

■ ORIGINALES

Dispensación de benzodiazepinas y análogos en farmacias comunitarias de Valladolid

Dispensation of benzodiazepines and analogues in community pharmacies in Valladolid

L. García Sevillano¹, C. Santos Blanco²

¹Farmacia Comunitaria J.A. Navarro Gómez. Valladolid. Farmacia Comunitaria I. García Blanco. Valladolid

²Facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca

ABREVIATURAS:

AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios; ATC: Anatomical Therapeutic Chemical Classification System; EFG: equivalente farmacéutico genérico; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; PRM: problemas relacionados con los medicamentos; SNC: sistema nervioso central.

RESUMEN

Introducción: Las benzodiazepinas (BZD) son fármacos de consumo creciente, que se utilizan muy frecuentemente para los trastornos de ansiedad y del sueño, así como relajantes musculares. Muchos pacientes las usan de forma crónica a pesar de estar desaconsejadas y, en algunas ocasiones, de manera inadecuada, en especial la población anciana.

Objetivos: Investigar las principales características de los usuarios, las BZD prescritas, si se tiene conocimiento y se hace un buen uso de ellas, las reacciones adversas, las posibles interacciones farmacológicas con la medicación y otros problemas relacionados con los medicamentos.

Material y métodos: Se llevó a cabo un estudio transversal en 2 farmacias comunitarias de Valladolid desde septiembre de 2012 hasta febrero de 2013. Se utilizó un cuestionario cerrado y administrado por el farmacéutico. Se incluyeron todos los pacientes mayores de 16 años que solicitaron BZD prescritas por el médico.

Resultados: En total, 104 pacientes consintieron ser entrevistados. La mayor parte utilizaba las BZD más tiempo del aconsejado. El 63,5% de los pacientes experimentó, al menos, una reacción adversa (dependencia, sedación, somnolencia, pérdida de memoria, etc.). El 13,2% de los usuarios mayores de 65 años estaba tomando dosis mayores de las recomendadas en la ficha técnica, y el 27,7% de éstos utilizaba BZD de vida media larga.

Conclusiones: Este estudio muestra un inadecuado uso de las BZD por parte de la población, en especial los ancianos. El farmacéutico comunitario junto con el médico desempeñan un papel clave en la mejora del uso de las BZD por parte de la población.

Palabras clave: Benzodiazepinas, estudio transversal, problemas relacionados con los medicamentos, reacciones adversas, farmacia comunitaria.

Fecha de recepción: 30/06/2013. **Fecha de aceptación:** 2/10/2013

Correspondencia: L. García Sevillano.

Bailarín Vicente Escudero, 1, 5.º C. 47005 Valladolid.

Correo electrónico: sevillanolg@hotmail.com

ABSTRACT

Background: Benzodiazepines (BZD) are drugs of growing consumption, which are very often used for anxiety disorders, sleep and relaxing muscle. Many patients use them chronically despite being discouraged and sometimes misused, particularly in the elderly population.

Aims: To investigate the main characteristics of the users, prescribed BZD, knowledge and if they make good use of them, adverse reactions, possible drug interactions with medication and other drug-related problems.

Material and methods: A cross-sectional study in two community pharmacies in Valladolid was conducted during the months of September of 2012 through February of 2013. We used a closed questionnaire administered by the pharmacist. We included all patients older than sixteen years that requested BZD prescribed by the doctor.

Results: In total, 104 patients consented to be interviewed. Most of the users took BZD longer than the recommended time. The 63.5% of the patients experienced at least one adverse reaction (dependence, sedation, sleepiness, loss of memory, etc.). The 13.2% of users over the age of 65 was taking doses higher than those recommended in the technical sheet and 27.7% of these used long half-life BZD.

Conclusions: This study shows the inadequate use of BZD by the population, especially in the elderly population. The community pharmacist and the doctor play a key role in the improvement of the use of BZD by the population.

Keywords: Benzodiazepines, cross-sectional study, drug-related problems, adverse reactions, community pharmacy.

