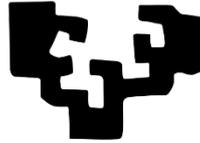


eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

Sobredosificación de benzodiazepinas en ancianos y caídas: implicaciones clínicas y económicas

TESIS DOCTORAL MARÍA JOSÉ DÍAZ GUTIÉRREZ

2019

DIRECTORAS DE TESIS:

Dra. Ana González-Pinto
Dra. Mónica Martínez Cengotitabengoa

INDICE

1. Introducción	4
1.1. Envejecimiento	6
1.2. Historia de las benzodiazepinas e hipnóticos “Z”	7
1.3. Indicaciones de las benzodiazepinas e hipnóticos “Z”	9
1.4. Epidemiología	12
1.5. Farmacología de las benzodiazepinas e hipnóticos “Z”	13
1.5.1. Mecanismos de acción	13
1.5.2. Farmacocinética	16
1.5.3. Efectos secundarios	20
1.5.4. Modificaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas en el anciano	21
1.6. Recomendaciones de uso de benzodiazepinas e hipnóticos “Z” en ancianos	26
1.7. Estudios farmacoepidemiológicos	26
1.8. Justificación del estudio	27
2. Hipótesis	29
3. Objetivos	31
4. Metodología	33
5. Resultados	39
5.1. Revisión sistemática	39
5.2. Estudio retrospectivo observacional	44
5.2.1. Análisis descriptivo de la muestra	45
5.2.2. Análisis de diferencias de género en la prescripción de BZD/Z	54
5.2.3. Consecuencias clínicas y económicas de las caídas	56
6. Discusión	60
6.1. Discusión de resultados	60
6.2. Futuras líneas de investigación	67
6.3. Limitaciones del estudio	68
6.4. Verificación de hipótesis	69
7. Conclusiones	71
8. Bibliografía	73
9. Anexos	87

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCION

Actualmente, la esperanza de vida de la población supera, en la mayoría de los lugares del mundo, los 60 años. Se calcula que para el año 2050 el porcentaje de personas mayores de 60 años en el mundo sea del 22%. En España, actualmente, los mayores de 65 años suponen aproximadamente el 18,5% de la población, dato que se estima crecerá hasta el 20% para el año 2020 (1).

En el País Vasco la esperanza de vida se sitúa entre las mayores del mundo, con una previsión de incremento del 26,5% de la población mayor de 64 años para 2020, destacando el incremento esperado de la población de mayores de 84 años del 104%. Estos datos demográficos hacen que sea necesario plantearse estrategias para abordar los nuevos problemas derivados del envejecimiento poblacional donde las enfermedades crónicas y la pérdida del bienestar están cobrando gran protagonismo. El ser humano vive más años, pero debemos trabajar para que el proceso de envejecimiento sea saludable (2).

Al hecho de que la población esté cada vez más envejecida debemos añadir que, a medida que envejecemos, se producen cambios fisiológicos en el organismo y además es más probable que las personas mayores padezcan enfermedades crónicas y se encuentren polimedicadas.

Desde las instituciones sanitarias se trabaja en aras de conseguir el envejecimiento saludable, entendido éste como el hecho de potenciar la capacidad funcional del anciano que incremente y mantenga su bienestar durante la vejez. Debemos promover el mantenimiento de las capacidades intrínsecas de la persona, así como detectar y prevenir las enfermedades y los factores de riesgo. Cuando la enfermedad se ha establecido será necesario tratar y reducir al mínimo los efectos de la misma en las capacidades generales del individuo.

Con todo esta situación global, en la que cada vez el porcentaje de población anciana es mayor y por tanto más frágil y polimedicada, uno de los retos que se nos plantean es el abordaje de aquellas situaciones en las cuales podemos influir para facilitar ese envejecimiento saludable, ya integrado en las nuevas políticas de salud. De hecho el Plan de Salud para los años 2013-2020 del Departamento

de Salud del Gobierno Vasco, incluye como una de sus áreas prioritarias el envejecimiento saludable (3). En su articulación del Plan de Salud, el Departamento de Salud estableció sus 6 líneas estratégicas de acción para los años 2017-2020 siendo una de ellas la Línea estratégica sobre “Envejecimiento, Cronicidad y Dependencia” (4).

También es un objetivo prioritario de la Organización Mundial de la Salud (OMS) el envejecimiento saludable y la prevención de la dependencia en los ancianos. Uno de los hechos que más discapacidad y dependencia genera en los ancianos son las caídas. Según datos del Informe de Salud de la propia OMS, las caídas son un problema de salud importante y en base a datos obtenidos en varias revisiones y metaanálisis, se calcula que el 30% de los mayores de 65 años y el 50% de los mayores de 85 años, sufrirán al menos una caída al año (5). Este dato se incrementa en el caso de ancianos institucionalizados en centros de larga estancia. Muchas de estas caídas se podrían prevenir actuando sobre factores de riesgo tales como la mejora del entorno donde vive la persona, la revisión del consumo de medicamentos y el control periódico del estado de salud. Actualmente una de las líneas de acción para la mejora de la seguridad del paciente en el País Vasco, incluye la prevención de las caídas en la población anciana (6).

Está comprobado que cuantos menos medicamentos consume un paciente anciano menos riesgos se asumen para su salud. Lograr un adecuado equilibrio beneficio-riesgo y una prescripción adecuada en el adulto mayor es una tarea complicada y requiere la colaboración del propio paciente y de los profesionales sanitarios (médicos, enfermeros, farmacéuticos) además de otras personas de su entorno (familiares y cuidadores).

El análisis de esta situación nos posiciona ante uno de los grupos de medicamentos más ampliamente utilizados en la población anciana como son las benzodiazepinas (BZD) y los fármacos Z (Z) cuya relación con la incidencia de caídas es de antaño conocida. Acorde con las herramientas diseñadas en los últimos años para facilitar la tarea de revisión de los medicamentos adecuados o inapropiados en ancianos, estos fármacos se encuentran entre los que debieran limitarse o reducir su uso. Entre estas herramientas, una de las más

utilizadas son los criterios STOPP/START (7). Con dicha herramienta, podemos realizar la revisión de la medicación prescrita a un anciano, valorando su necesidad y seguridad, así como evaluar si existen problemas de salud que no están siendo abordados correctamente.

1.1- ENVEJECIMIENTO

Binet y Bourliere definen el envejecimiento como todas las modificaciones morfológicas, fisiológicas, bioquímicas y psicológicas que aparecen como consecuencia de la acción del tiempo sobre los seres vivos (8).

Estos cambios son complejos y reducen las reservas fisiológicas de los seres vivos, aumentando el riesgo de padecer episodios adversos para su salud. Las variaciones se asocian con la edad pero no son uniformes y así, algunas personas mayores tienen un buen funcionamiento físico y mental mientras que otras de la misma edad, son más frágiles y precisan apoyo para desarrollar sus necesidades básicas. En el proceso del envejecimiento influyen múltiples factores que no responden sólo al declive físico. Así, hay aspectos psicosociales relacionados con el entorno donde envejecemos que también influyen en el proceso de envejecer (1).

La población anciana no es un grupo homogéneo ni en cuanto a las enfermedades que padece ni en lo que respecta a su grado de dependencia. La Guía de Pacientes Geriátricos de Osakidetza, clasifica a los ancianos en cuatro grupos en función de estos parámetros (8):

- Anciano sano, sin enfermedad crónica e independiente funcionalmente;
- Anciano enfermo, con enfermedades crónicas e independencia funcional;
- Paciente frágil, con gran riesgo de dependencia;
- Paciente geriátrico, con dependencia funcional irreversible.

El peor escenario, lo representaría el paciente geriátrico que tiene una edad más avanzada; es pluripatológico y polimedicado; tiene cierta dependencia funcional para tareas cotidianas que se incrementa con el tiempo y empeora la calidad de vida; presenta, a veces, problemas económicos y precisa de un mayor

número de recursos sanitarios. En definitiva, el entorno de este tipo de ancianos y sus circunstancias nos enfrentan a una situación en la cual se tiende a incrementar la cronicidad (8).

Además, las personas mayores polimedizadas y con pluripatología tienen mayor riesgo de padecer problemas relacionados con medicamentos (PRM) (reacciones adversas, incumplimiento, interacciones, etc). Las terapias a aplicar, se ven condicionadas por las peculiaridades biológicas, funcionales y orgánicas del paciente que implican que las pautas de administración y las respuestas esperadas a los tratamientos sean distintas a las de los individuos más jóvenes. Por ello es muy importante la correcta selección, dosificación y el seguimiento de los tratamientos prescritos. Estos ancianos pueden sufrir un deterioro físico, funcional y mental que en ocasiones se acompaña de un déficit nutricional y de sarcopenia que hacen más complejo el abordaje y tratamiento de la persona mayor y el mantenimiento de su calidad de vida (8).

1.2- HISTORIA DE LAS BENZODIAZEPINAS E HIPNÓTICOS “Z”

Las BZD son fármacos psicotrópicos utilizados principalmente como hipnóticos y ansiolíticos. En general, son fármacos ampliamente utilizados debido a su contrastada experiencia de uso, eficacia y en principio, aparente seguridad (9).

Las sustancias con propiedades sedantes y tranquilizantes se han utilizado desde la antigüedad. Los cretenses ya consideraban el opio un regalo de los dioses por sus propiedades sedantes y analgésicas. Los egipcios cultivaron adormidera en el 1400 a.C. y la suministraban a sus hijos para que no llorasen a la noche y durmieran. El alcohol y el láudano también se han usado a lo largo de la historia para inducir al sueño. A mediados del siglo XIX también se utilizó el bromuro de litio para causar sedación. Más adelante, en la primera mitad del siglo XX son los barbitúricos los compuestos que dominan el tratamiento de los trastornos psiquiátricos y neurológicos, tales como insomnio, epilepsia, ansiedad. El clordiazepóxido fue la primera BZD descubierta por Sternbach (1949), con marcadas propiedades anticonvulsivas, sedantes y miorelajantes (10).

En la década de los 60, las BZD desplazaron a los barbitúricos, debido a una mayor seguridad en su uso, a sus excelentes efectos clínicos, a su buena tolerabilidad y a su baja incidencia de efectos adversos. Desde su descubrimiento, se han desarrollado más de 2000 compuestos, de los cuales se encuentran disponibles en la actualidad para su uso clínico una treintena (11).

Las BZD han mostrado capacidad de mejorar la ansiedad y el insomnio a corto plazo, pero a largo plazo pueden llegar a provocar síndrome de dependencia o abuso. Al final de la década de 1980, comenzaron a salir al mercado los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS), que demostraron eficacia en el tratamiento de la depresión (12) y en el tratamiento de diversos trastornos de ansiedad (13) y, además, se consideran más seguros y no adictivos. Ambos factores, hicieron que los ISRS desplazaran parcialmente el uso de las BZD. Anteriormente, en los años 60, se había advertido de los efectos adversos del clordiazepóxido, administrado durante largo tiempo, como sedación excesiva, cansancio, irritabilidad y apatía (14).

A finales de los años 80 y principios de los 90 surgieron los fármacos “Z” (análogos de las BZD utilizados para tratar el insomnio), tales como zopiclona y zolpidem. Posteriormente, el zaleplon fue autorizado a finales de los 90 en EEUU. Estos fármacos surgieron en la búsqueda de evitar o disminuir los efectos adversos provocados por las BZD (15).

A pesar sus conocidos efectos adversos a largo plazo, las BZD continúan siendo ampliamente pautadas en la actualidad para el tratamiento, sobre todo a corto plazo, de la ansiedad y el insomnio. Persiste la idea de su seguridad, rapidez y ausencia de riesgo de sobredosis. En la actualidad además existen presentaciones genéricas que las hace más económicas. Su consumo se ha ido incrementando con el tiempo y su utilización en nuestro país es similar al de otros países de nuestro entorno. Como norma general se utilizan más las BZD con fines ansiolíticos que hipnóticos, aunque el consumo de BZD hipnóticas destaca especialmente en pacientes ancianos (16,17).

1.3- INDICACIONES DE LAS BENZODIAZEPINAS E HIPNÓTICOS “Z”

Actualmente, los medicamentos más ampliamente utilizados para tratar la ansiedad y el insomnio son las BZD y los fármacos “Z” (zolpidem y zopiclona) que actúan en los mismos receptores GABA. En el momento actual, tenemos comercializados en España presentaciones solamente de zolpidem y zopiclona ya que el principio activo zaleplon fue dado de baja por motivos comerciales en julio de 2015 (18,19).

Las diferencias entre las distintas BZD son de origen farmacocinético. El hecho de que una BZD se considere hipnótica o ansiolítica vienen marcado por sus características farmacocinéticas. En general, las BZD son ansiolíticas a dosis bajas e hipnóticas a altas dosis. Los fármacos “Z” únicamente tienen acción como hipnóticos. Por su parte las BZD se clasifican generalmente según su semivida plasmática, teniendo también en cuenta los metabolitos activos que presentan. En la tabla 1 podemos ver la clasificación de las principales BZD y sus características farmacocinéticas más relevantes.

Tabla 1: Clasificación de las principales BZD (según su vida media) y características farmacocinéticas.

FARMACO	SEMIVIDA PLASMÁTICA (horas)	SEMIVIDA ELIMINACION (horas)	METABOLITOS ACTIVOS	ABSORCION ORAL	USO	DOSIS (mg/día)	RUTA METABOLICA
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
Bentazepam	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
Lormetazepam	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

Sobredosificación de benzodiazepinas en ancianos y caídas: implicaciones clínicas y económicas

Las recomendaciones de uso en los tratamientos de los ancianos, es utilizar BZD/Z de acción corta, con semividas de 10-12 horas en el caso de los ansiolíticos y de 4-6 para hipnóticos con el objetivo de minimizar los efectos residuales de somnolencia y sedación. A su vez se tiende a usar fármacos sin metabolitos activos para reducir la variabilidad en las respuestas a los tratamientos, sobre todo en ancianos, en los que puede estar comprometida la capacidad de metabolización de fármacos debido al propio proceso de envejecimiento. En este grupo de edad se ve aumentada la vida media de aquellas BZD que se metabolizan por procesos de oxidación como son diazepam o midazolam y se ven menos afectadas aquellas que sufren procesos de conjugación con el ácido glucurónico para metabolizarse como son lorazepam, temazepam y lormetazepam (20).

Según el código ATC (Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química) de clasificación de medicamentos, las BZD pertenecen al grupo N05B de "Ansiolíticos" y N05C de "Hipnóticos y Sedantes", lo que nos permite saber el órgano en el que actúan, el efecto farmacológico, las indicaciones terapéuticas y la estructura química del fármaco. Los fármacos "Z" se incluyen también en el grupo N05C.

- N05B- Sistema nervioso, psicodélicos- ansiolíticos
- N05C- Sistema nervioso, psicodélicos- hipnóticos y sedantes (21,22).

Como ansiolíticas, las BZD disminuyen la ansiedad y la agresividad y ayudan a disminuir tanto síntomas subjetivos como objetivos, tales como taquicardia, sudoración o molestias digestivas. Son útiles cuando la ansiedad aparece sin causa clara y con síntomas intensos que alteran la vida rutinaria. También se usan para combatir la ansiedad que surge como consecuencia de otras enfermedades. En general, no resultan tan útiles en el tratamiento de fobias. Los fármacos "Z" no tienen esta indicación como ansiolíticos.

Como hipnóticas, las BZD inducen al sueño y provocan sedación, ya que disminuyen el tiempo necesario para conciliar el sueño y aumentan su duración disminuyendo el número de despertares. También modifican la estructura del sueño ya que disminuyen la fase I del sueño No-REM (conciliación del sueño) y

hacen desaparecer las fases III y IV (fases de sueño profundo) del sueño No-REM (23). La BZD a seleccionar en cada caso depende de si se necesita una rápida acción para conciliar el sueño o una de absorción más lenta para prevenir los despertares a lo largo de la noche. Los fármacos “Z” acortan la fase de conciliación del sueño con una mayor tendencia a respetar las fases III y IV, por lo que se utilizan como hipnóticos (24).

Como anticonvulsivantes, las BZD ejercen dicha acción en convulsiones epilépticas, convulsiones provocadas por fiebre, por síndrome de abstinencia de alcohol o de barbitúricos. El clonazepam se usa con frecuencia en el control de la epilepsia (25). Diazepam y lorazepam se pueden utilizar en determinados tipos de epilepsia y en síndrome de abstinencia en alcoholismo. Los fármacos “Z” carecen de actividad anticonvulsiva (22).

Como relajantes musculares, las BZD reducen el tono muscular y empeoran la coordinación motora. Por ello se utilizan en distonías y discinesias, en espasmos musculares, como inductores de anestesia y como medicamentos preanestésicos (26). Los fármacos “Z” no se utilizan como relajantes musculares.

1.4- EPIDEMIOLOGIA

Según el informe de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios respecto al consumo de ansiolíticos e hipnóticos, el consumo de estos fármacos en España ha sido históricamente similar al de otros países desarrollados, pero desde los años 90, su consumo se ha incrementado y actualmente la media de consumo de ansiolíticos se sitúa por encima de la media europea (27,28).

En el periodo comprendido entre los años 2000-2012, en nuestro país, el consumo de ansiolíticos e hipnóticos se incrementó en un 57,4%; correspondiendo un incremento del 81,8% al grupo de los hipnóticos y un incremento del 46,8% al de los ansiolíticos en estos años. La prescripción la realizan mayoritariamente los médicos de familia (29).

El mayor incremento de uso se observó entre aquellos medicamentos de vida media de entre 10 y 24 horas (70,4%). Los fármacos hipnóticos más consumidos en 2012 fueron lormetazepam y zolpidem con un incremento del 126% y 98% respectivamente, durante el periodo 2000-2012. Lorazepam y alprazolam fueron los ansiolíticos más consumidos en 2012, con un incremento de consumo de 87,6% y 46,4% respectivamente en el periodo de estudio.

