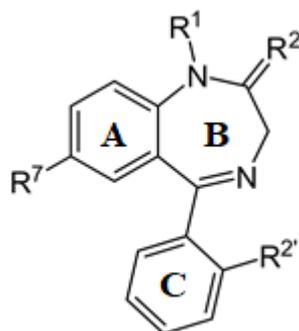


Figura 2. Estructura química de las BZD (19).

La adición de diferentes radicales, en las distintas posiciones de los anillos de la estructura básica de las BZD, produce modificaciones de la farmacocinética de las mismas, así como cambios de la actividad principal y de la potencia del fármaco, dando lugar a una gran variedad de BZD diferentes. Además, estas modificaciones conducen a cambios en el metabolismo y la solubilidad del fármaco (20). Por tanto, según el tipo de radical presente en la estructura base de la BZD, el fármaco podrá ser absorbido con mayor o menor facilidad, unirse a proteínas plasmáticas o sufrir un metabolismo más lento, lo que conllevaría a un incremento de la biodisponibilidad y un aumento de la toxicidad (20).

En el anillo A cabe destacar las sustituciones en la posición 7, la actividad farmacológica se ve aumentada cuando se añaden grupos atractores de electrones como halógenos, NO₂ y CF₃, y es disminuida con grupos como CH₃ y OCH₃, no atractores de electrones, esto es debido a la interacción entre el grupo atractor en la posición 7 con un sitio de unión específico en el receptor benzodiazepínico. La adicción de radicales en cualquier otra posición del anillo distinta a la 7 condiciona una disminución de la actividad farmacológica (17).

En cuanto a las sustituciones en el anillo B, los sustituyentes grandes disminuyen la actividad farmacológica, mientras que la adicción de un grupo metilo en la posición 1 del anillo aumenta la actividad (17).

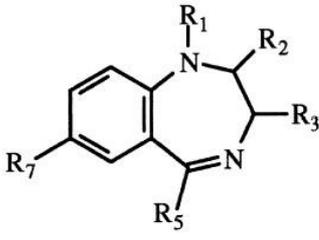
Por otro lado, las sustituciones en el anillo C en la posición 2' por grupos halógenos como el cloro y el flúor conllevan a un incremento de la actividad, al contrario de la sustituciones en la posición 4' que disminuyen la actividad (17).

A partir de la guía establecida, Sternbach y su grupo de trabajo comenzaron a trabajar en la síntesis de un compuesto con elevada actividad a partir de todos los elementos estudiados anteriormente: un grupo metilo en la posición 1 del anillo B, un grupo nitro en la posición 7 del anillo A, y un átomo de F en la posición 2' del anillo C. De esta manera, sintetizaron la BZD más potente desde el punto de vista farmacológico, bajo el nombre de Flunitrazepam y con un alto poder hipnótico, esta se introdujo en Suiza en 1975 (9).

Estos descubrimientos permitieron establecer un patrón importante para el desarrollo de diversos estudios enfocados a sintetizar nuevas BZD con la adicción de los diferentes sustituyentes en las posiciones diana (tabla 1) (9).

A pesar de la distinta naturaleza química de los diferentes sustituyentes, el efecto hipnótico, miorrelajante, anticonvulsivo, ansiolítico y sedante de las BZD se mantiene en las distintas variantes, únicamente difieren en el grado de presentación de una propiedad u otra (21).

Tabla 1. Estructura química de la 1,4-benzodiazepina, según sustituyentes en R1, R2, R3, R5 y R7 (13).

					
Benzodiazepine	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₇
Bromazepam	H	=O	H	2'-pyridyl	Br
Camazepam	CH ₃	=O	DMACO	Phenyl	Cl
Clonazepam	H	=O	H	2-Cl-phenyl	NO ₂
Clorazepate	H	=O	COOH	Phenyl	Cl
Chlordiazepoxide ¹	-	CH ₃ NH	H	Phenyl	Cl
Delorazepam	H	=O	H	2-Cl-phenyl	Cl
Diazepam	CH ₃	=O	H	Phenyl	Cl
Ethyl loflazepate	H	=O	CH ₃ CH ₂ COO	2-F-phenyl	Cl
Fludiazepam	CH ₃	=O	H	2-F-phenyl	Cl
Flunitrazepam	CH ₃	=O	H	2-F-phenyl	NO ₂
Flurazepam	DEAE	=O	H	2-F-phenyl	Cl
Halazepam	CF ₃ CH ₂	=O	H	Phenyl	Cl
Lorazepam	H	=O	OH	2-Cl-phenyl	Cl
Lormetazepam	CH ₃	=O	OH	2-Cl-phenyl	Cl
Medazepam	CH ₃	H	H	Phenyl	Cl
Nordazepam	H	=O	H	Phenyl	Cl
Nimetazepam	CH ₃	=O	H	Phenyl	NO ₂
Nitrazepam	H	=O	H	Phenyl	NO ₂
Oxazepam	H	=O	OH	Phenyl	Cl
Pinazepam	CH≡C-CH ₂	=O	H	Phenyl	Cl
Prazepam	 -CH ₂	=O	H	Phenyl	Cl
Quazepam	CF ₃ CH ₂	=S	H	2-F-phenyl	Cl
Temazepam	CH ₃	=O	OH	Phenyl	Cl
Tetrazepam	CH ₃	=O	H	1,2-dehyd- rocyclohexyl	Cl

1.3.2. Farmacocinética.

Las propiedades farmacocinéticas de las BZD dependen principalmente de los sustituyentes presentes en la estructura básica y primordial, pues de ellos va a depender su liposolubilidad y su metabolismo (22).

ABSORCIÓN Y DISTRIBUCIÓN

La absorción de las BZD depende principalmente de la vía de administración empleada, la vía oral es la más utilizada para la mayoría de las BZD empleadas en la clínica ya que por lo general se absorben completamente (23). Por lo general, en lo que respecta a las BZD normalmente la acción farmacológica es consecuencia directa del fármaco administrado, sin embargo algunas BZD sufren modificaciones en su estructura química siendo disgregadas por los jugos gástricos al llegar al estómago cuando son administradas vía oral, dando lugar a un compuesto con actividad farmacológica mayor que el administrado como es el caso del clordiazepóxido que es hidrolizado por los jugos gástricos dando como resultado el nordiazepam, la molécula con actividad farmacológica en sangre (21).

En cuanto a la vía intramuscular, únicamente son cuatro las BZD formuladas para su administración por esta vía: diazepam, lorazepam, midazolam y clordiazepóxido (estos dos últimos no se encuentran comercializados en España), sin embargo la absorción normalmente es escasa y lenta por esta vía, e incluso impredecible en la mayoría de casos, por lo que su uso es poco aconsejable (24).

La vía intravenosa es la de acción más rápida, ya que no requiere de absorción de los fármacos, que es lo que normalmente limita la velocidad de acción, pues su acción depende directamente del tiempo que tarda la sangre en distribuir el fármaco desde el lugar de inyección hasta atravesar la barrera hematoencefálica para actuar en el sitio de acción de las BZD (24), este tiempo oscila entre los 15 segundos y 5 minutos para todas las BZD formuladas para esta vía, no obstante esta vía únicamente se aconseja ser empleada como vía de urgencia, o cuando no haya otra alternativa puesto que existe un elevado riesgo de que se produzca depresión respiratoria (23).

Otras vías de administración disponibles para algunas BZD son la vía sublingual, únicamente disponible para el lorazepam, sin embargo otros estudios (24) encontraron que la velocidad de absorción por esta vía no mostraba diferencias significativas a la administración de lorazepam por las otras alternativas (la vía oral y la parenteral), y la vía rectal, que es la elección para la administración de diazepam, empleada para tratar las convulsiones por

epilepsia u otro tipo de convulsiones, además esta vía es muy empleada para el tratamiento de las convulsiones febriles en niños, también existen otras BZD formuladas para ser administradas por vía rectal como es el caso del bromazepam, sin embargo en España únicamente se emplea en la clínica el diazepam (23,24).

Una vez llegan a sangre, las BZD se unen a proteínas plasmáticas ya que son muy liposolubles, y se distribuyen por todo el cuerpo siguiendo un modelo bicompartimental, con una repartición rápida al modelo central, y una segunda distribución al resto de tejidos menos irrigados, sobre todo en gran parte al tejido adiposo (23), actuando los tejidos de reservorio de las BZD. Cuando la concentración en plasma es inferior la concentración de los tejidos, las BZD pasan a una fase de redistribución volviendo a sangre e intentando igualar estas concentraciones, de esta manera las BZD pasan al SNC, a través de la barrera hematoencefálica, donde realizan su acción farmacológica. Este punto es importante ya que según la unión de las BZD a las proteínas plasmática desde el punto de vista clínico, para obtener una rápida acción farmacológica deberemos de emplear aquellas BZD que tengan una fase de distribución rápida. De igual manera, debemos de tener en cuenta aquellos procesos que disminuyen las proteínas plasmáticas, como hipoalbuminemia, enfermedades hepáticas, síndrome nefrótico o uso concomitante de fármacos que se unan a proteínas plasmáticas con alta especificidad, pues el volumen en sangre de BZD libre será mayor y por consiguiente la acción farmacológica de esta también, pudiéndose producir toxicidad (25).

METABOLISMO Y ELIMINACIÓN

La mayoría de BZD sufren reacciones de metabolización en el hígado de fase I, principalmente hidroxilación aromática y alifática, desalquilación, reducción y acetilación, en las que se forma, modifica o elimina un grupo funcional, dando lugar a la formación de metabolitos, y reacciones de fase II, que consisten generalmente en la conjugación con sustancias endógenas (22). En general, los metabolitos resultantes de las reacciones de fase I presentan actividad biológica y en muchos casos esta actividad es mayor que la propia del precursor e incluso la vida media de estos metabolitos es superior a la BZD inicial. Sin embargo, los metabolitos conjugados resultantes de las reacciones de fase II, conjugados con glucurónico principalmente, no poseen actividad farmacológica. Los metabolitos obtenidos a partir de las reacciones de conjugación en el hígado son compuestos solubles en agua y se excretan a través del riñón en orina (18,24).

En función de la ruta metabólica, podemos clasificar las BZD en (22):

- Las 3-OH BZD, caracterizadas por la presencia de un grupo OH en la posición 3, como es el caso del lorazepam, oxazepam y temazepam, experimentan reacciones de fase II siendo conjugadas directamente con ácido glucurónico (figura 3).

- Las BZD que presentan un grupo C=O en la posición 2, o 2-ceto derivados, sufren metabolismo de fase I para ser metabolizadas mediante reacciones de oxidación

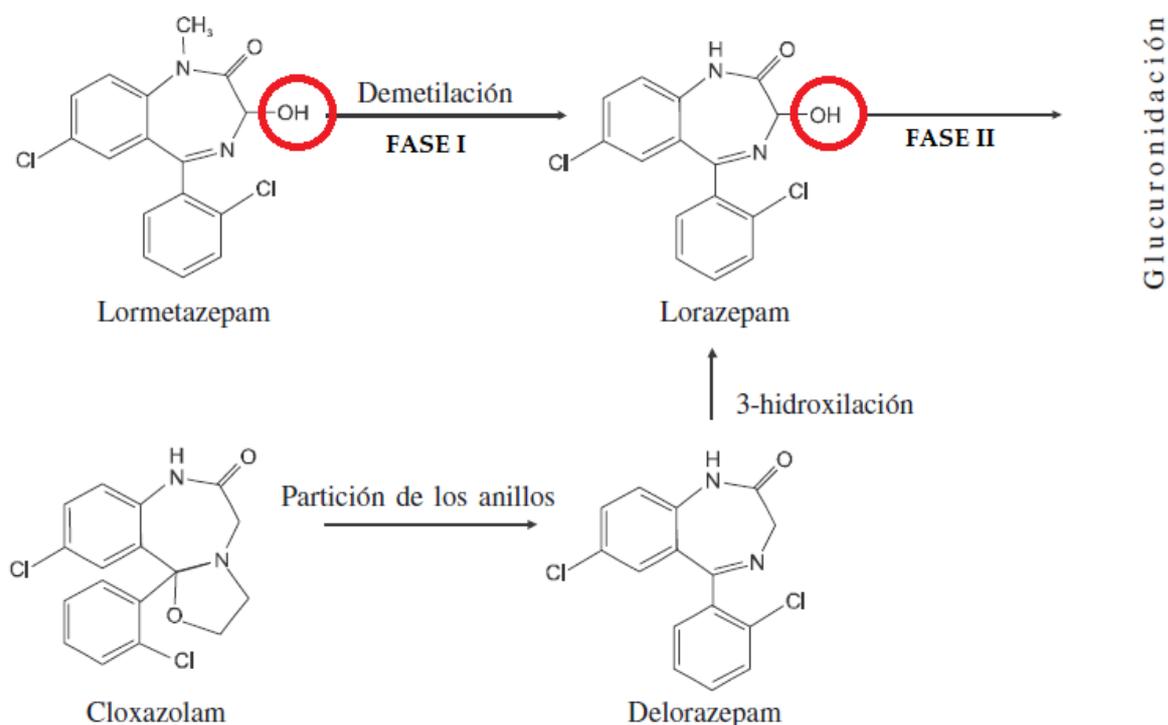


Figura 3. Ruta metabólica de las 3-OH BZD. Metabolismo fase II por glucuronidación del lorazepam (16).

en derivados con un grupo OH, para posteriormente ser conjugadas con glucurónico, convirtiéndose en compuestos solubles y ser fácilmente excretados en orina. En muchos casos, los compuestos farmacológicos intermedios formados presentan una vida media alta, es importante tener esto en cuenta para evitar fenómenos de acumulación.

- Triazolo e imidazolo BZD (figura 4), caracterizadas por la presencia de un anillo adicional en la posición 1,2 en el caso de las imidazolo BZD, y en el caso de las triazolo presentan un anillo adicional de cinco miembros 1,3,4-triazolo. Estos compuestos presentan una ruta metabólica similar, son transformados a través de

reacciones de hidroxilación en compuestos intermedios, que a diferencia de los metabolitos de las 2-ceto BZD, estos compuestos son conjugados rápidamente y eliminados, presentando una menor vida media sus metabolitos activos intermediarios y por consiguiente menor riesgo de sufrir fenómenos de acumulación.

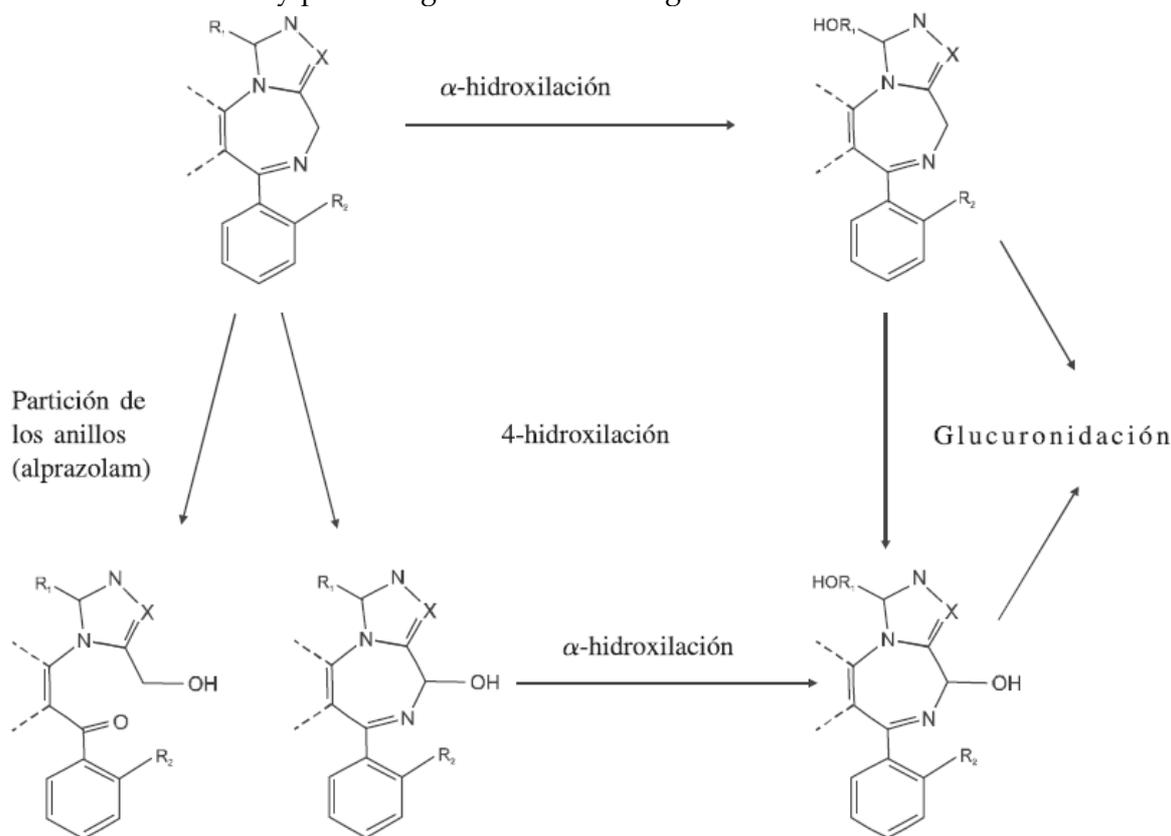


Figura 4. Rutas generales de metabolismo para las triazolo- e imidazolo-benzodiazepinas (16).

- Los 7-nitro derivados, presentan un grupo 7 en la posición nitro (figura 5), pertenecen a este grupo nimetazepam, nitrazepam, clonazepam y flunitrazepam, presentan reacciones de reducción dando lugar a compuestos intermediarios en forma de aminas inactivas que a través de reacciones de acetilación generan metabolitos susceptibles de ser eliminados en la orina.

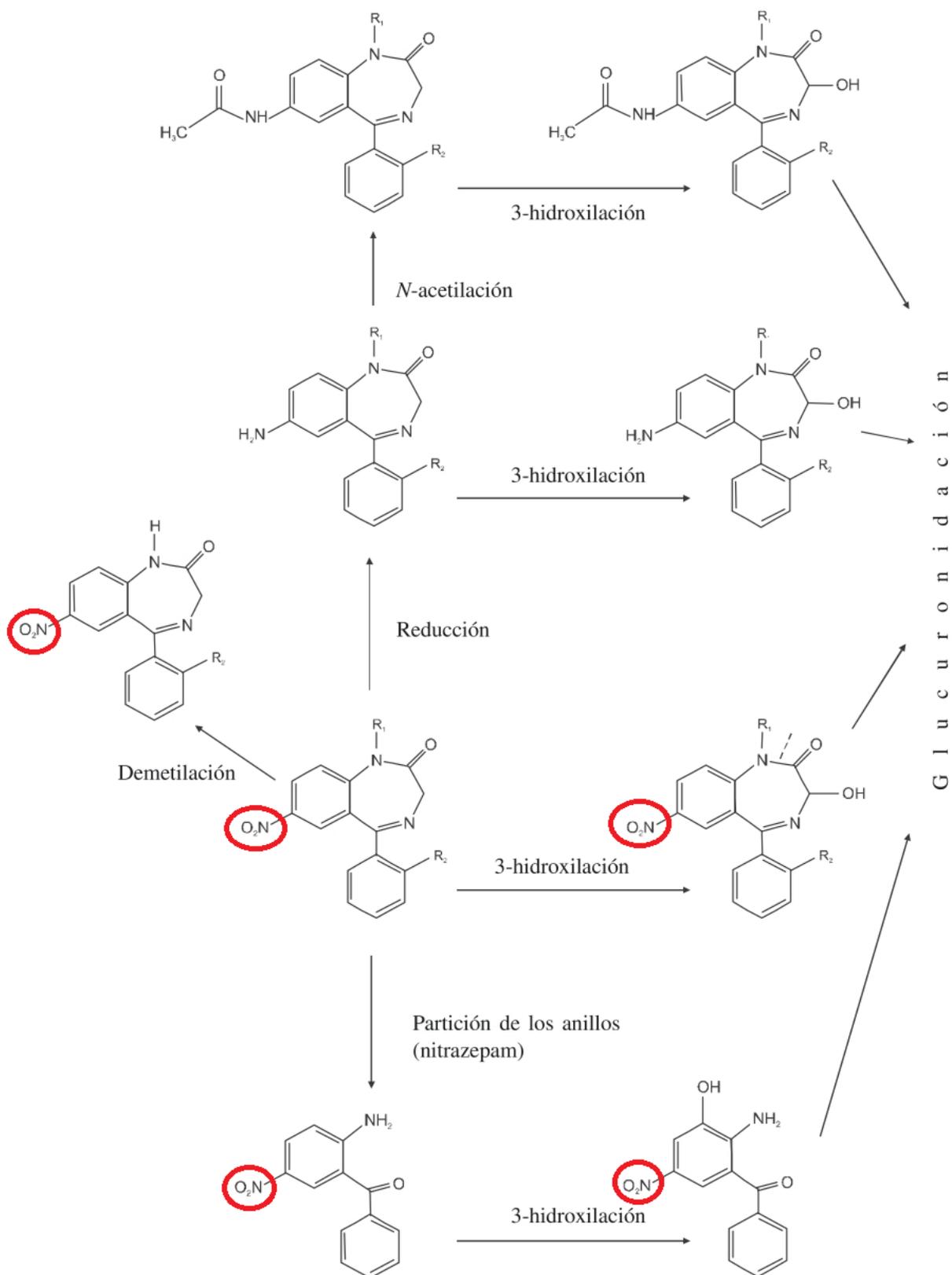


Figura 5. Rutas generales del metabolismo de las 7-nitro benzodiazepinas. Marcado en rojo el grupo nitro (16).