Introducción

Las benzodiazepinas (BZD) son un grupo de fármacos que se utilizan muy frecuentemente para los trastornos de ansiedad y del sueño, así como relajantes musculares¹. Según un informe de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), se produjo un incremento del 113,6% en su utilización por parte de la población española entre 1992 y 2006². Las BZD son fármacos de prescripción médica³ que en muchas ocasiones son utilizados de forma inadecuada por parte de la población, en especial los ancianos^{4,5}. Según los criterios de Beers, las BZD se deben evitar para el tratamiento del insomnio, la agitación o el delirio en los ancianos⁶. Muchos pacientes usan las BZD de forma crónica, a pesar de estar desaconsejadas según la ficha técnica y la AEMPS. La duración del tratamiento debe ser inferior a 8-12 semanas, incluyendo el periodo de retirada gradual, cuando se utilizan como ansiolíticas, e inferior a 4 semanas en los trastornos del sueño. Como consecuencia de su uso prolongado, muchas personas desarrollan dependencia a las BZD. El riesgo de dependencia aumenta cuanto mayor es la duración del tratamiento (>3 meses), con dosis elevadas o si se utilizan BZD de vida media corta⁷ y elevada potencia ansiolítica; sin embargo, la dependencia también puede aparecer como consecuencia de un consumo prolongado, aunque las dosis no hayan sido elevadas. Esta última situación suele ser habitual, aunque también es frecuente su empleo como drogas de abuso⁸.

Los objetivos del estudio fueron los siguientes:

- Explorar las características de los usuarios de BZD (persona que retiraba la medicación, edad, sexo, si era la primera vez que la tomaba, hábitos de salud, enfermedades, utilización previa de tratamientos alternativos).
- Identificar las BZD más prescritas.
- Averiguar si tenía un conocimiento adecuado sobre este tipo de medicación (indicaciones, forma de administración) y la duración de tratamiento prevista.
- Investigar si la población tratada con BZD y sus análogos hacía un buen uso de éstas (duración del tratamiento, posología, adecuación de la BZD prescrita al paciente).
- Conocer las reacciones adversas asociadas al consumo de BZD.
- Detectar las posibles interacciones farmacológicas con la medicación del paciente.
- Otros problemas relacionados con los medicamentos (PRM).

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal, mediante un cuestionario administrado por el farmacéutico a los pacientes que acudieron a 2 farmacias comunitarias de Valladolid solicitando BZD durante el periodo comprendido entre septiembre de 2012 y febrero de 2013. Antes de realizar el cuestionario se solicitó el consentimiento informado verbal al paciente. En el estudio sólo participaron los pacientes mayores de 16 años sin discapacidad o enfermedad mental que les incapacitase para responder a las preguntas del farmacéutico. Los pacientes que demandaron BZD sin prescripción médica fueron excluidos del estudio y derivados al médico.

El cuestionario que se administró no estaba validado y contenía 15 preguntas. Los factores estudiados fueron los siguientes:

- BZD dispensada.
- Persona que la retiró (paciente, familiar u otro).
- Edad.
- Sexo.
- Inicio o continuación de tratamiento.
- Posología.
- Si sabía para qué la iba a usar, cómo tomarla y durante cuánto tiempo.
- Tiempo que llevaba con el tratamiento.
- Si le iba bien el tratamiento y si había presentado posibles efectos adversos con la BZD administrada.
- Si le habían cambiado algo del tratamiento.
- Enfermedades concomitantes o problemas de salud, estado fisiológico especial.
- Si estaba tomando otros medicamentos, hábitos de salud (alcohol, tabaco) y alternativas empleadas antes del tratamiento con BZD.

La dispensación de BZD se realizó según la metodología recogida en el documento FORO⁹ de atención farmacéutica. La detección de PRM durante la dispensación se apoyó en el programa Bot Plus¹⁰, integrado en los programas de gestión. La dosis diaria de BZD y sus análogos en equivalentes de diazepam^{11,12} por paciente se calculó según las siguientes conversiones: 10 mg de diazepam equivalen a 1 mg de alprazolam, 12 mg de bromazepam, 1 mg de clonazepam, 15 mg de clorazepato, 40 mg de halazepam, 15 mg de ketazolam, 2 mg de loprazolam, 2 mg de lorazepam, 2 mg de lormetazepam, 15 mg de midazolam, 15 mg de quazepam, 50 mg de tetrazepam, 20 mg de zolpidem y 15 mg de zopiclona.

El tratamiento de los datos y el análisis estadístico se llevó a cabo mediante el programa informático Microsoft Office Excel[®] 2007.

Resultados

Durante el periodo de estudio, 118 personas solicitaron la dispensación de, al menos, una BZD en cualquiera de las farmacias; 5 pacientes no contestaron al cuestionario y 9 personas demandaron BZD sin la correspondiente prescripción médica. En total, 104 pacientes consintieron ser entrevistados, lo que representó 3,8 personas por cada 10.000 personas con edades ≥ 16 años en Valladolid capital¹³. Las principales características de la muestra se presentan en la tabla 1.