En la Comunidad Autónoma del País Vasco se estima que el 10% de la población está en tratamiento con BZD/Z. En mujeres mayores de 65 años se alcanza el 20%, cifra que se incrementa hasta el 30% en mujeres mayores de 80 años (30).

En 2016, las dosis de BZD/Z prescritas por cada mil habitantes y día fueron 89,2 en la Comunidad Autónoma Vasca y 84,5 en el Estado Español (30).

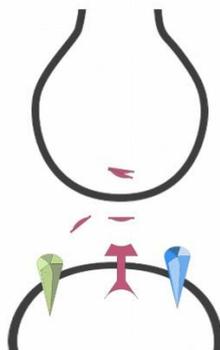
1.5- FARMACOLOGÍA DE LAS BENZODIAZEPINAS E HIPNOTICOS “Z”

1.5.1- MECANISMO DE ACCION

Las BZD aumentan la acción del neurotransmisor GABA a nivel de la amígdala y córtex prefrontal en los circuitos córtico-estriado-talámico-cortical (CETC). En concreto las BZD se unen a las subunidades α y γ del receptor GABA. De este modo aumentan la acción de este neurotransmisor inhibitorio con papel regulador, que disminuye la actividad de las neuronas de la amígdala y el circuito CETC (31).

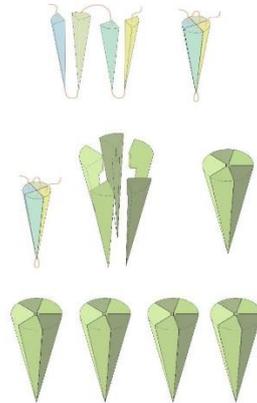
Existen 3 tipos de receptores GABA y cada uno de ellos presenta diversos subtipos. Los receptores GABA A y GABA C, forman parte de un complejo macromolecular que conforman un canal inhibitorio de ion cloruro. Los receptores GABA B están ligados a proteínas G que se deben asociar a canales de calcio y potasio. Estos receptores GABA B están más ligados a procesos relacionados con el dolor, la memoria y el estado de ánimo (31).

Figura 1- Tipos de receptores GABA En el dibujo los receptores GABA A y B se representan en verde y azul. El receptor GABA C es granate.



Los receptores GABA A son la diana de las BZD. Cada uno de estos receptores está formado por 5 subunidades con 4 regiones cada una. Estas subunidades se identifican con letras griegas. Las subunidades α van del 1 al 6, las β del 1-3, las γ del 1-3, δ , ϵ , π , θ , ρ . Los receptores GABA-A con subunidades α 4, α 6, γ 1 y δ son insensibles a las BZD. En el centro de las 5 subunidades queda el canal clorhídrico. Según se combinen las subunidades del receptor (α , β , δ , ϵ , π , θ) obtendremos los distintos receptores GABA. Las distintas afinidades de las BZD por las subunidades del receptor GABA-A postsináptico les confieren una mayor capacidad hipnótica o ansiolítica. Así, las BZD de alta afinidad por el receptor α 1 provocan sedación, y las de marcada afinidad por los receptores α 2 y α 3 son buenos ansiolíticos. Los subtipos de receptores GABA-A sensibles a BZD provocan una inhibición fásica que depende del pico de neurotransmisor GABA liberado en la sinapsis. Los receptores GABA insensibles a BZD, son extrasinápticos y las subunidades que los conforman son α 4 y α 6, γ 1 y δ . Estos receptores se unen a neuroesteroides, alcohol y anestésicos y ejercen su función a través de una inhibición tónica en la neurona postsináptica. Es una inhibición que estabiliza el tono global y la excitabilidad postsináptica, importante en actos reguladores como la frecuencia de descarga neuronal en respuesta a señales de excitación (32).

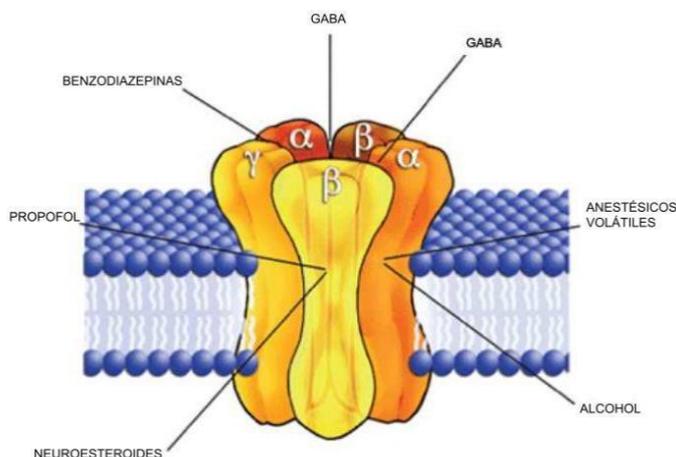
Figura 2- Receptores GABA a. Receptor GABA A : Las cuatro regiones transmembrana forman una subunidad, de las 5 , que constituyen el receptor.



Los fármacos “Z” se unen a la subunidad $\alpha 1$ del receptor GABA A, lo que les confiere su capacidad como hipnóticos. Su modo de unión con el receptor GABA hace que no provoquen efectos de tolerancia o dependencia. Este hecho se explica porque el fármaco se une al receptor manteniendo una estructura lisa que no provoca cambios en la conformación del receptor. Por el contrario, las BZD al unirse a dicho receptor, cambian la conformación del mismo con lo que aparecen síntomas de dependencia y tolerancia, tanto en su uso como durante el proceso de retirada. Por ello clínicamente sabemos que en el insomnio a largo plazo resulta más apropiado el uso de fármacos “Z” (32).

Los receptores GABA se forman por cinco subunidades agrupadas alrededor de un canal de cloro. Cada subunidad tiene cuatro regiones transmembrana. Los receptores GABA A sensibles a las BZD están formados por 2 subunidades β , por 1 subunidad γ y por 2 subunidades α . En el receptor se une una BZD por cada 2 moléculas de neurotransmisor GABA. La BZD se une en las subunidades γ y 2-3 ó $\alpha 1$ -3 y el GABA lo hará entre las subunidades α y β (33).

Figura 3- Estructura receptor GABA con el canal de cloro



La expresión de un subtipo de receptor GABA puede verse modificada debido a la exposición a BZD.

La unión de una BZD al receptor GABA provoca la apertura del canal de cloro en presencia del neurotransmisor GABA. De esta manera, permiten mayor paso de ión cloro que en presencia únicamente del neurotransmisor. Se dice que son moduladores alostéricos positivos (PAM), ya que se unen al receptor neuronal incrementando la acción inhibitoria del neurotransmisor GABA. Mediante este mecanismo, se consigue una mayor resistencia de la neurona a la excitación (31).

1.5.2- FARMACOCINETICA

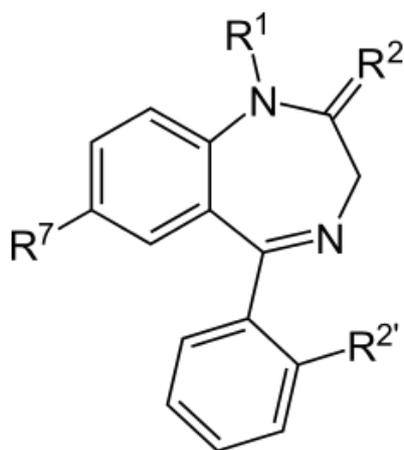
Las BZD están compuestas por un anillo bencénico unido a un anillo heptagonal diazepínico. La mayoría son 1,4 benzodiazepinas con un átomo de nitrógeno (N) en las posiciones 1 y 4 del anillo. El clobazam tiene los átomos de N en las posiciones 1 y 5. El radical que aparece en la posición 7 es cloro (Cl) en el caso de diazepam, flurazepam, clobazam o un grupo dióxido de nitrógeno (NO₂) en el nitrazepam y flunitrazepam. Las sustituciones en la posición 1,3 y la introducción de anillos adicionales dan lugar a las distintas BZD.

Los diversos cambios en la estructura inducen cambios en la potencia farmacológica y en la farmacocinética de las mismas, ya que por ejemplo, las

Sobredosificación de benzodiazepinas en ancianos y caídas: implicaciones clínicas y económicas

sustituciones en el anillo principal condicionan la liposolubilidad y metabolismo del fármaco (34).

Figura 4– estructura química de las benzodiazepinas



Las BZD se absorben muy bien por vía oral. Su velocidad de absorción varía entre 30 y 240 minutos, según la liposolubilidad del compuesto. El equilibrio plasma/SNC (concentración del medicamento en líquido plasmático y líquido cefalorraquídeo) se alcanza rápidamente al atravesar las BZD la barrera hematoencefálica debido a su liposolubilidad. La vía intravenosa puede usarse en emergencias ante convulsiones y la vía intramuscular no aporta ventajas ya que es lenta y no resulta ni homogénea ni regular (34).

Las BZD se unen a la albúmina plasmática en un alto porcentaje (90%) para su transporte periférico. Este alto porcentaje de unión a proteínas plasmáticas hace que el desplazamiento de su unión a las proteínas no tenga marcadas consecuencias, salvo en casos de insuficiencia renal y en pacientes quemados (35).

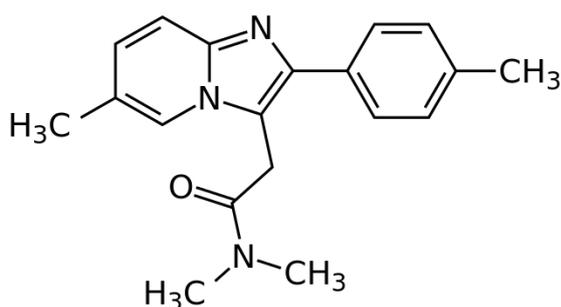
Estos fármacos se metabolizan a nivel microsomal hepático, por mecanismos de oxidación, desalquilación e hidroxilación. Posteriormente se conjugan con ácido glucurónico o sulfato y son eliminados por el riñón. Los metabolitos hidroxilados y desalquilados pueden ser muy activos, incluso algunos de ellos presentan vidas medias superiores a las del fármaco original (21,35).

El Consejo de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España propone una clasificación de las BZD en dos grupos: BZD de acción corta, cuya semivida es inferior a las 12 horas o BZD de acción larga con semivida superior a 12 horas (21).

Como se ha comentado previamente, los fármacos “Z”, no tienen la misma estructura química que las BZD pero actúan en los receptores benzodiazepínicos y se utilizan como hipnóticos. Su unión a los receptores GABA A no produce tolerancia, ni dependencia. En concreto, zolpidem se une a la subunidad alfa 1 del receptor GABA A. Los efectos secundarios de los fármacos Z sin embargo son notables como veremos más adelante (36).

El zolpidem es una imidazopiridina que se une a receptores GABA A con subunidad alfa-1. La absorción oral es rápida, alcanzando su picoplasmático a las 1,5-2 horas de la administración. Por lo general, los alimentos retrasan la absorción de este fármaco. La biodisponibilidad es del 70% y se une a proteínas plasmáticas hasta en un 92%. El zolpidem no tiene metabolitos activos y sufre metabolismo hepático por oxidación de los grupos metílicos e hidroxilación en el grupo imidazopirimidínico. La semivida de eliminación del zolpidem es de 2,5 horas (36).

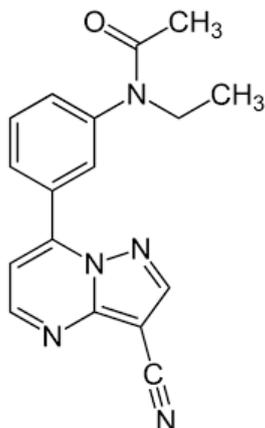
Figura 5- Estructura química de zolpidem



El zaleplon es una pirazolopirimidina que se une a la subunidad α 1 del receptor GABA, al igual que el zolpidem. Administrada por vía oral alcanza el pico máximo plasmático en una hora. Tiene una biodisponibilidad del 30% que puede verse disminuida por los alimentos que retrasan su absorción e inicio de acción. Se une a proteínas plasmáticas en un 60%; su metabolismo hepático es por oxidación y glucuronización y es excretado en orina, siendo su semivida de

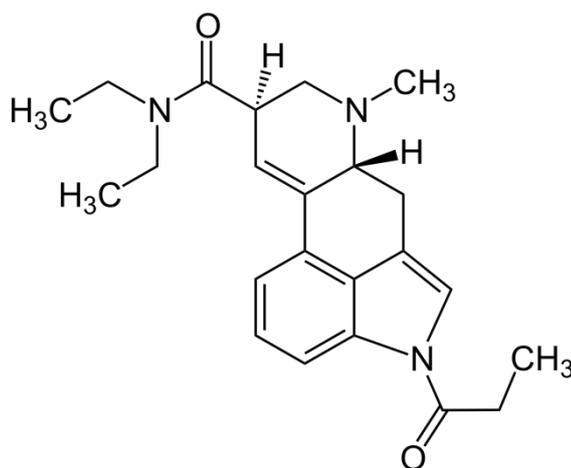
eliminación de una hora. Este principio activo no está comercializado en España, pero si en otros países de la UE (21,37).

Figura 6- estructura química de zaleplon



La zopiclona es una ciclopirrolona que se une a receptores GABA. Se absorbe rápidamente por vía oral alcanzando el pico plasmático a la 0,5-1 hora de la administración con una biodisponibilidad del 75%. Atraviesa la barrera hematoencefálica, se une a proteínas plasmáticas en un 50% y se metaboliza en el hígado por decarboxilación, aunque sus cadenas laterales pueden sufrir oxidación y desmetilación. Es eliminada por el riñón con una semivida de eliminación entre 3,5-6 horas (38).

Figura 7- Estructura química de zopiclona



1.5.3- EFECTOS SECUNDARIOS

Aunque en general la BZD son fármacos seguros, no están exentos de efectos secundarios. Los principales efectos secundarios de las BZD son debidos a su acción sobre el SNC y se derivan de su acción farmacológica. La intensidad y la gravedad de los mismos depende del tipo de BZD utilizado, de las dosis pautadas y el tiempo de uso (39). Se resumen a continuación los principales efectos secundarios de estos fármacos:

- sedación, somnolencia residual, ataxia, descordinación motora y enlentecimiento en la respuesta rápida a estímulos, lo que incrementa el riesgo de caídas, sobre todo en el caso de los ancianos. Así mismo, se alteran las habilidades manuales, la capacidad de conducción, etc (40,41).
- amnesia, disartria, temblores, cefalea con desorientación (40),
- conductas agresivas o estado de nerviosismo como efecto rebote entre dosis o al retirar el medicamento (42,43),
- dependencia física y psíquica con síndrome de abstinencia de forma más marcada en los fármacos de acción corta y en función de las dosis y el tiempo de uso. Generalmente, además aparece tolerancia a los efectos sedantes (44).

Las BZD, al provocar depresión del SNC, hacen que en caso de sobredosis se induzca sueño prolongado que podría llegar al coma. El antagonista flumazenilo se utiliza para contrarrestar los efectos de una sobredosis por BZD (43).

Aunque estos fármacos se introdujeron en la clínica por su perfil aparentemente más benigno en cuanto a efectos adversos, no están exentos de ellos y se aprecia un efecto negativo sobre la función cognitiva y la memoria tras su administración (45). Los efectos secundarios de los fármacos Z se resumen a continuación (45):

- El zolpidem puede provocar cierta sensación de resaca matinal, amnesia, mareo, ansiedad, episodios de delirio pero en menor medida que con las BZD (46). Puede provocar dependencia, tolerancia y euforia a pesar de

que inicialmente se pensaba que tenía mejor perfil de efectos adversos que las BZD (47).

- La zopiclona además puede provocar un sabor metálico, trastornos gastrointestinales. Aparecen descritos también casos de delirio tras su ingesta (48).

Los efectos adversos son más importantes en las personas con alteración hepática y en ancianos ya que el metabolismo de las BZD/Z se encuentra disminuido y por lo tanto su semivida plasmática se incrementa, prolongando su acción y riesgo de acumulación en el organismo. En los ancianos, debido a los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos propios del proceso de envejecimiento, se incrementa el riesgo de que padezcan dichos efectos adversos (49–51).

1.5.4- MODIFICACIONES FARMACOCINÉTICAS Y FARMACODINÁMICAS EN EL ANCIANO

Las personas ancianas por el simple hecho de serlo sufren cambios en su organismo que llevan a responder de modo diferente a los medicamentos. A estos cambios hay que añadir además la pluripatología y polimedicación que con frecuencia acontecen en este grupo de edad (50).

La absorción de medicamentos además puede verse disminuida o incrementada por diversas alteraciones patológicas del aparato digestivo. Así, se produce una disminución de la absorción de fármacos en aquellos procesos patológicos en los que se ha extirpado parte del tracto digestivo o se encuentra alterada la mucosa del mismo. También observamos un incremento de la absorción de fármacos en casos de baja motilidad intestinal como puede ser en pacientes que toman medicamentos antihipertensivos o anticolinérgicos. En los ancianos, además, el pH gástrico tiende a elevarse y el flujo sanguíneo gastrointestinal se disminuye, lo que conlleva modificaciones en la disolución y asimilación de los fármacos (52).

La distribución de los fármacos también se ve modificada por cambios fisiológicos propios del proceso de envejecimiento. La disminución de los niveles plasmáticos de albúmina hace que los fármacos que se unen a esta proteína

aumenten su actividad por existir mayor fracción libre en sangre. Aquellos fármacos que se unen a glicoproteínas, ven su acción disminuida por haber mayor concentración de las mismas. En los ancianos por lo general aumenta la proporción de tejido graso con lo que los fármacos con afinidad por el mismo se acumulan más fácilmente. Este hecho tiene gran importancia en los fármacos que actúan a nivel del SNC ya que muchos son liposolubles (como las BZD) y atraviesan fácilmente la barrera hematoencefálica, dando lugar a una rápida y prolongada respuesta al alcanzar su lugar de acción. Además el porcentaje de agua corporal se ve disminuido con lo cual la concentración del fármaco es mayor con las mismas dosis. Estos hechos hacen que en general (y en particular para las BZD/Z) las dosis recomendadas para ancianos sean menores que las de adultos (51).

