

**AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA LA CONSULTA, LA
REPRODUCCIÓN PARCIAL O TOTAL, Y PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA DEL
TEXTO COMPLETO**

Autor1

Puerto Colombia, 9 de octubre de 2023

Señores

DEPARTAMENTO DE BIBLIOTECAS

Universidad del Atlántico

Cuidad

Asunto: Autorización Trabajo de Grado

Cordial saludo,

Yo, **KAREN YOJANA PÉREZ SANTIAGO**, identificado(a) con **C.C. No. 1.048.223.078** de **BARANOA**, autor(a) del trabajo de grado titulado **CARACTERIZACIÓN DEL USO DE BENZODIAZEPINAS (BZDP) EN PACIENTES INGRESADOS A UNA INSTITUCIÓN DE ALTA COMPLEJIDAD DEL MUNICIPIO DE SOLEDAD, EN EL PERÍODO 2015 - 2020** presentado y aprobado en el año **2023** como requisito para optar al título Profesional de **QUÍMICO FARMACÉUTICO**; autorizo al Departamento de Bibliotecas de la Universidad del Atlántico para que, con fines académicos, la producción académica, literaria, intelectual de la Universidad del Atlántico sea divulgada a nivel nacional e internacional a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios del Departamento de Bibliotecas de la Universidad del Atlántico pueden consultar el contenido de este trabajo de grado en la página Web institucional, en el Repositorio Digital y en las redes de información del país y del exterior, con las cuales tenga convenio la Universidad del Atlántico.
- Permitir consulta, reproducción y citación a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato CD-ROM o digital desde Internet, Intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer.

Esto de conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, "Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores", los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

Atentamente,

FIRMA *Karen Poy S.*

KAREN YOJANA PÉREZ SANTIAGO

C.C. No. 1.048.223.078 de BARANOA

**AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA LA CONSULTA, LA
REPRODUCCIÓN PARCIAL O TOTAL, Y PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA DEL
TEXTO COMPLETO**

Autor2

Puerto Colombia, 9 de octubre de 2023

Señores

DEPARTAMENTO DE BIBLIOTECAS

Universidad del Atlántico

Cuidad

Asunto: Autorización Trabajo de Grado

Cordial saludo,

Yo, **JUAN DIEGO ACUÑA NAVARRO.**, identificado(a) con **C.C. No. 1.147.693.581** de **SABANALARGA**, autor(a) del trabajo de grado titulado **CARACTERIZACIÓN DEL USO DE BENZODIAZEPINAS (BZDP) EN PACIENTES INGRESADOS A UNA INSTITUCIÓN DE ALTA COMPLEJIDAD DEL MUNICIPIO DE SOLEDAD, EN EL PERÍODO 2015 - 2020** presentado y aprobado en el año **2023** como requisito para optar al título Profesional de **QUÍMICO FARMACÉUTICO**; autorizo al Departamento de Bibliotecas de la Universidad del Atlántico para que, con fines académicos, la producción académica, literaria, intelectual de la Universidad del Atlántico sea divulgada a nivel nacional e internacional a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios del Departamento de Bibliotecas de la Universidad del Atlántico pueden consultar el contenido de este trabajo de grado en la página Web institucional, en el Repositorio Digital y en las redes de información del país y del exterior, con las cuales tenga convenio la Universidad del Atlántico.
- Permitir consulta, reproducción y citación a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato CD-ROM o digital desde Internet, Intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer.

Esto de conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, "Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores", los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

Atentamente,

FIRMA 

JUAN DIEGO ACUÑA NAVARRO

C.C. No. 1.147.693.581 de SABANALARGA



Universidad
del Atlántico

CÓDIGO: FOR-DO-110

VERSIÓN: 01

FECHA: 02/DIC/2020

DECLARACIÓN DE AUSENCIA DE PLAGIO EN TRABAJO ACADÉMICO PARA GRADO

Este documento debe ser diligenciado de manera clara y completa, sin tachaduras o enmendaduras y las firmas consignadas deben corresponder al (los) autor (es) identificado en el mismo.