Las BZD dispensadas durante el estudio se recogen en la tabla 2. Cada paciente utilizó una media de $1,2 \pm 0,5$ BZD y $3,2 \pm 1,9$ medicamentos. La dosis diaria de BZD y análogos en equivalentes de diazepam consumida por paciente fue de $10,4 \pm 13,7$ mg ($10,1 \pm 8,3$ mg en pacientes de 16-40 años; $12,6 \pm 18,7$ mg en pacientes de 41-65 años; $7,7 \pm 6,1$ mg en pacientes ≥ 66 años). Los principios activos más dispensados fueron lorazepam (36; 29,5%), seguido de alprazolam (20; 16,4%) y lormetazepam (13; 10,7%). El 27,7% (13) de las BZD utilizadas por pacientes mayores de 65 años fueron de acción larga. Las BZD se clasificaron en función de su semivida y grupo de edad (figura 1).

Tabla 1. Características principales de los usuarios de BZD

Características		Frecuencia (%)
Edad (años)	(media ± DE)	58,3 ± 17
	16-40 (33,2 ± 5,6)	19 (18,3)
	41-65 (54 ± 7,6)	47 (45,2)
	≥66 (76,3 ± 6,1)	38 (36,5)
Sexo	Hombre	42 (40,4)
	Mujer	62 (59,6)
Persona que retiraba la medicación	Paciente	88 (84,6)
	Familiar	15 (14,4)
	Otro	1 (1)
¿Era la primera vez que la iba a tomar?	Sí	15 (14,4)
	No	89 (85,6)
Consumo de alcohol*	Nunca	74 (71,8)
	Algunas veces	25 (24,3)
	Frecuentemente	4 (3,9)
Consumo de tabaco*	No fumador	65 (63,1)
	Exfumador	9 (8,7)
	fumador	29 (28,2)
¿Antes de tomar BZD utilizó otras alternativas?	No	64 (61,5)
	Hábitos saludables	22 (21,2)
	Plantas medicinales	23 (22,1)
	Homeopatía	1 (1)
	Otros: rehabilitación alcohólica, antihistamínicos (doxilamina succinato)	2 (1,9)

BZD: benzodiacepinas; DE: desviación estándar. *Un paciente no respondió.

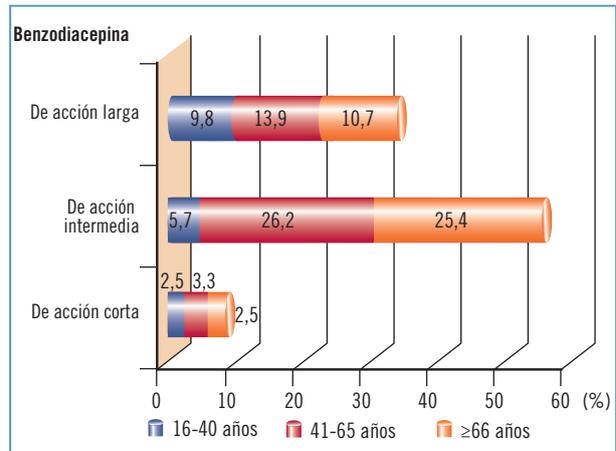


Figura 1. Benzodiacepinas dispensadas distribuidas en función de la semivida/edad

El 5,8% (n= 6) de los pacientes no sabía/recordaba para qué iba a usar la/s BZD. El 59,6% refirió que las empleaba para el insomnio; el 48,1% para la ansiedad y el 17,3% como relajantes musculares.

El 45,6% (n= 47) de los pacientes desconocía la duración del tratamiento previsto y un 46,6% (n= 48) consideró que era indefinida. El 99% sabía cómo tomar la/s BZD.

El tiempo que llevaban los pacientes en tratamiento con BZD en función de la edad e indicación se muestra en la figura 2.

A la mayor parte de los pacientes (84; 94,4%) le iba bien el tratamiento con BZD, y 5 refirieron que le iba mal dicho tratamiento. El 26% (n= 27) de los pacientes había

tenido recientemente algún cambio en el tratamiento con BZD (a 10 le habían reducido la dosis de BZD, a 3 se habían incrementado, a 6 le habían cambiado de BZD y a 8 le habían prescrito el equivalente farmacéutico gené-