El metabolismo de muchos fármacos también se ve modificado en los ancianos dado que suelen tener alterada la función hepática (53). El menor flujo sanguíneo al hígado hace que se aumente la semivida plasmática de los fármacos con metabolismo hepático (51). Las reacciones de oxidación están disminuidas, lo que conlleva que determinados fármacos, como algunas BZD (diazepam, alprazolam, etc), vean aumentada su semivida plasmática y prolongado su tiempo de acción. Los fármacos que se metabolizan por reacciones de conjugación, acetilación o metilación no ven modificada su semivida ya que estas reacciones no sufren cambios, como es el caso de algunas BZD, como por ejemplo el lorazepam (52).

La excreción de fármacos se ve comprometida en el caso de que la función renal esté alterada, lo que conlleva la acumulación de los fármacos en el organismo con un aumento de su actividad por acumulación de los mismos, pudiendo aparecer intoxicaciones (52,54).

La farmacodinamia en los ancianos está, en general, menos estudiada. La sensibilidad de los receptores se ve modificada en el anciano, lo que conlleva una variación en la respuesta esperada a los fármacos (55). Este hecho puede explicar el aumento de respuesta tisular en el caso de fármacos que actúan a nivel del SNC. Además, en el anciano hay una mayor proporción de grasa lo que hace que los medicamentos liposolubles, como las BZD, que atraviesan

fácilmente la barrera hematoencefálica vean favorecido su paso, incrementando la cantidad y la velocidad con la que estos fármacos alcanzan los receptores. Como norma, se recomienda iniciar los tratamientos con la menor dosis eficaz e ir ajustando las dosis en función de la respuesta obtenida (52).

En general existen unos criterios para el uso correcto de medicamentos en ancianos, que se pueden aplicar a la hora de seleccionar los tratamientos para este grupo de edad:

- Determinar si el anciano necesita el tratamiento farmacológico y no existen alternativas no farmacológicas (56).
- Buscar el tratamiento adecuado según la situación clínica del paciente (55).
- Administrar el menor número posible de medicamentos y elegir los más adecuados a su edad y características particulares (55).
- Evitar aquellos grupos de medicamentos poco seguros o con poca experiencia de uso en este grupo de edad (57).
- Usar medicamentos de forma eficiente (relación coste-efectividad)
- Evitar las cascadas de medicamentos
- Tener un amplio conocimiento de la farmacocinética, efectos secundarios e interacciones de los medicamentos prescritos (55).
- Iniciar los tratamientos con las dosis más bajas e ir aumentando las dosis en función de la tolerancia hasta llegar a las dosis eficaces (57).

Es necesario revisar y reevaluar la idoneidad de los tratamientos establecidos, suspendiendo aquellos que ya no se necesitan (58). Es importante también considerar las posibles interacciones que pudieran darse entre las BZD/Z y otros fármacos que tome el anciano. Las interacciones de las BZD/Z con otros fármacos pueden darse tanto a nivel farmacocinético como farmacodinámico. Existen fármacos de uso muy frecuente como pueden ser omeprazol e ISRS, que pueden incrementar la concentración de aquellas BZD con metabolismo por oxidación hepática (59). El omeprazol es un inhibidor moderado del citocromo CYP2C19 y puede provocar una disminución del aclaramiento de las BZD que se metabolizan por esta vía como es el diazepam. La fluoxetina (ISRS), igualmente puede disminuir el metabolismo de BZD con metabolismo por

oxidación al disminuir la acción de los isoenzimas CYP3A4 (60). Por su parte, la carbamacepina puede incrementar el metabolismo de las BZD de metabolismo oxidativo por inducción de los isoenzimas CYP3A4 (61). Algunos antiácidos pueden disminuir la concentración de las BZD y por tanto su actividad al modificar su absorción.

Los efectos depresores de las BZD se incrementan con el consumo de alcohol, analgésicos opioides, antiipsicóticos, antidepresivos, anticonvulsivantes o antihistamínicos. A nivel farmacocinético, medicamentos como cimetidina y disulfiram inhiben el metabolismo oxidativo de las BZD, al igual que lo puede hacer el alcohol (62), por lo que es conveniente utilizar principios activos cuyo metabolismo no siga esta vía metabólica. Los antagonistas de los canales de calcio no dihidropiridínicos (verapamilo y diltiazem) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de las BZD metabolizadas por oxidación por disminución de su metabolismo (21,63,64).

Existen guías con recomendaciones precisas de uso y tratamiento del estrés e insomnio con BZD/Z en población anciana pero su seguimiento todavía no es el deseable.

Así, en 2015, la edición española (65) de la guía americana con los criterios Beers (66), desaconseja el uso de estos fármacos en personas mayores de 65 años con historial de caídas o en aquellos que consumen dos o más medicamentos con acción en el SNC.

Estos criterios americanos, a pesar de haber sido adaptados a nuestra lengua, están centrados en las prescripciones de EEUU, lo cual haría necesaria su adaptación a nuestro medio y a nuestro vademécum. Por ello, se desarrollaron los criterios STOPP/START validados en población europea (67). Los criterios STOPP se utilizan para fármacos que deben ser eliminados del tratamiento del paciente anciano y los criterios START se refieren a fármacos indicados para un paciente concreto y que no tiene prescritos. Según datos basados en los criterios STOPP existe gran prevalencia de PPI (prescripción potencialmente inadecuada) relacionadas con el SNC (principalmente benzodiacepinas y antiipsicóticos), sobre todo en pacientes con antecedentes de caídas (68,69).

Los criterios STOPP-START fueron publicados en el año 2008 por Gallagher y Colaboradores, en Irlanda. Fueron pronto avalados por la Sociedad Europea de Geriátría y se publicó una versión en español en el año 2009 (70), habiendo sufrido posteriormente varias actualizaciones (71,72). Estos criterios pretenden: facilitar el análisis para mejorar la calidad y seguridad de la prescripción; describir los errores más comunes de tratamiento y de omisión en la prescripción en adultos mayores. Los criterios se relacionan fácilmente con el diagnóstico ya que están clasificados o agrupados por sistemas fisiológicos. Conllevan implícitamente valoraciones farmacoeconómicas asociadas a las morbilidades derivadas del uso de medicamentos. Su aporte más novedoso con respecto a los criterios de Beers es la inclusión de una lista de medicamentos potencialmente indicados (START).

Un estudio observacional transversal realizado en España que valora la idoneidad de los criterios STOPP/START para su utilización en el ámbito de atención primaria (AP) en España, concluye que los criterios STOPP/START son adecuados para su uso en el ámbito de AP con una adaptación y actualización periódica debido a los avances con contrastada evidencia científica en la farmacoterapia (73).

En relación a las BZD/Z, los criterios STOPP/START realizan las siguientes recomendaciones:

- No se deben utilizar estos fármacos en pacientes con riesgo de sufrir caídas.
- De modo general, no se deben mantener las prescripciones durante periodos superiores a 4 semanas.
- Se desaconseja su utilización en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda o crónica ($pO_2 < 60$ mm Hg y $pCO_2 > 45$ mmHg).

En los ancianos, a modo general, se recomienda iniciar el tratamiento con estos fármacos a dosis menores de las habituales, utilizando fármacos de vida media corta-intermedia para evitar que se acumulen en el organismo. Se debe valorar

con especial cuidado el riesgo de sufrir caídas y reducir las dosis o utilizarlos de forma intermitente (74).

1.6- RECOMENDACIONES DE USO DE BENZODIAZEPINAS E HIPNÓTICOS “Z” EN ANCIANOS

La utilización de las BZD/Z en los ancianos se encuentra avalada por la evidencia científica en casos de ansiedad, insomnio y alteraciones conductuales debido a demencias (75).

Las BZD/Z deben utilizarse, siempre que estén indicadas, con precaución en la población anciana. Las dosis utilizadas, por norma general, deberían ser aproximadamente la mitad de la de los adultos, en la mayoría de los casos. Se deben elegir fármacos de vida media corta, iniciando con dosis bajas y en tratamientos de corta duración (no más de 4 semanas) El riesgo de dependencia se incrementa con el uso continuado y las dosis elevadas por lo que la retirada debe ser gradual y se recomienda monitorizar el tratamiento (76,77). Si quien receta es el médico de atención primaria, en los casos de ansiedad grave puede ser recomendable la consulta con un especialista en psiquiatría.

1.7- ESTUDIOS FARMACOEPIDEMIOLÓGICOS

A toda la complejidad del tratamiento en los ancianos debido a su condición fisiológica, a su pluripatología y polimedicación, debemos añadir que es un grupo de edad que, en general, no se incluye en los ensayos clínicos realizados previamente a la comercialización del fármaco. Esta circunstancia conlleva que el comportamiento de los medicamentos en este colectivo se conoce de forma empírica cuando ya se han comercializado y se comienzan a utilizar. Se ha establecido la eficacia y queda por establecer la efectividad. Es en las actividades en la fase IV de los ensayos clínicos (farmacovigilancia) cuando se añaden grupos especiales como los niños, embarazadas y ancianos, que no estaban incluidos en las otras fases previas de los ensayos clínicos (78).

1.8- JUSTIFICACION DEL ESTUDIO

Las BZD/Z son unos fármacos ampliamente utilizados en la población mayor de 65 años a pesar de ser un grupo de población más frágil en el que la aparición de efectos adversos no deseados generalmente se ve incrementada.

Existen publicadas guías de recomendación para el uso de medicamentos psicotrópicos en las personas mayores. Las BZD de acción media/larga aún se utilizan ampliamente en los pacientes ancianos a pesar de no estar indicadas en este grupo de edad.

Muchos ancianos que consumen BZD/Z han sufrido una caída y entre ellos, se observa un alto porcentaje de uso de BZD de vida media larga y de sobredosificación de estos medicamentos.

De la combinación de estos factores expuestos, surge la idea de desarrollo de esta tesis doctoral en la que se analiza el consumo de BZD/Z en ancianos, su implicación en las caídas sufridas por los mismos y consecuencias económicas para el sistema de salud.

En este trabajo inicialmente realizamos una revisión sistemática de los estudios publicados sobre el uso de BZD/Z y las caídas sufridas por las personas mayores para posteriormente evaluar la prescripción de BZD/Z en ancianos que han sufrido una caída y realizar una cuantificación del coste de dichas caídas, a través de un estudio realizado en el Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario Araba en colaboración con el Servicio de Urgencias de dicho hospital.

HIPOTESIS

Sobredosificación de benzodiazepinas en ancianos y caídas: implicaciones clínicas y económicas

- Las pautas de uso de las BZD/Z en los ancianos no siempre están ajustadas a las guías clínicas publicadas en lo que se refiere a dosis o vida media del fármaco utilizado.

- Estos desajustes pueden estar asociados al acontecimiento de caídas en este grupo de población con la repercusión de estos accidentes en la salud del propio paciente y en el coste económico para el sistema de salud.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

Los objetivos planteados en el trabajo son:

- 1 - Realizar una revisión sistemática de la bibliografía actual sobre el consumo de BZD /Z en ancianos y su relación con las caídas.
- 2 - Evaluar el consumo de BZD/Z en una muestra de ancianos que han sufrido una caída.
- 3 - Analizar la adecuación de las dosis de las BZD/Z consumidas a las recomendaciones para ancianos.
- 4 - Explorar diferencias de género en la prescripción de BZD/Z en ancianos
- 5 - Analizar las consecuencias para el paciente y el gasto asociado para el sistema de salud derivados de las caídas accidentales sufridas por los ancianos que se encontraban sobredosificados.

METODOLOGIA

METODOLOGIA

La presente tesis se basa en la publicación de tres artículos científicos fruto del trabajo de la misma línea de investigación. El primero de ellos está publicado en la revista *Maturitas*, el segundo en la revista *Revista de Psiquiatría y Salud Mental* y el tercero en la revista *Experimental Gerontology*. A continuación detallo las referencias bibliográficas de los 3 artículos publicados, junto con su factor de impacto:

- Relationship between the use of benzodiazepines and falls in older adults: A systematic review. Díaz-Gutiérrez MJ, Martínez-Cengotitabengoa M, Sáez de Adana E, Cano AI, Martínez-Cengotitabengoa MT, Besga A, Segarra R, González-Pinto A. *Maturitas* 2017;101:17–22. (FI: 3,255)
- Benzodiazepine prescriptions and falls in older men and women. Martínez-Cengotitabengoa M, Díaz-Gutiérrez MJ, Besga A, Bermúdez-Ampudia C, López P, Rondon MB, Stewart DE, Perez P, Gutierrez M, Gonzalez-Pinto A. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2017 2. (FI: 2,227)
- Overdosing of benzodiazepines/Z-drugs and falls in older adults: Costs for the health system. Díaz-Gutiérrez MJ, Martínez-Cengotitabengoa M, Bermúdez-Ampudia C, García S, López P, Martínez-Cengotitabengoa M, Besga A, González-Pinto A. *Exp Gerontol.* 2018;110:42-45. (FI: 3,340)

El primero de los artículos corresponde a una revisión sistemática que contextualiza el tema y actualiza la evidencia científica publicada en relación al uso de las BZD/Z y las caídas en la población anciana.

En el segundo artículo se realiza una valoración del uso de BZD/Z según el género y su relación con las caídas en los ancianos. El tercer artículo presenta una valoración económica del gasto hospitalario debido a las caídas acontecidas en pacientes ancianos con sobredosificación de BZD.

A continuación describimos la metodología seguida para el desarrollo de la revisión sistemática y del estudio de investigación que ha dado lugar a la publicación de dichos artículos.

Los artículos se incluyen íntegramente en otro apartado de la tesis, como anexos 1-3.

- “Relationship between the use of benzodiazepines and falls in older adults: A systematic review. Díaz-Gutiérrez MJ, Martínez-Cengotitabengoa M, Sáez de Adana E, Cano AI, Martínez-Cengotitabengoa MT, Besga A, Segarra R, González-Pinto A. *Maturitas* 2017;101:17–22. (FI: 3,255)”

- Búsqueda bibliográfica:

En esta publicación realizamos una revisión de la literatura científica publicada sobre la influencia del uso de BZD/Z en ancianos y su relación con las caídas en este grupo de edad para actualizar el meta-análisis de Woolcott et al. publicado en 2008.

Se trata de una revisión sistemática realizada conforme a los criterios PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (79) en la que se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PUBMED y EMBASE desde enero de 2007 hasta febrero de 2017. Apoyándonos en su lista de comprobación de 27 ítems para elaborar cada sección de la revisión sistemática y su diagrama de flujo.

- Criterios de inclusión:

Los criterios de inclusión utilizados fueron: a) estudios prospectivos, b) publicados en inglés o español, c) que evaluaban la relación entre el uso de BZD y caídas y d) en personas mayores de 65 años.

- Recogida y extracción de datos:

Las palabras claves para la búsqueda bibliográfica y que permitieron la selección de los artículos fueron: “BZD”, “Z-hypnotics”, “psychotropic”, “older”, “elderly”, “falls”.

Dos revisores independientes realizamos la selección de los trabajos a incluir en la publicación. Para ello se realizó una primera selección con la lectura de los

títulos y resúmenes de los artículos previamente elegidos. Los datos de cada artículo seleccionado se extrajeron tras una lectura completa y resumen de los mismos utilizando las fichas de lectura crítica de OSTEBA-Servicio Vasco de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (80).

Los dos siguientes artículos se basan en los datos extraídos de un estudio observacional retrospectivo realizado en el Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario Araba en colaboración con el Servicio de Urgencias del mismo hospital. Dicho estudio fue financiado por el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad a través de una convocatoria competitiva para el fomento de la Investigación Clínica Independiente (código de proyecto: EC10-220) en el cual se analizó la adecuación de la prescripción de BZD/Z en ancianos y se evaluó la relación con las caídas en este grupo poblacional. Los investigadores participantes del estudio dieron su consentimiento para la realización de esta tesis doctoral.

El estudio recibió la aprobación de Comité de Ética para la Investigación Clínica del Hospital Universitario Araba y fue clasificado por la Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios (AGEMED) como: Estudio postautorización con otros diseños diferentes al de seguimiento prospectivo.

- Recogida de datos:

Los datos recogidos en el estudio permitieron rellenar una hoja de datos por cada paciente, en la que se incluía:

- Sexo
- Edad
- Fecha de visita
- Antecedentes personales sobre otras patologías que padece el paciente
- Fármacos en los 15 días previos a la caída. Este dato se verificaba consultando la Historia de Atención Primaria.
- Causa de la caída que ocasiona la consulta a urgencias

- Consecuencia de la caída
 - Necesidad o no de ingreso hospitalario
 - Pruebas complementarias realizadas
 - Datos complementarios como historial de caídas previo, exploración física general.
- Diseño experimental y población de estudio:

En dicho estudio, analizamos retrospectivamente las prescripciones de BZD/Z en pacientes ancianos que habían acudido al servicio de urgencias hospitalarias en un periodo de 2 años por haber sufrido una caída y estudiamos el historial de consumo previo de BZD/Z. Para ello los criterios de inclusión utilizados fueron: anciano mayor de 65 años que acude a un servicio de urgencias tras una caída y en cuyo historial aparece el consumo de BZD/Z.

Otros objetivos secundarios del estudio permitieron valorar la adecuación de dosis de BZD/Z en ancianos, describir las principales BZD/Z utilizadas, realizar una evaluación económica del uso inadecuado y realizar una comparación de las prescripciones entre géneros.

Los datos recogidos se incluyeron en una base de datos en SPSS versión 23.0 para ser posteriormente analizados estadísticamente. En el proyecto inicial se planteaba revisar las historias de pacientes mayores de 75 años, pero tras una revisión bibliográfica inicial, comprobamos que las recomendaciones de dosis específicas para ancianos se realizan a partir de los 65 años, por lo que ampliamos a esa edad la recogida de datos. En total, revisamos 654 historias clínicas de los pacientes que acudieron al servicio de urgencias hospitalarias del Hospital Universitario Araba por haber sufrido una caída, registrando toda la medicación que consumían en el momento de haber sufrido la caída y durante los 15 días previos a la misma. En total, encontramos que 285 pacientes estaban consumiendo al menos una BZD/Z en el momento de la caída o durante los 15 días previos y registramos el nombre comercial, dosis diaria y vía de administración. Algunos pacientes consumían más de una BZD/Z por lo que registramos un total de 343 prescripciones de BZD/Z en el estudio.