Puerto Colombia, **9 DE OCTUBRE DE 2023**

Una vez obtenido el visto bueno del director del trabajo y los evaluadores, presento al **Departamento de Bibliotecas** el resultado académico de mi formación profesional o posgradual. Asimismo, declaro y entiendo lo siguiente:

- El trabajo académico es original y se realizó sin violar o usurpar derechos de autor de terceros, en consecuencia, la obra es de mi exclusiva autoría y detento la titularidad sobre la misma.
- Asumo total responsabilidad por el contenido del trabajo académico.
- Eximo a la Universidad del Atlántico, quien actúa como un tercero de buena fe, contra cualquier daño o perjuicio originado en la reclamación de los derechos de este documento, por parte de terceros.
- Las fuentes citadas han sido debidamente referenciadas en el mismo.
- El (los) autor (es) declara (n) que conoce (n) lo consignado en el trabajo académico debido a que contribuyeron en su elaboración y aprobaron esta versión adjunta.

Título del trabajo académico:	CARACTERIZACIÓN DEL USO DE BENZODIAZEPINAS (BZDP) EN PACIENTES INGRESADOS A UNA INSTITUCIÓN DE ALTA COMPLEJIDAD DEL MUNICIPIO DE SOLEDAD, EN EL PERÍODO 2015 - 2020
Programa académico:	FARMACIA

Firma de Autor 1:							
Nombres y Apellidos:	KAREN YOJANA PÉREZ SANTIAGO						
Documento de Identificación:	CC	X	CE	PA	Número:	1.048.223.078	
Nacionalidad:	COLOMBIANA			Lugar de residencia:	BARANOA		
Dirección de residencia:	CALLE 17#15-103						
Teléfono:				Celular:	3103844887		

Firma de Autor 2:							
Nombres y Apellidos:	JUAN DIEGO ACUÑA NAVARRO						
Documento de Identificación:	CC	X	CE	PA	Número:	1.147.693.581	
Nacionalidad:	COLOMBIANO			Lugar de residencia:	SABANALARGA		
Dirección de residencia:	CARRERA 20#12-88						
Teléfono:				Celular:	3014074431		

FORMULARIO DESCRIPTIVO DEL TRABAJO DE GRADO

TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO DE GRADO	CARACTERIZACIÓN DEL USO DE BENZODIAZEPINAS (BZDP) EN PACIENTES INGRESADOS A UNA INSTITUCIÓN DE ALTA COMPLEJIDAD DEL MUNICIPIO DE SOLEDAD, EN EL PERÍODO 2015 - 2020
AUTOR(A) (ES)	KAREN YOJANA PÉREZ SANTIAGO, JUAN DIEGO ACUÑA NAVARRO
DIRECTOR (A)	DONALDO ENRIQUE DE LA HOZ SANTANDER
CO-DIRECTOR (A)	MARTIN LUIS ALVIS SERRANO
JURADOS	ORISON HERNÁNDEZ GÁMEZ, SERGIO POLO SOLANO
TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE	QUÍMICO FARMACÉUTICO
PROGRAMA	FARMACIA
PREGRADO / POSTGRADO	PREGRADO
FACULTAD	QUÍMICA Y FARMACIA
SEDE INSTITUCIONAL	UNIVERSIDAD DEL ATLANTICO SEDE NORTE
AÑO DE PRESENTACIÓN DEL TRABAJO DE GRADO	2023
NÚMERO DE PÁGINAS	58
TIPO DE ILUSTRACIONES	TIPO DE ILUSTRACIONES: Ilustraciones, Tablas, gráficos y diagramas.
MATERIAL ANEXO (VÍDEO, AUDIO, MULTIMEDIA O PRODUCCIÓN ELECTRÓNICA)	NO APLICA
PREMIO O RECONOCIMIENTO	NO APLICA



**CARACTERIZACIÓN DEL USO DE BENZODIAZEPINAS (BZDP) EN
PACIENTES INGRESADOS A UNA INSTITUCIÓN DE ALTA COMPLEJIDAD
DEL MUNICIPIO DE SOLEDAD, EN EL PERÍODO 2015 - 2020.**

**ACUÑA NAVARRO JUAN DIEGO
PEREZ SANTIAGO KAREN YOJANA
TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO**

**PROGRAMA DE FARMACIA
FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA
UNIVERSIDAD DEL ATLÁNTICO
PUERTO COLOMBIA**