Las reacciones de oxidación y nitrorreducción de fase I son mediadas a través de enzimas hepáticas de la superfamilia del citocromo P450 (CYP450), compuesta por diferentes genes que dependerán en gran medida del individuo, además el proceso de metabolización se ve afectado en condiciones de insuficiencia hepática, del mismo modo es ralentizada también en el caso de metabolizadores lentos, a consecuencia de un polimorfismo genético del CYP450 2C19, o por la presencia de fármacos inhibidores del CYP450. Lo contrario sucede con las sustancias inductoras o con los metabolizadores rápidos, que aceleran el proceso de metabolización de las BZD (24).

Dado que el metabolismo de las BZD es completamente hepático, es importante tener en cuenta las variaciones que puede sufrir en función de la edad y el funcionamiento hepático del paciente, ya que enfermedades que afecten a este órgano como la cirrosis o la estenosis hepática, entre otras, disminuirán el metabolismo de las BZD pudiéndose producir fenómenos de acumulación y como consecuencia de esto, fenómenos de toxicidad (22).

1.3.3. Clasificación de las BZD según semivida eliminación.

La vida media de las BZD depende en gran parte de sus características farmacocinéticas, y de la existencia o no de metabolitos activos, ya que en el cómputo de la semivida de una BZD hay que tener en cuenta la de sus metabolitos activos (26).

En función de su semivida de eliminación (tabla 2), las BZD se pueden clasificar en dos grupos: las de vida media corta-intermedia (5-24h) y las de vida media larga (>24h) (27).

Tabla 2. Clasificación de las principales BZD (según semivida de eliminación) y características farmacocinéticas. [Plasmática]=tiempo que tarda en alcanzar concentraciones plasmáticas; [eliminación]=tiempo que tarda en eliminarse el 50% de la concentración plasmática alcanzada; [litos activos]=presencia de metabolitos activos durante el metabolismo (21).

FARMACO	SEMIVIDA PLASMÁTICA (horas)	SEMIVIDA ELIMINACION (horas)	METABOLITOS ACTIVOS	ABSORCIÓN ORAL	USO	DOSIS (mg/día)	RUTA METABÓLICA
BZD Vida Media corta							
Midazolam	1-3	3-4,2	Si	Muy rápida	Hipnótico/sedante	7,5-15	Oxidación
Triazolam	2-4	1,5-5	No	Muy rápida	Hipnótico/sedante	0,125-0,25	Oxidación
Benzazepam	3-4,5	2,2-4,5	No	Rápida	Ansiolítico	50-150	Oxidación
Brotizolam	5	4-8	Si	Rápida	Hipnótico/sedante	0,25	Oxidación
Clotiazepam	5-6	4,6-10	No	Muy rápida	Ansiolítico	5-60	Oxidación
Loprazolam	7-8	4-15	Si	Rápida	Hipnótico/sedante	1-2	Conjugación
Lometazepam	10	10-11	Si	Muy rápida	Hipnótico/sedante	0,5-2	Conjugación
Lorazepam	12	10-20	No	Lenta	Ansiolítico	1,5-10	Conjugación
Alprazolam	11-13	12-15	No	Muy rápida	Ansiolítico	0,5-4	Oxidación
Temazepam	8-20	8-22	No	Rápida	Hipnótico/sedante	10-20	Conjugación
BZD Vida Media Larga							
Pinazepam	15-17	33-66	Si	Muy rápida	Ansiolítico	5-20	Oxidación
Bromazepam	8-19	8-32	Si	Muy rápida	Ansiolítico	4,5-3,6	Oxidación
Clobazam	20	10-50	Si	Lenta	Ansiolítico	20-80	Oxidación
Clordiazepóxido	7-28	24-48	Si	Lenta	Ansiolítico	15-100	Oxidación
Diazepam	15-60	30-100	Si	Muy rápida	Ansiolítico	6-40	Oxidación
Quazepam	25-41	39	Si	Muy rápida	Hipnótico/sedante	15?	Oxidación
Clorazepato	40-60	30-100	Si	Rápida	Ansiolítico	30-60	Oxidación
Medazepam	26-53	36-96	Si	Muy rápida	Ansiolítico	10-30	Oxidación
Ketazolam	50-100	50-100	Si	Lenta	Ansiolítico	15-60	Oxidación
Flurazepam	51-100	47-100	Si	Muy rápida	Hipnótico/sedante	15-30	Oxidación
Fármacos Z							
Zolpidem	2-5	2,4-3,2	No	Lenta	Hipnótico/sedante	5-10	Oxidación
Zopiclona	3-6,5	3,5-6	Si	Rápida	Hipnótico/sedante	7,5	Oxidación

1.4. MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS BZD.

Las BZD realizan su acción en el sistema nervioso central (SNC), ejerciendo su efecto a nivel del receptor del neurotransmisor endógeno ácido γ -aminobutírico (GABA), el cual presenta propiedades depresoras del SNC (28).

El GABA es el principal neurotransmisor del SNC, siendo reconocido por tres tipos de receptores: GABA_A, GABA_B y GABA_C. Los receptores GABA_A y GABA_C son receptores ionotrópicos que se caracterizan por estar constituidos por unidades pentaméricas que conforman un canal central iónico selectivo a iones de Cl⁻, con función sináptica localizado en la membrana postsináptica (29,30). Por otro lado, el receptor GABA_B es un receptor metabotrópico, es un receptor transmembrana de siete dominios acoplados a proteínas G y actúan de segundos mensajeros regulando la activación de canales de K⁺ y Ca²⁺ (30).

La secreción del GABA es producida por las células denominadas GABAérgicas, que se distribuyen por todo el SNC como en el cerebelo, medula espinal, corteza cerebral y en los ganglios basales (28).

El receptor GABA_A (figura 6) es modulado alostericamente por diferentes fármacos como los barbitúricos, el alcohol y las BZD. El receptor presenta una estructura heteromérica de naturaleza proteica formada a partir de la unión de cinco subunidades que constituyen el receptor. Existen siete clases diferentes subunidades para conformar el receptor con diferentes variedades que van desde α_{1-6} , β_{1-3} , γ_{1-3} , θ , δ , hasta ρ_{1-3} , sin embargo no todas las combinaciones responden a GABA (31). La sensibilidad y actividad del receptor depende de las subunidades que lo forman, pues los sitios de reconocimientos de fármacos van ligados a la subunidad correspondiente, como consecuencia de la diversidad de subunidades y sus diferentes combinaciones existe un amplio número de combinaciones, sin embargo, las composiciones más habituales de este receptor son dos subunidades α , dos β y una γ (31).

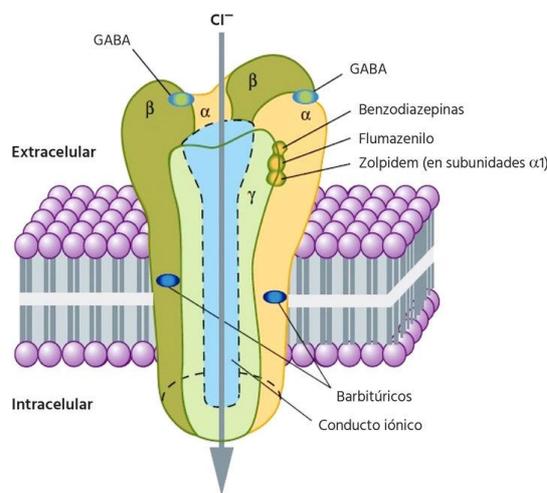


Figura 6. Representación del receptor GABA_A. Sitios de unión de diferentes ligandos al receptor GABA_A (32).

El sitio de unión específico de BZD se encuentra en el receptor GABA_A, concretamente entre las subunidades α y la subunidad γ , es lo que se conoce como sitio de unión benzodiazepínico, constituido por el aminoácido histidina en la posición 101 de la subunidad α_1 , haciendo que la sustitución de este aminoácido por otro evite el efecto farmacológico de las BZD (30,33). Hay otros fármacos que se unen a este sitio benzodiazepínico sin ser considerados BZD, como el zolpidem y la zopiclona, teniendo el mismo mecanismo de activación del receptor GABA_A (33).

La unión de las BZD a su sitio específico entre las subunidades α y la subunidad γ produce un aumento en la frecuencia de apertura del canal de cloro superior al que se produce cuando únicamente se encuentra el GABA, esto se traduce en una mayor entrada de iones cloro a las neuronas produciendo una hiperpolarización, volviendo a la neurona menos excitable y desencadenando un estado de inhibición neuronal (28). La manera de unión de las BZD al receptor GABA_A produce una modulación alostérica positiva modificando la disposición tridimensional del receptor lo que conlleva a una mayor apertura del canal de Cl⁻ por la acción del GABA (28).

La activación de los receptores GABA_A a nivel central juegan un papel fundamental en la regulación de ciertos desordenes de las funciones cerebrales, como los trastornos del sueño, la ansiedad, las crisis de pánico y alteraciones cognitivas (29).

La acción farmacológica que desempeñan las BZD con su unión al receptor está ligada a la subunidad α que contenga el receptor. De esta manera, las acciones anticonvulsivas, hipnóticas y sedantes de las BZD están directamente relacionadas con la subunidad α_1 , que además es la más abundante en el sistema nervioso central, se expresa principalmente en las

cortezas del cerebro y cerebelo. Mientras que las acciones ansiolíticas de las BZD están ligadas a la presencia de la subunidad α_2 , expresada predominantemente en la amígdala del lóbulo temporal, el hipocampo y el cuerpo estriado (34). Por otro lado, su efecto relajante muscular está relacionado con la presencia de la subunidad α_3 conocido también como receptor periférico. La localización de α_1 , α_2 y α_3 son principalmente sinápticos mientras que α_5 es extrasináptica, teniendo también efecto relajante muscular. En cuanto a las subunidades α_4 y α_6 no tienen afinidad por las BZD (28,29,31). Generalmente, las BZD empleadas en la clínica se unen indistintamente a las subunidades α_1 , α_2 , α_3 y α_5 sin presentar una alta especificidad selectiva, sin embargo, el zolpidem es el único fármaco que presenta selectividad específica a las diferentes subunidades, siendo muy alta para α_1 , media para α_2 y α_3 y nula para α_5 (35).

1.5. ACCIONES FARMACOLÓGICAS.

Las BZD se caracterizan por presentar el cuádruple efecto terapéutico, son ansiolíticas, hipnóticas-sedantes, anticonvulsivantes y miorrelajantes. Por lo general, no todas las acciones se presentan por igual en todas las BZD ni simultáneamente, la manifestación de una o varias acciones depende en parte de la estructura química del fármaco. Aunque es frecuente que en una misma BZD se manifiesten varias acciones, pero a dosis terapéuticas predominará una de ellas.

1.5.1. Acción ansiolítica.

Las BZD administradas a dosis terapéuticas en personas sanas, no afectan a la realización de los ejercicios físicos y mentales, sin embargo, a dosis superiores y según el ambiente y el tipo de fármaco empleado, estas pueden producir efectos como letargia, sueño, ataxia y debilidad muscular (4). Las BZD son bastante útiles en los estados de ansiedad generalizada, pero por el contrario no son tan eficaces para el tratamiento de los trastornos de pánico, y en cuanto a los trastornos fóbicos y la ansiedad de tipo no neurótico (depresión y esquizofrenia), las BZD son totalmente ineficaces. No obstante, en lo que respecta al tratamiento de los trastornos de pánico y ansiedad asociada a las formas depresivas, se han obtenido resultados satisfactorios tras el empleo de alprazolam (36).

1.5.2. Acción miorrelajante.

La acción miorrelajante de las BZD se produce en el SNC a varios niveles (cerebelo, ganglios basales, tronco del encéfalo y medula espinal), y no sobre la placa motriz ni sobre el músculo. Estos fármacos producen relajación en la musculatura esquelética en estados hipertónicos, discinéticos, distónicos y espásticos. En la práctica clínica, el empleo de BZD con

finas miorrelajantes se produce a dosis que producen sedación por lo que se ve limitado el empleo de estas (36).

1.5.3. Acción anticonvulsivante y antiepiléptica.

Las BZD se utilizan como agentes anticonvulsivantes tanto para convulsiones provocadas por sustancias tóxicas, como pueden ser las convulsiones producidas por el consumo de fármacos proconvulsivantes o por ingesta de toxinas bacterianas, como para las convulsiones asociadas a los estados febriles o síndrome de abstinencia a alcohol y/o barbitúricos. Sin embargo, para ejercer la acción anticonvulsivante se requieren altas concentraciones de BZD a nivel cerebral, presentando una eficacia similar a la de los barbitúricos pero siendo estas más seguras ya que presentan un índice terapéutico mejor (36).

1.5.4. Acción hipnótica.

Cuando se busca un tratamiento eficaz para el insomnio, se busca que presente un inicio de acción rápido, que se mantenga la acción en el tiempo y que no presente efecto residual al despertar la mañana siguiente (20). Por tanto, las BZD son elegidas como hipnóticos por sus propiedades sedativas y porque modifican la arquitectura del sueño, disminuyendo la latencia y el número de despertares nocturnos, causando una sensación de sueño profundo y reparador (37).

Diferentes guías clínicas recomiendan la elección de BZD para el tratamiento de insomnio cuando sea imprescindible, a la dosis mínima eficaz y por el periodo de tiempo más corto posible, no siendo aconsejable superar las cuatro semanas de duración, teniendo en cuenta el periodo de reducción gradual de la BZD (38).

Se recomienda la elección de BZD de acción corta para el inicio de la terapia del insomnio, para evitar los fenómenos de tolerancia y dependencia por el uso crónico de estos fármacos. Por ello, se empezaron a utilizar una nueva clase de fármacos hipnóticos, análogos a las BZD que parecen presentar menos dependencia que estas, los fármacos "Z" (20,37).

1.6. FÁRMACOS HIPNÓTICOS "Z".

Con el objetivo de buscar nuevos fármacos similares a las BZD pero con menos efectos adversos que estas, surgieron a finales de los años 80 y principios de los 90 una nueva generación de fármacos denominados compuestos "Z" (39,40), estos compuestos son análogos de las BZD empleados para el tratamiento del insomnio: zolpidem (figura 7), zopiclona (figura 8), eszopiclona (enantiómero activo de la zopiclona) y zaleplon, los dos últimos no comercializados en España (41).

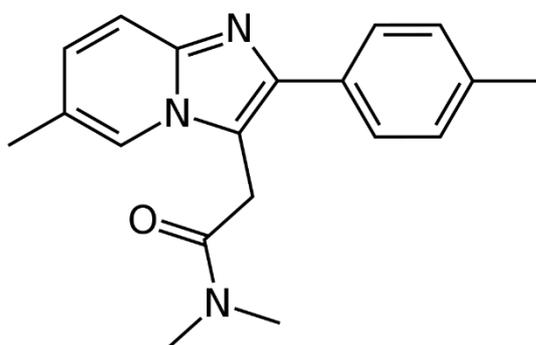


Figura 7. Estructura química del zolpidem (14).

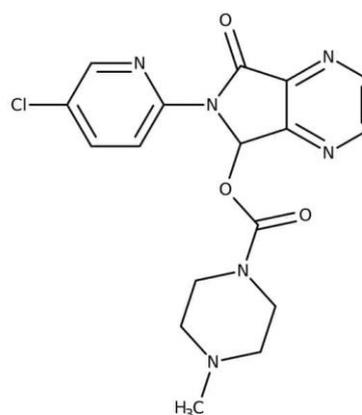


Figura 8. Estructura química de la zopiclona (14).

De este modo, aparecieron en la clínica una nueva generación de hipnóticos prometedores para el tratamiento del insomnio, con escaso índice de dependencia y menos efectos adversos que sus antecesores las BZD (39,40,42). No obstante existen diversos estudios que demuestran que no existe suficiente evidencia para asegurar su seguridad (43,44).

Los efectos sedativos encontrados con los fármacos Z se deben principalmente a su alta afinidad por la subunidad α_1 del receptor GABA_A y escasa afinidad por las subunidades α_2 , α_3 , y α_5 (41).

Estos compuestos se caracterizan por presentar una rápida absorción vía oral y una semivida de eliminación corta (tabla 2), lo que contribuye a reducir los efectos residuales. Sin embargo, a pesar de ser mejor tolerados que las BZD no están exentos de reacciones adversas como cefalea, vértigos, temblor, ataxia, mareos y trastornos de la percepción (40,41).

Tabla 3. Características farmacocinéticas de los compuestos Z. Adaptado de: (33).

Principio activo	Dosis (mg/día)	Vida media (horas)	Inicio de acción
Zolpidem	5 - 10	2,5 – 2,6	Rápido
Zopiclona	3,75 – 7,5	3,5 – 6	Rápido
Zaleplon	5 - 20	1	Rápido
Eszopiclona	1 - 3	6	Rápido

1.7. REACCIONES ADVERSAS.

Las BZD, pese a ser consideradas fármacos que presentan un amplio perfil de seguridad desde el punto de vista terapéutico, no están exentas de reacciones adversas, y es importante conocerlas debido a la extensión de su prescripción en la práctica clínica.

El riesgo asociado al uso agudo de las BZD es bajo con respecto al uso a largo plazo, pudiéndose establecer una asociación temporal en cuanto al uso y la ecuación riesgo/beneficio. A menor duración de uso, mayor será la eficacia y la seguridad, mientras que a una duración mayor, aumentara el riesgo y disminuirá la eficacia del fármaco (4).

Las reacciones más frecuentes son principalmente como consecuencia al desajuste de la dosis en relación con el efecto buscado y son desencadenados por la acción depresora de las BZD sobre el SNC. Los principales efectos adversos que aparecen sedación, somnolencia, ataxia, disartria, alteraciones de la memoria (principalmente amnesia anterógrada), incoordinación motora e incapacidad de responder verbalmente o de coordinar movimientos finos, alterando la capacidad para conducir vehículos (4,36,45).

Además, se asocia el consumo de BZD con el riesgo de caídas en pacientes mayores de 65 años, siendo numerosos los estudios al respecto. Dado que las BZD producen un deterioro de la coordinación motora y un retraso en el tiempo de reacción, también se asocia este efecto adverso con la acción de las BZD como relajante muscular (4,46,47).

Los efectos descritos varían entre individuos y dependen principalmente de la dosis pautada, aunque también influyen las características farmacocinéticas de la BZD prescrita y la duración del tratamiento (45).

Con la administración intravenosa (IV) las BZD pueden desencadenar efectos adversos como hipotensión y depresión respiratoria, pudiendo llevar a coma y muerte, sin embargo, su capacidad letal es muy pequeña, y el peligro se ve aumentado si se asocian con otros depresores del SNC como el alcohol, fármacos anestésicos u opiáceos (36).

1.8. BZD EN EL PACIENTE DE EDAD AVANZADA.

Las personas de edad avanzada presentan unas características especiales a tener en cuenta a la hora de prescribir medicamentos. Estas condiciones vienen determinadas por las diferentes modificaciones que sufre su cuerpo a consecuencia del envejecimiento, sufriendo cambios en el comportamiento frente a los fármacos, además normalmente son pacientes que presentan múltiples patologías y suelen ser pacientes polimedicados (48).

Las BZD son fármacos que se suelen prescribir a los ancianos para tratar la ansiedad y/o el insomnio, por tanto, es importante tener en cuenta los cambios a nivel farmacocinética y farmacodinámica que se pueden dar en las BZD en este tipo de pacientes. Estos fármacos presentan un estrecho índice terapéutico entre su dosis ansiolítica e hipnótica, por eso es importante tener en cuenta a la hora de realizar una prescripción, especialmente en las personas mayores, con el fin de evitar la sedación en el anciano durante el día y la disminución de su actividad (48,49).

Los procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación de las BZD se van a ver comprometidos en el anciano como consecuencia de la pérdida de la capacidad funcional de los órganos implicados en estos procesos (50). En las personas mayores, se produce un aumento del pH gástrico y una disminución del vaciamiento gástrico como consecuencia de una rigidez y alteración del peristaltismo, además se disminuye la superficie de absorción y la motilidad intestinal, provocando una disminución de la absorción de fármacos. En lo que respecta a la distribución de los fármacos en el organismo, las personas de edad avanzada suelen presentar un aumento de la grasa corporal, entre un 20% y un 40%, y una disminución de la masa magra, entre un 10% y un 15%, que aumentaría el volumen de distribución y el tiempo de vida media de los fármacos lipófilos en el organismo, mientras que, la cantidad de agua total y las concentraciones de albumina se ven disminuidas, produciendo un aumento de las concentraciones plasmáticas de fármacos solubles en agua y un incremento de las fracciones libres de los fármacos que normalmente se unen a proteínas (48,51).

Con el envejecimiento, se produce una disminución de la capacidad hepática, disminuyendo la masa y el flujo sanguíneo hepático, produciendo un metabolismo menos efectivo para fármacos que se metabolizan por reacciones de fase I o que sufren de

metabolismo de primer paso (48,51,52). En cuanto a la excreción de fármacos vía renal, esta se ve alterada por la pérdida de flujo sanguíneo renal, y una disminución en la tasa de filtración glomerular (53).

Es importante tener en cuenta a la hora de prescribir BZD en el anciano estos cambios para evitar reacciones adversas no deseadas como sedación excesiva, ataxia, pérdida de atención, confusión, caídas y fracturas, entre otros efectos (49). Por ello, se recomienda iniciar el tratamiento con dosis bajas, la mitad de la dosis de un adulto medio, utilizar principalmente BZD de acción corta-intermedia, con el fin de evitar que se acumulen en el organismo, con semividas de 4-6 horas para el tratamiento hipnótico y de 10-12 horas para los ansiolíticos, con el fin de evitar o minimizar los efectos de somnolencia y sedación (23). Además, es importante valorar la posible reducción de dosis o el uso intermitente de la BZD, y tener en cuenta las comorbilidades del paciente, con el fin de evitar las caídas y fracturas de cadera tan asociadas a estos fármacos y su uso en pacientes de edad avanzada (54).