- “Overdosing of benzodiazepines/Z-drugs and falls in older adults: Costs for the health system. Díaz-Gutiérrez MJ, Martínez-Cengotitabengoa M, Bermúdez-Ampudia C, García S, López P, Martínez-Cengotitabengoa M, Besga A, González-Pinto A. *ExpGerontol.* 2018;110:42-45. (FI: 3,340)”

Realizamos una valoración de las consecuencias de las caídas sufridas por los pacientes y cuantificamos el coste para el sistema de salud de los procesos asociados. Para ello, contactamos con la Unidad de Gestión Sanitaria del Hospital y utilizamos las tarifas de facturación de servicios sanitarios y docentes de Osakidetza para el año 2012, actualizados a fecha de 2017 y el manual de descripción de los Grupos Diagnósticos (GRDs) de Osakidetza.

En este artículo publicamos dicho subestudio en el que evaluamos las consecuencias de la caída en los ancianos, tanto clínicas como económicas para el sistema de salud, teniendo en cuenta solamente aquellos pacientes cuya dosis recibida, era superior a la recomendada para ancianos.

RESULTADOS

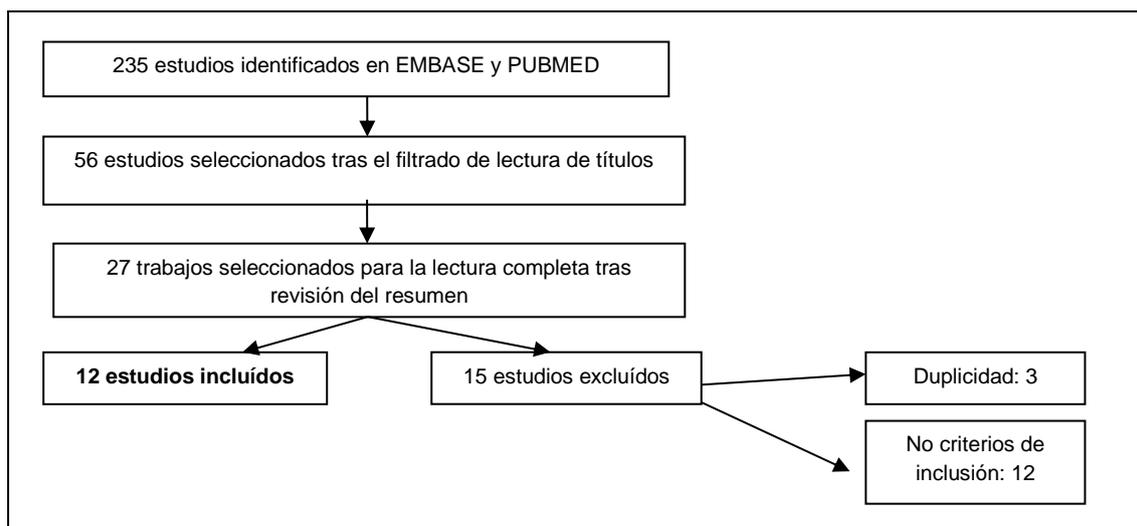
5.1. REVISIÓN SISTEMÁTICA

En primer lugar exponemos los datos presentados en la revisión sistemática que hemos realizado y publicado en la revista Maturitas:

- “Relationship between the use of benzodiazepines and falls in older adults: A systematic review”. Díaz-Gutiérrez MJ, Martínez-Cengotitabengoa M, Sáez de Adana E, Cano AI, Martínez-Cengotitabengoa MT, Besga A, Segarra R, González-Pinto A. Maturitas 2017 Jul;101:17–22. (FI: 3,255)

En esta revisión sistemática se incluyen artículos publicados entre 2007 y 2017 a fin de actualizar el metaanálisis previo de Woolcott et al (83). El flujo de selección de artículo para dicha revisión se resume en la figura 8

Figura 8: Flujo de selección de artículos según la metodología PRISMA para la inclusión de artículos en la revisión sistemática



De las 235 referencias seleccionadas en la búsqueda bibliográfica, se descartan 208 tras la lectura de los títulos y los resúmenes. De entre los 27 estudios seleccionados para la lectura completa se eliminan 15 por duplicidad en el caso de 3 de ellos y por no cumplir los criterios de inclusión los 12 restantes.

Finalmente incluimos 12 publicaciones en la revisión sistemática. Las principales características de los artículos incluidos en la revisión sistemática se describen en la tabla 2.

Tabla 2: Principales características de los estudios incluidos en la revisión sistemática

Referencia	País	Población	n	Período de seguimiento	de	Conclusiones	OR (IC) BZD-caídas
Landi F. y col.	Italia	>75 años	1661	2 años		El uso de BZD se asocia a un mayor riesgo de caídas en ancianos	1.45 (1.00-2.19) BZD de vida media larga
						La vida media de las BZD no influye	1.32 (1.02-1.72) BZD de vida media corta
Tångman S. y col.	Suecia	>80 años con demencia	298	2 años		Los medicamentos psicotrópicos, incluidas las BZD, son un factor que predispone a las caídas	---
Sylvestre M.P. y col.	Canadá	>65 años	23765	5 años		Asociación significativa entre las BZD y las caídas	1.40 (0.93-1.43) Lorazepam
							1.27 (1.13-1.42) Alprazolam
							1.23 (1.04-1.46) Clonazepam
						Mayor impacto con algunas BZD con efecto acumulativo flurazepam, alprazolam, clonazepam)	2.83 Flurazepam (30 días de exposición)
Ballokova A. y col.	Australia	>70 años- pacientes ancianos	---	Tiempo de hospitalización		NO se encuentra relación entre el uso de BZD durante la hospitalización y las caídas	
						Mayor probabilidad de tener un historial previo de caídas en usuarios de Diazepam	3.00 (1.1-8.5) Diazepam
Richardson K. y col.	Irlanda	>50 años	8175	---		Las BZD incrementan el riesgo de caídas independientemente del uso de otros medicamentos simultáneamente	1.32 (1.05-1.65) BZD en monoterapia
							1.40 (1.04-1.87) BZD en combinación con otros medicamentos
Ham A.C. y col.	Holanda	>65 años	2407	2-3 años		El uso de BZD se asocia de modo significativo con caídas	1.32 (1.02-1.71)
Pariente A. y col.	Francia	>65 años	3777	10 Años		La exposición a BZD se asocia a caídas, con una interacción significativa debido a la edad	1.3 (0.90-1.19) <80 años
							2.2 (1.40-3.40) ≥80 años

Sobredosificación de benzodiazepinas en ancianos y caídas: implicaciones clínicas y económicas

Ray A. y col.l	USA	>65años- residenciados	2510	225 días	Menor riesgo con BZD de acción corta	1.15 (0.94-1.4) <12 h 1.45 (1.33-1.59) 12-23 h 1.73 (1.4-2.14) >24 h
					Mayor riesgo con dosis altas(con equivalencia con Diazepam)	1.30 (1.12-1.52) ≤2mg
					Mayor riesgo durante los primeros días de tratamiento	2.21 (1.89-2.6) >8 mg 2.96 (2.33-3.75) a los 7 días de tratamiento 1.30 (1.17-1.44) a los 30 días de tratamiento
Glassy col.	Canada	>70 años	20	14 días	Sólo una caída en el grupo de temazepam. Tamaño de muestra pequeño	
Leclerc y col.	Canada	≥65 años	937	488 días(media)	Asociación significativa entre el uso de BZD y caídas	1.21
Berdoty col.	Francia	≥65 años	6343	4 años	Riesgo significativamente elevado de caídas en usuarios de BZD de acción larga	1.20 (1.00-1.43)
Berry y col.	USA	Pacientes institucionalizados con una media de edad de 87,5 años	594	120 h tras cada cambio de dosis	Se incrementa el riesgo de caída tanto a las 24h como alas 120h tras un incremento de dosis	2.65 (1.29-5.44) durante 24 horas de seguimiento 2.57 (1.41-4.699) durante 120 horas de seguimiento

Analizando cada uno de los artículos incluidos observamos que Landi y col., en un estudio prospectivo observacional realizado en Italia entre los años 2000 y 2002, llegan a la conclusión de que el uso de BZD/Z influye en un mayor índice de caídas sufridas por los ancianos independientemente de la vida media del fármaco, con una OR de 1,45 (1,00-2,19). Además, observan que el consumo de BZD es mayor en personas con historial de caídas (84).

Tangman y col., destacan igualmente la importancia del uso de fármacos psicotrópicos y su relevancia en las caídas en el estudio llevado a cabo en Suecia durante los años 2001-2003 en ancianos con demencia. En las caídas sufridas por estos pacientes se observan uno o varios factores de riesgo para sufrirlas, entre ellos el consumo de BZD, además de los propios síntomas de la enfermedad o episodios agudos (en los hombres aparecen con más frecuencia episodios de delirio y comportamientos que los exponen a mayores riesgos y en las mujeres se dan con mayor incidencia infecciones del tracto urinario) (85).

Los efectos acumulativos del uso de determinadas BZD cobran especial importancia en las caídas sufridas por los ancianos según revela el estudio prospectivo de Sylvestre y cols, realizado en Canadá entre 1990-1994. Hay que tener un especial cuidado en las terapias con flurazepam, alprazolam y clonazepam ya que sus efectos acumulativos son muy importantes y por tanto ven incrementada su probabilidad de provocar una caída. Los autores evalúan los efectos de las BZD en los ancianos utilizando tres modelos estadísticos distintos y todos ellos llegan a conclusiones similares que corroboran la influencia de las BZD en las caídas de los ancianos (86).

En el ámbito hospitalario, el estudio de cohortes prospectivo realizado por Balloková y cols. entre 2005 y 2010 en Australia concluye con la ausencia de relación entre el consumo de BZD y un mayor número de caídas entre las personas mayores ingresadas. No obstante, relaciona significativamente el consumo de diazepam (vida media larga) con un historial de caídas previo al ingreso (87).

Richardson y cols., en un estudio prospectivo realizado en Irlanda entre 2009-2011, establecen una relación directa del uso de BZD, solas o combinadas con otros medicamentos, con el incremento de caídas en las personas mayores.

También pueden influir las interacciones que se pueden dar entre los distintos medicamentos consumidos (88). A su vez, Ham y cols. toman los datos de un estudio doble ciego, en el que se valora la eficacia de la suplementación con vitamina B12 y ácido fólico en la prevención de fracturas en mayores de 65 años (89). El estudio fue llevado a cabo en Holanda y se realizó un seguimiento de 2 y 3 años a los pacientes. Los autores llegaron a la conclusión de que existía un incremento en el riesgo de caída en los pacientes polimedicados y consumidores de BZD. Este hecho puede deberse al efecto inhibitorio sobre el estado de conciencia y el equilibrio del anciano, entre otras cosas, debido a la hiponatremia que pueden sufrir tras el consumo de estos medicamentos.

En un estudio prospectivo francés realizado entre los años 1988-1999, se observa la edad como otro factor de influencia en las caídas. Pariente y cols., llegan a la conclusión de que la edad, junto con el consumo de BZD, incrementa considerablemente el riesgo de caídas, a veces, con desenlace fatal de muerte, de un modo significativo. Este hecho no se observa en ancianos menores de 80 años (90).

En el estudio de cohortes realizado en EEUU en ancianos institucionalizados, Ray y cols. observan que las BZD de vida media corta tienen una menor influencia en las caídas que las de vida media más larga. Asimismo, concluyen que es preciso un mayor control en los primeros días de tratamiento ya que es cuando el riesgo de caída es más elevado (91).

En un trabajo aleatorizado, controlado con comparador activo y doble ciego realizado en Canadá en pacientes mayores de 70 años, Glass y cols. concluyen que el temazepam presenta ventajas por su mayor eficacia terapéutica para tratar el insomnio en comparación con difenhidramina o placebo. Los autores añaden que esta mayor eficacia terapéutica se ve contrarrestada por el mayor riesgo de caídas que aparecen con el consumo de esta BZD (92).

A través de distintos métodos estadísticos como la regresión de Cox, Regresión Andersen Gill-cox, WLW, regresión logística, Leclerc y cols., identifican a las BZD/Z como un claro factor de riesgo para sufrir una caída en los ancianos, en un estudio realizado en Canadá en voluntarios mayores de 65 años (93). En otro

estudio de cohortes prospectivo realizado en Francia, se observa que el riesgo de caídas se incrementa con el uso de medicamentos inapropiados (aquellos en los que el riesgo de sufrir un evento adverso supera a los beneficios esperados, sobre todo si existe alternativa terapéutica) en este grupo de población. Así, según Berdot y cols., las BZD de acción larga son responsables de una gran parte de las caídas padecidas por los ancianos con una OR de 1,2 (1,00-1,43) (93,94).

Berry y cols., indican que cuando se aumenta la dosis de BZD, el riesgo de caídas en los ancianos permanece elevado hasta 120 horas después. Los autores también comprobaron que el riesgo de caídas se reduce cuando se suprime el consumo de BZD (95).

Los resultados de la presente revisión confirman que la exposición a BZD/Z en los ancianos supone un incremento en el riesgo de sufrir caídas.
--

5.2. ESTUDIO RETROSPECTIVO OBSERVACIONAL

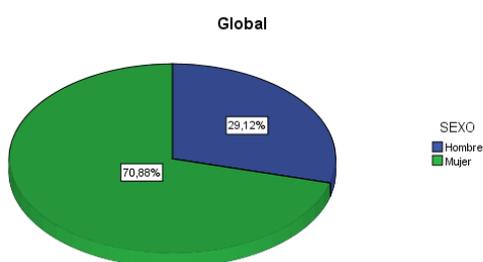
A continuación, pasamos a describir los resultados del estudio de investigación realizado en el Hospital Universitario Araba y del que, de momento, hemos difundido sus resultados a través de dos publicaciones en revistas de impacto:

- Benzodiazepine prescriptions and falls in older men and women. Martínez-Cengotitabengoa M, Díaz-Gutiérrez MJ, Besga A, Bermúdez-Ampudia C, López P, Rondon MB, Stewart DE, Perez P, Gutierrez M, Gonzalez-Pinto A. Rev Psiquiatr Salud Ment. 2017 2. (FI: 2,227)
- Overdosing of benzodiazepines/Z-drugs and falls in older adults: Costs for the health system. Díaz-Gutiérrez MJ, Martínez-Cengotitabengoa M, Bermúdez-Ampudia C, García S, López P, Martínez-Cengotitabengoa M, Besga A, González-Pinto A. ExpGerontol. 2018;110:42-45. (FI: 3,340)

5.2.1 Análisis descriptivo de la muestra

Se examinan las historias de 654 adultos de 65 años de edad o más que acudieron al Servicio de Urgencias por haber sufrido una caída, durante un periodo de 2 años (2009 y 2010). Del total de pacientes, 285 presentaban historial de consumo de BZD/Z en las dos semanas previas a la caída (83 hombres y 202 mujeres), lo cual supone un 43,6% de los pacientes \geq 65 años atendidos en urgencias por haberse caído.

Figura 9: distribución por sexo de la muestra



La media de edad de los pacientes atendidos con consumo de BZD/Z se sitúa en $79,9 \pm 8,5$ años, siendo la edad media de las mujeres más elevada que la de los hombres ($80,7 \pm 8,4$ vs $78,4 \pm 8,5$).

Los pacientes incluidos en el estudio presentaban diversos antecedentes personales, los cuales quedan reflejados en la tabla 3, siendo lo más frecuente la hipertensión arterial en el 53,3 % de los casos y la diabetes en el 26,7%. Patologías como la demencia y depresión aparecían en el 20,4 % y 17,5% de los casos respectivamente, siendo enfermedades en las que es habitual el uso de BZD/Z.

Tabla 3: Antecedentes personales de los pacientes

ANTECEDENTES	Nº pacientes (%)
	(*Global 285 pacientes)
HTA	152 (53,3)
Diabetes	76(26,7)
Demencia	58(20,4)
Hipercolesterolemia	58 (20,4)

Depresión	50(17,5)
Cardiopatías	49(17,2)
Arritmia	41(14,4)
Neoplasia	40(14,0)
Enf.renal	38(13,3)
ACV	31(10,9)
Enf.tiroidea	29(10,2)
Dislipemia	28(9,8)
Alzheimer	23(8,1)
Enf.hepática	16(5,6)
Fumador	12(4,2)
Hiperuricemia	12(4,2)
Parkinson	12(4,2)
Alcoholismo	11(3,9)
Psicosis	9(3,2)
Angina	7(2,5)
Epilepsia	6(2,1)
IAM	6(2,1)
Síndrome confusional	5(1,8)
Osteoporosis	5 (1,8)
Demencia vascular	2(0,7)
Trastorno bipolar	2(0,7)
Enf.colágeno	1(0,4)
Síndrome Down	1(0,4)
TCE	1(0,4)
VIH	1(0,4)
Otros	182(63,9)

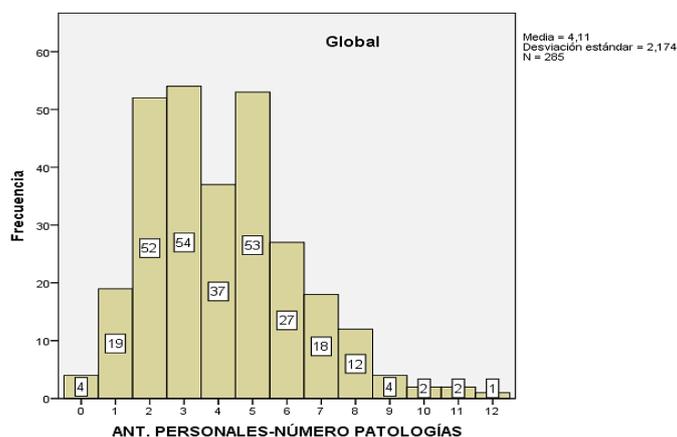
El antecedente más frecuente en los pacientes fue la presencia de hipertensión arterial (HTA) que estuvo presente en 152 casos (53.3% del total). Un total de 76 pacientes eran diabéticos, lo que supone un 26.7% del total. Cabe destacar que 58 pacientes presentaban demencia (20.4%) y 50 (17.5%) sufrían depresión, ambas enfermedades en las que el consumo de benzodiazepinas es bastante común.