2023



**CARACTERIZACIÓN DEL USO DE BENZODIAZEPINAS (BZDP) EN PACIENTES
INGRESADOS A UNA INSTITUCIÓN DE ALTA COMPLEJIDAD DEL MUNICIPIO
DE SOLEDAD, EN EL PERÍODO 2015 - 2020.**

**ACUÑA NAVARRO JUAN DIEGO
PEREZ SANTIAGO KAREN YOJANA**

**DIRECTORES DE TRABAJO DE GRADO:
DONALDO ENRIQUE DE LA HOZ SANTANDER
Q.F, Msc.Ciencias básicas biomédicas y educación para la salud.**

**MARTIN LUIS ALVIS SERRANO
Q.F, Msc. Farmacología**

**PROGRAMA DE FARMACIA
FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA
UNIVERSIDAD DEL ATLÁNTICO
PUERTO COLOMBIA**

2023

NOTA DE ACEPTACION

DIRECTOR(A)

JURADO(A)S

CARACTERIZACIÓN DEL USO DE BENZODIAZEPINAS (BZDP) EN PACIENTES INGRESADOS A UNA INSTITUCIÓN DE ALTA COMPLEJIDAD DEL MUNICIPIO DE SOLEDAD, EN EL PERÍODO 2015 - 2020.

RESUMEN

Los trastornos psiquiátricos se han convertido en uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial, lo que, junto con la ansiedad, depresión e insomnio, son el motivo de consultas más frecuentes, tanto en centros de atención primaria de salud pública, como en consultas particulares. Las benzodiazepinas (BZDP) son fármacos psicoactivos más eficaces y ampliamente utilizados para este tipo de patología, sin embargo, su prescripción es uno de los factores que contribuyen al problema de la adicción a estas y otras sustancias, En Colombia, la información disponible no permite llegar a conclusiones definitivas sobre el control, su impacto en la salud pública y la morbilidad a largo plazo en los pacientes. Por lo anterior, en este estudio se describe el uso intrahospitalario de medicamentos BZDP en pacientes hospitalizados en el Hospital Universidad del Norte durante el período comprendido entre enero de 2015 y diciembre de 2020.

El presente estudio es de tipo observacional descriptivo, en el cual se incluyeron prescripciones de medicamentos BZDP realizadas a pacientes hospitalizados en el Hospital Universidad del Norte en un período antes mencionado.

Según los datos analizados en la investigación, de la población de estudio el 57,2% correspondieron al sexo femenino. En cuanto a la prescripción de medicamentos, el 46.6% se realizaron en el ciclo vital vejez, y el fármaco mayormente administrado es el midazolam en su presentación IV, que pertenece a las BZDP de alta potencia, los cuales representaron un 91,0% del total de prescripciones. Según la clasificación de la CIE-10, la mayor cantidad de prescripciones se realizaron en las patologías relacionadas con trastornos mentales, del comportamiento y del desarrollo neurológico, representando un 19.67% de las órdenes totales.

Las BZDP prescritas con mayor frecuencia fueron las de alta potencia, mientras que el uso de las BZDP de baja potencia fue limitado en comparación con las demás. La frecuencia de uso de estos medicamentos fue generalmente muy baja en ciclos vitales correspondientes a primera infancia, infancia y adolescencia,

como usualmente se recomienda.

PALABRAS CLAVES

Salud pública, Psicoactivos, Patología, Adicción.

ABSTRACT

Psychiatric disorders have become one of the main public health problems worldwide, which, along with anxiety, depression and insomnia, are the reason for more frequent consultations, both in primary health care facilities, as in individual consultations. Benzodiazepines (BZDP) are more effective and widely used psychoactive drugs for this type of pathology, however, their prescription is one of the factors that contribute to the problem of addiction to these and other substances, In Colombia, the available information does not allow us to reach definitive conclusions on control, its impact on public health and long-term morbidity in patients. Therefore, this study describes the in-hospital use of BZDP drugs in patients hospitalized at the Hospital Universidad del Norte during the period between January 2015 and December 2020.