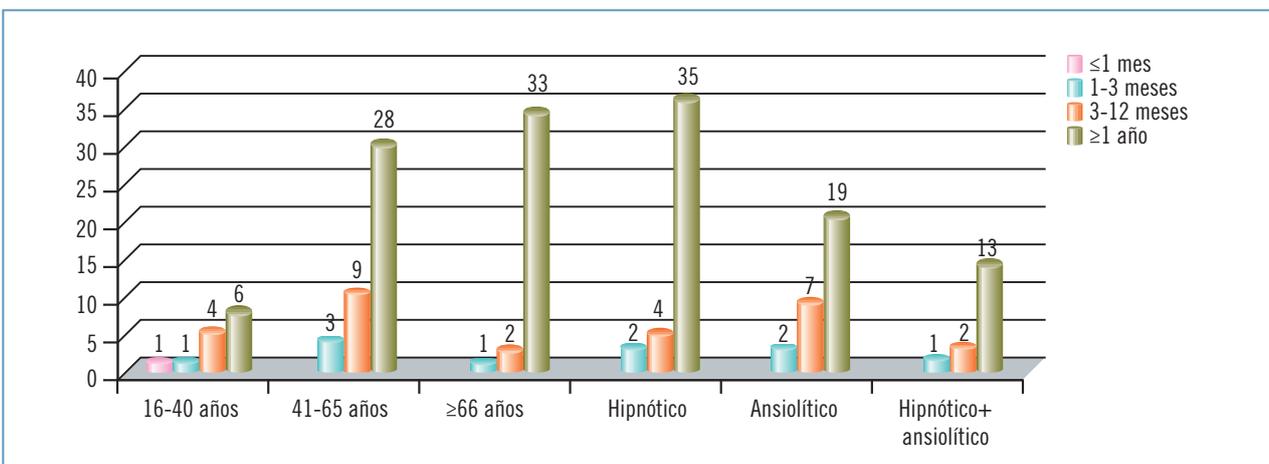
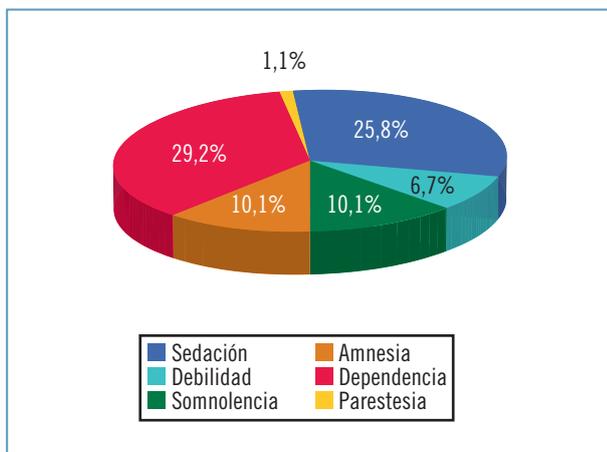


Figura 2. Distribución de los pacientes según el tiempo que llevaran con el tratamiento, el grupo de edad y las indicaciones de la/s benzodiacepinas referidas por los pacientes

Tabla 2. BZD y sus análogos dispensados en farmacias comunitarias de Valladolid clasificados en función de la semivida de eliminación ($T_{1/2}$)

$T_{1/2}$	BZD	Frecuencia (%)	Frecuencia pacientes ≥ 66 años (%)
De acción corta (<6 h)	Midazolam	1 (0,8)	0
	Zolpidem	7 (5,7)	2 (1,6)
	Zopiclona	2 (1,6)	1 (0,8)
De acción intermedia (6-12 h)	Alprazolam	20 (16,4)	7 (5,7)
	Loprazolam	1 (0,8)	1 (0,8)
	Lorazepam	36 (29,5)	18 (14,8)
	Lormetazepam	13 (10,7)	5 (4,1)
De acción larga (>12 h)	Bromazepam	12 (9,8)	3 (2,5)
	Clonazepam	2 (1,6)	1 (0,8)
	Clorazepato	4 (3,3)	0
	Diazepam	8 (6,6)	4 (3,3)
	Halazepam	4 (3,3)	3 (2,5)
	Ketazolam	2 (1,6)	1 (0,8)
	Quazepam	1 (0,8)	0
	Tetrazeepam	9 (7,4)	1 (0,8)

BZD: benzodiazepinas.

**Figura 3.** Efectos adversos de las benzodiazepinas y sus análogos

rico [EFG] de la BZD que usaba). Los efectos adversos que refirieron los pacientes en tratamiento con BZD y sus análogos se recogen en la figura 3.

El 68,4% (n= 26) de los pacientes mayores de 66 años usaba 4 o más medicamentos. Los grupos terapéuticos más frecuentemente utilizados, atendiendo a la clasificación Anatomical, Therapeutic, Chemical Classification System (ATC), fueron los del aparato cardiovascular (68; 34,9%), sistema nervioso (52; 26,7%) y aparato digestivo y metabolismo (23; 11,8%). Las enfermedades concomitantes más comunes (figura 4) fueron la depresión (31; 29,8%), la hipertensión (26; 25%) y la hipercolesterolemia (22; 21,2%).