En el grupo “Otros” se incluyen antecedentes personales diversos cuya incidencia de forma individual se sitúa en torno al 0,4% y engloban antecedentes tales como hipotiroidismo, hipoacusia, histerectomía, anemia ferropénica, etc.

La media de antecedentes personales por paciente fue de 4,11 con una desviación estándar de 2,17.

En la figura 10 se presenta la distribución de los pacientes en función del número de antecedentes personales por paciente.

Figura 10: Número de antecedentes personales por paciente



Podemos apreciar que la mayoría de los pacientes cuyas historias analizamos se encontraban polimedicados. Todos los pacientes consumían, al menos, un medicamento siendo 16 el número máximo de medicamentos consumidos por un paciente. La media de medicamentos consumidos por paciente se sitúa en $6,7 \pm 3,6$. Destaca el hecho de que hay 57 pacientes que toman 10 o más medicamentos a la vez.

Tabla 4: Número de medicamentos consumidos por los pacientes

Nº Fármacos	Nº pacientes (%)
1	9 (3.2)
2	11 (3.9)
3	22 (7.7)
4	47 (16.5)
5	43 (15.1)
6	31 (10.9)
7	24 (8.4)
8	20 (7.0)
9	21 (7.4)
10	14 (4.9)
11	10 (3.5)
12	9 (3.2)
13	6 (2.1)
14	9 (3.2)
15	2 (0.7)
16	7 (2.5)
TOTAL	285 (100)

En cuanto a las BZD/Z consumidas por los pacientes, vemos que la mayoría de ellos tienen prescrita una, pero encontramos 47 pacientes que consumen dos, tres o cuatro BZD (37 pacientes toman 2 BZD/Z, 9 toman 3 y 1 toma 4 respectivamente). Así, en los 285 pacientes se registraron un total de 343 prescripciones de BZD/Z a lo largo del estudio.

En las siguientes tablas presentamos las BZD/Z consumidas por los pacientes incluidos en el estudio, cuántos pacientes consumían cada una de ellas (tabla 5) así como las DDD recomendadas para adultos y ancianos según las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud y la ficha técnicas de los medicamentos (Tabla 6).

Sobredosificación de benzodiazepinas en ancianos y caídas: implicaciones clínicas y económicas

Tabla 5: BZD/Z consumidas por los pacientes

BENZODIAZEPINA	Nº Pacientes(%)
Lormetazepam	112 (32,7)
Lorazepam	99 (28,9)
Zolpidem	26 (7,6)
Alprazolam	21 (6,1)
Bromazepam	20 (5,8)
Diazepam	15 (4,4)
Clonazepam	13 (3,8)
Clorazepato	12 (3,5)
Midazolam	10 (2,9)
Ketazolam	7 (2)
Tetrazepam	4 (1,2)
Brotizolam	1 (0,3)
Flunitrazepam	1 (0,3)
Loprazolam	1 (0,3)
Triazolam	1 (0,3)
Total	343

Tabla 6- DDD_{adulto} y DDD_{anciano} recomendadas para cada benzodiazepina.

BenzodiaZepina	DDD _{adulto} (mg/día)	DDD _{anciano} (mg/día)
Lormetazepam	1	0,5
Lorazepam	2,5	0,5
Zolpidem	10	5
Alprazolam	1	0,75
Bromazepam	10	5
Diazepam	10	5
Clonazepam	8	4

Clorazepato	20	7,5
Midazolam	15	7,5
Ketazolam	30	15
Tetrazepam	100	50
Brotizolam	0,25	0,125
Flunitrazepam	1	0,5
Loprazolam	1	0,5
Triazolam	0,250	0,125

Observamos que lormetazepam y lorazepam son las BZD/Z mayoritariamente prescritas y que entre ambas suponen el 61,6% del total de las prescripciones.

Como se ha comentado previamente, en los ancianos las recomendaciones indican prescribir BZD/Z de vida media corta para reducir la probabilidad de acumulación del medicamento y por tanto la aparición de eventos adversos como las caídas. Al analizar el tipo de BZD/Z utilizada por los pacientes incluidos en el estudio en función de su vida media llama la atención que un 21,6% de las BZD/Z consumidas son de vida media intermedia-larga, lo cual estaría contraindicado en estos pacientes.

Tabla 7: Consumo de benzodiazepinas según su vida media.

VIDA MEDIA	Nº pacientes (%)
Ultracorta	37 (10.8)
Corta	232 (67.6)
Intermedia	39 (11.4)
Larga	35 (10.2)
TOTAL	343

Al revisar los historiales de los pacientes, apreciamos que en el 58,31% de los casos, éstos tienen pauta una BZD/Z para una indicación acorde a las

Sobredosificación de benzodiazepinas en ancianos y caídas: implicaciones clínicas y económicas

indicaciones recogidas en la ficha técnica del medicamento. El alto porcentaje de consumo de medicamento con indicación desconocida puede deberse a la falta de registro de la indicación en la historia, más que a una indicación inadecuada, debido principalmente a la recogida retrospectiva de datos. Lormetazepam y clonazepam son los principios activos que mayoritariamente aparecen con indicación inadecuada, en un 31,1% y 24,4% respectivamente.

Figura 11: Adecuación de la indicación de la prescripción a la indicación de la ficha técnica

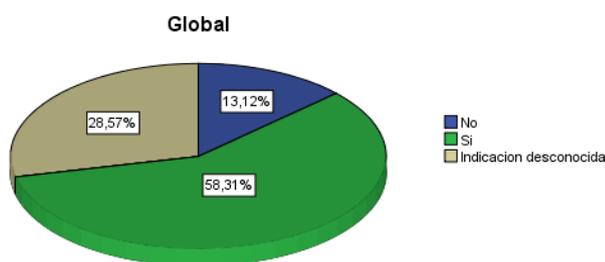


Tabla 8: Medicamentos con indicación no recogida en la ficha técnica

Benzodiazepina	Nº prescripciones
Lormetazepam	14 (31.1)
Clonazepam	11 (24.4)
Alprazolam	5 (11.1)
Bromazepam	4 (8.8)
Diazepam	3 (6.7)
Lorazepam	2 (4.4)
Clorazepato	2 (4,4)
Ketazolam	2 (4,4)
Loprazolam	1 (2.2)
Zolpidem	1 (2.2)
TOTAL	45 (100)

A continuación pasamos a comprobar si las BZD/Z prescritas se ajustaban a la DDD_{ancianos}

En la siguiente tabla presentamos la adecuación o no de la dosis de BZD prescrita en los ancianos.

Tabla 9: Ajuste de la dosis de BZD a la DDD para ancianos (nº de prescripciones y porcentaje)

	Dosis > DDD_{ancianos}	Dosis adecuada	Dosis desconocida	Total
Nº prescripciones (%)	199 (58)	119(34,7)	25(7,3)	343

Tal y como apreciamos hay 199 prescripciones de BZD/Z cuya dosis supera la DDD para los ancianos, lo que supone un 58% de las BZD/Z prescritas.

Si pasamos a analizar detalladamente cada una de las BZD prescritas cuya dosis se ajusta o no a la DDD_{ancianos} , el resultado se aprecia en la tabla 10.

Tabla 10: Medicamentos pautados a dosis superiores a la DDD_{ancianos} .

BenzodiaZepina	Dosis > DDD_{anciano}	Dosis ajustada a DDD_{anciano}	Dosis > DDD_{adulto}
	Nº (%)	Nº (%)	Nº(%)
Lormetazepam	102(51,3)	1(0,9)	40(74,1)
Lorazepam	56(28,1)	36(36,49)	6(11,1)
Zolpidem	19(9,5)	6(23,1)	
Alprazolam	8(4,00)	13(61,9)	5(9,3)
Diazepam	4(2,00)	10(66,7)	1(1,9)
Clorazepato	4(2,00)	6(50)	
Ketazolam	3(1,5)	3(42,9)	1(1,9)
Midazolam	1(0,5)	9 (90)	
Brotizolam	1(0,5)	0	
Flunitrazepam	1(0,5)	0	1(1,9)

Sobredosificación de benzodiazepinas en ancianos y caídas: implicaciones clínicas y económicas

Bromazepam	18
Clonazepam	13
Loprazolam	0
Tetrazeepam	2
Triazolam	1
	199
	119
	54

Seguidamente pasamos a analizar cuántas de las prescripciones de cada fármaco se ajustaban o no a la DDD para ancianos.

Tabla 11: Ajuste a la DDD-ancianos por benzodiazepina

Benzodiazepina	Ajustada a DDD _{anciano}	>DDD _{anciano}	Dosis desconocida
Lormetazepam	1(0,9)	102 (91,1)	9 (8)
Lorazepam	36 (36,4)	56 (56,6)	7 (7,1)
Zolpidem	6 (23,1)	19 (73,1)	1 (3,8)
Alprazolam	13 (61,9)	8 (38,1)	0 (0)
Diazepam	10 (66,7)	4 (26,7)	1 (6,7)
Clorazepato	6 (50)	4 (33,3)	2 (16,7)
Ketazolam	4 (57,1)	3 (42,9)	0 (0)
Midazolam	9 (90)	1 (10)	0 (0)
Brotizolam	0 (0)	1 (100)	0 (0)
Flunitrazepam	0 (0)	1 (100)	0 (0)
Bromazepam	18	0	2
Clonazepam	13	0	0
Loprazolam	0	0	1
Tetrazeepam	2	0	2
Triazolam	1	0	0
TOTAL	119	199	25

En base a los datos analizados, observamos que el lormetazepam se utiliza en un 91,1% de las veces a una dosis mayor que la DDD_{ancianos} (102 prescripciones de un total de 112), seguido del zolpidem en un 73,1% (19 prescripciones de 26) y de lorazepam en un 56,6% (56 prescripciones de 99).

Continuando con el análisis, evaluamos si las dosis que superan a la DDD_{ancianos} eran superiores incluso a la dosis recomendada para adultos, cuyos resultados resumimos en la tabla 12.

Tabla 12: Medicamentos pautados a dosis superiores a la DDD_{adultos} .

Benzodiazepina	Nº prescripciones > DDD_{adulto} (%)
Lormetazepam	40 (74,1)
Lorazepam	6 (11,1)
Alprazolam	5 (9,3)
Diazepam	1 (1,9)
Ketazolam	1 (1,9)
Flunitrazepam	1 (1,9)
Total	54

Cabe destacar que el lormetazepam se prescribe a dosis superior incluso a la DDD_{adultos} en un 74,1% de las ocasiones. En total hay 54 pacientes consumiendo una dosis mayor que la DDD_{adulto} y 199 con una dosis superior a la DDD_{ancianos} y 119 pacientes tienen la dosis de BZD ajustada a las recomendaciones en ancianos.

5.2.2 Análisis de diferencias de género en la prescripción de BZD/Z

Como se ha mencionado previamente, en total registramos 343 prescripciones de BZD/Z con una media de 1,2 prescripciones por paciente.

Encontramos que las mujeres recibieron mayor número de prescripciones de BZD/Z que los hombres (47,6% vs 36,1) de un modo estadísticamente

Sobredosificación de benzodiazepinas en ancianos y caídas: implicaciones clínicas y económicas

significativo ($X^2 = 8,097$, $p = 0,004$). En la tabla 13 vemos la distribución de las prescripciones según género, vida media del medicamento, DDD_{ancianos} , DDD_{adultos} .

Tabla 13. Distribución de las prescripciones de BZD

	Total	Hombres	Mujeres	Estadístico	Valor p
	343 prescripciones	100 prescripciones	243 prescripciones		
Vida media de la BZD/Z, n (%)					
Muy corta- corta	269 (78,4)	85 (85)	184(75,7)	$X^2=3,61$	0,058
Media- larga	74(21,6)	15((15)	59(24,3)		
Dosis prescrita que excede la DDD_{ancianos}, n(%)					
No	119((34,7)	24(24)	95(39,1)	$X^2=8,7$	0,014
Si	199(58)	70(70)	129(53,1)		
Dosis desconocida	25(7,3)	6(6)	19(7,8)		
Dosis prescrita que excede la DDD_{adultos}, n(%)					
No	264(77,4)	75(75,0)	189(78,4)	$X^2=1,34$	0,511
Sí	54(15,8)	19(19,0)	35(14,5)		
Dosis desconocida	25(7,3)	6(6,0)	19(7,8)		

Del total de las prescripciones (343), la mayoría son BZD/Z de vida media corta o muy corta (269, 78,4%) pero todavía se utilizan, en más del 20% de los casos, las BZD/Z de semivida intermedia-larga. En el caso de las mujeres más del 24% de las prescripciones se corresponden con fármacos de vida media larga, lo que supone casi un 10% más de uso de estos medicamentos de vida media larga que en los hombres (15%). En los fármacos de vida media corta o muy corta, también, son las mujeres las que reciben mayor número de prescripciones.

El porcentaje de prescripción por encima de lo recomendado para ancianos en cada género supone el 70% en los varones frente al 53,1% en las mujeres, diferencia que es estadísticamente significativa ($X^2=8,7$; $p=0,014$).

La $DDD_{adultos}$ se supera en el 15,8% de los casos totales. En este caso la distribución por géneros no tiene diferencias significativas entre los dos sexos. (19% en los hombres frente al 14,5% en las mujeres).

El lormetazepam es el fármaco que más frecuentemente se prescribe por encima de la $DDD_{ancianos}$ (91,1%), seguido del zolpidem (73,1%) y el lorazepam (56,6%). No se aprecian diferencias en ambos sexos en cuanto a la prescripción de estos fármacos.

La edad media de los ancianos atendidos por las caídas supera los 75 años y se aprecia una edad superior entre las mujeres.

Más del 80% de estos pacientes consumen más de una BZD/Z sin apreciarse diferencia entre ambos sexos en este factor.

Se aprecia que las mujeres reciben prescripciones de BZD/Z con más frecuencia que los hombres.

Los resultados analizados muestran que más del 21% de las prescripciones son de BZD/Z de vida media larga y en un 58% de los casos se utilizan dosis superiores a las $DDD_{ancianos}$. En esta situación las dosis más elevadas las reciben los hombres.

5.2.3. Consecuencias clínicas y económicas de las caídas acontecidas en ancianos sobredosificados por BZD/Z.

Una vez que el paciente llega a urgencias por haber sufrido una caída, se le practican diversos procedimientos diagnósticos o terapéuticos según su gravedad y de acuerdo a la práctica clínica habitual. En este subestudio hemos valorado los costes asociados a dichos procesos de aquellos pacientes que se encontraban tomando una dosis de BZD/Z superior a la recomendada para ancianos (57 pacientes). En la tabla 14 se describen los costes asociados a los procedimientos realizados en la visita al Servicio de Urgencias, para este subgrupo de pacientes, actualizados según tarifas de 2017.

Sobredosificación de benzodiazepinas en ancianos y caídas: implicaciones clínicas y económicas

Tabla 14: Costes asociados a los procedimientos realizados en el Servicio de Urgencias

Prueba	Nº Pacientes	Coste (€)	Coste total (€)
Visita urgencias	57	155,31	8852,67
Analítica	39	41,58	1617,72
ECG	32	15,48	495,36
TAC	7	146,53	1025,71
		TOTAL	11991,46

Además, cada proceso lleva un coste asociado dependiendo del diagnóstico y consecuencia del mismo. Dichos costes por procesos se encuentran perfectamente cuantificados por la Unidad de Gestión Sanitaria del hospital. La tabla 15 nos muestra las consecuencias de las caídas en este grupo de ancianos y los costes asociados actualizados según tarifas de 2017.

Tabla 15: Consecuencias de las caídas en los ancianos y costes asociados según procesos

CONSECUENCIA	Nº pacientes	Coste ingreso según GRD (€)	Coste total (€)
TCE sin pérdida de conocimiento	4	2687,8	10751,2
TCE con pérdida de conocimiento	2	2687,8	5375,6
Contusión cara/cabeza	2	1600,51	3201,02
Fractura huesos nariz	1	1792,57	1792,51
Fractura craneal	1	5375,58	5375,58
Fractura vértebra lumbar	1	2335,68	2335,68
Fractura pelvis	1	4666,02	4666,02
Fractura diáfisis humero	2	6724,29	13448,58
Fractura cuello húmero	1	6724,29	6724,29
Fractura cabeza radio	1	4138,93	4138,93
Fractura cuello fémur	11	6431,92	70751,12
Fractura peroné	1	6724,29	6724,29

Fractura maléolo	1	6724,29	6724,29
Contusión pared torácica	1	1600,51	1600,51
Contusión brazo	1	4138,93	4138,93
Contusión mano	1	4138,93	4138,93
Contusión codo	1	2694,13	2694,13
TOTAL	33		154581,61

Si tenemos en cuenta las dos últimas tablas, con el coste de la consulta a urgencias y el coste de los ingresos hospitalarios, así como el número de pacientes atendidos, nos queda un coste total por caída de 4893,79€ por pacientes sobredosificados con BZD/Z. Esta cifra se extrae al contabilizar el coste medio por paciente que acude a la urgencia (209,50€) y el coste medio del ingreso de los pacientes que requieren hospitalización posterior (4684,29€).