The present study is of a descriptive observational type, in which prescriptions for BZDP drugs were included for patients hospitalized at the University of the North Hospital in a period mentioned above.

According to the data analyzed in the research, 57.2% of the study population were female. As for the prescription of drugs, 46,6% were carried out in the life cycle of eld, and the drug mostly administered is midazolam in its IV presentation, which belongs to high-potency BZDP, which accounted for 91.0% of the total prescriptions. According to the ICD-10 classification, the highest number of prescriptions were made in pathologies related to mental disorders, behavior and neurological development, representing 19.67% of the total orders.

The most frequently prescribed BZDP were high power, while the use of low power BZDP was limited compared to the others. The frequency of use of these drugs was generally very low in life cycles corresponding to early childhood, childhood and adolescence, as usually recommended.

KEY WORDS

Public Health, Psychoactive, Pathology, Addiction

CONTENIDO

Lista de tablas	8
Listados de figuras	9
Lista de grafica	10
Lista de anexos	11
CAPITULO I. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	12
1.1 Formulación de la pregunta de investigación	13
1.2 Justificación del problema de investigación	14
1.3 Objetivos	15
1.3.1 Objetivo general	15
1.3.2 Objetivos específicos	15
1.6 Propósito	16
CAPITULO II. MARCO TEÓRICO	17
2.1 Benzodiazepinas	17
2.2 Estructura química	17
2.3 Receptores de ácido γ -aminobutírico tipo a	17
2.4 Receptores de benzodiazepina	18
2.4.1 Central	18
2.4.2 Periférico (proteína sensorial rica en triptófano)	19
2.5 Mecanismo de acción y dependencia.	21
2.6 Farmacocinética de las benzodiazepinas	22
2.7 Farmacodinamia y toxicodinamia	26
2.8 Farmacodependencia	26
2.9 Estado del arte	27
CAPITULO III. ASPECTOS METODOLÓGICOS	29
3.1 Tipo de estudio	29
3.2 Población de estudio	29
3.2.1 Criterios de selección	29

3.3	Variables	29
3.4	Validación de la prescripción	31
3.5	Aspectos éticos	31
3.6	Plan de análisis	32
3.7	Plan de presentación	32
3.8	Aspectos administrativos	33
3.8.1	Recursos humanos	33
CAPITULO IV. RESULTADOS		34
4.1	Caracterización de la distribución de medicamentos bzdp según variables demográficas seleccionadas (sexo y edad)	34
4.2	Caracterización de la distribución de medicamentos según la enfermedad por la cual se indicaron.	36
4.3	Caracterización de la distribución de medicamentos bzdp según características farmacológicas seleccionadas por año (fármaco administrado, potencia)	38
4.4	Caracterización de la distribución de medicamentos BZDP según características farmacológicas seleccionadas (fármaco administrado, potencia)	40
4.5	Caracterización de la distribución de cada medicamento BZDP prescrito con respecto a variables demográficas seleccionadas	40
4.6	Caracterización de la distribución de cada medicamento BZDP prescrito con respecto a enfermedad por la cual se indicaron.	42
CAPITULO V. DISCUSION		45
5.1	Fotalezas y limitaciones	48
5.2	Conclusion	49
Referencias bibliográficas		50
Anexos		54
Anexo 1: árbol del problema		54
Anexo 2: tabla de variables		55
Anexo 3: Tabla de referencia con las propiedades farmacológicas de las BZDP		57

LISTADO DE TABLAS

Tabla 1. Tiempo de absorción de las Benzodiazepinas (BZDP).

Tabla 2. Importancia clínica de la vida media de eliminación en la administración prolongada de BZDP.

Tabla 3. Distribución de medicamentos benzodiazepinas (BZDP) según la enfermedad por la cual se indicaron en pacientes ingresados al Hospital Universidad del Norte entre enero de 2015 y diciembre 2020

Tabla 4. Distribución de medicamentos BZDP según el fármaco administrado en el Hospital Universidad del Norte en los años 2015 a 2020.

Tabla 5. Distribución de cada medicamento BZDP administrado por sexo, en el Hospital Universidad del Norte entre enero de 2015 y diciembre de 2020.