1.9. ABUSO Y DEPENDENCIA DE BZD.

Las BZD a pesar de ser considerados fármacos seguros, no están exentas de presentar fenómenos como el abuso y la dependencia, sin embargo hay que valorar sus propiedades ansiolíticas frente al potencial de abuso que suele ser normalmente bajo (55).

En relación al abuso, podemos distinguir dos patrones diferentes: el abuso involuntario, es el que experimentan los pacientes que reciben una prescripción de BZD para tratar la ansiedad o insomnio y acaban tomándolas en dosis más elevadas de las prescritas o por un tiempo mayor del recetado, y el abuso deliberado, llevado a cabo por consumidores de otras drogas para aumentar los efectos euforizantes o paliar los síntomas de abstinencia a las sustancias de abuso que consumen (56,57).

En lo que respecta a la dependencia, se puede distinguir entre dependencia farmacológica o física y fenómenos de adicción. La primera se corresponde con un proceso fisiológico natural del cuerpo desarrollado como consecuencia del uso continuo de fármacos que actúan a nivel del SNC, manifestándose por una aparición de tolerancia a los efectos y manifestación de cambios de comportamiento tras la suspensión del tratamiento, mientras que la adicción se corresponde con un patrón de búsqueda de droga y de consumo de cantidades crecientes de la misma. El 15% de los pacientes tratados con BZD desarrollan dependencia (55).

Podemos distinguir cuatro patrones de abuso a BZD (58): individuos que presentan una prescripción de BZD para el tratamiento de ansiedad o insomnio y que tras un tiempo de uso son incapaces de suspenderlo; pacientes que toman más dosis de la realmente prescrita por el facultativo; personas que consumen otras drogas o alcohol y usan las BZD para evitar los síntomas de abstinencia u otros efectos adversos producidos por el consumo de otras sustancias adictivas; y pacientes que consumen BZD como búsqueda de una intoxicación o efectos directos de su consumo.

Con el fin de evitar que un paciente desarrolle dependencia a BZD existen ciertas recomendaciones de uso para la elección de la BZD según la indicación precisa y el paciente concreto, medidas preventivas como el uso de la dosis menor eficaz, el control del tiempo prescrito y estar alerta ante la aparición de signos o síntomas que respondan a un patrón de dependencia farmacológica. No hay evidencia demostrada entre la vida media de la BZD y la aparición de dependencia, pero si se ha encontrado relación entre la vida media corta y los síntomas intensos de abstinencia. También existe una relación directamente proporcional entre la duración y la aparición de abstinencia, a mayor duración del tratamiento mayor probabilidad de desarrollar síndrome de abstinencia (58).

En la actualidad, existen herramientas que permiten evaluar la dependencia, como la escala de Tyrer (58,59), que permite cuantificar la gravedad de la dependencia. También se puede valorar la aparición de síntomas de abstinencia con el BWSQ (benzodiazepine withdrawal symptom questionnaire) (60).

Es importante distinguir entre síndrome de abstinencia y descompensación psicopatológica. Ante la retirada de BZD es frecuente la aparición del fenómeno de rebote, que consistiría en la reaparición de los síntomas por los que se inició el tratamiento, estos suelen aparecer de manera más acentuada que al principio y no es frecuente en todos los pacientes. Los síntomas de retirada se suelen presentar en los primeros días, mientras que los síntomas asociados al trastorno mental suelen reaparecer después de una semana de la retirada del fármaco (58).

Para llevar a cabo una supresión del tratamiento con BZD satisfactoriamente existen diversas estrategias, la más común consiste en una reducción gradual de la dosis inicial en un cuarto al comienzo de cada semana, la duración como mínimo es de 4 semanas, aunque esta dependerá de las características del paciente, recomendándose hasta las 16 semanas. Si durante el proceso de retirada se observan síntomas que corresponden al patrón de retirada se vuelve a la dosis anterior y se prolonga el proceso de retirada. Cuando se trata de tratamientos con BZD de vida media corta, la retirada es más complicada ya que suelen

aparecer síntomas de abstinencia con mayor facilidad, por ello ante este tipo de prescripciones, la estrategia a llevar a cabo implica la sustitución por una BZD de vida media prolongada e iniciar la reducción gradual de la dosis, en estos casos la BZD más efectiva suele ser el clonazepam (58,61).

1.10. DE(S)PRESCRIPCIÓN DE BZD.

En castellano este término presenta dos variantes, desprescripción y deprescripción, ambos son aceptados pero sin embargo es el segundo por el que han optado los descriptores en ciencias de la salud, ya sea por evitar secuencias de sonido similares, por su similitud con el original o por estar presente en un mayor número de publicaciones (62,63).

Otro motivo por el cual genera controversia es su definición, son varios los autores los que han tratado de dar una definición a este término sin ponerse de acuerdo. La deprescripción es definida por Azparren, como “la retirada gradual de medicamentos hasta suprimir en su totalidad el tratamiento en pacientes cuyo riesgo supera el beneficio”. Otros autores incluyen en su definición el tipo de medicamento retirado o el objetivo esperado. Sin embargo, un estudio sobre una revisión sistemática para esta definición propuso la definición más acertada: “proceso de retirada de una medicación inadecuada, supervisado por un profesional sanitario con el objetivo de manejar la polifarmacia y mejorar resultados”(63).

Todos los estudios realizados con el objetivo de la deprescripción de BZD concuerdan en la importancia de la educación sanitaria al paciente, siendo importante concienciar al consumidor de la ineficacia de estos tratamientos a largo plazo y el riesgo que conlleva su consumo continuado, la necesidad de un plan gradual para llevar a cabo su retirada y los beneficios esperados de la misma (38,64).

El proceso de deprescripción de BZD debe ser individualizado para cada paciente y caso concreto, es importante tener en cuenta varios factores antes de iniciar el proceso de retirada (65):

- Cuadro clínico y ámbito de actuación: la mayoría de pacientes pueden iniciar la retirada desde atención primaria, salvo los pacientes con trastornos psiquiátricos que habrá que hacer la correspondiente derivación.
- BZD consumida, dosis, potencia y tiempo de vida media.
- El tiempo de consumo.

- La presencia de duplicidades de diferentes BZD.
- Signos de dependencia. Se puede medir la dependencia mediante la evaluación a partir de los criterios DSM-V (Diagnostic and Statistica Manual of Mental Disorders), estos tratan de diagnosticar enfermedades mentales a través de la descripción de síntomas y otros criterios que permitan distinguirlas (58) o mediante el test de dependencia de Tyrer (59).

En lo que respecta a las estrategias llevadas a cabo para la deprescripción de BZD es importante destacar que es fundamental las medidas no farmacológicas (higiene del sueño, terapias conductuales, técnicas de relajación...) antes, durante y después del proceso (65). Entre las estrategias empleadas podemos encontrar estrategias de intervención mínima, estas se suelen caracterizar por el envío de una carta al paciente donde se le informa de los riesgos de su consumo a largo plazo y los beneficios que le esperan tras la correcta retirada, para la cual se le suele citar para darle las pautas de reducción gradual de dosis hasta su completa retirada, este tipo de estrategias se han llevado a cabo en diferentes países con una alta tasa del 26% de deshabitación a largo plazo (63,66). Por otro lado, existen estrategias con una intervención más estructurada, esta se suele emplear en pacientes que suelen tomar dosis de BZD muy altas o que presentan una gran dependencia, estas requieren de un régimen de visitas a consulta y una reducción de dosis individualizada (63,67).

Antes de cualquier tipo de estrategia para retirar las BZD es necesario realizar una sustitución del fármaco consumido por diazepam, ya que este presenta una vida media más larga y menor dependencia que otras BZD con una vida media corta o intermedia como el lorazepam, bromazepam o el alprazolam. Además, se emplea este fármaco porque existen distintas presentaciones con diferente dosis, lo que permite una reducción gradual de dosis. Se realiza una reducción progresiva, iniciando principalmente por la dosis nocturna, y pasadas 1-2 semanas se van sustituyendo por las demás dosis, como se puede observar en el ejemplo ilustrado en la tabla 4 (65).

Tabla 4. Ejemplo de sustitución de lorazepam por diazepam. Modificado de: (58).

	Mañana (dosis en mg)	Tarde (dosis en mg)	Noche (dosis en mg)	Dosis total equivalente con diazepam
Dosis inicial	Lorazepam 1mg	Lorazepam 1mg	Lorazepam 1mg	Diazepam 30mg
FASE DE SUSTITUCIÓN				
Fase 1 (1 semana)	Lorazepam 1mg	Lorazepam 1mg	Lorazepam 0,5mg Diazepam 5mg	Diazepam 30mg
Fase 2 (1 semana)	Lorazepam 0,5mg Diazepam 5mg	Lorazepam 1mg	Lorazepam 0,5mg Diazepam 5mg	Diazepam 30mg
Fase 3 (1 semana)	Lorazepam 0,5mg Diazepam 5mg	Lorazepam 0,5mg Diazepam 5mg	Lorazepam 0,5mg Diazepam 5mg	Diazepam 30mg
Fase 4 (1 semana)	Lorazepam 0,5mg Diazepam 5mg	Lorazepam 0,5mg Diazepam 5mg	Retirar lorazepam Diazepam 10mg	Diazepam 30mg
Fase 5 (1 semana)	Retirar lorazepam Diazepam 10mg	Lorazepam 0,5mg Diazepam 5mg	Diazepam 10mg	Diazepam 30mg
Fase 6 (1 semana)	Diazepam 10mg	Retirar lorazepam Diazepam 10mg	Diazepam 10mg	Diazepam 30mg

En la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia (CARM), concretamente en el municipio de Molina de Segura, se desarrolló en 2015 una estrategia de desprescripción de BZD con el objetivo principal de mejorar el uso de estos fármacos en el municipio, debido a que un estudio previo realizado en 2012 (68) confirmó que el 80% del consumo de estos fármacos era inadecuado, con una duración excesiva de los tratamientos y un uso erróneo en ancianos. En este estudio se creó un grupo de trabajo multidisciplinar que integraba médicos, psicólogos, farmacéuticos, miembros de diferentes asociaciones y ciudadanos. Se priorizaron las acciones sobre las mujeres y los pacientes de edad avanzada, mediante dos fases: una primera de información a la ciudadanía al respecto de la problemática del consumo de BZD, y una segunda fase o fase de intervención, donde se desarrolló una estrategia de salud comunitaria, fomentando la desmedicalización para afrontar asuntos cotidianos de la vida, haciendo uso de los activos en salud del municipio (69).

En base al incremento de consumo global de las BZD, y al riesgo derivado de su consumo, se hace necesario el estudio en profundidad de este tipo de compuestos, así como del perfil del consumidor, para poder adoptar medidas en la práctica clínica. Aunque se han

realizado estudios en otras comunidades sobre el uso de BZD, no se han encontrado estudios en la CARM que manifiesten el consumo real de este tipo de medicamentos, hay estudios descriptivos sobre el consumo y otros que plantean el problema del consumo de estos fármacos, como es el caso del que plantea las estrategias de deprescripción de BZD. Por todo ello, decidimos realizar un estudio con el fin de evaluar la evolución del consumo de los fármacos del grupo terapéutico N05BA y cuantificar el consumo de los mismos.

II – OBJETIVOS

II - OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GENERAL.

Estudiar la evolución del consumo de medicamentos del grupo terapéutico N05BA (derivados de la BZD), poniendo especial interés en el consumo del lorazepam, en la CARM y en el municipio de Mula, en el periodo comprendido entre 2012-2018.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Estudiar el consumo de las principales BZD dispensadas en la CARM y en el municipio de Mula durante 2012 - 2018.
- Describir el consumo en Dosis Diarias Definidas por Habitante Día por 1000 habitantes (DHD), en la CARM y en el municipio de Mula, por principio activo (PA) de las principales BZD y separando por sexo.
- Analizar el consumo en DHD, en la CARM y en el municipio de Mula, del lorazepam, estratificando por género y edad, durante el periodo 2012-2018.

III – MATERIALES Y MÉTODOS

III - MATERIALES Y METODOS

3.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN.

Se realizó un estudio de investigación de tipo descriptivo transversal, donde se analizó el consumo de fármacos ansiolíticos del grupo terapéutico N05BA (derivados de la BZD), en la CARM y en el municipio de Mula, en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2018, a partir de los datos de dispensación recogidos por el servicio de Gestión Farmacéutica de Murcia. Se seleccionaron los fármacos pertenecientes al subgrupo terapéutico según la clasificación Anatomical Therapeutic Chemical Classification (ATC) (70) de la Organización Mundial de la Salud (OMS): grupo N05BA (derivados de la BZD)), se efectuó un análisis global de los datos obtenidos, para realizar dos análisis en paralelo, uno para los datos recabados para el consumo de estos fármacos en la CARM y otro para los datos correspondientes al municipio de Mula.

3.2. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.

Marco de estudio: periodo de obtención de datos comprendido entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2018 para ambas zonas de estudio.

Población objeto de estudio: la población objeto de esta investigación es toda aquella en las que conste alguna dispensación en las bases de datos del Servicio Murciano de Salud (SMS) de fármacos correspondientes al grupo terapéutico N05BA, entre 2012 y 2018 tanto en la zona de salud de Mula como en la totalidad de la RM.

Variables de estudio: Se analizarán las siguientes variables, a partir de los datos facilitados por el SMS:

- DHD por año para la CARM y para el municipio de Mula: Dosis Diaria Definida (DDD) por 1000 habitantes y día.
- Código Nacional (CN): se trata de un número único de seis dígitos establecido por la AEMPS para designar un producto.
- Sexo biológico: hombres o mujeres.
- Nº de envases, fármacos dispensados, siendo equivalente el número de recetas al nº de envases de los fármacos del grupo N05BA, ya que para este grupo de fármacos, cada receta solo puede incluir un envase.

- Edad del paciente según la receta, estableciendo grupos de edad estratificados en cinco categorías: (9-25 años, 26-40 años, 41-55 años, 55-74 años y mayores de 75 años).

3.3. FUENTES DE OBTENCIÓN DE DATOS.

3.3.1. Fuentes de obtención de datos de consumo.

Los datos de consumo de medicamentos correspondientes al grupo terapéutico N05BA se solicitaron al servicio de Gestión Farmacéutica, que depende de la Dirección General de Asistencia Sanitaria (DGAS) (71) del SMS (72).

La información fue extraída a través del sistema corporativo de análisis de negocio (AdN), una base de datos que recoge las recetas de cada presentación dispensada con cargo al Sistema Nacional de Salud (SNS). Esta base de datos se genera a partir de las recetas oficiales del médico prescriptor y de la facturación de cada receta por las oficinas de farmacia, para obtener los datos se aplicaron los filtros acordados previa reunión con el servicio de gestión farmacéutica:

- Filtro temporal: el intervalo comprendido entre los años 2012 y 2018
- Filtro geográfico: zona básica de salud de Mula y la totalidad del SMS
- Principios activos ATC: N05BA12 (Alprazolam), N05BA08 (Bromazepam), N05BA06 (Lorazepam), N05BA05 (Clorazepato dipotásico), N05BA01 (Diazepam).

Se obtuvieron datos de consumos anuales, presentados en tablas de datos Excel, en número de envases de cada principio activo y presentación de BZD, desagregados por sexo y edad de los usuarios de Mula y de la totalidad del SMS. Por otro lado, también fueron facilitados los datos de consumo anual en DDD y DHD por cada principio activo y presentación de BZD en Mula y la totalidad del SMS.

Los datos facilitados se corresponden con medicación dispensada en las oficinas de farmacia de la Región de Murcia y facturadas con cargo al SMS, quedando fuera las recetas privadas, recetas correspondientes a las mutualidades de MUFACE, MUGEJU e ISFAS y recetas con cargo a cualquier otra mutualidad.

La extracción de datos del registro informatizado de la DGAS no incluyó variables que pudieran identificar a los pacientes, por lo que el estudio respeta la confidencialidad de los datos.

3.3.2. Fuentes de obtención de datos de población.

Las cifras de población para el estudio se obtuvieron a través del Instituto Nacional de Estadística (INE) (www.ine.es), del padrón municipal donde se recogen las cifras oficiales de población a 1 de Enero de cada año. Este registro únicamente recoge datos poblacionales hasta 101 años de edad. Los datos de población se han consultado tanto para el municipio de Mula como para la totalidad de la población en la RM en cada año del estudio.

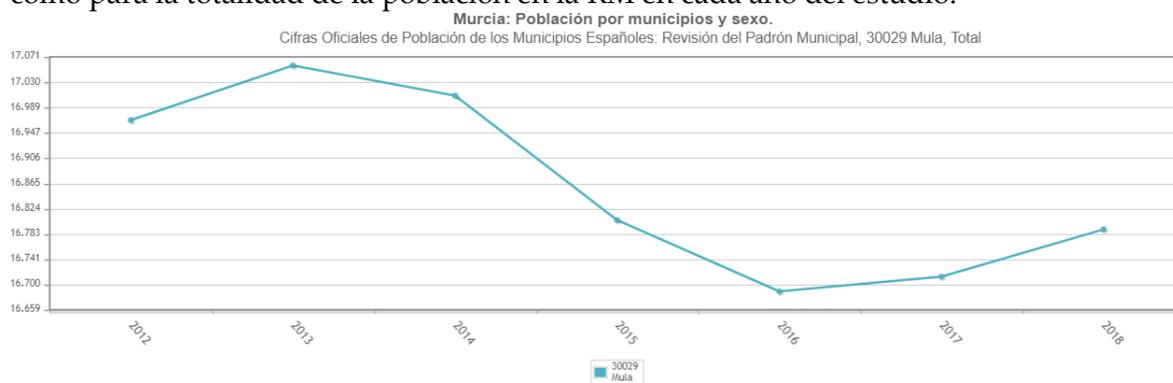


Figura 9. Gráfico cifras poblacionales en Mula. Periodo 2012-2018 (Fuente: INE)

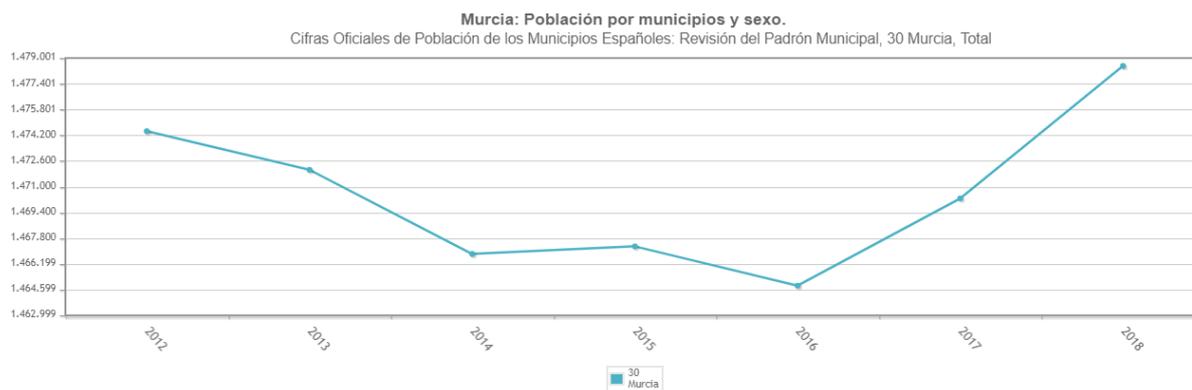


Figura 10. Gráfico cifras poblacionales en la CARM. Periodo 2012-2018. (Fuente: INE)

3.3.3. Fuentes de obtención de datos DDD.

Para la obtención de los valores de las DDD de cada principio activo perteneciente al grupo N05BA se ha consultado la base de datos recogida por el *Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* (WHO) de Oslo (www.whocc.no). En su base de datos se emplea la clasificación ATC junto con las DDD para establecer un sistema denominado ATC/DDD. Podemos obtener las DDD según la forma de administración para cada principio activo del subgrupo de estudio.

3.4. UNIDADES TÉCNICAS DE MEDIDA.

El análisis del incremento entre años de estudio, para analizar el aumento o disminución de consumo entre los diferentes grupos se realizó empleando la fórmula del incremento porcentual:

$$\text{Incremento porcentual } (\Delta\%) = \frac{\text{periodo 2} - \text{periodo 1}}{\text{periodo 1}} \times 100$$

Para analizar el consumo de fármacos se emplearon la DDD y la DHD:

- Dosis Diaria Definida (DDD):

La DDD, se define como “la dosis media diaria habitual de un medicamento cuando se utiliza para su indicación principal en adultos y para una vía de administración determinada” (73).

La DDD permite hacer estudios comparativos de consumo tanto en distintas áreas geográficas como dentro de una misma zona, en distintos periodos de tiempo. Sin embargo, presenta ciertas limitaciones (73). La DDD no representa las indicaciones para las que se utilizan los medicamentos, esto se ve limitado porque un mismo fármaco puede tener dosis diferentes para distintas indicaciones. Por otro lado, la DDD no equivale a la dosis diaria prescrita y, no todos los fármacos prescritos o dispensados se consumen.

- DDD consumidas por 1.000 habitantes y día (DHD):

Una forma de expresar el consumo es como DDD por 1.000 habitantes. De esta manera, obtenemos una idea aproximada del volumen de población tratada diariamente con una dosis habitual de un fármaco.