Las caídas en los ancianos suponen un gasto sanitario y un sufrimiento al paciente. El presente estudio muestra el coste sanitario por paciente debido a las caídas sufridas por ancianos sobredosificados con BZD/Z

DISCUSIÓN

6.1. Discusión

Las caídas en los ancianos representan un importante problema de salud pública, ya que producen una elevada morbi-mortalidad en los pacientes y paralelamente incrementan el gasto al sistema sanitario. La etiología de las caídas suele ser multifactorial, siendo una de sus posibles causas la terapia farmacológica y en concreto el consumo de fármacos hipnótico-sedantes. Es por ello que debemos prestar especial atención al consumo de benzodiazepinas e hipnóticos “Z” ya que representan un grupo de fármacos ampliamente prescritos en este grupo de edad. La razón principal para este consumo extendido de estos fármacos en ancianos es la elevada prevalencia de ansiedad y sobre todo de insomnio en estos pacientes, muchas veces con sintomatología difícil de controlar, especialmente en el caso de las mujeres (96). La práctica clínica habitual nos muestra que, ante la dificultad de tratar los síntomas, en más de la mitad de los casos (sobre todo en mujeres) se prescriben BZD/Z de vida media larga (97). Este hecho podría deberse a un intento de evitar el efecto rebote que puede darse con las de vida media corta (98) o porque las de vida media larga parecen mejorar el control de estos síntomas cuando otros tratamientos han fracasado. Pero no debemos olvidar que estos fármacos pueden sufrir acumulación en el organismo incrementando el riesgo de caídas y de otros eventos adversos (99). Además, se añaden factores como la polimedicación y pluripatología que aumentan este riesgo de caída, ya de por sí superior en las mujeres (100).

A lo largo del desarrollo de esta tesis doctoral hemos podido constatar que: i) las BZD/Z siguen utilizándose ampliamente en los ancianos en la muestra analizada, ii) que el patrón de uso difiere entre hombres y mujeres en cuanto a frecuencia de prescripción y dosis y, iii) que el aumento del riesgo de caídas debido al sobreuso de estos fármacos, supone un sobrecoste al sistema sanitario, debido al incremento de la morbilidad para el paciente.

La revisión sistemática realizada inicialmente para contextualizar el tema, coinciden con otros estudios anteriores, al corroborar que la exposición a BZD/Z supone un incremento del riesgo de sufrir caídas para los ancianos (101). Nuevos estudios publicados con posterioridad a la misma confirman el

incremento de riesgo de caídas en los pacientes ancianos por el uso de fármacos como BZD/Z u otros fármacos psicoactivos (102).

Además, apreciamos que las recomendaciones de disminución de uso de BZD/Z en ancianos han sido poco eficaces y que no se siguen las recomendaciones de las guías de práctica clínica al respecto o los criterios STOPP/START en cuanto a la duración de los tratamientos ni en el tipo de BZD/Z que se utilizan (103). Una de las recomendaciones básicas en el uso de BZD/Z en ancianos es utilizar los medicamentos de vida media corta y el menor tiempo posible para minimizar los efectos adversos (55–57). En cualquier caso, el riesgo de caídas en ancianos se encuentra incrementado debido a estos hábitos de uso de BZD/Z. Por lo tanto, utilizar la dosis mínima eficaz y evitar la polifarmacia en la medida de lo posible, podría ser un eficaz y sencillo modo de disminuir riesgos.

Sin embargo, en la práctica clínica habitual, observamos que se continúan utilizando fármacos de vida media larga y a dosis demasiado elevadas, incrementando la probabilidad de eventos adversos a la medicación y en este caso concreto, incrementado el riesgo de caídas (106). Además, dicho peligro es aún mayor en las primeras 24-120 horas de inicio de los tratamientos (107). En general, el uso de BZD/Z de semivida de eliminación larga está relacionado claramente con un mayor número y riesgo de caídas, pero esta relación no queda tan claramente evidenciada con las BZD/Z de acción corta. De modo que encontramos estudios en los que no se encuentra un riesgo incrementado de caídas por el uso de fármacos de acción corta (84,86). Por el contrario, otros autores si encuentran un aumento del riesgo de caídas en los usuarios de BZD/Z de acción corta e imputan este hecho a los efectos acumulativos del fármaco en las personas mayores debido a los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos sufridos por el propio proceso de envejecimiento (86). En cualquier caso parece preferible la utilización de las BZD de vida media corta.

En aras de evitar los inconvenientes relacionados con el uso de BZD/Z, los fármacos antipsicóticos, tales como la quetiapina, se han comenzado a usar como alternativa para tratar el insomnio y la ansiedad respaldados por un perfil, en principio, más seguro y favorable aunque no exento tampoco de efectos secundarios (108,109).

No podemos ser ajenos a que en los ancianos el riesgo de caídas está incrementado de por sí, aún cuando no consuman medicamentos tipo BZD/Z ni antidepresivos (110,111). En el caso de tomarlos, este riesgo de caídas se incrementa si el paciente se encuentra tomando varios medicamentos a la vez. En la revisión sistemática realizada durante esta tesis doctoral, constatamos que este riesgo de caída se ve incrementado al combinar BZD/Z con otro tipo de fármacos debido principalmente a las interacciones entre ellos. Los clínicos deben ser muy cautos al prescribir simultáneamente medicamentos como opioides, antihistamínicos, antiarrítmicos o beta bloqueantes no selectivos (87, 88, 105, 106).

Otros factores que pueden mediar en el riesgo de caídas de los ancianos son su disminución de masa muscular o alteraciones en el equilibrio (114). Las BZD/Z pueden aumentar ese riesgo de caídas al influir en la fuerza y masa muscular negativamente (72–74).

Resulta también relevante el papel del estado clínico del paciente en el riesgo de caídas (117). Así, por ejemplo, en los pacientes con demencia, el uso de las BZD/Z puede incrementar el riesgo de caída (85). En estos pacientes se precisa ir reduciendo la dosis de BZD/Z progresivamente ya que una retirada demasiado brusca puede empeorar el deterioro cognitivo (118).

Además, el uso de BZD/Z de acción larga en ancianos ha sido relacionado con una mayor incidencia de demencia, añadido al riesgo de deterioro cognitivo que tienen los ancianos per sé y por las comorbilidades que padecen (118,119). En general se recomienda también el uso de BZD/Z de acción corta y a dosis bajas en los pacientes con demencia a fin reducir su ansiedad y facilitar el funcionamiento diario. Asimismo, es aconsejable el uso de BZD/Z de acción corta en pacientes ancianos con trastornos de comportamiento (120).

Aunque las acciones preventivas de caídas deben aplicarse tanto en pacientes hospitalizados como en aquellos que no lo están, se observa que en los que permanecen ingresados el riesgo de caídas es menor. Este hecho puede deberse al estrecho control al que son sometidos (87,91,121). Este dato tiene importancia de cara al ajuste de dosis al alta hospitalaria, ya que en el domicilio el paciente tiene habitualmente un control menos estrecho.

Es sabido que existe una clara relación entre el tiempo de uso y dosificación de las BZD/Z y las caídas en los ancianos. Como se he mencionado previamente, las guías clínicas recomiendan utilizar estos fármacos durante tiempos cortos y a su vez proponen protocolos establecidos de retirada de los mismos. Todo ello ha de tenerse en cuenta a la hora de tratar la ansiedad y el insomnio a los ancianos, en la medida de lo posible.

Si se decide deprescribir un tratamiento con BZD/Z se debe aplicar un protocolo consensuado con el paciente, para asegurarnos un buen cumplimiento y éxito (122). En la retirada se debe disminuir la dosis total diaria del paciente entre un 10 y un 25%; la nueva dosis se mantiene 2-3 semanas, y así sucesivamente. La disminución y retirada de la BZD/Z se realiza utilizando el mismo fármaco o sustituyéndolo por la dosis equivalente de diazepam. En el caso que se detecte la aparición de síntomas de abstinencia, es preciso prolongar la dosificación una semana más y luego se reduce más lentamente. La deshabitación puede durar desde 4-6 semanas hasta un año o más según los casos, que siempre se deben valorar de modo individualizado (123).

Podemos concluir que se deben elegir los principios activos de vida media corta de modo que se evitan los efectos acumulativos de fármacos lo que, a su vez, provocaría el incremento del riesgo de caídas. Este hecho es relevante a la hora de seleccionar el tratamiento con BZD/Z adecuado para cada paciente anciano de forma individualizada. Además, queda constatado el riesgo incrementado de caídas de determinadas BZD/Z que presentan efecto acumulativo frente a otras que no se acumulan (86,87,91).

A lo largo del trabajo de investigación de esta tesis observamos que, a pesar de las recomendaciones realizadas por los consensos de expertos, casi la mitad de los ancianos que acuden a un servicio de urgencias por una caída han consumido BZD/Z en las 2 semanas previas (120). Además de esto, los fármacos indicados en una quinta parte de los pacientes son de vida media larga y en un 70 % de las ocasiones a dosis superiores a las recomendadas en ancianos.

Así, un reciente estudio americano refiere que del total de BZD prescritas a los pacientes ancianos, un 25% son de vida media larga (124). En otro estudio

realizado en Francia, encontramos que dicha prescripción de BZD de vida media larga, es superior en las mujeres que en los hombres (125), lo cual puede ser atribuible a una mayor incidencia de ansiedad e insomnio en el grupo de la mujeres (126).

La polifarmacia con BZD/Z, es relativamente frecuente en la práctica clínica ante la dificultad del control de los síntomas en los ancianos. Para evitar en la medida de lo posible la polimedicación, es recomendable utilizar o combinar la farmacoterapia con intervenciones no farmacológicas que han demostrado su eficacia ante estos síntomas, como es la terapia psicológica cognitivo conductual, terapia de higiene del sueño, etc. De hecho, en el grupo de Investigación en Psiquiatría del Hospital Universitario Araba, se ha desarrollado recientemente un programa manualizado llamado Programa SOMNE (127). Dicho programa busca tratar el problema del insomnio en varias sesiones grupales dirigidas por especialistas en la materia (psiquiatras, psicólogos...).

En nuestro estudio, observamos que las BZD/Z se prescriben frecuentemente a dosis mayores que las DDD_{ancianos} sobre todo en los varones. Este hecho no queda claro si es debido a que se trata de responder a un mayor riesgo de agresividad en estos pacientes, a su mayor masa corporal o incluso a diferencias metabólicas entre sexos (128). Esta mayor dosificación en varones también se ha constatado por ejemplo con en el uso de antipsicóticos (129,130).

Las caídas en los ancianos causan un gran perjuicio en su funcionamiento diario, a corto y largo plazo, incrementando la morbi-mortalidad en estos pacientes. El consumo de BZD/Z y otros fármacos psicoactivos es considerado por algunos autores como variable predictiva en modelos predictivos de caídas (131). Lo cual, además, incrementa el gasto para el sistema sanitario debido a las consecuencias directas e indirectas que acontecen tras una caída. En esta tesis se han evaluado únicamente los costes directos asociados a la hospitalización de pacientes ancianos que habían sufrido una caída cuando se encontraban tomando BZD/Z a una dosis superior a la recomendada para ancianos.

La Estrategia de Promoción de la Salud y Prevención en el Sistema Nacional de Salud (SNS), aprobada en diciembre de 2013 por el Consejo Interterritorial del

SNS (132), busca implementar acciones que permitan ganar en salud, previniendo enfermedades y discapacidad. En el abordaje de la cronicidad, hace hincapié en la detección y manejo de la fragilidad y caídas en las personas mayores. En dicha estrategia cobra especial importancia la revisión de prescripciones inadecuadas (que pueden llegar a ser del 50%) como puede ser el caso de las de BZD/Z, recogidas en el epígrafe de los criterios STOPP como medicamentos desaconsejados en este grupo de edad. Sabemos que el uso de medicamentos que el paciente realmente no necesita incrementa el riesgo de caídas (94,133) y las consecuencias económicas y sociales no deseadas (134).

Entre las tácticas para reducir el riesgo de caídas en los ancianos está la revisión farmacológica con conciliación de la medicación. La supervisión de los tratamientos con hipnóticos y sedantes es fundamental y si es preciso, en el momento de conciliar la medicación, se debe plantear una pauta de deprescripción (135). Hasta el momento, la retirada de las BZD/Z no ha sido objeto de muchos estudios pero parece que la evidencia indica que ésta es posible y las tasas de éxito dependen de la intervención realizada con el paciente (136). Un estudio publicado en 2018 y realizado en ancianos institucionalizados en Francia, observa una disminución del número de caídas en aquellos pacientes en los que se ha realizado una reducción de la dosis de BZD/Z, demostrando igualmente que la retirada progresiva es eficaz (137).

Los costes asociados a las caídas sufridas por los ancianos y que requieren una atención en el servicio de urgencias, tienen una gran repercusión tanto para el paciente como para el propio sistema de salud (138), debido a los costes que acarrea. Asimismo implican la pérdida de calidad de vida y, en muchos casos también de la autonomía y un sobrecoste que debe afrontar el sistema de salud (139). En ocasiones, estas caídas son posteriores a una sobredosificación de BZD/Z y por lo tanto evitables por lo que se podrían minimizar con una correcta dosificación y seguimiento de los tratamientos.

Se ha visto que la medicación que reciben nuestros mayores se presenta como una de las primeras causas generadoras de efectos adversos derivadas de la

asistencia sanitaria, por lo que es necesario establecer estrategias para implantar un adecuado programa de conciliación de la medicación, de modo que los pacientes reciban en todo momento los medicamentos precisos a las dosis, frecuencia y por la vía adecuada en base a su situación médica (140). Por tanto, se trata de detectar y corregir posibles errores de medicación, en muchos casos derivados de los fallos de comunicación entre distintos niveles asistenciales (141,142) evitando así consecuencias indeseadas en los ancianos y costes asociados para el sistema de salud (143).

Se hace necesario promover la implantación de programas de conciliación que debe ser multidisciplinarios, ya que requieren la implicación del paciente y/o de las personas que lo cuidan. Es necesaria la revisión de la medicación, siendo éste un concepto que conlleva una evaluación rigurosa del régimen terapéutico del paciente que busca aumentar los beneficios para la salud y disminuir los riesgos asociados a los medicamentos.

Los farmacéuticos desde su posición de dispensadores de la medicación recibida por los pacientes, están en disposición de detectar los diversos tratamientos prescritos aún por diferentes prescriptores, y gracias a programas de revisión del uso de los medicamentos pueden detectar un uso de medicamentos fuera de las recomendaciones sobre todos en pacientes de edad avanzada (144). Estos programas no tendrían sentido sin un trabajo coordinado con los clínicos, que son los que conocen las razones por las que han prescrito los fármacos; conjuntamente se pueden llegar a conseguir mejoras para la salud de la población.

Ante esta circunstancia, la deprescripción de las BZD/Z es factible a través de estrategias adecuadas que combinen el abordaje farmacológico con educación para la salud, y en general, se precisan de más estudios en esta línea de trabajo (145) con intervenciones protocolizadas (136). Entendemos que es un proceso complicado que requiere la participación y aceptación del paciente mediante protocolos centrados en el propio paciente y que requiere de un seguimiento y monitorización. Los terapias de deprescripción de estos fármacos proporcionan tasas heterogéneas de éxito (146,147). Esta diversidad de datos puede deberse a las metodologías utilizadas en los distintos grupos y a las diferencias entre los

propios pacientes. Los mayores logros se consiguen con pacientes más motivados y sin afectación cognitiva (122).

Los protocolos de deprescripción pueden basarse en reducción gradual del fármaco, disminución del fármaco apoyada con terapia cognitiva o reducción gradual y sustitución de los medicamentos (148). Los pasos a seguir en la deprescripción se iniciarían con la detección de un fármaco inadecuado para el paciente. Seguidamente, debería de explicarse claramente al paciente, los potenciales beneficios de la reducción o supresión del mismo y hacerle partícipe del proceso de retirada (y a la familia en caso de pacientes con demencia). Se ha de intentar la retirada gradual del fármaco explicando los síntomas que pueden aparecer y empoderando al propio paciente ofreciendo otras terapias alternativas no farmacológicas como la higiene del sueño y/o terapia cognitivo-conductual. Debemos de animar al paciente a buscar apoyo y ayuda para seguir adelante para la toma de la mínima dosis eficaz (122).

6.2. Futuras líneas de investigación

Ante la gran controversia que genera el uso de BZD/Z en ancianos debemos plantearnos nuevas líneas de investigación que podemos agrupar en farmacológicas y no farmacológicas, siendo ambas líneas complementarias.

El envejecimiento activo es un objetivo clave de las líneas estratégicas de los gobiernos y engloba toda una serie de consejos y actitudes que permiten que nuestros mayores mantengan su autonomía y sigan siendo parte activa de nuestra sociedad. Dentro de este marco se promueven acciones que fomenten un envejecimiento activo en el cual se busca preservar la autonomía de los mayores cuidando, entre otros factores, su salud mental y física. La aplicación tecnológica en este envejecimiento activo esta siendo animada por la Unión Europea (149).

Se necesita desarrollar herramientas de control y seguimiento de los tratamientos no farmacológicos para poder validarlos adecuadamente; ya que

una dificultad de valoración de estas terapias radica en los pocos registros realizados de los logros obtenidos con los pacientes al aplicar estos tratamientos.

Es conveniente el desarrollo de programas conjuntos multidisciplinares para limitar el uso de las BZD/Z en estos trastornos de ansiedad e insomnio. Ya hay disponibles guías clínicas on line para implementar la reducción del uso de BZD/Z que intentan responder al cambio de actitud detectada en la sociedad (122,136).

6.3. Limitaciones del estudio

El presente estudio presenta algunas limitaciones a tener en cuenta.

En el estudio de campo realizado en el Hospital Universitario Araba, no pueden extraerse conclusiones causales de relación de las caídas con la sobredosificación de BZD/Z debido al diseño retrospectivo del estudio. No obstante el amplio tamaño muestral es una fortaleza que aporta valor a los resultados. El sistema de información de Osakidetza es una garantía de la prescripción real de los fármacos.

Los pacientes fueron reclutados desde el servicio de urgencias por lo que los diagnósticos que llevaron al uso de las BZD/Z no siempre quedan claramente establecidos. Por otra parte, es un estudio realizado en un único hospital cuya realidad puede no ser del todo extrapolable a otros lugares. Este mismo hecho hace que la validez externa pueda estar amenazada. Sin embargo el carácter universal de la sanidad en este territorio y el hecho de que la población alavesa tenga fácil acceso al servicio de urgencias hace que el estudio tenga representatividad poblacional.