Tabla 6. Distribución de cada medicamento BZDP administrado por ciclo vital individual, en el Hospital Universidad del Norte entre enero de 2015 y diciembre de 2020.

Tabla 7. Distribución de cada medicamento BZDP administrado por diagnóstico, en el Hospital Universidad del Norte entre enero de 2015 y diciembre de 2020.

LISTADOS DE FIGURAS

Figura 1. El canal de cloruro (Cl^-) del ácido γ -aminobutírico tipo A (GABAA).

Figura 2. Periférico (proteína sensorial rica en triptófano)

Figura 3. Un modelo del complejo macromolecular del canal de iones cloruro del receptor GABAA.

Figura 4. Diagrama del mecanismo de acción del neurotransmisor natural GABA y de las BZDP en las células del sistema nervioso en el cerebro.

Figura 5. Representación gráfica de la fase alfa y la fase beta.

Figura 6. Biotransformación de BZDP

Figura 7. Relaciones entre la dosis de BZDP y barbitúricos y sus efectos sobre el SNC

LISTA DE GRAFICAS

Gráfico 1. Distribución de medicamentos BZDP según sexo en pacientes ingresados al Hospital Universidad del norte entre enero de 2015 y diciembre de 2020.

Gráfico 2. Distribución de medicamentos BZDP según la edad en la cual fueron administrados en el Hospital Universidad del norte entre enero de 2015 y diciembre de 2020.

Grafica 3. Distribución de medicamentos BZDP según el fármaco administrado en el Hospital Universidad del Norte en los años 2015 a 2020.

Gráfico 4. Consumo total por año de medicamentos BZDP en el Hospital Universidad del Norte

Gráfico 5. Distribución de medicamentos BZDP según su potencia en pacientes ingresados al Hospital Universidad del Norte entre enero de 2015 y diciembre 2020.

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1: Árbol del problema

Anexo 2: Tabla de variables

Anexo 3: Tabla propiedades farmacológica BZDP

CAPITULO I. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

Según la OMS los tratamientos principales son los antidepresivos, el apoyo y las terapias psicológicas, tanto es así que en las últimas décadas el consumo de los fármacos que afectan el estado de ánimo se ha visto aumentado, en los ansiolíticos y durante las últimas décadas, se ha observado que esta situación ha ido acompañada del aumento en la prescripción de psicofármacos, principalmente de BZDP (Pilar & Noemi, 2018).

El abuso de las BZDP se define comúnmente como la utilización recreativas, no terapéuticas, destinadas para calmar el estado anímico de las personas, estar en estado de embriaguez o “sentirse bien”. No obstante, sigue estando el debate activo para definir si los abusos de BZDP es de uso recreativo o, por lo contrario, es determinado por la prescripción médica del mismo. Las dependencias de BZDP puede suceder inclusive una vez que las dosis son bajas, y se consume en un corto lapso. (Barajas-Calderón, Razo-López, Rodríguez-Rico, y Pineda Sánchez, 2018).

En general, los hombres superan a las mujeres en el consumo de drogas legales e ilegales, excepto en el caso de las BZDP, ya que las mujeres de entre 35 y 64 años son las que más recurren a ellas. Así mismo, al estar las mujeres expuestas a diferentes niveles de progesteronas desde la pubertad hasta la menopausia, son más sensibles a las consecuencias negativas del uso de las BZDP. Se ha demostrado que los niveles de progesterona potencian los efectos de las BZDP y favorecen su uso y abuso entre ellas. Es de esta forma que actualmente es imprescindible el buen uso y la prescripción racional de dichos fármacos. (Itzel Rosas-Gutiérrez, 2013).

En Estados Unidos, se considera ampliamente que las muertes por sobredosis de drogas representan una epidemia nacional, con 422,000 muertes relacionadas con medicamentos recetados en el año 2011. Los analgésicos opioides y las BZDP son las dos clases de medicamentos más comunes involucradas en las muertes por sobredosis de medicamentos recetados. En 2010, el 75% de las muertes por sobredosis de medicamentos recetados, involucraron analgésicos opioides y el 29% fueron BZDP. (Christopher M. Jones, 2015).