El nº de DDD/1000 habitantes y día será igual al número de unidades vendidas (UV) por el nº de formas farmacéuticas por envase (FF/E) por la cantidad de principio activo de cada forma farmacéutica (C/FF), multiplicado por 1000 habitantes y partido por la DDD del principio activo considerado por el nº de habitantes de la zona geográfica estudiada por 365 días:

$$DHD = \frac{UV \times \frac{F}{E} \times \frac{C}{FF} \times 1000 \text{ habitantes}}{DDD \times N^{\circ} \text{ habitantes} \times 365 \text{ días}}$$

Esta unidad de medida presenta ciertas ventajas con respecto a la cuantificación del consumo de medicamentos en UV o en coste económico, pues permite hacer comparaciones dentro de un mismo país en un periodo, o comparaciones a nivel internacional, sin que los resultados sean afectados por los cambios en las presentaciones de medicamentos o en el precio de los mismos.

Tabla 5. Dosis Diarias Definidas por vías de administración. Sistema ATC/DDD (70). [O]: vía oral; [P]: vía parenteral; [R]: vía rectal; [SL]: vía sublingual.

GRUPO ATC	Nombre	DDD	U	Vía
N05BA01	diazepam	10	mg	O
		10	mg	P
		10	mg	R
N05BA02	clordiazepóxido	30	mg	O
		50	mg	P
N05BA03	medazepam	20	mg	O
N05BA04	oxazepam	50	mg	O
N05BA05	clorazepato dipotásico	20	mg	O
		2.5	mg	O
		2.5	mg	P
N05BA06	lorazepam	2.5	mg	P
		2.5	mg	SL
N05BA07	adinazolam			
N05BA08	bromazepam	10	mg	O
N05BA09	clobazam	20	mg	O
N05BA10	ketazolam			
N05BA11	prazepam	30	mg	O
N05BA12	alprazolam	1	mg	O
N05BA13	halazepam	0.1	g	O
N05BA14	pinazepam			
N05BA15	camazepam	30	mg	O

N05BA16	nordazepam	15	mg	O
N05BA17	fludiazepam	0.75	mg	O
N05BA18	loflazepato de etilo	2	mg	O
N05BA19	etizolam			
N05BA21	clotiazepam			
N05BA22	cloxazolam			
N05BA23	tofisopam			
N05BA24	bentazepam	75	mg	O
N05BA56	lorazepam, combinaciones			

3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

3.5.1. Estadística descriptiva.

Los datos facilitados por la DGAS fueron tratados con el programa Microsoft Excel ® versión 2013, para la realización del análisis descriptivo de las distintas variables objeto de estudio, utilizando el análisis de frecuencias y porcentajes. A partir de las DHD calculadas por años de estudio y por PA, se calcularon las DHD globales para cada PA del grupo N05BA, analizando el consumo global por año y por PA dentro de cada año del estudio. También se analizó de la misma manera la muestra por sexos, calculando las DHD totales consumidas por PA y año y por sexos.

Como representaciones gráficas se emplearon los diagramas de barras para reflejar el consumo de DHD global por año y por PA.

3.5.2. Estadística inferencial.

Las variables cuantitativas se expresaron mediante medias \pm desviación estándar, y mediana (DHD) con rangos intercuartílicos y percentiles 25 y 75, para estudiar la relación entre el consumo en DHD por sexo y entre los distintos grupos de edad establecidos. Se empleó el paquete IBM SPSS Statistics for Windows versión 28.0.

La medida de asociación entre dos variables se realizó mediante el test estadístico Chi-cuadrado (χ^2) de Pearson, se planteó un contraste de hipótesis entre la hipótesis nula (H_0 : no existe relación entre las variables comparadas) y la hipótesis alternativa (H_1 : existe asociación

entre las variables comparadas), y debido a las múltiples comparaciones, se estableció un p-valor de $p < 0,001$ para diferencias significativas, con un intervalo de confianza del 99%.

Para la representación gráfica de los análisis realizados se utilizaron gráficos de columnas agrupadas para reflejar el consumo de DHD por sexos y por grupos de edad, mediante el software GraphPad Prism ® versión 9.0.

3.6. COMITÉ DE ÉTICA.

El estudio cuenta con el informe favorable del comité de ética de la Universidad Católica San Antonio de Murcia (UCAM), código asignado de proyecto CEO21908, para la realización del estudio observacional con seres humanos y el uso de datos personales, emitido el 1 de febrero de 2019 (Anexo 1).

IV – RESULTADOS

IV – RESULTADOS

4.1. CONSUMO DE FÁRMACOS DEL GRUPO TERAPÉUTICO N05BA (DERIVADOS DE LA BZD) EN LA CARM DURANTE 2012-2018.

Se analizaron el conjunto de datos correspondiente a las dispensaciones de BZD en la CARM de los fármacos del grupo terapéutico N05BA (derivados de la BZD), el número de PA del grupo recogidos en la CARM fue de 5 (N05BA01, N05BA05, N05BA06, N05BA08 y N05BA12) con un total de 6.983.562 envases de BZD dispensados durante el periodo analizado (819509/2012; 967278/2013; 1009880/2014; 1008084/2015; 1043709/2016; 1054684/2017 y 1080418/2018).

Durante el periodo de 2012 a 2018, el consumo total en DHD de compuestos del grupo N05BA derivados de la BZD fue de 43220 DHD, se produjo un incremento del 18,88% del consumo de estos compuestos, en conjunto pasó de 5232 DHD en 2012 a 6220 DHD en 2018 (figura 11).

Se observó una tendencia de consumo global similar a lo largo de los años, a excepción del año 2013 en el que el incremento fue del 32,95% con respecto al consumo de 2012 (5232 DHD/2012 y 6956 DHD/2013).

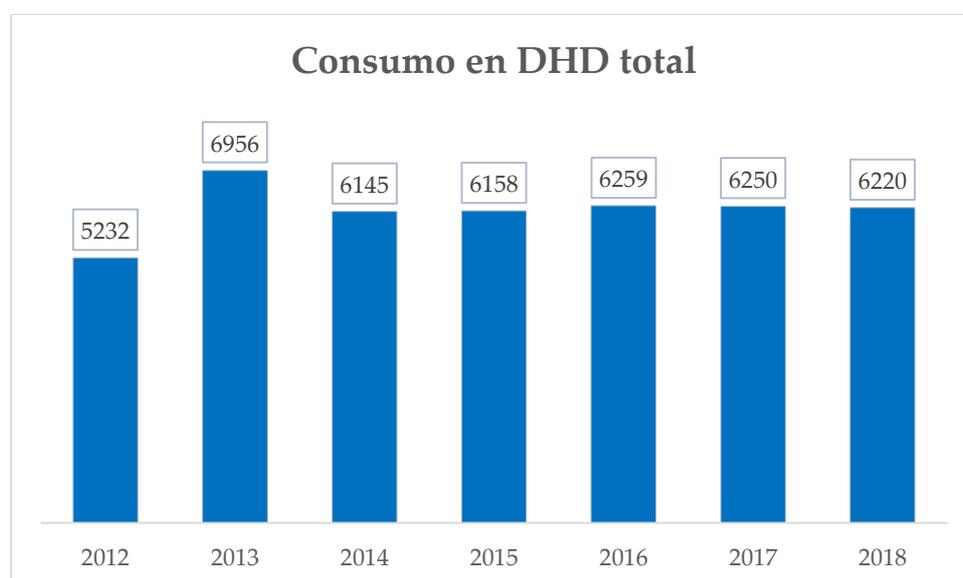


Figura 11. Consumo en DHD global de fármacos del grupo terapéutico N05BA durante el periodo 2012-2018 en la CARM.

Respecto al consumo de los diferentes PA del grupo analizado, se observaron varias apreciaciones relevantes (figura 12): el fármaco más consumido durante todo el periodo estudiado fue el lorazepam, con una DHD total de 22218, representando el 52,7% del consumo total de fármacos entre 2012-2018, y el 39,5% el alprazolam, siendo el segundo fármaco más consumido, seguido del bromazepam y el diazepam, con un 4,64% y 2,63% respectivamente. El principio activo menos consumido fue el clorazepato dipotásico con una DHD de 164 (0,5%)

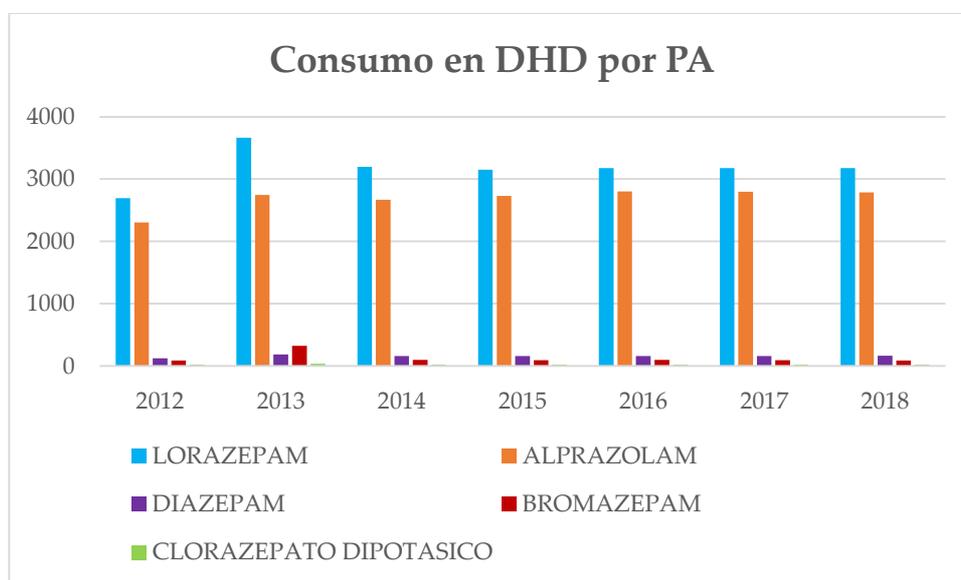


Figura 12. Consumo en DHD por principio activo, en la CARM, durante el periodo comprendido entre los años 2012-2018.

Analizando el consumo de fármacos del grupo N05BA (derivados de la BZD) por sexos, se observó un consumo superior en mujeres con respecto al consumo de los hombres, 65% del consumo en DHD en las mujeres frente al 35% en hombres. El consumo en ambos grupos se incrementó en el periodo estudiado, 16,87% en el grupo de las mujeres y 22,69% en los hombres. No obstante, este consumo se mantiene entre los años, con excepción del año 2013 donde se observó un aumento mayor en comparación con el año anterior, con un 32,95% de incremento con respecto a 2012 y el resto de los años del periodo estudiado, para ambos sexos (figura 13).

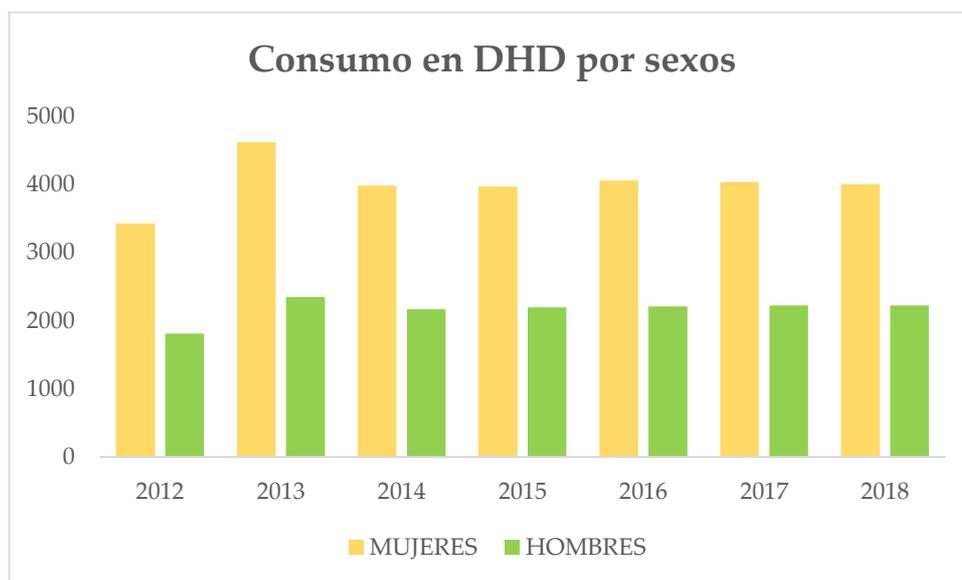


Figura 13. Consumo en DHD de fármacos del grupo terapéutico N05BA (derivados de la BZD) en el periodo 2012-2018 separado por sexo, en la CARM.

Analizando el consumo de cada PA estratificando por sexo y año de estudio, para el sexo femenino (figura 14), el 52,68% del consumo durante todo el periodo del estudio correspondía al lorazepam, con una DHD global de 14779. El segundo fármaco más consumido por este grupo fue el alprazolam 11873 DHD (42,32% del total). El PA menos consumido por las mujeres fue el clorazepato dipotásico con un consumo global durante el periodo estudiado de 89 DHD (0,32%). En el año 2013, se puede observar un aumento del consumo de bromazepam con respecto al año anterior, pasando de una DHD de 63 en 2012 a una DHD de 226 en 2013.

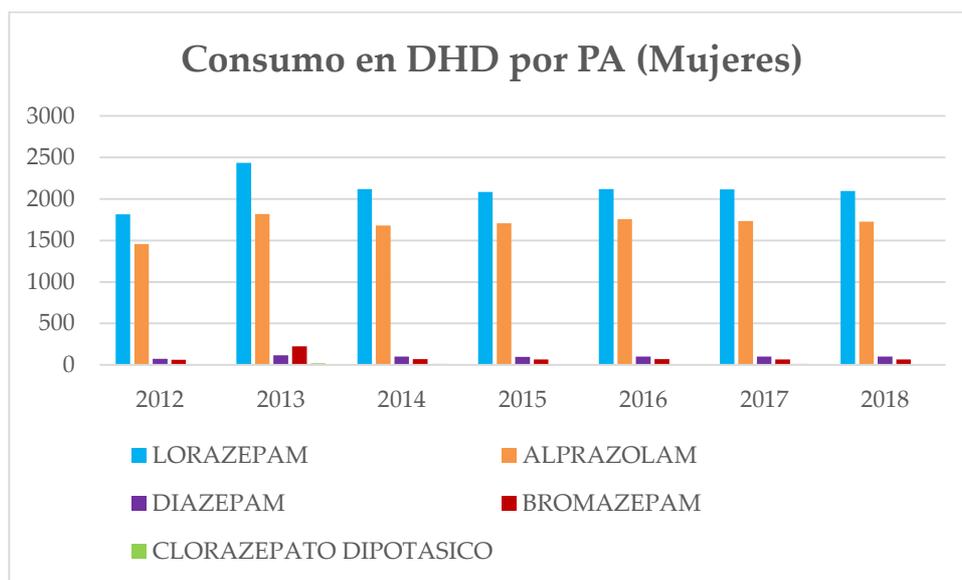


Figura 14. Consumo en DHD por principio activo del grupo terapéutico NOBA durante el periodo 2012-2018 por sexo: Mujeres.

En lo que respecta al consumo para el sexo masculino (figura 15), el principio activo más consumido por los hombres de la CARM durante todos los años del estudio fue el lorazepam, con una representación del 49,06 %, seguido por el alprazolam (45,97%) y en tercer lugar el diazepam (2,76%).

Los principios activos menos consumidos por los hombres fue el bromazepam y el clorazepato dipotásico, con un consumo de 261 DHD (1,72%) y 75 DHD (0,49%) respectivamente.

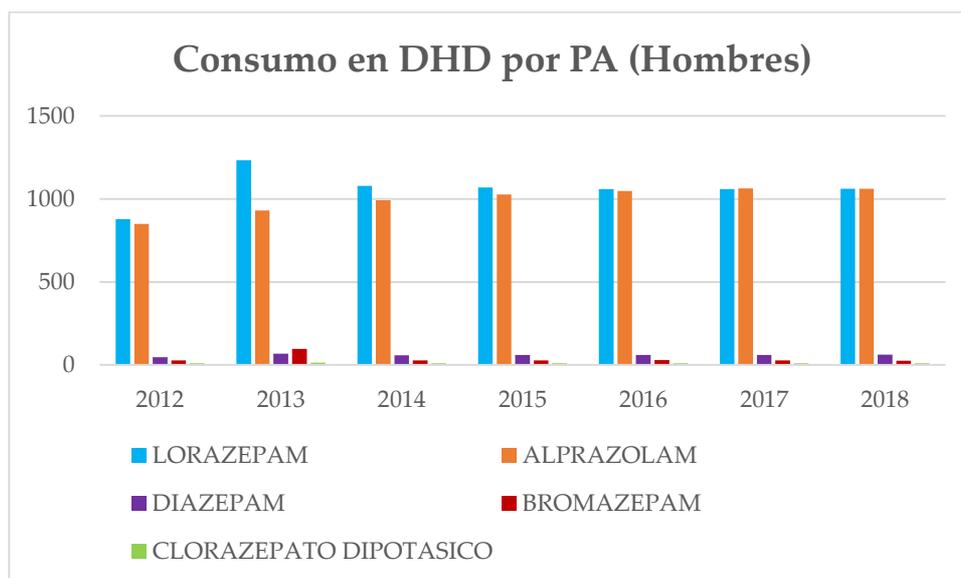


Figura 15. Consumo en DHD por principio activo del grupo terapéutico N05BA durante el periodo 2012-2018 por sexo: Hombres.

En función de la duración de acción de las BZD analizadas (figura 16), se observó un predominio de consumo para aquellas BZD de acción corta (lorazepam y alprazolam), con un consumo del 95% frente al consumo de los compuestos que presentan una duración de acción larga (diazepam, bromazepam y clorazepato dipotásico).

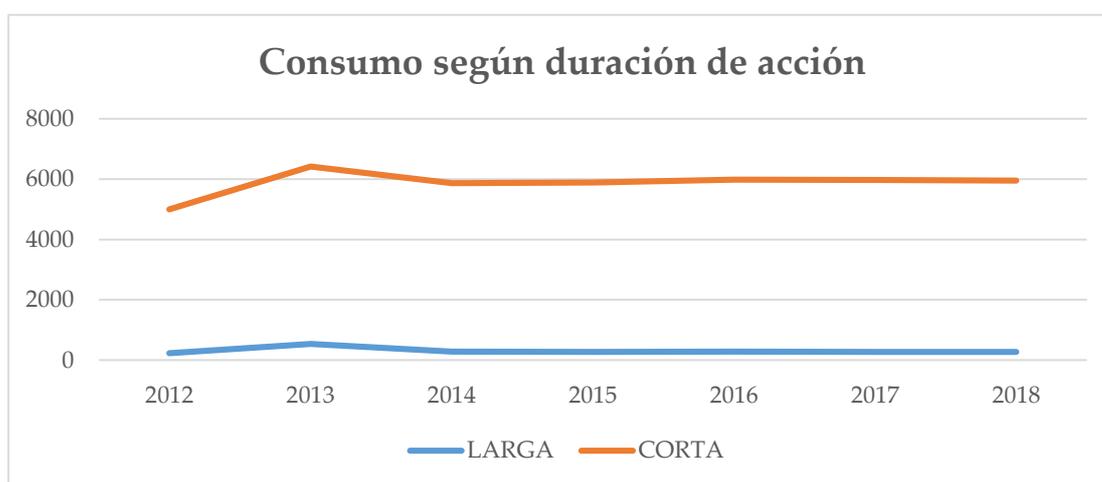


Figura 16. Consumo en DHD de los fármacos del grupo N05BA, en la RM, según su tiempo de acción.

4.2. CONSUMO DE FÁRMACOS DEL GRUPO TERAPÉUTICO N05BA (DERIVADOS DE LA BZD) EN EL MUNICIPIO DE MULA DURANTE 2012-2018.

Se analizaron el conjunto de datos correspondiente a las dispensaciones de BZD en el municipio de Mula de los fármacos del grupo terapéutico N05BA (derivados de la BZD), el número de PA del grupo recogidos en la Mula fue de 5 (N05BA01, N05BA05, N05BA06, N05BA08 y N05BA12) con un total de 220.369 envases de BZD dispensados durante el periodo analizado (27440/2012; 31207/2013; 32265/2014; 32232/2015; 32203/2016; 32301/2017 y 32721/2018).

El consumo de fármacos derivados de la BZD (grupo terapéutico N05BA) en su conjunto paso de 7424 DHD en 2012 a 7599 DHD en 2018, mostrando un incremento global del 2,36% (figura 17).

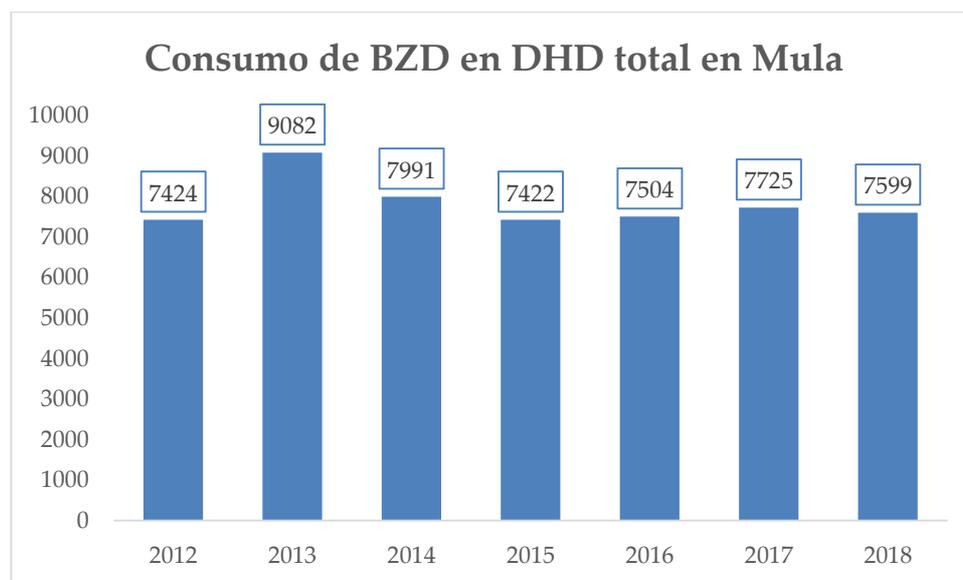


Figura 17. Consumo en DHD global de fármacos del grupo terapéutico N05BA durante el periodo 2012-2018 en el municipio de Mula.