En el estudio no se han tenido en cuenta las posibles interacciones que pudieran haber ocurrido con otros fármacos que consumían los pacientes.

Los costes descritos son válidos en el contexto del País Vasco en 2017. La valoración de costes se limita al servicio de urgencias y al subsiguiente ingreso (en su caso) sin poder extrapolarlo a costes derivados en la vida diaria de los

pacientes ni para el propio sistema de salud, para lo que sería preciso prolongar la recogida de datos tras el alta y esto daría pie a un nuevo estudio.

6.4. Verificación de las hipótesis

Tras el desarrollo de la presente tesis doctoral hemos podido verificar nuestras hipótesis de partida.

- Las pautas de BZD en ancianos no siempre se ajustan a las guías clínicas en lo que se refiere a dosis o vida media.
- Dichos desajustes pueden influir en el acontecimiento de caídas de los ancianos con repercusiones para el paciente y para el sistema de salud
- En la revisión sistemática observamos que las BZD/Z son fármacos ampliamente utilizados entre los ancianos para el tratamiento de la ansiedad y el insomnio y se reafirma su influencia en las caídas que pueden sufrir. Comprobamos, igualmente, que su prescripción no siempre responde a las guías de tratamiento publicadas en cuanto a dosis y vida media del fármaco.
- En el resto del trabajo de investigación realizado, comprobamos nuevamente que las pautas de tratamiento utilizadas tanto en hombres como en mujeres que acuden a un servicio de urgencias por una caída superan las recomendaciones publicadas en las guías con consecuencias económicas nada desdeñables para el sistema de salud.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- **1.** La exposición a BZD/Z para el tratamiento de la ansiedad y el insomnio supone un incremento del riesgo de sufrir caídas para los ancianos.
- **2.** Las recomendaciones de las guías de práctica clínica o los criterios STOPP/START, aconsejando la reducción de su uso, con fármacos de vida media corta y por periodos de tiempo limitados, no se sigue de manera eficaz, de acuerdo a la revisión sistemática.
- **3.** Los resultados muestran que casi la mitad de los ancianos atendidos en el servicio de urgencias hospitalarias debido a una caída accidental presentan un historial de consumo previo de BZD/Z.
- **4.** Entre los ancianos que han sufrido una caída se detecta una importante sobredosificación, que puede llegar al 70% de las prescripciones.
- **5.** Entre los ancianos que han sufrido una caída en un alto porcentaje las dosis superan las DDD_{ancianos} o incluso las DDD_{adultos} .
- **6.** El lormetazepam está prescrito en un 90% de las ocasiones en dosis mayor que la DDD_{ancianos} , el zolpidem en un 73% y el Lorazepam en un 56%.
- **7.** Entre los ancianos que han sufrido una caída hay pautados un 20% de BZD/Z de vida media intermedia /larga.
- **8.** La prescripción elevada de BZD/Z afecta en mayor medida a las mujeres y las dosis más altas se pautan a los hombres.
- **9.** La exposición a BZD/Z supone un incremento del riesgo de sufrir caídas para los ancianos.

BIBLIOGRAFÍA

1. OMS | Informe Mundial sobre el envejecimiento y la salud [Internet]. 2015. Disponible en: <http://www.who.int/ageing/publications/world-report-2015/es/>
2. Gobierno Vasco, Departamento de Salud. Informe 2016 de Salud Pública y Adicciones [Internet]. 2016. Disponible en: http://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/informes_salud_publica/es_def/adjuntos/informe-SPyA-2016.pdf
3. Gobierno Vasco, Departamento de Salud. Plan de Salud para Euskadi 2013-2020. [Internet]. Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco; 2013. Disponible en: http://www.euskadi.eus/contenidos/plan_gubernamental/xleg_plangub_13/es_plang_13/adjuntos/plan_salud_2013_2020-web%2012_03_2018.pdf
4. Gobierno Vasco, Departamento de Salud. Líneas Estratégicas del Departamento de Salud 2017-2020. [Internet]. 2017. Disponible en: <http://www.euskadi.net/ejgvbiblioteca>
5. World Health Organization. WHO Global report on falls Prevention in older Age. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data; 2007.
6. Gobierno Vasco, Departamento de Salud. Estrategia de Seguridad del Paciente de Osakidetza 2020. [Internet]. 2018. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cinfo_estrategia_seg_paciente/es_def/adjuntos/ESTRATEGIA2020_es.pdf
7. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. Age Ageing. marzo de 2015;44(2):213-8.
8. Gobierno Vasco, Departamento de Sanidad y Consumo. Guía farmacoterapéutica par los pacientes ancianos. Centros Gerontológicos Gipúzkoa [Internet]. Eusko Jaurlaritz-Gobierno Vasco; 2012 [citado 8 de noviembre de 2018]. Disponible en: https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/publicaciones_informes_estudio/es_pub/adjuntos/guia_pacientes_geriatricos.pdf
9. Ashton H. Toxicity and adverse consequences of benzodiazepine use. Psychiatric Annals. 1995;25:158-65.
10. Sternbach LH. The discovery of librium. Agents Actions. junio de 1972;2(4):193-6.
11. Wick JY. The history of benzodiazepines. Consult Pharm. septiembre de 2013;28(9):538-48.
12. Chávez- León E, Ontiveros Uribe MP, Serrano Gómez C. Los antidepresivos inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS, ISR-5HT). Salud mental. agosto de 2008;31(4):307-19.

13. Dunlop BW, Davis PG. Combination treatment with benzodiazepines and SSRIs for comorbid anxiety and depression: a review. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2008;10(3):222-8.
14. Viscott DS. Chlordiazepoxide and hallucinations. Report of cases. *Arch Gen Psychiatry*. septiembre de 1968;19(3):370-6.
15. Swainston Harrison T, Keating GM. Zolpidem: A Review of its Use in the Management of Insomnia. *CNS Drugs*. 2005;19(1):65-89.
16. Professor C Heather Ashton DM. Benzodiazepines: How They Work & How to Withdraw (The Ashton Manual). [Internet]. Newcastle: Newcastle University; 2002 [citado 20 de junio de 2017]. Disponible en: <http://www.benzo.org.uk/manual/index.htm>
17. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Utilización de ansiolíticos e hipnóticos en España 1992-2006. Ministerio de Sanidad y Política Social; 2007.
18. European Medicines Agency. Sonata-Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union. 2015. Report No.: EMEA/H/C/000227.
19. Ashton H. Guidelines for the rational use of benzodiazepines. When and what to use. *Drugs*. julio de 1994;48(1):25-40.
20. Gámez Lechuga, M, Irala Indart, C. Selección de benzodiazepinas. Bases para su utilización en el hospital. *Farmacia Hospitalaria*. 1996;21:117-22.
21. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Bot PLUS 2.0. [Internet]. 2018. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/>
22. Sidorchuk A, Isomura K, Molero Y, Hellner C, Lichtenstein P, Chang Z, et al. Benzodiazepine prescribing for children, adolescents, and young adults from 2006 through 2013: A total population register-linkage study. *PLoS Med*. 2018;15(8):e1002635.
23. Velayos JL, Moleres FJ, Irujo AM, Yllanes D, Paternain B. Bases anatómicas del sueño. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. 2007;30:7-17.
24. Lam S, Macina LO. Therapy Update for Insomnia in the Elderly. *Consult Pharm*. 1 de octubre de 2017;32(10):610-22.
25. Ficha técnica Rivotril [Internet]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/52401/FichaTecnica_52401.html.pdf
26. Saari TI, Uusi-Oukari M, Ahonen J, Olkkola KT. Enhancement of GABAergic activity: neuropharmacological effects of benzodiazepines and therapeutic use in anesthesiology. *Pharmacol Rev*. marzo de 2011;63(1):243-67.
27. Huerta C, Abbing-Karahagopian V, Requena G, Oliva B, Alvarez Y, Gardarsdottir H, et al. Exposure to benzodiazepines (anxiolytics, hypnotics and related drugs) in seven European electronic healthcare databases: a

- cross-national descriptive study from the PROTECT-EU Project. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 7 de julio de 2015;
28. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - Medicamentos de uso humano - Utilización de medicamentos opioides en España durante el periodo 2010-2018 [Internet]. [citado 9 de julio de 2019]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/informes-publicados/informes-ansioliticos-hipnoticos-espana-2010-2018.htm>
 29. Utilización de medicamentos ansiolíticos e hipnóticos en España durante el periodo 2000-2012 [Internet]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/ansioliticos_hipnoticos-2000-2012.pdf
 30. NOTAS URM_benzodiazepinas.pdf [Internet]. [citado 11 de abril de 2019]. Disponible en: http://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/uso_responsable_medicamentos/es_def/adjuntos/NOTAS%20URM_benzodiazepinas.pdf
 31. Stahl S.M. Psicofarmacología esencial de Stahl. Madrid: UNED.; 2014.
 32. Rosas-Gutiérrez, I, Simón-Arceo, K, Mercado, F. Mecanismo celular y molecular de la adicción a benzodiazepinas [Internet]. [citado 9 de julio de 2019]. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-33252013000400007
 33. Servando, J. Receptor GABA A: implicaciones farmacológicas a nivel central. Archivos de Neurociencias. 2011;16:40-5.
 34. López Vantour A, Aroche Arzuaga A, Bestard Romero J, Ocaña Fontela N. Uso y abuso de las benzodiazepinas. MEDISAN. junio de 2010;14(4):0-0.
 35. Ficha técnica Diazepam [Internet]. [citado 25 de julio de 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/39693/39693_ft.pdf
 36. Dixon CL, Harrison NL, Lynch JW, Keramidas A. Zolpidem and eszopiclone prime $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ GABAA receptors for longer duration of activity. Br J Pharmacol. julio de 2015;172(14):3522-36.
 37. Ficha técnica Zaleplon [Internet]. [citado 25 de julio de 2019]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2007/2007121236588/anx_36588_es.pdf
 38. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Benzodiazepinas [Internet]. 2008. Disponible en: <http://www.portalfarma.com/Profesionales/campanaspf/categorias/Documents/DOSSIER%20BENZODIAZEPINAS.pdf>

39. Zint K, Haefeli WE, Glynn RJ, Mogun H, Avorn J, Stürmer T. Impact of drug interactions, dosage, and duration of therapy on the risk of hip fracture associated with benzodiazepine use in older adults. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* diciembre de 2010;19(12):1248-55.
40. Gudex C. Adverse effects of Benzodiazepines. *Social Science & Medicine.* 1 de enero de 1991;33(5):587-96.
41. Díaz-Gutiérrez MJ, Martínez-Cengotitabengoa M, Sáez de Adana E, Cano AI, Martínez-Cengotitabengoa MT, Besga A, et al. Relationship between the use of benzodiazepines and falls in older adults: A systematic review. julio de 2017;101:17–22.
42. Shafiekhani M, Mirjalili M, Vazin A. Psychotropic drug therapy in patients in the intensive care unit - usage, adverse effects, and drug interactions: a review. *Ther Clin Risk Manag.* 2018;14:1799-812.
43. Tamburin S, Faccini M, Casari R, Federico A, Morbioli L, Franchini E, et al. Low risk of seizures with slow flumazenil infusion and routine anticonvulsant prophylaxis for high-dose benzodiazepine dependence. *J Psychopharmacol (Oxford).* 2017;31(10):1369-73.
44. Rickels K, Schweizer E, Case WG, Greenblatt DJ. Long-term therapeutic use of benzodiazepines. I. Effects of abrupt discontinuation. *Arch Gen Psychiatry.* octubre de 1990;47(10):899-907.
45. Stranks EK, Crowe SF. The acute cognitive effects of zopiclone, zolpidem, zaleplon, and eszopiclone: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2014;36(7):691-700.
46. Brodeur MR, Stirling AL. Delirium associated with zolpidem. *Ann Pharmacother.* diciembre de 2001;35(12):1562-4.
47. Bajaj V, Kalra I, Bajaj A, Sharma D, Kumar R. A case of zolpidem dependence with extremely high daily doses. *Asia Pac Psychiatry.* 1 de mayo de 2019;e12356.
48. Kalan U, Soysal P, Isik AT. Delirium associated with only one dose of zopiclone in an older adult. *Psychogeriatrics.* julio de 2018;18(4):321-3.
49. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Avances en farmacología del sistema nervioso, módulo II. En: *Avances en Farmacología y Farmacoterapia.* Editorial Acción Médica; 2003.
50. Bourin M. The problems with the use of benzodiazepines in elderly patients. septiembre de 2010;36(4):340–347.
51. Corsonello A, Pedone C, Incalzi RA. Age-related pharmacokinetic and pharmacodynamic changes and related risk of adverse drug reactions. *Curr Med Chem.* 2010;17(6):571-84.

52. 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.* octubre de 2018;135:85-96.
53. Polasek TM, Patel F, Jensen BP, Sorich MJ, Wiese MD, Doogue MP. Predicted metabolic drug clearance with increasing adult age. *Br J Clin Pharmacol.* abril de 2013;75(4):1019-28.
54. 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. *Drug Saf.* enero de 2012;35 Suppl 1:47-54.
55. Hilmer SN. ADME-tox issues for the elderly. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* octubre de 2008;4(10):1321-31.
56. Levy HB. Polypharmacy Reduction Strategies: Tips on Incorporating American Geriatrics Society Beers and Screening Tool of Older People's Prescriptions Criteria. *Clin Geriatr Med.* 2017;33(2):177-87.
57. Christensen LD, Petersen J, Andersen O, Kaae S. Physicians' Non-Uniform Approach to Prescribing Drugs to Older Patients - A Qualitative Study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* diciembre de 2017;121(6):505-11.
58. Gobierno Vasco-Departamento de Sanidad y Consumo. Guía Farmacoterapéutica para los pacientes geriátricos [Internet]. España; 2012 [citado 1 de septiembre de 2015]. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/publicaciones_informes_estudio/es_pub/adjuntos/guia_pacientes_geriatricos.pdf
59. Ficha técnica Omeprazol [Internet]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63301/63301_ft.pdf
60. Sager JE, Lutz JD, Foti RS, Davis C, Kunze KL, Isoherranen N. Fluoxetine- and norfluoxetine-mediated complex drug-drug interactions: in vitro to in vivo correlation of effects on CYP2D6, CYP2C19, and CYP3A4. *Clin Pharmacol Ther.* junio de 2014;95(6):653-62.
61. Ke X-J, Cheng Y-F, Yu N, Di Q. Effects of carbamazepine on the P-gp and CYP3A expression correlated with PXR or NF- κ B activity in the bEnd.3 cells. *Neurosci Lett.* 18 de 2019;690:48-55.
62. Hollister LE. Interactions between alcohol and benzodiazepines. *Recent Dev Alcohol.* 1990;8:233-9.
63. Guidance on the use of zaleplon, zolpidem and zopiclone for the short-term management of insomnia | Guidance | NICE [Internet]. [citado 9 de julio de 2019]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta77/chapter/1-Guidance>
64. Kendall M, Enright D. Provision of medicines information: the example of the British National Formulary. *Br J Clin Pharmacol.* junio de 2012;73(6):934-8.

65. Pastor Cano J, Aranda García A, Gascón Cánovas JJ, Rausell Rausell VJ, Tobaruela Soto M. Spanish adaptation of Beers criteria. *An Sist Sanit Navar*. diciembre de 2015;38(3):375-85.
66. By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *JAMA*. noviembre de 2015;63(11):2227–2246.
67. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*. marzo de 2015;44(2):213–218.
68. Cruz-Esteve I, Marsal-Mora JR, Galindo-Ortego G, Galván-Santiago L, Serrano-Godoy M, Ribes-Murillo E, et al. Potentially inappropriate prescribing in older Spanish population according to STOPP/START criteria (STARTREC study). *Aten Primaria*. marzo de 2017;49(3):166-76.
69. Sheikh-Taha M, Dimassi H. Potentially inappropriate home medications among older patients with cardiovascular disease admitted to a cardiology service in USA. *BMC Cardiovasc Disord*. 17 de 2017;17(1):189.
70. Delgado Silveira E, Muñoz García M, Montero Errasquin B, Sánchez Castellano C, Gallagher PF, Cruz-Jentoft AJ. Inappropriate prescription in older patients: the STOPP/START criteria. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. octubre de 2009;44(5):273-9.
71. Delgado Silveira E, Montero Errasquín B, Muñoz García M, Vélez-Díaz-Pallarés M, Lozano Montoya I, Sánchez-Castellano C, et al. [Improving drug prescribing in the elderly: a new edition of STOPP/START criteria]. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. abril de 2015;50(2):89-96.
72. Nicieza-Garcia ML, Manso G, Salgueiro E. Updated 2014 STOPP criteria to identify potentially inappropriate prescribing in community-dwelling elderly patients. *Int J Clin Pharmacol Ther*. octubre de 2017;55(10):769-73.
73. Castillo-Páramo A, Pardo-Lopo R, Gómez-Serranillos IR, Verdejo A, Figueiras A, Clavería A. Assessment of the appropriateness of STOPP/START criteria in primary health care in Spain by the RAND method. *Semergen*. diciembre de 2013;39(8):413-20.
74. Osakidetza, Departamento de Salud, Gobierno Vasco. Revisando la medicación en el anciano: ¿Qué necesito saber? 2015. (INFAC, Información farmacoterapéutica de la comarca). Report No.: Volumen 23, nº 2.
75. Gerlach LB, Wiechers IR, Maust DT. Prescription Benzodiazepine Use Among Older Adults: A Critical Review. *Harv Rev Psychiatry*. octubre de 2018;26(5):264-73.
76. Osakidetza, Departamento de Salud, Gobierno Vasco. ¿Cómo prescribir hipnóticos?: Factores a tener en cuenta. 2005. (INFAC, Información farmacoterapéutica de la comarca). Report No.: Volúmen 13, nº 6.