En Colombia existe escasa información de datos acerca de las prevalencias sobre consumos de sustancias psicoactivas ilícitas diferentes del alcohol en pacientes que ingresan a los servicios de urgencias. Las prevalencias mundiales de los auto reportes de consumos están entre el 1% y el 5%; no obstante, en pacientes a quienes se ha realiza análisis de laboratorio, se encuentran prevalencias que tienen las posibilidades de llegar hasta el 35%-40%; estas prevalencias podrían ser subestimadas, puesto que varios de tales individuos no consultan, o permanecen sin ser reconocidos, por no presentar consecuencias médicas, laborales o legales (Gómez-Restrepo, y otros, 2011).

En Colombia se han realizado pocos estudios sobre el uso intrahospitalario de BZDP y hay pocas evidencias para llegar a conclusiones sobre su impacto en la sociedad a corto y a largo plazo.

De acuerdo con lo anterior se hace necesaria, que la revisión deba realizarse en pacientes prescritos con BZDP, como factor contribuyente al desarrollo de la adicción a estas o a cualquier tipo de sustancias.

1.1 FORMULACIÓN DE LA PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el patrón de uso de medicamentos tipo BZDP en pacientes internados en el Hospital de la Universidad del Norte en el periodo comprendido entre enero de 2015 y diciembre de 2020?

Anexo 1. Árbol del problema

1.2 JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

Esta investigación, parte del estudio que se enfoca en una situación actual que ha desencadenado el uso irracional de las BZDP, en la cual los trastornos psiquiátricos se han convertido en uno de los grandes problemas de salud pública a nivel mundial, es así como la ansiedad, depresión e insomnio, son el motivo de consultas más recurrentes, tanto en centros de atención primaria de salud pública, como en consultas particulares. Resulta importante el elevado consumo de BZDP y su uso crónico en adultos jóvenes (15 - 23 años) y ancianos (> 65 años), en cuanto a la preinscripción, los principales responsables son los médicos o personal de la salud no especializados en psiquiatría (Ana López Cabrera, 2017).

Así la presente investigación surge de la necesidad de estudiar la prescripción de BZDP en pacientes ingresados en el Hospital Universidad del Norte del municipio de Soledad, con el propósito de identificar cuáles son las BZPD que tienen mayor demanda y a las que hay un mayor riesgo de abuso, tal como lo informa la organización mundial de la salud OMS, así como las estrategias para prevenir adoptadas por la OMS

Teniendo en cuenta como una correcta prescripción por parte del profesional de la salud, debe estar acorde con las necesidades de los pacientes con la correcta adherencia al tratamiento y no generar efectos negativos hacia los mismos.

En este caso, las BZDP, su prescripción hace parte de los factores que contribuyen al problema de la adicción a estas y otras sustancias, en vista de que esta es de origen multifactorial como patología, siendo la prescripción de éstas un condicionante para predisponer a la población expuesta o generaciones venideras a desarrollar adicciones.

Aunque se han realizado distintas investigaciones sobre el abuso a las BZDP y estrategias de prevención, el presente trabajo es conveniente para afianzar un mayor conocimiento sobre el abuso y el tipo de BZDP que más se consumen.

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 OBJETIVO GENERAL

Caracterizar el patrón de uso de BZDP en una institución de alta complejidad en el municipio de Soledad Atlántico.

1.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Evidenciar la frecuencia de uso de BZDP en el hospital Universidad del Norte en el periodo 2015-2020.
- Caracterizar la distribución de medicamentos BZDP según las variables demográficas seleccionadas (sexo y edad) y según la enfermedad por la cual se prescribieron.
- Caracterizar la distribución de medicamentos BZDP según sus características farmacológicas. (tabla de referencia)

1.4 PROPÓSITO

Se estima que logre impactar a la población donde se están formulando las BZDP, dándole una herramienta estadística a los prescriptores (Médicos) sobre la caracterización de la prescripción y/o abusos de las BZDP en el ámbito intrahospitalario. Por último, se pretende promover y concienciar en la creación de estrategias y opciones que ayuden a darle un uso correcto a las BZDP, la utilización de estos fármacos, que tienen una alta prevalencia de dependencia (adicción).