El consumo se mantuvo en valores similares, sin embargo en el año 2013, se observó un incremento del 22,33% con respecto a los datos de consumo de 2012, siendo el año de máximo consumo de todo el periodo estudiado (9082 DHD).

El análisis del consumo por año de estudio y PA se puede observar en la figura 18, destacando el consumo del lorazepam, siendo el fármaco más consumido en todos los años del estudio, con un consumo global del 54,07%, seguido del alprazolam con un consumo del

41,59% con respecto del total. El fármaco menos consumido durante el periodo analizado fue el clorazepato dipotásico, con un 0,25%.

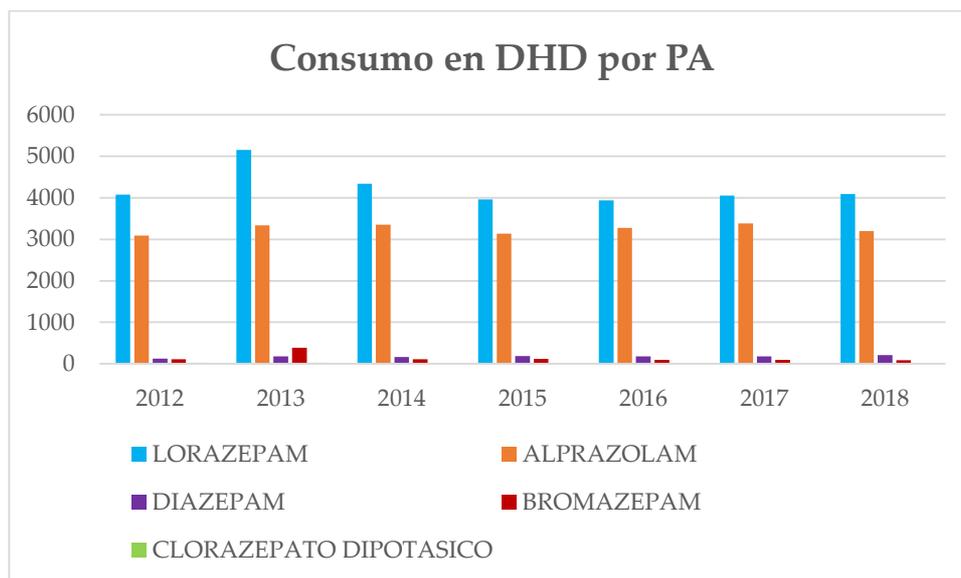


Figura 18. Consumo en DHD global por principios activos, en el municipio de Mula, durante el periodo 2012-2018.

El análisis por sexos y año de estudio en DHD global del grupo terapéutico N05BA reflejó un consumo más elevado en mujeres con respecto al consumo del grupo de los hombres, 68,1% (37280 DHD) y 31,9% (174667 DHD) respectivamente (figura 19). Para ambos grupos el consumo es similar en todos los años analizados, exceptuando el año 2013, donde en ambos grupos se observa un incremento del consumo con respecto al año 2012 y al resto de años. El consumo en el grupo de las mujeres se incrementó un 26,34% en 2013 en comparación con 2012, y en hombres un 13,42%.



Figura 19. Consumo en DHD de fármacos del grupo terapéutico N05BA en el periodo 2012-2018 separado por sexo.

El análisis del consumo por PA y año para el sexo femenino (figura 20), mostró un consumo elevado de lorazepam frente al resto de principios activos, presentando una DHD de 21115 (56,64%), y una DHD de 14567 (39,07%) el segundo fármaco más consumido, el alprazolam. Por detrás se encontraron el diazepam y el bromazepam, con un consumo similar, 2,06% (769 DHD) y 2,01% (749 DHD) respectivamente. El PA menos consumido por las mujeres durante todo el periodo del estudio fue el clorazepato dipotásico con una DHD de 80 (0,21% del consumo total).

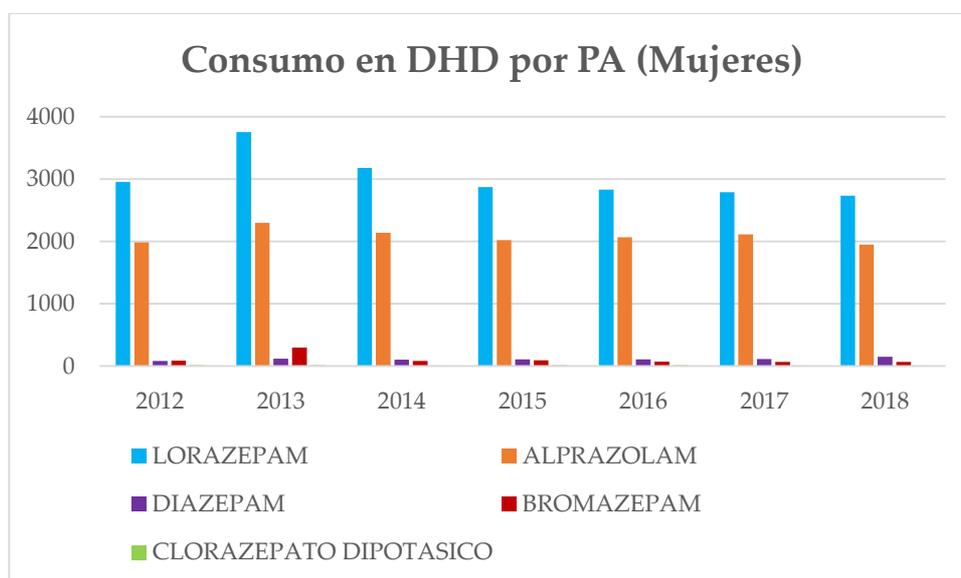


Figura 20. Consumo por principio activo, en el periodo 2012-2018, para el grupo: Mujeres.

Analizando el consumo por principio activo para el sexo masculino (figura 21) se observó que el principio activo más consumido durante todo el periodo estudiado fue el lorazepam, con unos valores de 8489 DHD, representando el 48,6% del consumo global, seguido por el alprazolam con un consumo muy similar, 8203 DHD (46,96%). El tercer PA más consumido, en el periodo estudiado, por los hombres fue el diazepam con una DHD de 472 (2,7%), los menos consumidos fueron el bromazepam (244 DHD, 1,4%) y el clorazepato dipotásico (59 DHD, 0,34%).

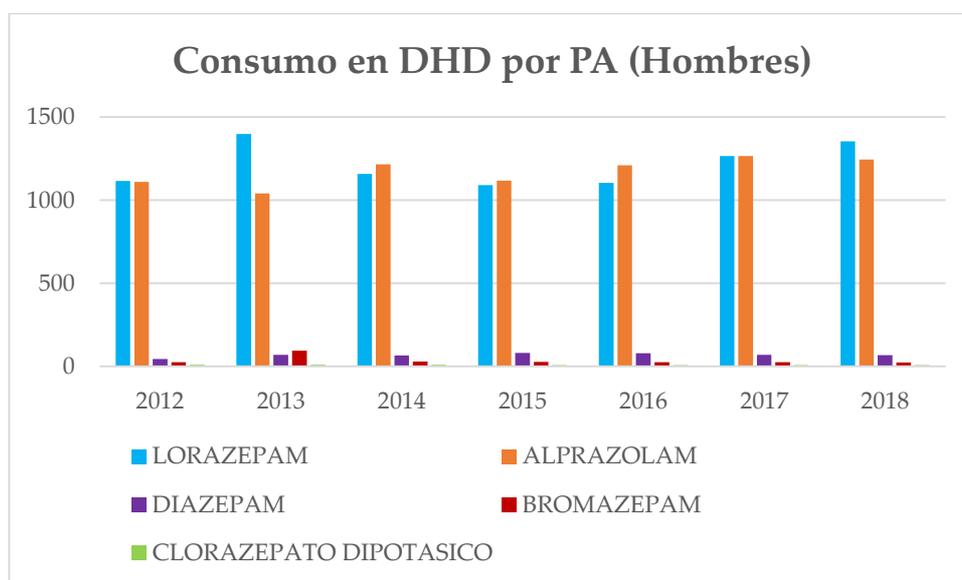


Figura 21. Consumo por principio activo, en el periodo 2012-2018, para el grupo: Hombres.

Atendiendo a la duración de acción, en la figura 22 se puede observar que los fármacos más consumidos en términos absolutos fueron los de acción corta (lorazepam y alprazolam) frente a los de acción larga (diazepam, bromazepam y clorazepato dipotásico). El 96% del consumo global durante todo el periodo del estudio corresponde a los fármacos de acción corta.

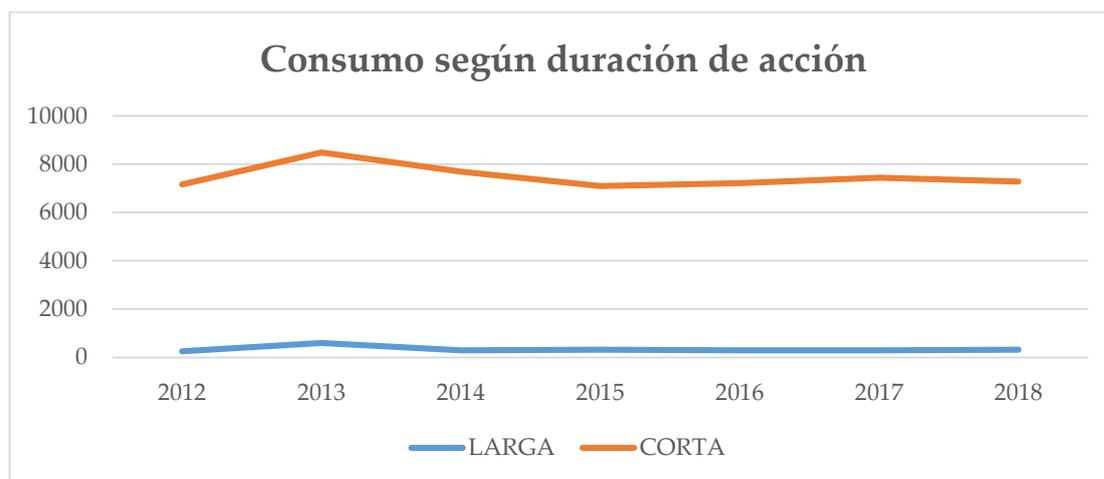


Figura 22. Consumo en DHD de los fármacos del grupo N05BA según su tiempo de acción.

4.3. ANÁLISIS DEL CONSUMO DE LORAZEPAM EN LA CARM POR SEXO Y GRUPOS DE EDAD.

En las oficinas de farmacia de la CARM se dispensaron en el periodo de 2012 – 2018 un total de 4404412 envases de lorazepam. En el análisis se incluyeron 2906 pacientes, con una media de edad 55 ± 25 , con edades entre los 9 y 101 años, con una representación del 52% mujeres y 48% hombres.

En el periodo 2012 – 2018, el consumo de lorazepam en la CARM se incrementó un 17,23% (2693 DHD/2012 y 3157 DHD/2018). En la figura 23, se puede observar cómo se produce un aumento del consumo en 2013 con respecto a 2012, produciéndose un 36% de incremento (2693 DHD/2012 y 3666 DHD/2013), y luego el consumo cae a valores de DHD de 3197 en 2014 (-12,79% de incremento) y se mantiene en cifras similares a 2014 en el resto de los años del estudio.

En lo que respecta al consumo global en DHD por sexos mostró un aumento de consumo del 15,49% en las mujeres (1814 DHD/2012 y 2095 DHD/2018) y del 20,82% (879 DHD/2012 1062 DHD/2018) para los hombres en todo el periodo analizado.

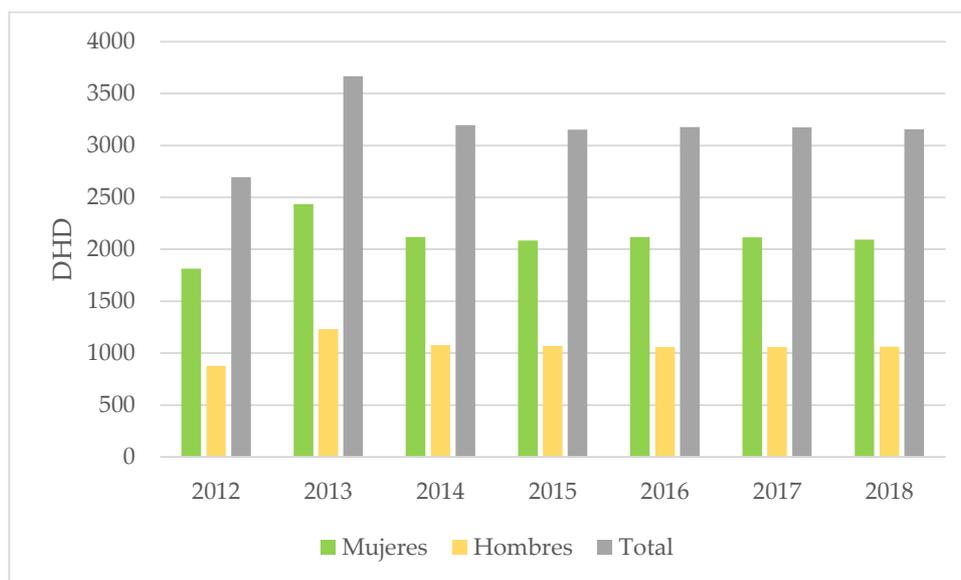


Figura 23. Consumo de lorazepam, calculado en DHD, durante el periodo de estudio 2012-2018, en la CARM.

Se realizó el análisis estadístico para determinar la existencia de diferencias significativas entre el consumo de lorazepam por sexos, estableciendo intervalos con los percentiles 50, 75 y 100. El análisis mostró diferencias significativas en el consumo entre hombres y mujeres en cada uno de los años del periodo analizado (2012-2018) con un p-valor < 0,001, excepto para el año 2016 en el que no se encontraron diferencias significativas para el consumo de lorazepam entre hombres y mujeres (p-valor=0,002) (figura 24). Se observó que los hombres consumen en rangos de DHD predominantemente en los dos primeros intervalos p0-p50 y p50-p75, mientras que las mujeres tienen un consumo en intervalos p0-p50 y un consumo en p75-p100 mayor, consumiendo dosis de BZD más elevadas que los hombres.

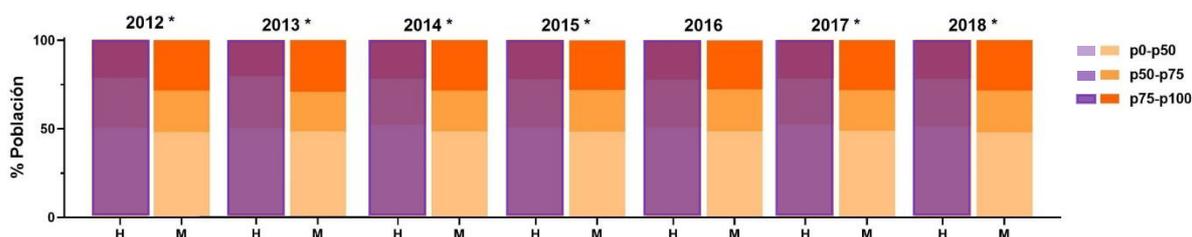


Figura 24. Porcentaje de población consumidora de lorazepam, en la CARM, durante el periodo 2012-2018 distribuido por intervalos de DHD y separado por sexo y año de estudio. [p0;50;75;100]: Percentil 0;50;75;100; [H]: Hombre; [M]: Mujer *p-valor < 0,001.

Se dividió la muestra en cinco grupos etarios, con una media de edad por grupo de: 18 ± 5 para el grupo de 9-25 años; 33 ± 4 para 26-40 años; 48 ± 4 para 41-55 años; 65 ± 6 en el grupo 56-74 años; y 87 ± 7 para el grupo de mayores de 75 años.

El análisis estadístico realizado a partir de los grupos de edad establecidos y los intervalos de DHD, con los percentiles 50, 75 y 100, para el consumo de lorazepam en el periodo 2012 – 2018, mostro diferencias significativas entre el consumo de lorazepam en cada grupo de edad y cada uno de los años del estudio analizados, con un $p\text{-valor} < 0,001$ (figura 25).

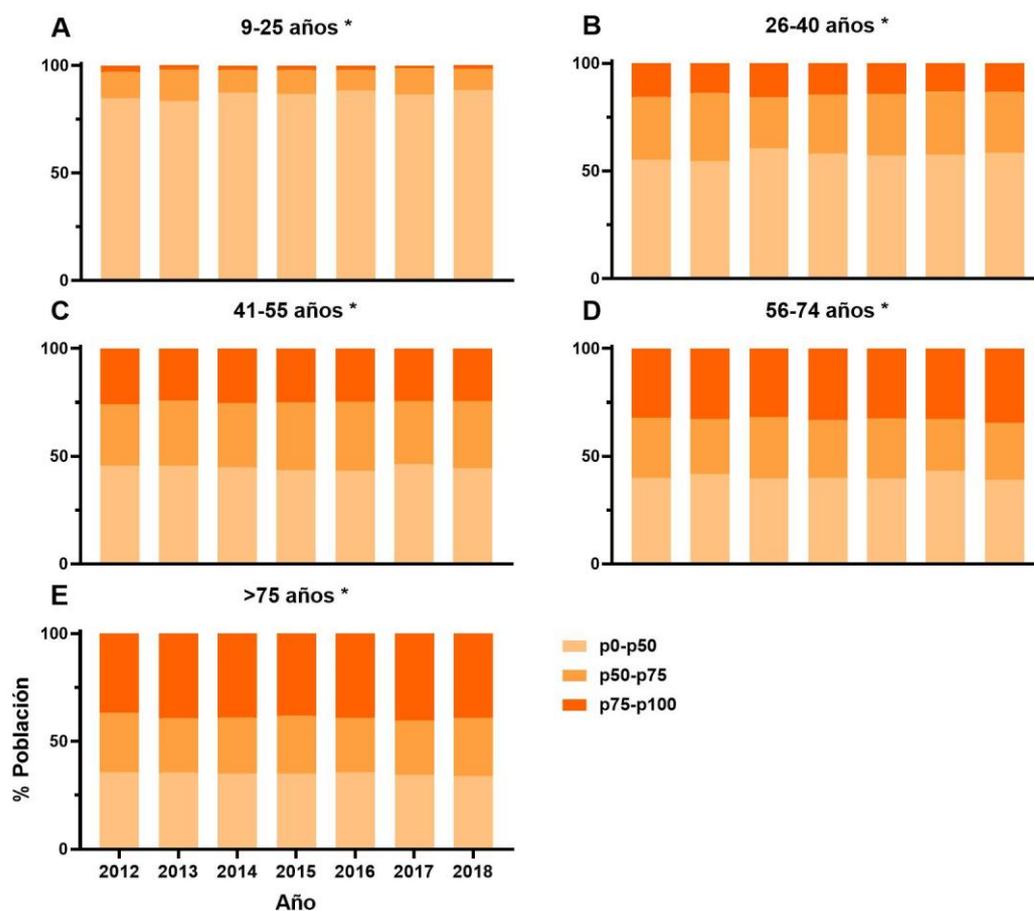


Figura 25. Porcentaje de población consumidora de lorazepam durante 2012-2018 en la CARM, separado por intervalo de edad y rango de DHD para cada año. [p0;50;75;100]: percentil 0;50;75;100 respectivamente. *p-valor<0,001.

En el primer grupo de edad, 9-25 años, el consumo predominantemente en el primer intervalo de DHD p0-p50, siendo escaso en p50-p75 y apenas aparente en dosis elevadas (p75-p100). Sin embargo, conforme avanza la edad, el consumo se hace más notorio en intervalos de DHD mayores, de tal manera que, en los dos siguientes grupos, 26-40 y 41-55 años, aunque el consumo se distribuye principalmente en los dos primeros intervalos de DHD, empieza a ser aparente el consumo en el intervalo p75-p100. Es en los grupos de 56-74 años y mayores de 75, donde se puede observar como el consumo en DHD es más significativo en intervalos de dosis más elevadas p75-p100 (Tabla 6).

Tabla 6. Distribución de la población por grupos de edad e intervalos de DHD en la CARM. [p0:50:75:100]=percentil 0:50:75:75. [n]=recuento. [%]=porcentaje dentro del grupo.