77. Servicio Canario de Salud, Consejería de Sanidad, Gobierno de Canarias. Uso adecuado de benzodiazepinas en insomnio y ansiedad. 2014. (Boletín canario de uso racional del medicamento). Report No.: 1.
78. Djulbegovic B, Guyatt GH. Progress in evidence-based medicine: a quarter century on. *Lancet*. 22 de 2017;390(10092):415-23.
79. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol*. octubre de 2009;62(10):1006-12.
80. OSTEBA, Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Departamento de Salud, Gobierno Vasco, España. Fichas de Lectura Crítica. Plataforma Web 2.0 [Internet]. Disponible en: <http://www.lecturacritica.com/es/>
81. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - AEMPS [Internet]. [citado 17 de diciembre de 2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/home.htm>
82. Organización Mundial de la Salud [Internet]. [citado 17 de diciembre de 2018]. Disponible en: <https://www.who.int/es?page=1>
83. Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, Patel B, Marin J, Khan KM, et al. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch Intern Med*. 23 de noviembre de 2009;169(21):1952-60.
84. Landi F, Onder G, Cesari M, Barillaro C, Russo A, Bernabei R, et al. Psychotropic medications and risk for falls among community-dwelling frail older people: an observational study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. mayo de 2005;60(5):622-6.
85. Tängman S, Eriksson S, Gustafson Y, Lundin-Olsson L. Precipitating factors for falls among patients with dementia on a psychogeriatric ward. *Int Psychogeriatr*. junio de 2010;22(4):641-9.
86. Sylvestre M-P, Abrahamowicz M, Čapek R, Tamblyn R. Assessing the cumulative effects of exposure to selected benzodiazepines on the risk of fall-related injuries in the elderly. *Int Psychogeriatr*. abril de 2012;24(4):577-86.
87. Balloková A, Peel NM, Fialova D, Scott IA, Gray LC, Hubbard RE. Use of benzodiazepines and association with falls in older people admitted to hospital: a prospective cohort study. *Drugs Aging*. abril de 2014;31(4):299-310.
88. Richardson K, Bennett K, Kenny RA. Polypharmacy including falls risk-increasing medications and subsequent falls in community-dwelling middle-aged and older adults. *Age Ageing*. enero de 2015;44(1):90-6.
89. Ham AC, Swart KMA, Enneman AW, van Dijk SC, Oliari Araghi S, van Wijngaarden JP, et al. Medication-related fall incidents in an older, ambulant

population: the B-PROOF study. *Drugs & Aging*. diciembre de 2014;31(12):917–927.

90. Pariente A, Dartigues J-F, Benichou J, Letenneur L, Moore N, Fourrier-Réglat A. Benzodiazepines and injurious falls in community dwelling elders. *Drugs Aging*. 2008;25(1):61-70.
91. Ray WA, Thapa PB, Gideon P. Benzodiazepines and the risk of falls in nursing home residents. *J Am Geriatr Soc*. junio de 2000;48(6):682-5.
92. Glass JR, Sproule BA, Herrmann N, Busto UE. Effects of 2-week treatment with temazepam and diphenhydramine in elderly insomniacs: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol*. abril de 2008;28(2):182-8.
93. Leclerc BS, Bégin C, Cadieux E, Goulet L, Leduc N, Kergoat M-J, et al. Risk factors for falling among community-dwelling seniors using home-care services: an extended hazards model with time-dependent covariates and multiple events. *Chronic Dis Can*. 2008;28(4):111-20.
94. Berdot S, Bertrand M, Dartigues J-F, Fourrier A, Tavernier B, Ritchie K, et al. Inappropriate medication use and risk of falls--a prospective study in a large community-dwelling elderly cohort. *BMC Geriatr*. 23 de julio de 2009;9:30.
95. Berry SD, Placide SG, Mostofsky E, Zhang Y, Lipsitz LA, Mittleman MA, et al. Antipsychotic and Benzodiazepine Drug Changes Affect Acute Falls Risk Differently in the Nursing Home. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. febrero de 2016;71(2):273-8.
96. Ohayon MM, Sagales T. Prevalence of insomnia and sleep characteristics in the general population of Spain. *Sleep Med*. diciembre de 2010;11(10):1010-8.
97. McMillan JM, Aitken E, Holroyd-Leduc JM. Management of insomnia and long-term use of sedative-hypnotic drugs in older patients. *CMAJ*. 19 de noviembre de 2013;185(17):1499-505.
98. Chouinard G. Issues in the clinical use of benzodiazepines: potency, withdrawal, and rebound. *J Clin Psychiatry*. 2004;65 Suppl 5:7-12.
99. Greenblatt DJ, Harmatz JS, Shader RI. Clinical pharmacokinetics of anxiolytics and hypnotics in the elderly. Therapeutic considerations (Part I). *Clin Pharmacokinet*. septiembre de 1991;21(3):165-77.
100. Kannus P, Parkkari J, Koskinen S, Niemi S, Palvanen M, Järvinen M, et al. Fall-induced injuries and deaths among older adults. *JAMA*. 26 de mayo de 1999;281(20):1895-9.
101. Markota M, Rummans TA, Bostwick JM, Lapid MI. Benzodiazepine Use in Older Adults: Dangers, Management, and Alternative Therapies. *Mayo Clin Proc*. noviembre de 2016;91(11):1632-9.

102. Wedmann F, Himmel W, Nau R. Medication and medical diagnosis as risk factors for falls in older hospitalized patients. *Eur J Clin Pharmacol.* agosto de 2019;75(8):1117-24.
103. Hill-Taylor B, Sketris IS, Gardner DM, Thompson K. Concordance with a STOPP (Screening Tool of Older Persons' Potentially Inappropriate Prescriptions) Criterion in Nova Scotia, Canada: Benzodiazepine and Zopiclone Prescription Claims by Older Adults with Fall-related Hospitalizations. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2016;23(1):e1-12.
104. Balon R, Fava GA, Rickels K. Need for a realistic appraisal of benzodiazepines. *World Psychiatry.* junio de 2015;14(2):243-4.
105. Salzman C, Shader RI. Benzodiazepine use and risk for Alzheimer disease. *J Clin Psychopharmacol.* febrero de 2015;35(1):1-3.
106. Martínez-Cengotitabengoa M, Díaz-Gutiérrez MJ, Besga A, Bermúdez-Ampudia C, López P, Rondon MB, et al. Benzodiazepine prescriptions and falls in older men and women. 2 de marzo de 2017;
107. Finkle WD, Der JS, Greenland S, Adams JL, Ridgeway G, Blaschke T, et al. Risk of fractures requiring hospitalization after an initial prescription for zolpidem, alprazolam, lorazepam, or diazepam in older adults. *J Am Geriatr Soc.* octubre de 2011;59(10):1883-90.
108. McKean A, Monasterio E. Indications of atypical antipsychotics in the elderly. *Expert Rev Clin Pharmacol.* enero de 2015;8(1):5-7.
109. Carton L, Cottencin O, Lapeyre-Mestre M, Geoffroy PA, Favre J, Simon N, et al. Off-Label Prescribing of Antipsychotics in Adults, Children and Elderly Individuals: A Systematic Review of Recent Prescription Trends. *Curr Pharm Des.* 2015;21(23):3280-97.
110. Marcum ZA, Perera S, Thorpe JM, Switzer GE, Castle NG, Strotmeyer ES, et al. Antidepressant Use and Recurrent Falls in Community-Dwelling Older Adults: Findings From the Health ABC Study. *Ann Pharmacother.* julio de 2016;50(7):525-33.
111. Gunja N. In the Zzz zone: the effects of Z-drugs on human performance and driving. *J Med Toxicol.* junio de 2013;9(2):163-71.
112. Milos V, Bondesson Å, Magnusson M, Jakobsson U, Westerlund T, Midlöv P. Fall risk-increasing drugs and falls: a cross-sectional study among elderly patients in primary care. *BMC Geriatr.* 27 de marzo de 2014;14:40.
113. French DD, Chirikos TN, Spehar A, Campbell R, Means H, Bulat T. Effect of concomitant use of benzodiazepines and other drugs on the risk of injury in a veterans population. *Drug Saf.* 2005;28(12):1141-50.
114. Boelens C, Hekman EEG, Verkerke GJ. Risk factors for falls of older citizens. *Technol Health Care.* 2013;21(5):521-33.

115. Corsonello A, Onder G, Maggio M, Corica F, Lattanzio F. Medications affecting functional status in older persons. *Curr Pharm Des.* 2014;20(19):3256-63.
116. de Groot MH, van Campen JPCM, Moek MA, Tulner LR, Beijnen JH, Lamoth CJC. The effects of fall-risk-increasing drugs on postural control: a literature review. *Drugs Aging.* noviembre de 2013;30(11):901-20.
117. Bénard-Larivière A, Noize P, Pambrun E, Bazin F, Verdoux H, Tournier M, et al. Comorbidities and concurrent medications increasing the risk of adverse drug reactions: prevalence in French benzodiazepine users. *Eur J Clin Pharmacol.* julio de 2016;72(7):869-76.
118. Wu C-S, Ting T-T, Wang S-C, Chang I-S, Lin K-M. Effect of benzodiazepine discontinuation on dementia risk. *Am J Geriatr Psychiatry.* febrero de 2011;19(2):151-9.
119. Wu C-S, Wang S-C, Chang I-S, Lin K-M. The association between dementia and long-term use of benzodiazepine in the elderly: nested case-control study using claims data. *Am J Geriatr Psychiatry.* julio de 2009;17(7):614-20.
120. McIntosh B, Clark M, Spry C. Benzodiazepines in Older Adults: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2011 [citado 23 de junio de 2017]. (CADTH Rapid Response Reports). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK174561/>
121. Kline NE, Davis ME, Thom B. Fall risk assessment and prevention. *Oncology (Williston Park, NY).* febrero de 2011;25(2 Suppl Nurse Ed):17-22.
122. Ng BJ, Le Couteur DG, Hilmer SN. Deprescribing Benzodiazepines in Older Patients: Impact of Interventions Targeting Physicians, Pharmacists, and Patients. *Drugs Aging.* 2018;35(6):493-521.
123. Osakidetza, Departamento de Salud, Gobierno Vasco. No hay medicamentos «para toda la vida». (INFAC, Información farmacoterapéutica de la comarca). Report No.: Volumen 21, nº 2.
124. Olfson M, King M, Schoenbaum M. Benzodiazepine use in the United States. *JAMA Psychiatry.* febrero de 2015;72(2):136-42.
125. Plancke L, Benoît E, Chantelou M-L, Amariei A, Vaiva G. [Recourse to psychotropic medication in the Nord - Pas-de-Calais Region (France)]. *agosto de 2009;64(4):279–287.*
126. Krystal AD. Depression and insomnia in women. *Clin Cornerstone.* 2004;6 Suppl 1B:S19-28.
127. Gonzalez-Pinto A, Egea C, Barbeito S. PROGRAMA SOMNE. Terapis psicológica integral para el insomnio: guía para el terapeuta y el paciente. [Internet]. DESCLEE DE BROUWER; 2015 [citado 12 de abril de 2019].

Disponible en: <https://www.casadellibro.com/libro-programa-somne-terapia-psicologica-integral-para-el-insomnio-gu-ia-para-el-terapeuta-y-el-paciente/9788433027962/2621608>

128. Pisani MA, Bramley K, Vest MT, Akgün KM, Araujo KLB, Murphy TE. Patterns of opiate, benzodiazepine, and antipsychotic drug dosing in older patients in a medical intensive care unit. *Am J Crit Care*. septiembre de 2013;22(5):e62-69.
129. Lange B, Mueller JK, Leweke FM, Bumb JM. How gender affects the pharmacotherapeutic approach to treating psychosis - a systematic review. *Expert Opin Pharmacother*. marzo de 2017;18(4):351-62.
130. Smith S. Gender differences in antipsychotic prescribing. *Int Rev Psychiatry*. 2010;22(5):472-84.
131. Marier A, Olsho LEW, Rhodes W, Spector WD. Improving prediction of fall risk among nursing home residents using electronic medical records. marzo de 2016;23(2):276–282.
132. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social - Profesionales - Salud Pública - Promoción de la salud - Prevención - Estrategia de promoción de la salud y prevención en el sistema nacional de salud [Internet]. [citado 12 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/Estrategia/estrategiaPromocionyPrevencion.htm>
133. Maerz AH, Walker BS, Collier BR, Tegge AN, Faulks ER, Bower KL, et al. The Beers Criteria: Not Just for Geriatrics Anymore? Analysis of Beers Criteria Medications in Non-Geriatric Trauma Patients and Their Association with Falls. *J Trauma Acute Care Surg*. 1 de abril de 2019;
134. Frankenthal D, Israeli A, Caraco Y, Lerman Y, Kalendaryev E, Zandman-Goddard G, et al. Long-Term Outcomes of Medication Intervention Using the Screening Tool of Older Persons Potentially Inappropriate Prescriptions Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment Criteria. *J Am Geriatr Soc*. febrero de 2017;65(2):e33-8.
135. Eriksen SI, Bjerrum L. Reducing Prescriptions of Long-Acting Benzodiazepine Drugs in Denmark: A Descriptive Analysis of Nationwide Prescriptions during a 10-Year Period. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. junio de 2015;116(6):499-502.
136. Pollmann AS, Murphy AL, Bergman JC, Gardner DM. Deprescribing benzodiazepines and Z-drugs in community-dwelling adults: a scoping review. *BMC Pharmacol Toxicol*. 4 de julio de 2015;16:19.
137. Javelot H, Marquis A, Antoine-Bernard E, Grandidier J, Weiner L, Javelot T, et al. Benzodiazepines Withdrawal: Initial Outcomes and Long-Term Impact on Falls in a French Nursing Home. *Pharmacy (Basel)*. 6 de abril de 2018;6(2).

138. Stenhagen M, Ekström H, Nordell E, Elmståhl S. Accidental falls, health-related quality of life and life satisfaction: a prospective study of the general elderly population. *febrero de 2014*;58(1):95–100.
139. Díaz-Gutiérrez MJ, Martínez-Cengotitabengoa M, Bermúdez-Ampudia C, García S, López P, Martínez-Cengotitabengoa M, et al. Overdosing of benzodiazepines/Z-drugs and falls in older adults: Costs for the health system. *Exp Gerontol.* 2018;110:42-5.
140. Berthe A, Fronteau C, Le Fur É, Morin C, Huon J-F, Rouiller-Furic I, et al. Medication reconciliation: a tool to prevent adverse drug events in geriatrics medicine. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 1 de marzo de 2017;15(1):19-24.
141. Meyer-Masseti C, Hofstetter V, Hedinger-Grogg B, Meier CR, Guglielmo BJ. Medication-related problems during transfer from hospital to home care: baseline data from Switzerland. *Int J Clin Pharm.* diciembre de 2018;40(6):1614-20.
142. Johansen JS, Havnes K, Halvorsen KH, Haustreis S, Skaue LW, Kamycheva E, et al. Interdisciplinary collaboration across secondary and primary care to improve medication safety in the elderly (IMMENSE study): study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open.* 23 de 2018;8(1):e020106.
143. O'Brien GL, O'Mahony D, Gillespie P, Mulcahy M, Walshe V, O'Connor MN, et al. Cost-Effectiveness Analysis of a Physician-Implemented Medication Screening Tool in Older Hospitalised Patients in Ireland. *Drugs Aging.* 2018;35(8):751-62.
144. Bonnet-Zamponi D, d'Arailh L, Konrat C, Delpierre S, Lieberherr D, Lemaire A, et al. Drug-related readmissions to medical units of older adults discharged from acute geriatric units: results of the Optimization of Medication in AGEd multicenter randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc.* enero de 2013;61(1):113-21.
145. Airagnes G, Pelissolo A, Lavallée M, Flament M, Limosin F. Benzodiazepine Misuse in the Elderly: Risk Factors, Consequences, and Management. *Curr Psychiatry Rep* 2016 Oct;18(10):89 doi: 101007/s11920-016-0727-9 Review.
146. Reeve E, Ong M, Wu A, Jansen J, Petrovic M, Gnjidic D. A systematic review of interventions to deprescribe benzodiazepines and other hypnotics among older people. *Eur J Clin Pharmacol.* 30 de abril de 2017;
147. Muquebil Ali Al Shaban Rodríguez OW, Rodríguez Turiel C, Ocio León S, Hernández González MJ, Gómez Simón M, Fernández Menéndez MA. Deprescription of benzodiazepines and Z drugs: A shared responsibility. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* septiembre de 2018;11(3):184-5.

148. Paquin AM, Zimmerman K, Rudolph JL. Risk versus risk: a review of benzodiazepine reduction in older adults. *Expert Opin Drug Saf.* julio de 2014;13(7):919-34.
149. Empathic Project [Internet]. [citado 7 de noviembre de 2019]. Disponible en: <http://www.empathic-project.eu/>

ANEXOS

ANEXO 1: Artículo 1.

**Relationship between the use of benzodiazepines and falls in older adults:
A systematic review.**

Díaz-Gutiérrez MJ, Martínez-Cengotitabengoa M, Sáez de Adana E, Cano AI, Martínez-Cengotitabengoa MT, Besga A, Segarra R, González-Pinto A.

Maturitas. 2017 Jul;101:17-22. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.04.002. Epub 2017 Apr 5. Review.

ANEXO 2: Artículo 2.

Benzodiazepine prescriptions and falls in older men and women.

Martinez-Cengotitabengoa M, Diaz-Gutierrez MJ, Besga A, Bermúdez-Ampudia C, López P, Rondon MB, Stewart DE, Perez P, Gutierrez M, Gonzalez-Pinto A. RevPsiquiatrSaludMent. 2017 Mar 2. pii: S1888-9891(17)30024-1.

ANEXO 3: Artículo 3.

Overdosing of benzodiazepines/Z-drugs and falls in older adults: Costs for the health system.

Díaz-Gutiérrez MJ¹, Martínez-Cengotitabengoa M², Bermúdez-Ampudia C³, García S⁴, López P⁵, Martínez-Cengotitabengoa M⁶, Besga A⁵, González-Pinto A⁵.

ExpGerontol. 2018 Sep;110:42-45. doi: 10.1016/j.exger.2018.05.002.