CAPITULO II. MARCO TEÓRICO

2.1 BENZODIAZEPINAS

Las BZDP son una clase de sedantes-hipnóticos que comparten estructuras químicas, fisiología del receptor y efectos clínicos similares. Las BZDP se utilizan ampliamente para una variedad de indicaciones clínicas (Garlich Horner, 2019).

La primera BZDP, fue descubierta por casualidad en 1957 como parte de la búsqueda para el desarrollo de sedantes más seguros y comercializables. Antes de esto, los sedantes hipnóticos más recetados eran los barbitúricos, El meprobamato, fue comercializado como el primer ansiolítico en la década de 1950, pero se retiró del mercado. Posteriormente se desarrolló el clordiazepóxido en 1960 representó un avance en el campo de la psicofarmacología y marcó el inicio de una era de rápido desarrollo y uso generalizado de muchas otras BZDP. (Garlich Horner, 2019).

Desde entonces, se han comercializado más de 50 BZDP y se están desarrollando más. Aunque las BZDP siguen siendo los ansiolíticos recetados más populares. (Heather Ashton, 2002).

2.2 ESTRUCTURA QUÍMICA

Todas las BZDP comparten una estructura química común. Esta estructura tiene un anillo de benceno con un anillo de diazepina y da lugar al nombre que se utiliza para describir la clase de fármacos. El anillo de fenilo adicional está presente en todas las BZDP clínicamente importantes y sirve como un sitio de sustitución que modula ciertas características farmacológicas.

2.3 RECEPTORES DE ÁCIDO γ -AMINO BUTÍRICO TIPO A

Las BZDP se unen a un sitio específico en el receptor postsináptico del ácido γ -aminobutírico tipo A (GABAA). El receptor GABAA es un canal de cloruro controlado por ligando que, cuando se une al neurotransmisor inhibitorio GABA, se abre para permitir un flujo hacia adentro de iones cloruro cargados negativamente. Esto da como resultado la hiperpolarización de la membrana y la posterior inhibición de la excitabilidad neuronal. Cuando las BZDP se unen al

receptor GABAA, la frecuencia de apertura del canal aumenta en presencia de GABA, lo que resulta en un aumento de la afluencia de iones de cloruro y una mayor inhibición neuronal. En ausencia de GABA, las BZDP no tienen efecto sobre la conductancia del cloruro (Garlich Horner, 2019) (Sud & Lee, 2019).

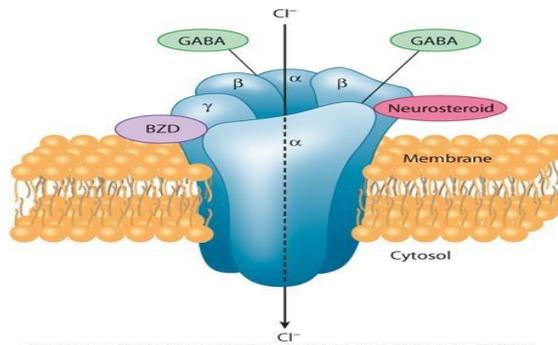
2.4 RECEPTORES DE BENZODIAZEPINA

2.4.1 Central

El término "receptores centrales de BZDP" se usa para referirse a sitios de unión de BZDP en neuronas GABAérgicas del sistema nervioso. El sitio de unión de las BZDP está ubicado en la interfaz de una subunidad α y una γ ; más comúnmente una subunidad $\alpha 1$ y una $\gamma 2$. Las variaciones anatómicas en las isoformas α de los receptores GABAA confieren una respuesta farmacológica distinta a la unión de BZDP. La isoforma $\alpha 1$, localizada en las áreas sensoriales y motoras del cerebro, median los efectos sedantes e hipnóticos. Las isoformas $\alpha 2$, $\alpha 3$ y $\alpha 5$ se dispersan por las áreas subcorticales y límbicas del cerebro y median los efectos ansiolíticos y anticonvulsivos. Los receptores de ácido γ -aminobutírico tipo A que contienen subunidades $\alpha 4$ y $\alpha 6$ son insensibles a las BZDP y tienen una baja prevalencia en el cerebro (Garlich Horner, 2019) (Sud & Lee, 2019).