Durante la dispensación se detectaron mediante el Bot Plus los posibles PRM: 2 de duplicidad de tratamiento, 17 interacciones (9 potencialmente graves), 2 contraindicaciones y posibles PRM por la probabilidad de efectos adversos.

En 82 pacientes (93,2%) la duración del tratamiento fue mayor de la recomendada. En 7 (6,7%) la posología de la BZD fue mayor de la recomendada según la ficha técnica del medicamento, y 5 de ellos (4,8%) eran mayores de 65 años. Además, 5 pacientes en tratamiento con BZD tenían ansiedad y depresión.

En todos los casos se proporcionó información personalizada sobre la medicación y hábitos de vida saludable. A todos los pacientes se les informó de que la duración del tratamiento debía ser lo más corta posible, y en los casos con una duración del tratamiento mayor de la recomendada se les aconsejó acudir al médico para reducir su consumo o plantearse un plan de retirada de la BZD. En los casos en que algún medicamento estaba contraindicado para el paciente, o en caso de duplicidades, no se le dispensó y se le derivó al médico. A los pacientes con interacciones/PRM potencialmente graves se les informó de ello y se les ofreció seguimiento farmacoterapéutico.

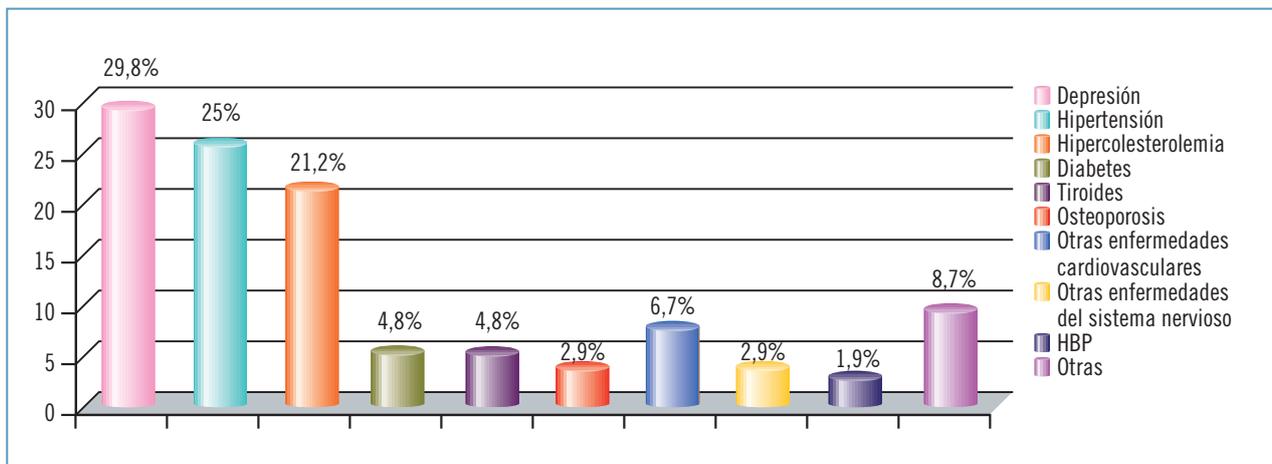


Figura 4. Enfermedades concomitantes. Otras: hernia de hiato, cáncer, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, artrosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hernia discal, hepatitis C, rinitis, anemia

Discusión

El principal hallazgo de nuestro estudio fue el inadecuado uso de las BZD por parte de la población. Los pacientes utilizaron las BZD durante más tiempo del recomendado, y en muchos casos eran inadecuadas para ellos según su edad.

La media de edad de los pacientes fue de $58,3 \pm 17$ años, ligeramente superior a la indicada en otros estudios ($53,5 \pm 17,1$ años)¹⁴. Los pacientes de más de 66 años representaban el 36,5% ($n=38$) del total de la muestra, con una media de edad de $76,3 \pm 6,1$ años, similar a la de otros estudios ($74,2 \pm 6,3$ años)¹⁵. La mayor parte de los pacientes que tomaban BZD eran mujeres (62; 59,6%), lo cual concuerda con lo publicado en otros trabajos: 74%⁴, 64,1%¹⁴ y 58%¹⁶. En su mayoría (88; 84,6%), era el propio paciente el que retiraba la medicación, por lo que el posible sesgo de comunicación entre familiar/allegado y paciente fue menor.