		2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
9-25 años	P0-P50 (%, n)	0-0,074 (84,6%,358)	0-0,12 (83,5%,353)	0-0,10 (87,5%,370)	0-0,09 (86,8%,367)	0-0,09 (88,4%,374)	0-0,08 (86,5%,366)	0-0,09 (88,7%,375)
	P50-P75 (%, n)	0,075-0,43 (12,5%,53)	0,13-0,70 (14,7%,62)	0,11-0,51 (10,4%,44)	0,10-0,52 (11,1%,47)	0,10-0,54 (9,5%,40)	0,09-0,53 (12,1%,51)	0,1-0,51 (9,7%,41)
	P75- P100 (%, n)	0,44-79,99 (2,8%,12)	0,71-36,89 (1,9%,8)	0,52-38,36 (2,1%,9)	0,53-29,95 (2,1%,9)	0,55-32,47 (2,1%,9)	0,54-32,95 (1,4%,6)	0,52-32,54 (1,7%,7)
26-40 años	P0-P50 (%, n)	0-0,074 (55,2%,281)	0-0,12 (54,6%,278)	0-0,10 (60,5%,308)	0-0,09 (58%,295)	0-0,09 (57,4%,292)	0-0,08 (57,6%,293)	0-0,09 (58,5%,298)
	P50-P75 (%, n)	0,075-0,43 (29,3%,149)	0,13-0,70 (31,6%,161)	0,11-0,51 (23,8%,121)	0,10-0,52 (27,5%,140)	0,10-0,54 (28,5%,145)	0,09-0,53 (29,5%,150)	0,1-0,51 (28,3%,144)
	P75- P100 (%, n)	0,44-79,99 (15,5%,79)	0,71-36,89 (13,8%,70)	0,52-38,36 (15,7%,80)	0,53-29,95 (14,5%,74)	0,55-32,47 (14,1%,72)	0,54-32,95 (13%,66)	0,52-32,54 (13,2%,67)
41-55 años	P0-P50 (%, n)	0-0,074 (45,7%,241)	0-0,12 (45,5%,240)	0-0,10 (44,8%,236)	0-0,09 (43,5%,229)	0-0,09 (43,3%,228)	0-0,08 (46,3%,244)	0-0,09 (44,4%,234)
	P50-P75 (%, n)	0,075-0,43 (28,5%,150)	0,13-0,70 (30,4%,160)	0,11-0,51 (30%,158)	0,10-0,52 (31,5%,166)	0,10-0,54 (31,9%,168)	0,09-0,53 (29,2%,154)	0,1-0,51 (31,3%,165)
	P75- P100 (%, n)	0,44-79,99 (25,8%,136)	0,71-36,89 (24,1%,127)	0,52-38,36 (25,2%,133)	0,53-29,95 (25%,132)	0,55-32,47 (24,9%,131)	0,54-32,95 (24,5%,129)	0,52-32,54 (24,3%,128)
56-74 años	P0-P50 (%, n)	0-0,074 (40%,269)	0-0,12 (41,6%,280)	0-0,10 (39,7%,267)	0-0,09 (40%,269)	0-0,09 (39,7%,267)	0-0,08 (43,1%,290)	0-0,09 (39,1%,263)
	P50-P75 (%, n)	0,075-0,43 (27,8%,187)	0,13-0,70 (25,6%,172)	0,11-0,51 (28,4%,191)	0,10-0,52 (26,9%,181)	0,10-0,54 (27,9%,188)	0,09-0,53 (24,2%,163)	0,1-0,51 (26,3%,177)
	P75- P100 (%, n)	0,44-79,99 (32,2%,217)	0,71-36,89 (32,8%,221)	0,52-38,36 (31,9%,215)	0,53-29,95 (33,1%,223)	0,55-32,47 (32,4%,218)	0,54-32,95 (32,7%,220)	0,52-32,54 (34,6%,233)
>75 años	P0-P50 (%, n)	0-0,074 (35,7%,276)	0-0,12 (35,5%,275)	0-0,10 (35,1%,272)	0-0,09 (35%,271)	0-0,09 (35,7%,276)	0-0,08 (34,5%,267)	0-0,09 (33,9%,262)
	P50-P75 (%, n)	0,075-0,43 (27,6%,214)	0,13-0,70 (25,2%,195)	0,11-0,51 (26%,201)	0,10-0,52 (26,9%,208)	0,10-0,54 (25,2%,195)	0,09-0,53 (25,3%,196)	0,1-0,51 (27,1%,210)
	P75- P100 (%, n)	0,44-79,99 (36,7%,284)	0,71-36,89 (39,3%,304)	0,52-38,36 (38,9%,301)	0,53-29,95 (38,1%,295)	0,55-32,47 (39,1%,303)	0,54-32,95 (40,2%,311)	0,52-32,54 (39%,302)

4.4. CONSUMO DE LORAZEPAM EN EL MUNICIPIO DE MULA POR SEXO Y GRUPOS DE EDAD.

En el periodo 2012 – 2018 se dispensaron en las oficinas de farmacia de Mula 98234 envases de lorazepam. Se incluyeron en el análisis 1581 pacientes, la media de edad fue de 57 ± 22 , con edades comprendidas entre los 9 y 101 años, siendo el 54% mujeres.

El consumo global de lorazepam (figura 26) se incrementó un 0,42% (4073 DHD/2012 y 4090 DHD/ 2018). Es destacable el incremento de consumo entre 2012 y 2013 de un 26,46% (4073 DHD/2012 y 5151 DHD/2013), frente al resto de años que se mantiene en niveles de consumo con una tendencia similar a 2012. Separando el consumo por sexos, el consumo en hombres se incrementó un 21,4% (1116 DHD/2012 y 1355 DHD/ 2018), y para las mujeres el consumo disminuyó un 7,5% (2957 DHD/2012 y 2735 DHD/2018).

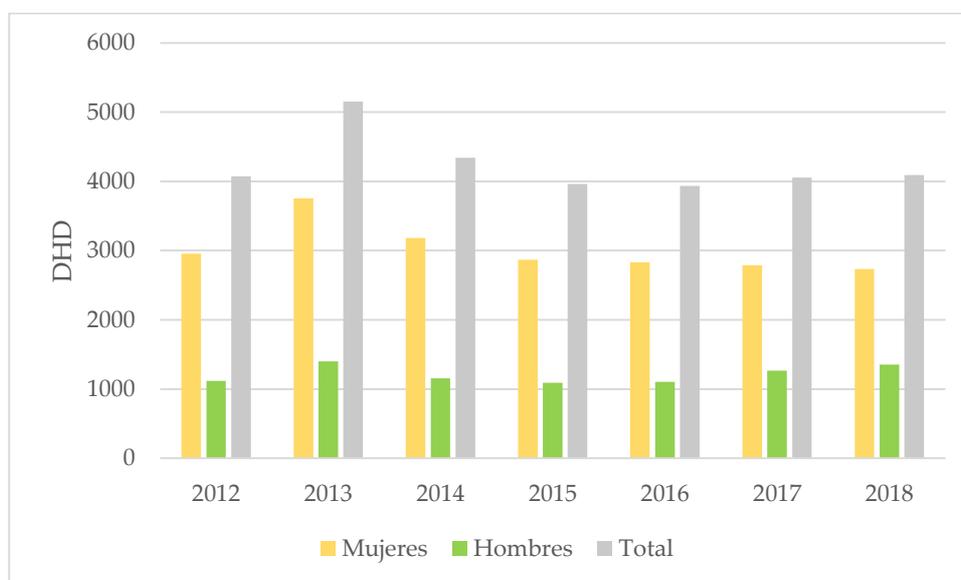


Figura 26. Consumo de lorazepam, calculado en DHD, durante el periodo 2012-2018, en la población de Mula.

Se analizó el consumo por sexos y por año de estudio, (figura 27) estableciéndose intervalos con los percentiles 50, 75 y 100. No se usó el p25 ya que hasta p50 los valores de DHD eran 0. En los cinco primeros años del estudio (2012-2016) se observaron diferencias significativas en la distribución de hombres y mujeres en función de la DHD a través de los intervalos de percentil analizados, con un p -valor $<0,001$, y un p -valor $<0,005$ en el año 2017. En 2018, no hubo diferencias significativas. En el análisis se observó que el consumo en hombres se ubica en primer intervalo de DHD (P0-P50), y en mujeres en P50-P75 y P75-P100. Los datos de DHD indican que las mujeres presentan un consumo más elevado, y los hombres consumen lorazepam a DHD más bajas.

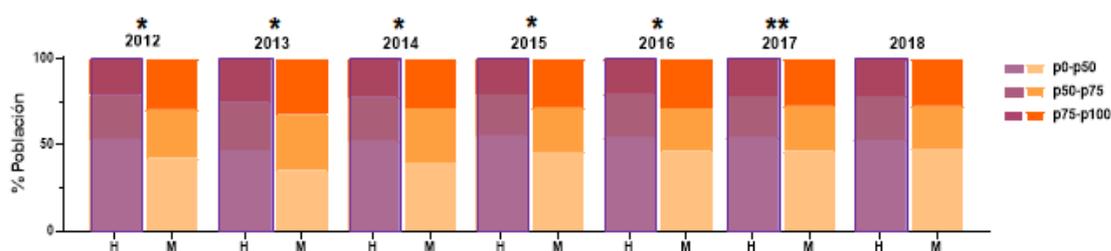


Figura 27. Porcentaje de población consumidora de lorazepam, en el municipio de Mula, durante el periodo 2012-2018 distribuido por intervalos de DHD y separado por sexo y año de estudio. [p0;50;75;100]: Percentil 0;50;75;100; [H]: Hombre; [M]: Mujer *p-valor<0,001 **p-valor<0,005.

Para cada uno de los cinco grupos las medias de edad fueron las siguientes: 20 ± 4 para el de 9-25 años; 34 ± 4 para 26-40 años; 48 ± 4 para el grupo 41-55 años; 65 ± 6 en el intervalo 56-74 años; y 85 ± 7 para el grupo de mayores de 75 años.

El análisis de consumo por grupos de edad y año de estudio se refleja en la tabla 7. Este análisis mostró diferencias significativas, entre los diferentes intervalos de edad y el consumo de lorazepam en DHD, con un p-valor<0,001 para todos los años del estudio. En la tabla se puede observar como el porcentaje por grupo de edad y año de consumo se refleja principalmente en intervalos de DHD P0-50 y P50-75, para los dos primeros grupos etarios, más del 70% del consumo se distribuye en el primer intervalo de DHD para el grupo de 9-25 años y porcentajes superiores al 50 para el grupo de 26-40 años, aumentando el porcentaje conforme aumentamos en los grupos de edad, alcanzando un porcentaje por encima del 30% en el intervalo de DHD P75-P100 para los dos últimos grupos de edad.

Como se puede observar en la figura 28, para el primer grupo de edad, de 9-25 años, se observó un consumo principalmente en P0-P50 y P50-P75, siendo escaso el consumo en P75-P100. Para el resto de los grupos de edad, se observó una tendencia general de predominio de consumo en los primeros intervalos de DHD, P0-P50 y P50-P75, hasta el grupo de 41-55 años. Sin embargo, a partir del cuarto grupo de edad, los dos siguientes, 56-74 años y >75 años, el consumo comienza a ser mayor en P75-P100. En general, se observa una tendencia de consumo de DHD más elevadas por encima de los 41 años, incrementándose conforme avanza la edad, mientras que a edades inferiores a los 40, el consumo es mayoritario en dosis de DHD del primer grupo (P0-P50).

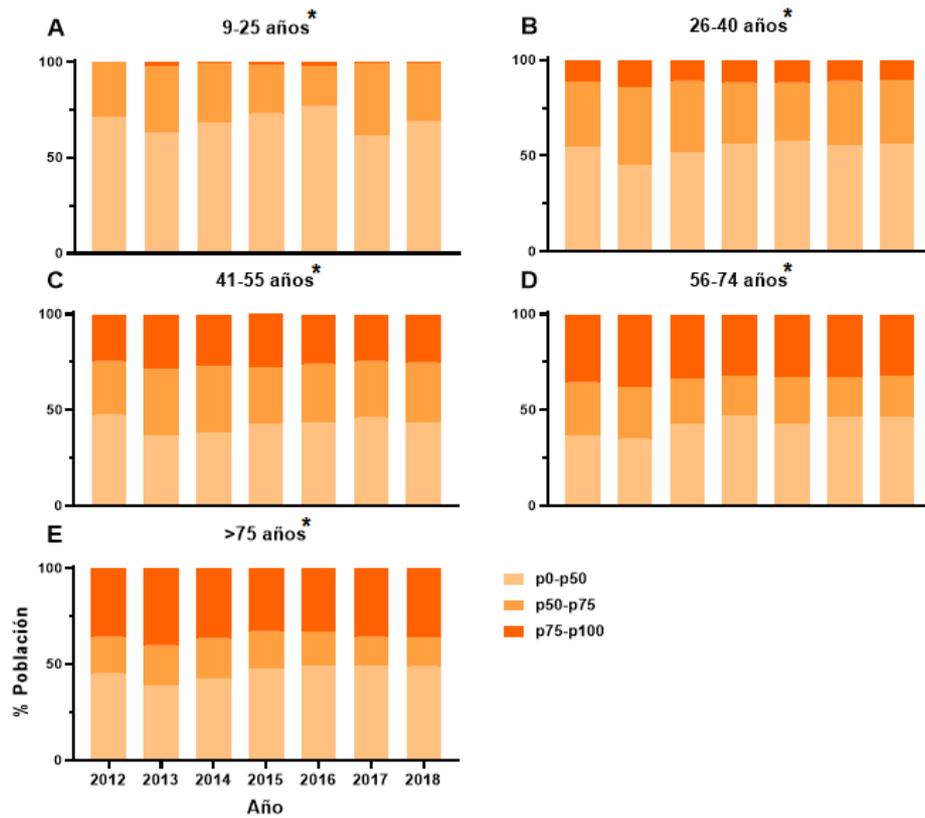


Figura 28. Porcentaje de población consumidora de lorazepam durante 2012-2018 en Mula, separado por intervalo de edad y rango de DHD para cada año. [p0;50;75;100]: percentil 0;50;75;100 respectivamente. *p-valor<0,001.

Tabla 7. Distribución de la población por grupos de edad e intervalos de DHD para la población de Mula durante 2012-2018. [p0:50:75:100]=percentil 0:50:75:100. [n]=recuento. [%]=porcentaje dentro del grupo.

		2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
9-25 años	P0-P50 (%, n)	0-0,17 (71,5%,93)	0-0,31 (63,1%,82)	0-0,18 (68,5%,89)	0-0,12 (73,1%,95)	0-0,10 (76,9%,100)	0-0,06 (61,5%,80)	0-0,06 (69,2%,90)
	P50-P75 (%, n)	0,17-1,89 (28,5%,37)	0,31-2,39 (34,6%,45)	0,18-1,92 (30,8%,40)	0,12-1,70 (25,4%,33)	0,10-1,70 (20,8%,27)	0,06-1,60 (37,7%,49)	0,06-1,58 (30%,39)
	P75-P100 (%, n)	1,89-98,63 (0%,0)	2,40-278,36 (2,3%,3)	1,92-175,34 (0,8%,1)	1,70-87,67 (1,5%,2)	1,70-76,71 (2,3%,3)	1,60-109,59 (0,8%,1)	1,59-109,59 (0,8%,1)
26-40 años	P0-P50 (%, n)	0-0,17 (54,5%,163)	0-0,31 (45,2%,135)	0-0,18 (51,8%,155)	0-0,12 (55,9%,167)	0-0,10 (57,4%,171)	0-0,06 (55,5%,166)	0-0,06 (55,9%,166)
	P50-P75 (%, n)	0,17-1,89 (34,1%,102)	0,31-2,39 (40,5%,121)	0,18-1,92 (37,1%,111)	0,12-1,70 (32,4%,97)	0,10-1,70 (30,9%,92)	0,06-1,60 (33,4%,100)	0,06-1,58 (33,7%,100)
	P75-P100 (%, n)	1,89-98,63 (11,4%,34)	2,40-278,36 (14,4%,43)	1,92-175,34 (11%,33)	1,70-87,67 (11,7%,35)	1,70-76,71 (11,7%,35)	1,60-109,59 (11%,33)	1,59-109,59 (10,4%,31)
41-55 años	P0-P50 (%, n)	0-0,17 (47,5%,163)	0-0,31 (37%,127)	0-0,18 (38,2%,131)	0-0,12 (42,9%,147)	0-0,10 (43,4%,149)	0-0,06 (46,1%,158)	0-0,06 (43,7%,149)
	P50-P75 (%, n)	0,17-1,89 (28%,96)	0,31-2,39 (34,4%,118)	0,18-1,92 (35%,120)	0,12-1,70 (29,2%,100)	0,10-1,70 (30,6%,105)	0,06-1,60 (29,4%,101)	0,06-1,58 (31,1%,106)
	P75-P100 (%, n)	1,89-98,63 (24,5%,84)	2,40-278,36 (28,6%,98)	1,92-175,34 (26,8%,92)	1,70-87,67 (28%,96)	1,70-76,71 (25,9%,89)	1,60-109,59 (24,5%,84)	1,59-109,59 (25,2%,86)
56-74 años	P0-P50 (%, n)	0-0,17 (36,8%,152)	0-0,31 (34,9%,144)	0-0,18 (42,6%,176)	0-0,12 (47,2%,195)	0-0,10 (42,6%,175)	0-0,06 (46,7%,193)	0-0,06 (46,5%,192)
	P50-P75 (%, n)	0,168-1,887 (27,6%,114)	0,310-2,394 (27,1%,112)	0,182-1,923 (23,5%,97)	0,123-1,701 (20,6%,85)	0,098-1,701 (24,3%,100)	0,061-1,6 (20,6%,85)	0,064-1,584 (21,3%,88)
	P75-P100 (%, n)	1,89-98,63 (35,6%,147)	2,40-278,36 (38%,157)	1,92-175,34 (33,9%,140)	1,70-87,67 (32,2%,133)	1,70-76,71 (33,11%,136)	1,60-109,59 (32,7%,135)	1,59-109,59 (32,2%,133)
>75 años	P0-P50 (%, n)	0-0,16 (45,2%,179)	0-0,31 (39%,154)	0-0,18 (42,4%,168)	0-0,12 (47,5%,188)	0-0,10 (49%,194)	0-0,06 (49,1%,194)	0-0,06 (48,9%,192)
	P50-P75 (%, n)	0,17-1,89 (19,2%,76)	0,31-2,39 (21%,83)	0,18-1,92 (21,2%,84)	0,12-1,70 (19,9%,394)	0,10-1,70 (17,7%,70)	0,06-1,60 (15,2%,60)	0,06-1,58 (15,3%,60)
	P75-P100 (%, n)	1,89-98,63 (35,6%,141)	2,40-278,36 (40%,158)	1,92-175,34 (36,4%,144)	1,70-87,67 (32,6%,395)	1,70-76,71 (33,3%,132)	1,60-109,59 (35,7%,141)	1,59-109,59 (35,9%,141)

V – DISCUSIÓN

V – DISCUSIÓN

El análisis bruto de los datos analizados en el presente estudio muestra la evolución del consumo de medicamentos del grupo terapéutico N05BA (derivados de la BZD), en la CARM y en el municipio de Mula durante el periodo 2012 – 2018, observándose un incremento global en el consumo de estos fármacos en ambas zonas analizadas, 18,88% en la CARM y 2,36% en Mula. Además, el incremento de consumo fue sostenido a lo largo de los años, con excepción del año 2013, donde se observó un incremento considerable del consumo global de este grupo de fármacos. El fármaco más consumido del grupo estudiado fue el lorazepam, tanto para el análisis de los datos de la CARM como para los datos analizados del municipio de Mula, encontrándose diferencias significativas en el consumo de lorazepam entre hombres y mujeres, siendo más elevado en mujeres. También se encontraron diferencias significativas en el consumo para los diferentes grupos de edad, observando cómo se incrementaba el consumo y la dosis en DHD de lorazepam conforme se avanzaba en los diferentes grupos etarios.

El incremento global observado en nuestro estudio durante el periodo analizado para el grupo terapéutico N05BA, coincide con el incremento de este grupo de fármacos según el último informe publicado por la AEMPS sobre el observatorio de medicamentos de uso humano (74). En esta publicación se recogen los datos de consumo del grupo terapéutico N05BA en el periodo 2010 – 2021, el consumo sufrió un incremento del 9,15%, es evidente que hay un incremento de consumo de este grupo de fármacos, sin embargo, el consumo observado en nuestro análisis es mayor que el de la AEMPS en el caso de la CARM y menor para los datos de Mula. No obstante, estas diferencias tienen que tener en cuenta que el análisis recogido por la AEMPS incluye más PA del grupo terapéutico N05BA que nuestro estudio, ya que recoge las dispensaciones de toda España, incluyendo todos los PA pertenecientes al grupo N05BA comercializados en nuestro país mientras que en nuestro estudio únicamente se incluyen aquellos PA dispensados en la CARM, no encontrándose todos los PA del grupo N05BA.

Otro estudio previo al nuestro realizado en 2013(75), donde se estudiaba la evolución del uso de ansiolíticos e hipnóticos en España durante el periodo 2000 – 2011, se observó un incremento del 37,3% para el grupo de ansiolíticos (grupo terapéutico N05B), siendo mayor que en nuestro estudio, sin embargo, en este estudio se analizó todo el grupo de ansiolíticos mientras que en nuestro análisis hemos seleccionado el grupo de derivados de la BZD (N05BA) únicamente.

En un estudio realizado sobre la evolución del consumo de medicamentos en España y Europa durante el periodo 2000-2007 (15), posicionó a España como el quinto país más consumidor de fármacos del grupo terapéutico N05B (ansiolíticos), con una DHD promedio de 43, encabezando el grupo Portugal con una DHD promedio de 72,1, estas DHD quedan muy por debajo de las encontradas en nuestro análisis, donde el promedio de DHD durante el periodo analizado fue de 6174 DHD/CARM y 7821 DHD/Mula.

En el informe emitido por la AEMPS con respecto a los datos de consumo del grupo terapéutico N05BA de 2000 a 2012 (periodo previo a nuestro estudio), determinó un incremento del consumo del 57,4%, con un incremento sostenido del 2-3% entre los distintos años de estudio. En nuestro análisis, si existe un incremento de consumo global, pero este incremento no es sostenido durante todos los años del estudio, ya que hay un elevado incremento en 2013 con respecto a 2012, 32,95%/CARM y 22,33%/Mula, pero luego el incremento vuelve en 2014 a valores similares a 2012 de DHD tanto para los datos analizados de la CARM como los datos correspondientes al municipio de Mula.