En cuanto a los hábitos de consumo de alcohol, 4 (3,9%) pacientes ingerían alcohol muy frecuentemente. Cuando se ingiere alcohol con las BZD^{17,18}, se potencian las acciones depresoras de ambas sustancias, por lo que se recomienda no consumirlo durante el tratamiento. En nuestro estudio, el 28,2% ($n=29$) de los pacientes que utilizaban BZD eran fumadores, dato ligeramente superior al del estudio NESDA¹⁹. El tabaco es un inductor enzimático, y se ha observado que su consumo disminuye la eficacia de las BZD en la sedación entre los fumadores con respecto a los no fumadores²⁰. Debemos derivar al médico a los pacientes en tratamiento con BZD que decidan dejar de fumar, ya que posiblemente tengan que reducir la dosis de BZD.

Más de la mitad de los pacientes (61,5%) no había utilizado otras alternativas previamente a las BZD. Las opciones más utilizadas por los pacientes antes de recurrir al tratamiento con BZD fueron los hábitos saludables, como el ejercicio físico, las técnicas de relajación, etc. (22; 21,2%), y las plantas medicinales (23; 22,1%). Las medidas de higiene del sueño y la terapia conductual basada en el control de estímulos son efectivas para el insomnio crónico de los pacientes polimedicados²¹.

La dosis diaria de BZD y sus análogos en equivalentes de diazepam consumida por paciente fue de $10,4 \pm 13,7$ mg ($10,1 \pm 8,3$ mg en pacientes de 16-40 años; $12,6 \pm 18,7$ mg en aquellos de 41-65 años; $7,7 \pm 6,1$ mg en pacientes ≥ 66 años). La dosis diaria estimada de consumo de BZD en 5 personas mayores de 66 años fue mayor de la aconsejada. En general, se recomienda reducir la dosis de BZD a la mitad en los ancianos²². Los principios activos más dispensados fueron lorazepam (36; 29,5%), seguido de alprazolam (20; 16,4%) y lormetazepam (13; 10,7%). El 27,7% ($n=13$) de las BZD utilizadas por los pacientes mayores de 65 años fueron de acción larga. Este porcentaje fue ligeramente superior al encontrado en farmacias de la Comunidad Valenciana (20%)⁴. El alprazolam fue la segunda BZD más prescrita entre las personas mayores, al igual que lo señalado en otro estudio²³. El aclara-

miento de alprazolam se encuentra reducido en las personas mayores, lo que puede hacer que se acumule y dé lugar a efectos adversos como, por ejemplo, el deterioro de la función cognitiva y motora.

El 45,6% (n= 47) de los pacientes desconocía la duración del tratamiento previsto, y un 46,6% (n= 48) consideraba que era indefinida. Estos datos fueron ligeramente superiores a los obtenidos en el trabajo de Velert et al. (36,3 y 31,3%, respectivamente)²².

El 93,2% de los pacientes utilizó las BZD más tiempo de lo aconsejado. Este porcentaje fue muy elevado, similar al de otro estudio realizado en farmacias de la Comunidad Valenciana (85%)²². Es muy importante que el paciente conozca que la duración del tratamiento es limitada, tanto respecto a la prescripción como a la dispensación. Son numerosas las intervenciones que se han realizado con el fin de disminuir el consumo de estos medicamentos de forma crónica o sustituirlos por otros de mejor perfil farmacoterapéutico^{4,24}.

Aunque un alto porcentaje de pacientes (94,4%) refirió que le iba bien el tratamiento, el 54,8% de éstos estaba sufriendo alguna reacción adversa. Las reacciones adversas más frecuentes fueron similares a las descritas en la bibliografía²⁵, y afectaban al sistema nervioso central (SNC), como la dependencia (29,2%), la sedación (25,8%), la somnolencia (10,1%) y la amnesia (10,1%). En un estudio realizado en pacientes ambulatorios de un hospital, se observó que sólo el 36,5% fue advertido del potencial de adicción de las BZD²⁶. El uso de BZD duplica el riesgo de caídas en los pacientes mayores de 65 años y aumenta la incidencia de fracturas^{27,28}. En general, las BZD disminuyen los reflejos, por lo que debemos indicarle al paciente que tenga precaución si conduce o maneja maquinaria peligrosa. Para muchas reacciones adversas, como la pérdida de memoria, la debilidad muscular, etc., es difícil discernir si se deben a las características personales del paciente (edad avanzada, polimedicación) o a la propia BZD.

El 68,4% (n= 26) de los pacientes mayores de 66 años usaba 4 o más medicamentos. Las interacciones más frecuentes fueron omeprazol+BZD, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)+BZD, alcohol+BZD, ISRS+antiinflamatorios no esteroideos, diltiazem+atorvastatina, etc., de forma similar a lo descrito en un estudio realizado en farmacias comunitarias²⁹. Las enfermedades concomitantes más comunes en los pacientes estudiados fueron la depresión (29,8%), la hipertensión (25%) y la hipercolesterolemia (21,2%). El uso de BZD puede provocar síntomas compatibles con un trastorno depresivo, que pueden llevar a la prescripción de antidepresivos^{12,28,30}. El farmacéutico, como profesional sanitario, tiene la obligación de realizar un seguimiento de la aparición de reacciones adversas a los tratamientos (en especial con los pacientes polimedcados, mayores de 65 años y en tratamiento con fármacos que actúan sobre el SNC), y de comunicar lo observado al médico responsable y/o los servicios de farmacovigilancia. Además, debe responsabilizarse de la farmacoterapia del paciente haciendo que ésta sea efectiva y segura.

Como limitaciones del estudio, cabe mencionar que el tamaño de la muestra fue reducido, con un posible sesgo de confusión/memoria debido a que las BZD afectan a la memoria, así como no haber podido completar más este trabajo de forma interdisciplinaria por motivos laborales. Son necesarias más intervenciones interdisciplinarias con el fin de optimizar la farmacoterapia de los pacientes.

Conclusiones

El principal hallazgo de nuestro estudio fue el inadecuado uso de las BZD por parte de la población. Los pacientes utilizaron las BZD durante más tiempo del recomendado (93,2%), y en muchos casos eran inadecuadas para ellos según su edad (un 27,7% de las BZD prescritas a personas mayores eran de acción larga, y el 13,2% de las personas mayores estaban tomando dosis superiores a las recomendadas en la ficha técnica). El 92,2% desconocía que la duración del tratamiento debe ser limitada. Más de la mitad de los pacientes (61,5%) no había utilizado otras alternativas previamente al uso de las BZD.

Las BZD más prescritas fueron lorazepam (29,5%), seguido de alprazolam (16,4%) y lormetazepam (10,7%). Las utilizaron mayoritariamente mujeres, polimedcadas, sobre todo a partir de los 65 años, y se detectaron posibles

PRM (9 interacciones potencialmente graves, 2 por duplicidad de tratamiento, etc.). El 63,5% de los pacientes experimentó al menos una reacción adversa (dependencia, sedación, somnolencia, pérdida de memoria, etc.), que afectaba más gravemente a las personas mayores.

El farmacéutico comunitario junto con otros profesionales sanitarios, como el médico, desempeña un papel clave en la mejora del uso de las BZD por parte de la población.

Agradecimientos

A las farmacias comunitarias de J.A. Navarro Gómez e I. García Blanco, de Valladolid.