El destacable consumo de este grupo de fármacos para el año 2013 encontrado en nuestro estudio, para ambas zonas analizadas, nos ha llevado a buscar y analizar la posible causa de dicho incremento, no siendo posible encontrar una consecuencia determinada. Sin embargo, el año 2013 coincide con la crisis económica española sufrida entre 2008 – 2014, concretamente fue el año con mayor tasa de paro durante los años que duro la situación en España (76), pudiéndose entender el aumento del consumo de ansiolíticos e hipnóticos durante este año, ya que un estudio realizado en 2013 con el objetivo de evaluar los impactos de la crisis económica española sobre la salud mental de la población en España (76), determinó que la situación económica sufrida por el país afectó en el estado de ánimo, ansiedad e insomnio en la población española.

Otro de los motivos que podríamos atribuir al incremento de consumo en 2013 podría ser la puesta en marcha del sistema de copago en la CARM (72), el cambio en el sistema de retirada de medicación por parte de los pensionistas, pasando de no pagar nada por su medicación a unos límites mensuales regulados, podría también haber provocado una situación de aumento de consultas para obtener prescripciones y abastecerse de medicación por parte de los pacientes para unos meses, con el fin de evitar el pago impuesto por la nueva reforma, por lo que podría explicar el aumento y la posterior disminución en 2014 hasta valores similares a 2012, ya que tendrían que continuar retirando los tratamientos con la nueva medida de copago que sigue vigente hasta la actualidad.

Atendiendo a la duración de acción, los fármacos más consumidos en la CARM y en el municipio de Mula son los fármacos de acción corta (lorazepam y alprazolam), 95% del consumo de los PA analizados correspondía a fármacos de acción corta en la CARM y el 96% en Mula, esto coincide con el análisis realizado por la AEMPS con respecto al consumo entre 2010-2021 (74), donde el 69% del consumo correspondía a fármacos de acción corta, este porcentaje es menor que el de nuestro estudio ya que en este informe se analizaban muchos más PA pertenecientes al grupo N05BA que los que teníamos en nuestros datos. Otro estudio realizado en España sobre el consumo de BZD determinó que existía un mayor consumo de PA de acción corta, encabezados por el lorazepam y alprazolam, al igual que en nuestro estudio (77).

Cuando analizamos el consumo de los fármacos del grupo terapéutico N05BA según el sexo, comprobamos que el consumo es mayoritario en las mujeres con respecto a los hombres, 65% del consumo de fármacos del grupo N05BA en la CARM y 68% del consumo en Mula correspondía al grupo de las mujeres, hecho que coincide con los datos descritos en otros estudios, como en el estudio realizado en un centro de salud de Madrid donde se estudiaba la prevalencia de prescripción de BZD y el perfil del consumidor (78), siendo un 73% de los consumidores mujeres.

Otros estudios realizados en España también han determinado un consumo mayor en mujeres que en hombres en este grupo farmacológico (77,79). En cuanto a estudios sobre la prevalencia de consumo de BZD realizados fuera de España (80,81), también se ha encontrado en la bibliografía coincidencias con nuestro estudio, como es el caso del estudio realizado en Honduras sobre el uso crónico de BZD en un hospital, que determinó una prevalencia de consumo de BZD de un 77% por parte de las mujeres (81). En EEUU, un estudio sobre el consumo de BZD confirmó, al igual que en nuestro estudio, que el consumo de estos fármacos también era predominante en el grupo del sexo femenino (82).

La diferencia de consumo entre sexos puede ser atribuible a que existe una mayor percepción negativa por su estado de salud en las mujeres frente a los hombres, que presentan una actitud más pasiva en cuanto a su estado de salud, como recoge un estudio realizado sobre las diferencias relacionadas con la salud entre hombres y mujeres, donde el 27,73% de las mujeres no presentaban buena percepción de su salud, estas afirmaban recurrir al autoconsumo de medicamentos y un 46% de las encuestadas referían seguir tratamientos médicos frente al 77,28% de los hombres que no seguían ningún tratamiento. (83). Además, las mujeres suelen ser más propensas a frecuentar los centros de salud con una proporción mayor de visitas médicas frente a los hombres, tal y como recogen algunos estudios realizados en cuanto al nº de visitas y perfil del paciente en España, 10,31 visitas/año para las mujeres y

9,5 visitas/año los hombres (84,85). Otro punto a tener en cuenta es la existencia de una mayor prevalencia de enfermedades psiquiátricas en el sexo femenino, tal y como recogen varios estudios, las mujeres son más vulnerables a desarrollar trastornos de ansiedad que los hombres, se estimó que un 17,5% de las mujeres, frente al 9,5% de los hombres, había sufrido algún trastorno de ansiedad a lo largo de su vida (86).

El análisis para el consumo de estos fármacos por grupos de edad, ha demostrado la existencia de un elevado consumo en los últimos intervalos de edad, observándose una tendencia de incremento conforme avanzamos en los diferentes grupos etarios, pasando a consumir en DHD más elevadas, esto coincide con otros estudios realizados donde han evaluado el consumo de BZD en diferentes grupos de edades. Un estudio realizado en España en 2008 para evaluar la prevalencia de consumo de BZD en atención primaria (AP) (77), determinó que el consumo de estos fármacos aumentaba con la edad con una proporción del 27,3% en los pacientes de >75 años, al igual que en nuestro estudio. En el análisis realizado se han encontrado diferencias significativas en el consumo de lorazepam por los diferentes grupos de edad para todos los años del estudio, y este consumo excedía las DDD para personas mayores del lorazepam, al igual que los resultados hallados en un estudio que evaluó la prescripción de BZD en una muestra de ancianos en un servicio de urgencias previa caída, hallando un consumo de lorazepam en DDD por encima de las establecidas para adultos mayores (87).

En 2015, un estudio realizado en EEUU sobre el uso de BZD enfocado en la edad del paciente (82), determinó que este consumo incrementaba según avanzaba la edad, pasando de un 2,6% en el grupo de menor edad (18-35 años) a 8,7% en el grupo más longevo (65-80 años), coincidiendo con nuestro estudio, donde el mayor consumo se registró en el grupo de >75 años, y a unos intervalos de DHD más elevados (p75-p100). Este hecho es preocupante en base a los numerosos estudios que hay sobre cómo afectan las BZD en los pacientes de edad avanzada, como se ha comentado anteriormente, el riesgo de sufrir reacciones adversas asociadas al consumo de BZD no es exento, y es mucho más elevado conforme avanza la edad, aumentando el riesgo de sufrir caídas y fracturas de cadera, afectando a la movilidad y morbimortalidad de estos pacientes (87).

En lo que respecta al consumo de lorazepam, en los estudios realizados en España hasta la fecha se ha postulado como el PA líder del grupo N05BA, salvo en un estudio realizado en la Comunidad Valenciana, donde se analizó el consumo de ansiolíticos de 2000 a 2010, donde se observó que el alprazolam era la BZD más prescrita hasta el 2000 y a partir de entonces paso a ser la segunda, pasando el lorazepam a ocupar el primer puesto durante el resto de años del estudio (88).

Los datos recogidos por la AEMPS en el último observatorio de medicamentos de uso humano sobre el consumo de medicamentos ansiolíticos en España entre 2010-2021 (16), también mostraron que el fármaco más consumido por los españoles dentro del grupo terapéutico N05BA (derivados de la BZD) durante todo el periodo era el lorazepam, con un 39,6% en DHD con respecto del total durante el periodo 2010-2021, coincidiendo con nuestro estudio. Sin embargo, el consumo de lorazepam en nuestro estudio fue superior, siendo del 52,7% en la CARM y del 54,1% en Mula, esto puede deberse a que en el estudio realizado por la AEMPS se tienen en cuenta las recetas oficiales y de mutuas, no estando estas últimas incluidas en nuestro estudio y pudiendo existir por tanto un mayor número de prescripciones, además de incluir un mayor número de PA analizados por la AEMPS.

Al mismo tiempo, el consumo de lorazepam también se incrementó durante el periodo analizado, con un incremento del 17,23% en la CARM y del 0,42% en Mula. Otros estudios realizados donde se analizaba el consumo de ansiolíticos, mostró también como el PA más consumido de todos los analizados al lorazepam (11,13,75). En nuestro estudio, el segundo fármaco más consumido fue el alprazolam, coincidiendo también con otros estudios donde el alprazolam era el segundo PA más consumido de todos los analizados (13,75).

La presente tesis adolece de diversas limitaciones que desarrollaremos a continuación, pese a que no invalidan los resultados presentados:

- La información obtenida por las recetas era únicamente el sexo y la edad, sin conocer la indicación del tratamiento ni el origen de la prescripción, no podemos saber si las recetas provienen del médico de familia o médico especialista, para poder determinar si este exceso de consumo recogido en los resultados se debe a un incremento de prescripciones por parte de AP o por parte de los especialistas.
- Otra puntualización que debemos hacer es la relativa a la naturaleza de nuestros datos, estos corresponden a las dispensaciones realizadas en las OF de la CARM y las recetas facturadas al SMS, incluyendo recetas de pensionistas y trabajadores activos, sin incluir aquellas dispensaciones de fármacos correspondientes al grupo analizado que provengan de receta privada o con cargo a cualquier otra mutualidad, y el denominador empleado en el cálculo de la DHD fue el total de la población, una población más numerosa que la que recibe medicación con cargo al SMS.

- Los datos analizados nos muestran lo dispensado por las OF de la CARM, pero no el cumplimiento del tratamiento ya que siempre hay una parte de pacientes que incumplen su tratamiento, aunque retiren los fármacos y los abonen. De la misma manera, los datos no muestran todo lo prescrito en la CARM, puesto que muchos pacientes pese a tener prescrito un tratamiento muchas veces no retiran su medicación, y nuestros datos recogen únicamente lo dispensado.
- Por otro lado, tampoco podemos asociar que todas las BZD prescritas en la RM sean dispensadas en la CARM y viceversa, puesto que la libre elección de OF por parte de los pacientes y la existencia de la interoperabilidad del SMS, permite retirar la medicación en cualquier farmacia de España.

No obstante, el análisis realizado consta de importantes fortalezas que reflejan la profundidad e importancia de este tema analizado y la necesidad de realizar este tipo de estudios en profundidad, detalladas a continuación:

- El estudio que ha dado lugar a esta tesis se trata de un tipo de análisis pionero y novedoso de la DHD, una nueva forma de presentar y analizar los datos de consumo de medicamentos, no solo para analizar BZD, sino extrapolable a cualquier grupo terapéutico, puesto que presenta una nueva forma de mostrar y analizar los datos de consumo de medicamentos, que permiten reflejar de manera más precisa el perfil del consumidor y la cantidad real consumida de los fármacos analizados.
- No se ha encontrado en la bibliografía ningún análisis específico del consumo de fármacos del grupo terapéutico N05BA (derivados de la BZD) en la CARM.
- El tiempo de estudio es amplio, lo que permite hacer un seguimiento en el tiempo de los tratamientos analizados.
- Por otro lado, el análisis realizado a partir del cálculo de la DHD como unidad técnica de medida nos permite hacer estudios de comparación con diferentes países, mientras que, si hubiésemos realizado el análisis únicamente a partir de la DDD, este estudio no sería comparable puesto que pueden existir variaciones entre el valor de la DDD establecida por la OMS y la dosis real utilizada en la práctica clínica.

- La realización del estudio en la totalidad de la CARM y en un municipio de la misma permite analizar si los resultados entre ambos lugares son similares, como pasa en nuestro estudio, dando lugar a poder desarrollar medidas para disminuir el consumo en un grupo reducido de población y luego extrapolarlas a la totalidad de la CARM.

Como ya se ha comentado, en lo que respecta a este tipo de estudios sobre consumo de BZD, no ha sido posible encontrar estudios que arrojasen datos de consumo presentados en nuestro mismo formato, ya que los estudios de consumo de medicamentos consultados en la bibliografía realizan únicamente un análisis descriptivo de los datos, sin ahondar en el tipo de consumo y la cuantificación del mismo por grupos (13,73,79,89), siendo por ello todo un reto al que nos hemos enfrentado para establecer las correspondientes comparaciones, pero que nos ha permitido desarrollar un perfil de consumidor más acorde a la realidad.

Este estudio deja abierta la posibilidad de nuevas líneas de investigación en el futuro, ampliando el análisis en el tiempo, para poder comparar la evolución del consumo de BZD. Con el análisis en paralelo en la CARM y en el municipio de Mula, se ha observado que el consumo de BZD es similar en ambas zonas, esto permitiría desarrollar medidas para mejorar el uso racional de este tipo de fármacos en Mula, y en función de su evolución extrapolarlo a la totalidad de la CARM.

A pesar de los diversos estudios realizados en el tiempo sobre el consumo de BZD a nivel mundial, sus datos de consumo no han disminuido, sino que continúan en aumento, en vista de nuestro estudio, donde el consumo se ha incrementado, sobre todo en el grupo de las mujeres y en las personas de avanzada edad, reflejando un problema social. Numerosas asociaciones profesionales han lanzado varias advertencias con respecto a la problemática del consumo de BZD en la sociedad, sobre todo el consumo asociado a personas mayores, a pesar de ello este consumo continua en aumento en este grupo de población y con unas duraciones superiores a las establecidas por las guías clínicas (87). Desde la posición que tenemos en la OF, y nuestra cercanía con el paciente, es importante el desarrollo de nuevas líneas de investigación centradas en reducir el consumo de este tipo de fármacos y fomentar un uso correcto de los mismos, con el fin de conseguir el uso racional de estos PA y disminuir sus datos de consumo, haciendo especial hincapié en el grupo de personas mayores, que son las más afectadas por este tipo de fármacos.

VI – CONCLUSIONES

VI - CONCLUSIONES

- Existe un incremento en el consumo de las principales BZD dispensadas en la RM y en el municipio de Mula durante el periodo 2012-2018, siendo el PA más consumido el lorazepam tanto en la CARM como en el municipio de Mula durante el periodo analizado.
- El consumo de medicamentos del grupo terapéutico N05BA (derivados de la BZD) en DHD, en la CARM y en el municipio de Mula, se incrementó de 2012 a 2018 en términos globales de DHD un 18,88% y un 2,36% respectivamente.
- El patrón de dispensación de BZD en la CARM y en la población de Mula, por año de estudio (2012 – 2018), estratificando por género determinó diferencias significativas en el consumo por sexos, con la existencia de una prevalencia de consumo más elevada en mujeres que en hombres.
- El patrón de dispensación de BZD en la CARM y en la población de Mula por año de estudio (2012 – 2018), estratificando por edad mostró un incremento de consumo conforme aumentaba la edad, con diferencias significativas entre los diferentes grupos, siendo el grupo de >75 años los que más consumían y a dosis más elevadas este tipo de fármacos.

VII – REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

VII – REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Villa RS, García ER, Barbero JV, Hermida JRF, Vallejo G, Jiménez JM. El consumo de psicofármacos en pacientes que acuden a Atención Primaria en el Principado de Asturias (España). *Psicothema*. 2003;15(4):650–5.
2. Martínez-sotelo J, Pinte M. Atención Primaria Adecuación de la prescripción en pacientes mayores polimedicados en atención primaria. Ensayo clínico controlado aleatorizado por grupos PHARM-PC. *Atención primaria*. 2021;53.
3. Urgell CV, Monne SB, Vega CF, Esquiús NP. Estudio de utilización de psicofármacos en atención primaria. *Atención primaria [Internet]*. 2005;36(5):239–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1157/13079144>
4. Danza Á, Cristiani F, Tamosiunas G. Riesgos asociados al uso de Benzodiazepinas. *Arch Med Interna*. 2009;103–7.
5. Adán Valero MA, Acín Gericó MT, Díaz Aguado J, Alejandro Lázaro G, Pérez Perales J. ¿Cómo utilizamos los hipnóticos en atención primaria? *SEMERGEN*. 2010;36(7):372–6.
6. Sternbach LH. The Benzodiazepine Story. *J Med Chem*. 1979;22(1):1–7.
7. Wick JY. The History of Benzodiazepines. 2013;28(9).
8. López-Muñoz F, Álamo C, García-garcía P. The discovery of chlordiazepoxide and the clinical introduction of benzodiazepines : Half a century of anxiolytic drugs. *J Anxiety Disord*. 2011;25:554–62.
9. Lader M. History of Benzodiazepine Dependence. *J Subst Abuse Treat*. 1991;8:53–9.
10. Rayon P, Montero D, Santamaria B, Madurga M, De Abajo F. Benzodiazepine consumption in Spain. *Eur J Clin Pharmacol*. 1997;1991:321–3.
11. Garcia del Pozo J, de Abajo Iglesias FJ, Carvajal García-Pando A, Montero Corominas D, Madurga Sanz M, Garcia del Pozo V. Utilización de ansiolíticos e hipnóticos en España (1995-2002). *Rev Esp Salud Pública*. 2004;3(1):379–87.
12. Sanz Álvarez EJ, de las Cuevas Castresana C. Uso de Benzodiazepinas en España (1992-2006). *AEMPS*. 2006;
13. AEMPS. Utilización de medicamentos ansiolíticos e hipnóticos en España durante el periodo 2000-2012. 2014;1–4.
14. Encuesta sobre alcohol y drogas en España (EDADES), 1995-2011. 2011;1995–2011.
15. Miñana JS. Atención Primaria Utilización de medicamentos en España y en Europa. Elsevier. 2012;44(6).
16. AEMPS. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. 2010-2021. 2021. Available from: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/informes-ansioliticos-hipnoticos/>
17. Berrueta LA, Vicente F. Biopharmacological data and high-performance liquid chromatographic analysis of 1,4- benzodiazepines in biological fluids: a review. 1992;I(2):109–36.
18. Drummer OH. Methods for the measurement of benzodiazepines in biological samples. Elsevier. 1998;713:201–25.

19. National Center for Biotechnology Information (2022). PubChem Compound Summary for CID 148431, 1,4-Benzodiazepine. [Internet]. Available from: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1_4-Benzodiazepine
20. Lopez Vantour A, Aroche Arzuaga A, Bestard Romero J, Ocaña Fontela N. Uso y abuso de las benzodiazepinas. *MEDISAN*. 2010;14(4):555–66.
21. Greenblatt DJ, Shader RI, Divoll M, Harmatz JS. BENZODIAZEPINES: A SUMMARY OF PHARMACOKINETIC PROPERTIES. *Br J Pharmacol*. 1981;11:11–6.
22. Mandrioli R, Mercolini L, Raggi MA. Benzodiazepine Metabolism: An Analytical Perspective. *Curr Drug Metab*. 2008;9:827–44.
23. Indart Irala C, Gamez Lechuga M. Selección de benzodiazepinas. Bases para su utilización en el hospital. *Farm Hosp*. 1997;21(2):117–22.
24. Chouinard G, Lefko-singh K, Teboul E. Metabolism of Anxiolytics and Hypnotics: Benzodiazepinas, Buspirone, Zopiclone, and Zolpidem. *Cell Mol Neurobiol*. 1999;19(4).
25. Hernan Martinez G. Benzodiazepinas. *Hojas Clin salud Ment*. :23–39.
26. Base de Datos de medicamentos del Consejo General de Farmacéuticos (Bot Plus 2.0) [Internet]. Available from: <https://botplusweb.portalfarma.com>
27. MJ DG. Sobredosificación de benzodiazepinas en ancianos y caídas: implicaciones clínicas y económicas. 2020.
28. Cortijo X, Gasca E, Ramos-morales FR. Receptor GABA A: implicaciones farmacológicas a nivel central. *Arch Neurociencias*. 2011;16:40–5.
29. Rosas-gutiérrez I, Simón-arceo K, Mercado F. Mecanismo celular y molecular de la adicción a benzodiazepinas. *Salud Ment*. 2013;36(4):325–9.
30. J B. The ABC of GABA receptors. *Trends Pharmacol*. 2000;21:9–16.
31. P L, A M, J C L, I L, A I E. *Farmacología básica y clínica*. 17ª edició. Panamericana EM, editor. Madrid (España); 2005.
32. Mordujovich-buschiazzo P. Benzodiazepinas: Uso crónico y deprescripción. *Fund Femeba*. 2020;2:1–12.
33. Enna S, H M. *The GABA receptors*. Humana Press. 2007;(1ª Ed.).
34. NA A. Contributions of GABAA receptor subtype selectivity to ments for anxiety and sleep disorders. *CNS Spectr*. 2005;10:31–9.
35. C F, L K, K R, J M M, A I E. Molecular targets for the myorelaxant action of diazepam. *Mol Pharmacol*. 2001;463:769–74.
36. Florez J. *Farmacología humana*. 1997. 453-464 p.
37. Manuel PQG, Jorge R de CM. Insomnio en pacientes adultos ambulatorios de medicina interna del Hospital Nacional Arzobispo Loayza. *Rev Med Hered*. 2003;14(2):63–8.
38. Domínguez V, Collares M, Ormaechea G, Tamosiunas G. Uso racional de benzodiazepinas: hacia una mejor prescripción. *Rev Urug Med Interna*. 2016;3:14–24.
39. Harrison TS, Keating GM. Zolpidem: A Review of Its Use in the Management of Insomnia. *CNS Drugs*. 2005;19(1):65–89.
40. Nava M, Palmar J, Rivas MG, Contreras J, Diego J, Medicina E De. En búsqueda del hipnótico ideal: tratamiento farmacológico del insomnio. *Arch Venez Farmacol y Ter*. 2017;36:17–21.

41. Gunja N. The Clinical and Forensic Toxicology of Z-drugs. *J Med Toxicol.* 2013;9:155–62.
42. Hausken AM, Furu K, Skurtveit S, Engeland A, Bramness JG. Starting insomnia treatment : the use of benzodiazepines versus z-hypnotics . A prescription database study of predictors. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65:295–301.
43. Kripke DF. Greater incidence of depression with hypnotic use than with placebo. *BMC Psychiatry.* 2007;5:1–5.
44. Mahoney JE, Webb MJ, Gray SL. Zolpidem Prescribing and Adverse Drug Reactions in Hospitalized General Medicine Patients at a Veterans Affairs Hospital. *Am J Pharmacother.* 2004;2(1).
45. Curry DT, Eisenstein RD, Walsh JK. Pharmacologic Management of Insomnia : Past , Present , and Future. *Psychiatr Clin.* 2006;29:871–93.
46. Pierfitte C, Macouillard G, Thicoïpe M, Chaslerie A, Pehourcq F, Aïssou M, et al. Benzodiazepines and hip fractures in elderly people : case-control study. *BMJ.* 2001;322:704–8.
47. Campagne DM, Garcia-Campayo J. El inadecuado uso de las benzodiazepinas. *SEMERGEN.* 2005;31(7):319–24.
48. Bourin M. Les problèmes posés par l ' utilisation des benzodiazépines chez le patient âgé The problems with the use of benzodiazepines in elderly patients. 2010;340–7.
49. Rojas-jara C, Calquin F, González J, Santander E, Vásquez M, Católica U, et al. Efectos negativos del uso de Benzodiazepinas en adultos mayores: una breve revisión. *Salud Soc.* 2019;10(1):40–50.
50. Corsonello A, Pedone C, Incalzi RA. Age-Related Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Changes and Related Risk of Adverse Drug Reactions. *Curr Med Chem.* 2010;571–84.
51. Chetty M, Johnson TN, Polak S, Salem F, Doki K, Rostami-hodjegan A. Physiologically based pharmacokinetic modelling to guide drug delivery in older people. *Adv Drug Deliv Rev [Internet].* 2018;135:85–96. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2018.08.013>
52. Polasek TM, Patel F, Jensen BP, Sorich MJ, Wiese MD, Doogue MP. Predicted metabolic drug clearance with increasing adult age. 2012;
53. Corsonello A, Onder G, Bustacchini S, Provinciali M, Garasto S, Gareri P, et al. Estimating Renal Function to Reduce the Risk of Adverse Drug Reactions. 2012;47–54.
54. Osakidetza. Revisando la medicacion en el anciano ¿Qué necesito saber? *Infac.* 2015;23(2).
55. O'Brien CP. Uso, abuso y dependencia de benzodiazepinas. *J Clin Psychiatry.* 2005;66(suplemento 2):28–33.
56. Health M. Factores de riesgo en el abuso y la dependencia a benzodiazepinas. *Trastor Adict.* 2000;2(3):177–82.
57. Woody GE, Mintz J, Hare KO, Brien CPO, Robert A, Hargrove E. Diazepam Use by Patients in a Methadone Program – How Serious A Problem ? *J Psychoactive Drugs.* 1975;7:37–41.
58. Selfa M, Capitán L, Méndez M, Franco MD. Dependencia a benzodiazepinas *. *Trastor Adict.* 2009;11(2):118–24.
59. Chabannes JP, Saviuc P. The role of captodiamine in the withdrawal from long-term

- benzodiazepine treatment. *Curr Med Res Opin.* 2004;20(9):1347–55.
60. Riley P, Tyrer P. The Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire. *J Affect Disord.* 1990;19:53–61.
 61. Voshaar RCO, Couvée JE, Balkom AJL, Van, Mulder PGH, Zitman FG. Strategies for discontinuing long-term benzodiazepine use. *Br J Psychiatry.* 2006;(189):213–20.
 62. Osakidetza. Deprescripción. *Infac.* 2012;20:46–52.
 63. Gutierrez-Valencia M, Martínez-Velilla N. Deprescripción, ¿de qué estamos hablando? *Farm Hosp.* 2017;41:567–8.
 64. Brien CPO. Benzodiazepine Use, Abuse, and Dependence. 2005;66(suppl 2):28–33.
 65. Canario B, Racional DEUSO, Medicamento DEL, Scs DEL. Deprescripción de benzodiazepinas e hipnóticos z. *bolcan.* 2017;2:1–8.
 66. Baza M, Ruiz E, Artaza DV, Fernández J. Benzocarta : intervención mínima para la deprescripción de benzodiazepinas en pacientes con insomnio. *Gac Sanit.* 2020;34(6):539–45.
 67. Vicens C, Sempere E, Bejarano F, Socias I, Mateu C, Fiol F, et al. Efficacy of two interventions on the discontinuation of benzodiazepines in long-term users : 36-month follow-up of a cluster randomised trial in primary care. *Br J Gen Pract.* 2016;(February):85–91.
 68. Vives J, Abenza J, Guillamón R, Fernández D, Menárguez J. Adecuación de la prescripción de benzodiazepinas en una zona básica de salud. XXXV Congr la semFYC. 2015;
 69. Menarguez Puche JF, Abenza Campuzano J, Vives Hernández JJ, Castañeda Pérez-Crespo A, Gil Espallardo P. Mejorar el uso de benzodiazepinas . Una experiencia comunitaria de desmedicalización. *Comunidad.* 2016;
 70. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N05BA&showdescription=yes.
 71. CARM.es - Organización y Funciones. Available from: [https://www.carm.es/web/pagina?IDCONTENIDO=229&IDTIPO=200&__PLANT_PERSONALIZADA=/JSP/CARM/carm2018/organigramas/plantillaDetalleOrganigrama.jsp&IDESTRUCTURAJERARQUICA=459&RASTRO=c819\\$m4800](https://www.carm.es/web/pagina?IDCONTENIDO=229&IDTIPO=200&__PLANT_PERSONALIZADA=/JSP/CARM/carm2018/organigramas/plantillaDetalleOrganigrama.jsp&IDESTRUCTURAJERARQUICA=459&RASTRO=c819$m4800)
 72. MurciaSalud, el portal sanitario de la Región de Murcia. [Internet]. Available from: <https://www.murciasalud.es/principal.php>
 73. Laporte JR, Tognoni G. Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia. In: *Principios de epidemiología del medicamento.* 2ª Edición. 2007. p. 80.
 74. Utilización de medicamentos ansiolíticos e hipnóticos en España - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/informes-ansioliticos-hipnoticos/>
 75. Vicente Sánchez MP, Macías Saint-Gerons D, De la fuente Honrubia C, González Bermejo D, Montero Corominas D, Catalá-López F. Evolución del uso de medicamentos ansiolíticos e hipnóticos en España durante el período 2000-2011. *Rev Med Hered.* 2013;87:247–55.
 76. Marin Morales A, Gil Domínguez L, Romáan Macías V, Farella L. Efectos de la crisis económica sobre la salud mental en la población española. *ReiDoCrea.* 2013;1–8.
 77. Bejarano F, Lluís J, Moreso P, Mora N, Claver P. Elevado consumo de

- benzodicepinas en mujeres ancianas asignadas a centros de salud urbanos de atención primaria. *Atención primaria*. 2008;40(12):617–21.
78. Ferrairó RE, Díez AP, García CL, París JM, Cuesta TS. Prescripción de benzodicepinas en un centro de salud: prevalencia, cómo es su consumo y características del consumidor. *Atención primaria*. 2000;25(2):107–10.
79. M. Bello-Brau, C. Morales-Blanquez, F. Abad-Alegria ERC. Estudio sobre el consumo de hipnóticos por ancianos en las ciudades de Zaragoza, Huesca y Teruel. *Vigilia-Sueño*. 2005;17(2):82–9.
80. Mort JR, Aparasu RR. Prescribing Potentially Inappropriate Psychotropic Medications to the Ambulatory Elderly. *Arch Med Interna*. 2015;160:2828–31.
81. Paz A, Paz I, Martínez C. Uso crónico y sobreindicación de Benzodicepinas en Pacientes del Hospital Mario Mendoza, Honduras 2016. *iMedPub Journals*. 2016;12(3):1–8.
82. Olfson M, MPH M, King M, Schoenbaum M. Benzodiazepine Use in the United States. *JAMA Psychiatry*. 2015;72:136–42.
83. Ileana DC, Abascal EC, Fermina M, Macías R. Diferencias relacionadas con la salud de mujeres y hombres adultos mayores. *Rev Cuba Med Gen Integr*. 2013;29(3):281–96.
84. Rosa-Jimenez F, AM M. ¿Solicitan las mujeres más consultas al área médica que los hombres? *An Med Interna*. 2005;22:515–9.
85. Millas J, Otegui A, Perez S, Jesús M, Arambarri A, Martínez M, et al. Atención Primaria Consulta de atención primaria: ¿todo es del médico? *Atención primaria*. 2011;43(10):516–22.
86. Arenas MC, Puigcerver A. Diferencias entre hombres y mujeres en los trastornos de ansiedad : una aproximación psicobiológica. *Escritos Psicol*. 2009;3:20–9.
87. Martínez-cengotitabengoa M, Díaz-gutierrez MJ, Besga A, Bermúdez-ampudia C, López P, Rondon MB, et al. Prescripción de benzodicepinas y caídas en mujeres y hombres ancianos. *Rev Psiquiatr y Salud Ment*. 2017;1:1–7.
88. Palop V, Caldentey V. Atención Primaria Evolución de la utilización de antidepresivos, ansiolíticos e hipnóticos en la Comunitat Valenciana. *Atención Primaria [Internet]*. 2014;46(8):416–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2013.11.006>
89. Trezzo J, Weisburd G. Estudio de utilización de medicamentos : experiencia en un centro de salud en Villa Gobernador Gálvez, Santa Fe (Argentina). *Arch en Med Fam*. 2007;9(4):159–63.

ANEXO 1
COMITÉ DE ÉTICA DE LA UCAM

DATOS DEL PROYECTO

Título:	“Evolución de la prescripción de los fármacos del grupo terapéutico N05BA Derivados de la Benzodiacepina (BZP) en la Región de Murcia (RM) y en comparación con el municipio de Mula en el periodo comprendido entre 2012-2018”	
Investigador Principal	Nombre	Correo-e
Dr.	Alejandro Galindo Tovar	agalindo@ucam.edu

INFORME DEL COMITÉ

Fecha	01/02/2019
--------------	------------

Código	CE021908
---------------	----------

Tipo de Experimentación

Investigación experimental clínica con seres humanos	
Utilización de tejidos humanos procedentes de pacientes, tejidos embrionarios o fetales	
Utilización de tejidos humanos, tejidos embrionarios o fetales procedentes de bancos de muestras o tejidos	
Investigación observacional con seres humanos, psicológica o comportamental en humanos	X
Uso de datos personales, información genética, etc.	X
Experimentación animal	
Utilización de agentes biológicos de riesgo para la salud humana, animal o las plantas	
Uso de organismos modificados genéticamente (OMGs)	

Comentarios Respecto al Tipo de Experimentación

Nada Obsta

Comentarios Respecto a la Metodología de Experimentación

Nada Obsta



Sugerencias al Investigador

A la vista de la solicitud de informe adjunto por el Investigador y de las recomendaciones anteriormente expuestas el dictamen del Comité es:

Emitir Informe Favorable	X
Emitir Informe Desfavorable	
Emitir Informe Favorable condicionado a Subsanación	

MOTIVACIÓN

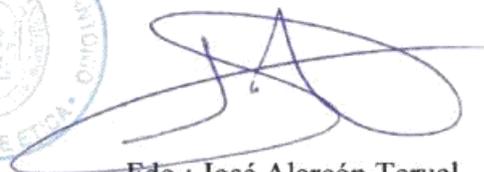
Incrementará conocimientos en su área

Vº Bº El Presidente,



Fdo.: José Alberto Cánovas Sánchez

El Secretario,

Fdo.: José Alarcón Teruel

ANEXO 2

MODELO DE SOLICITUD DE DATOS CON FINES DE INVESTIGACIÓN

SOLICITANTE: JUAN ANTONIO CANO HERNANDEZ **DNI:** 48524199-H

E-MAIL: juanancano93@gmail.com

TELÉFONO: 636156437

FECHA: 14-12-2018

ASUNTO: *Autorización para realizar un trabajo de investigación*

Con motivo de la realización del trabajo de investigación que se está llevando a cabo como parte de los estudios de *doctorado* en la Universidad Católica San Antonio de Murcia (UCAM), por el alumno D. Juan Antonio Cano Hernández, que tiene como título “Evolución de la prescripción de los fármacos del grupo terapéutico N05BA Derivados de la Benzodiacepina (BZP) en la Región de Murcia (RM) y en comparación con el municipio de Mula en el periodo comprendido entre 2012 – 2018” y del cual se adjunta el correspondiente proyecto de investigación, se hace necesario obtener datos de consumo de medicamentos del grupo terapéutico N05BA solicitando las siguientes variables para la realización del proyecto:

- Dosis consumidas por habitante y día (DHD) en el municipio de Mula acumuladas por años desde 2012 hasta 2018 y clasificadas por principio activo de los fármacos del grupo terapéutico objeto de estudio, DHD en la RM acumuladas por años desde 2012 hasta 2018 por principio activo, código nacional (CN) del medicamento dispensado, presentaciones, numero de envases, PVPiva, sexo del paciente y edad.

La información que se obtenga se utilizará exclusivamente para la elaboración del estudio de investigación para el que ha sido solicitada. No va a ser destinada a cualquier otra finalidad incluyendo nuevos proyectos sin la previa comunicación a esta Dirección General de Asistencia Sanitaria (DGAS) del Servicio Murciano de Salud (SMS) y la respectiva autorización de la misma.

Para preservar la confidencialidad se eliminará cualquier tipo de información que posibilite la identificación de los participantes en la investigación. Esta solicitud no incluye la petición de ningún tipo de datos afectados por la Ley Orgánica 15/1999, 13 diciembre, de protección de datos de carácter personal (BOE 14 de diciembre, 1999).

El responsable de la investigación, se compromete a custodiar toda la información facilitada, garantizando el no acceso de terceras personas a la misma. También se garantiza que una vez realizado el trabajo se destruirán los archivos con la información obtenida.

El responsable de la investigación remitirá cualquier publicación o producto del trabajo a la DGAS y a citar la colaboración de dicho organismo (SMS) en las publicaciones que pudieran derivarse.

Atentamente.

El Investigador

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of loops and a horizontal line, positioned above the printed name.

Juan Antonio Cano Hernández

48524199-H

ANEXO 3



UCAM
UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

D. José Alarcón Teruel, Secretario General de la Universidad Católica San Antonio de Murcia (UCAM)

CERTIFICA

Que según la información facilitada por el Comité Organizador de las *V Jornadas de Investigación y Doctorado: Ciencia sin Fronteras*, celebradas el día **31 de mayo de 2019**.

Juan Antonio Cano Hernandez; Sandra Sierra Alarcon; Alejandro Galindo Tovar
ha presentado en la modalidad Póster la comunicación científica:

Evolución del uso de fármacos derivados de la Benzodiacepina en la Región de Murcia

Y para que conste y surtan los efectos oportunos, se firma y se expide la presente en Murcia, a 31 de mayo de 2019.

<p style="text-align: center;">José Alarcon Teruel Secretario General UCAM</p> 	<p style="text-align: center;">Estrella Núñez Delicado Viceirectora de Investigación Directora de la Escuela Internacional de Doctorado UCAM</p> 
--	--

*Anexo 3. Comunicación enviada a las V Jornadas de Investigación y Doctorado: Ciencia sin Fronteras (UCAM).
Título: Evolución del uso de fármacos derivados de la Benzodiacepina en la Región de Murcia.*

ANEXO 4



UCAM
UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

D. José Alarcón Teruel, Secretario General de la Universidad Católica San Antonio de Murcia (UCAM)

CERTIFICA

Que según la información facilitada por el Comité Organizador de las VI Jornadas de Investigación y Doctorado: ODS con Ciencia, celebradas el día 26 de junio de 2020.

**Juan Antonio Cano Hernandez; Alejandro Galindo Tovar; Pilar Zafilla Rentero; Sandra Sierra Alarcon;
Rafael Herrero Delicado**

ha presentado en la modalidad Póster la comunicación científica:

Evolución del consumo de diazepam por vía oral en la Región de Murcia entre 2012-2018

certificada por

Y para que conste y surtan los efectos oportunos, se firma y se expide la presente en Murcia, a 26 de junio de 2020.

José Alarcón Teruel
Secretario General UCAM

Estrella Núñez Delicado
Vicerrectora de Investigación
Directora de la Escuela Internacional de Doctorado UCAM



ANEXO 5

CERTIFICADO DE PARTICIPACIÓN

Certificamos que

Juan Antonio Cano Hernandez
con DNI 48524199H

Ha participado como autor de la comunicación:

Evolución de la prescripción de los fármacos del grupo terapéutico N05BA Derivados de la Benzodiacepina (BZP) en la Región de Murcia (RM) en el periodo 2012 - 2018

Durante el IX Congreso Nacional de Farmacéuticos Comunitarios,
celebrado en formato virtual del 19 al 22 de octubre de 2020.



Sonia Saenz de Buruaga Pérez de Atxa
Presidenta del Comité Organizador



Mª Antonia Diez García
Presidenta del Comité Científico

Anexo 5. Comunicación enviada al IX Congreso Nacional de Farmacéuticos Comunitarios 2020. Título: Evolución de la prescripción de los fármacos del grupo terapéutico N05BA Derivados de la benzodiacepina en la Región de Murcia en el periodo 2012-2018.

ANEXO 6

Para comprobar la autenticidad y validez de este documento puede acceder a este enlace: https://www.ojs.es/contenido/validar_certificado e introducir el siguiente código de validación: WYLJ93



CERTIFICADO

Por su contribución en la modalidad de PÓSTER en el "IV Congreso Internacional de Intervención e Investigación en la Salud", con el título:

EVOLUCIÓN DEL CONSUMO DE BENZODIACEPINAS EN LA REGIÓN DE MURCIA

Cuyos autores son:

JUAN ANTONIO CANO HERNANDEZ (DNI: 48524199H); ALEJANDRO GALINDO TOVAR (DNI: 48501225K)

Dicha aportación está PUBLICADA en el libro de Actas del IV Congreso Internacional de Intervención e Investigación en la Salud. Volumen I con ISBN: 978-84-09-27279-2 y Depósito Legal: AL 133-2021

El Congreso se ha celebrado durante los días 14 y 15 de enero de 2021, con una duración de 20 horas, organizado por la Sociedad Científica Española para la Investigación y la Formación en Ciencias de la Salud [Sociedad Miembro Adherida a COSCE-Confederación de Sociedades Científicas de España], por el Grupo de Investigación SEJ-473 de la UNIVERSIDAD DE ALMERÍA, perteneciente al Plan Andaluz de Investigación PAIDI, de la Consejería de Economía, Conocimiento, Empresas y Universidad de la Junta de Andalucía, y por la Asoc. University of Scientific Formation Psychology and Education Research, (entidades sin fin de lucro al amparo de la Ley 1/2002 donde en sus estatutos constan de forma expresa la formación y la investigación e inscritas en el Registro de Asociaciones de la Junta de Andalucía con los números: 1-6372, Sección 1; y 1-4922, Sección 1, respectivamente. Dicha actividad cuenta con la Resolución Favorable de Reconocimiento de Interés Sanitario concedida por la Comunidad de Murcia (Orden de fecha, 11 de noviembre de 2020 al número de registro 202090000399921), igualmente dicha actividad ha sido avalada por la Sociedad Española de Educación Médica (SEDEM).

15 de enero de 2021



Fdo.: Dr. José Jesús Gázquez Linares
Presidente del Congreso



ANEXO 7

Artículos Originales - Original Articles

Evolución del consumo de lorazepam en un medio rural en la Región de Murcia (2012-2018)

Evolution of the consumption of lorazepam in a rural environment in the Region of Murcia (2012-2018)

Información

Fechas:

Recibido: 30/06/2022

Aceptado: 04/08/2022

Publicado: 15/08/2022

Correspondencia:

Juan A. Cano

juanancano93@gmail.com

Conflicto de intereses:

En esta publicación no se presentó ningún conflicto de interés.

Financiación:

En esta publicación no ha recibido ninguna ayuda o financiación.

Autorías

Juan Antonio Cano-Hernández¹  0000-0001-7182-9922

Pura Ballester-Navarro²  0000-0002-7345-448X

Sandra Sierra-Alarcón¹  0000-0003-1720-4192

Alejandro Galindo-Tovar¹  0000-0003-4449-8560

¹Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Católica de San Antonio de Murcia, UCAM, Murcia, España.

²Nutrition, Oxidative Stress and Bioavailability Group, Grado en Farmacia, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Católica de San Antonio de Murcia, UCAM, Murcia, España.

Contribución de autorías

JA Cano, S Sierra-Alarcón y A Galindo-Tovar diseñaron el estudio. JA Cano y P Ballester realizaron los análisis estadísticos de los datos e interpretaron los resultados obtenidos. JA Cano redactó la primera versión del manuscrito. Finalmente, todos/as los/as autores/as contribuyeron a la revisión crítica de las versiones consecutivas del documento, realizaron aportaciones y aprobaron la versión final para su publicación. Todas las personas firmantes se hacen responsables de todos los aspectos del estudio.

 4.0 BY-NC-SA

www.pharmacareesp.com

Cómo citar este trabajo

Cano-Hernández JA, Ballester-Navarro P, Sierra-Alarcón S, Galindo-Tovar A. Evolución del consumo de lorazepam en un medio rural en la Región de Murcia (2012-2018). Pharm Care Esp. 2022;24(4):43-53.

Pharm Care Esp. 2022;24(4):43-53

43