Bibliografía

1. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de medicamentos. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2013.
2. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios; 2006 [citado el 2 de abril de 2013]. Sanz Álvarez EJ, De las Cuevas Castresana C, De Abajo, FJ. Uso de benzodiazepinas en España (1992-2006). Disponible en: http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/ansioliticos_hipnoticos.pdf
3. Sim MG, Khong E, Wain TD. The prescribing dilemma of benzodiazepines. *Aust Fam Phys.* 2007; 36(11): 923-926.
4. Velert Vila J, Velert Vila MM, Salar Ibáñez L, Avellana Zaragoza JA, Moreno Royo L. Adecuación de la utilización de benzodiazepinas en ancianos desde la oficina de farmacia. Un estudio de colaboración médico-farmacéutico. *Aten Primaria.* 2012; 44(7): 402-410.
5. Campagne DM, García-Campayo J. El inadecuado uso de las benzodiazepinas. *Semergen.* 2005; 31(7): 319-324.
6. Fick D, Semla T, Beizer J, Brandt N, Dombrowski R, DuBeau CE, et al. American Geriatrics Society updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2012; 60(4): 616-631.
7. Hallfors DD, Saxe L. The dependence potential of short half-life benzodiazepines: a meta-analysis. *Am J Public Health.* 1993; 83(9): 1.300-1.304.
8. Lalive AL, Rudolph U, Lüscher C, Tana KR. Is there a way to curb benzodiazepine addiction? *Swiss Med Wkly [revista en internet]* 2011 [citado el 2 de abril de 2013]; 141: w13277. Disponible en: <http://www.smw.ch/content/smw-2011-13277/>
9. Foro de Atención Farmacéutica en farmacia comunitaria, panel de expertos. Guía de práctica para los servicios de atención farmacéutica en farmacia comunitaria. Mayo de 2010. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2010. ISBN: 978-84-693-1717-4.
10. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Bot Plus. Base de Datos del Conocimiento Sanitario [CD]. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2013.
11. Vicens Caldentey C, Fiol Gelabert F. Abordaje de la deshabitación de benzodiazepinas en atención primaria. *Inf Ter Sist Nac Salud.* 2008; 32(2): 52-57.
12. Valenstein M, Khanujua Taylor K, Austin K, Kales HC, McCarthy JF, Blow FC. Benzodiazepine use among depressed patients treated in mental health settings. *Am J Psychiatry.* 2004; 161(4): 654-661.
13. INE. Estadística del padrón continuo a 1 de enero de 2012. Datos por municipios. Valladolid. Disponible en: <http://www.ine.es>
14. Rosman S, Le Vaillant M, Pelletier-Fleury N. Gaining insight into benzodiazepine prescribing in general practice in France: a data-based study. *Fam Pract [revista en internet]* 2011 [citado el 9 de abril de 2013]; 12: 28. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2296/12/28>
15. Velert Vila J. Intervención farmacéutica para la adecuación de la prescripción de benzodiazepinas en pacientes mayores [tesis doctoral]. Moncada: Departamento de Fisiología, Farmacología y Toxicología. Universidad CEU Cardenal Herrera, 2011.
16. Mato M, Toledo M, Olmos I, Frontini M, Nan M, Parpal F, et al. Estudio de consumo de benzodiazepinas en la Policlínica Psiquiátrica del Hospital Vilardebó. *Rev Psiquiatr Urug.* 2012; 76(1): 25-34.
17. González Reimers E, Santolaria Fernández F. Benzodiazepinas, alcohol y deterioro neuropsicológico. *Med Clin (Barc).* 2008; 130(18): 696-697.
18. Monras M, Mondon S, Jou J. Estrategias de afrontamiento en enfermos alcohólicos. Diferencias según el consumo de benzodiazepinas, los trastornos de la personalidad y el deterioro cognitivo. *Adicciones.* 2010; 22(3): 191-198.
19. Manthey L, Van Veen T, Giltay EJ, Stoop JE, Knuistingh Neven A, Penninx BWJH, et al. Correlates of (inappropriate) benzodiazepine use: the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Br J Clin Pharmacol.* 2011; 71(2): 263-272.
20. Gaudoneix-Taieb M, Beauverie P, Poisson N. Tabaco y medicamentos: ¿amistades peligrosas? *Adicciones.* 2001; 13(2): 229-234.
21. Coronado Vázquez V, López Valpuesta FJ, Fernández López JA. Efectividad del tratamiento no farmacológico para el insomnio crónico de pacientes polimedicados. *Semergen-Medicina de Familia [revista en internet]* 2010 [citado el 13 de junio de 2013]; 36(5): 253-258. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2010.01.003>
22. Velert Villa J, Moreno Royo L, Velert Villa MM, Salar Ibáñez L. Se puede mejorar el uso de las benzodiazepinas desde la farmacia. *Pharm Care Esp.* 2012; 14(3): 94-101.
23. Barberá T, Avellana JA, Moreno L. ¿Se hace un buen uso de las benzodiazepinas en el anciano? *Rev Clin Esp.* 2007; 207(3): 138-140.

24. Mugunthan K, McGuire T, Glasziou P. Minimal interventions to decrease long-term use of benzodiazepines in primary care: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract [revista en internet]* 2011 [citado el 2 de abril de 2013]; 61(590): 573-578. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3399/bjgp11X593857>
25. Uzun S, Kozumplik O, Jakovljević M, Biserka Sedić B. Side effects of treatment with benzodiazepines. *Psychiatria Danubina*. 2010; 22(1): 90-93.
26. Raouf M, Nawaz H, Nusrat R, Pabaney AH, Randhawa AR, Rehman R, et al. Awareness and use of benzodiazepines in healthy volunteers and ambulatory patients visiting a tertiary care hospital: a cross sectional survey. *PLoS One*. 2008; 3(3): e1804 [doi:10.1371/journal.pone.0001804].
27. Stowell KR, Chang CH, Bilt JV, Stoehr GP, Ganguli M. Sustained benzodiazepine use in a community sample of older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2008; 56(12): 2.285-2.291 [doi:10.1111/j.1532-5415.2008.02011.x].
28. Danza A, Cristiani F, Tamosiunas G. Riesgos asociados al uso de benzodiazepinas. *Arch Med Interna*. 2009; 31(4): 103-107.
29. Velert J, Moreno L, Salar L, Climent MT, Aznar S. Estudio sobre la adecuación de la prescripción de benzodiazepinas en la Comunidad Valenciana. *E-farmacéutico comunitario*. 2006; 1(1): 19-22.
30. Pfeiffer PN, Ganoczy D, Zivin K, Valenstein M. Benzodiazepines and adequacy of initial antidepressant treatment for depression. *J Clin Psychopharmacol*. 2011; 31(3): 360-364.