Las BZDP típicas tienen una afinidad sustancial por las isoformas $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ y $\alpha 5$, lo que explica sus efectos combinados sedantes-hipnóticos, ansiolíticos y anticonvulsivos. Los receptores de ácido γ -aminobutírico tipo A son ahora más simplemente clasificados como que tienen sitios de unión a BZDP de afinidad alta, baja o intermedia (Garlich Horner, 2019).

Enfrente del sitio de unión de las BZDP, situado en la interfaz de la subunidad α - β , se encuentra el sitio de unión de los neuroesteroides como la pregnenolona (figura 1). Estos neuroesteroides son potentes moduladores de la función del receptor GABAA y son productos importantes del triptófano receptor rico en proteínas sensoriales. (Garlich Horner, 2019) (Sud & Lee, 2019)



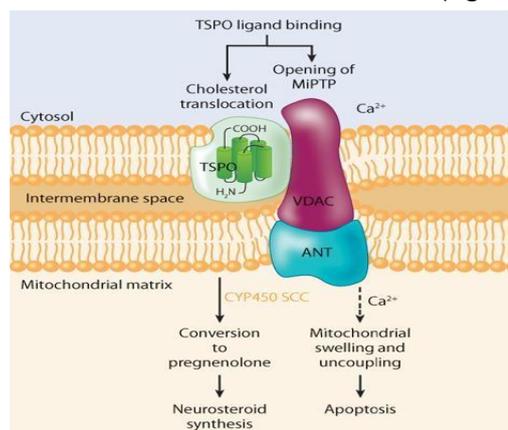
Source: L.S. Nelson, M.A. Howland, N.A. Lewin, S.W. Smith, L.R. Goldfrank, R.S. Hoffman: Goldfrank's Toxicologic Emergencies, Eleventh Edition Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

FIGURA 1. El canal de cloruro (Cl⁻) del ácido γ-aminobutírico tipo A (GABA_A).

2.4.2 Periférico (proteína sensorial rica en triptófano)

El "receptor periférico de BZDP" (PBR) es una proteína translocadora de 18 kDa ubicada en la membrana mitocondrial externa y miembro de una familia de proteínas involucradas en la señalización transmembrana como parte de la defensa del huésped, la respuesta al estrés y los mecanismos reguladores en muchas especies. Es una proteína sensorial rica en triptófano y se abrevia como TSPO, el término actual TSPO se utilizará en el resto de esta discusión (Garlich Horner, 2019) (Sud & Lee, 2019).

El TSPO tiene una estructura de heterotrímero que se compone de una proteína de unión a isoquinolina, que es el receptor real (TSPO); un canal aniónico dependiente del voltaje (VDAC); y un transportador de nucleótidos de adenina (ANT). La proteína TSPO y el VDAC atraviesan la membrana mitocondrial externa, y la ANT une las membranas externa e interna (figura 2).



Source: L.S. Nelson, M.A. Howland, N.A. Lewin, S.W. Smith, L.R. Goldfrank, R.S. Hoffman: Goldfrank's Toxicologic Emergencies, Eleventh Edition Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

Figura 2. El "receptor periférico de BZDP" tiene tres componentes: la proteína sensorial rica en triptófano (TSPO); un canal aniónico dependiente de voltaje (VDAC) y un transportador de nucleótidos de adenina (ANT)

Los receptores de BZDP se encuentran en la molécula del receptor GABA_A y, por tanto, están presentes en muchas regiones del cerebro. El complejo

macromolecular del canal de iones cloruro del receptor de GABAA es una estructura pentamérica ensamblada a partir de 5 subunidades, cada una con 4 dominios transmembrana. Una isoforma principal del receptor GABAA consta de 2 subunidades $\alpha 1$, 2 $\beta 2$ y 1 $\gamma 2$. En esta isoforma, el sitio de unión de las BZDP está entre una subunidad $\alpha 1$ y $\gamma 2$. Sin embargo, las BZDP también se unen a otras isoformas del receptor GABAA que contienen subunidades $\alpha 2$, $\alpha 3$ y $\alpha 5$. La unión de las BZDP facilita las acciones inhibitoras de GABA, que se ejercen a través del aumento de la conductancia del ión cloruro (figura 3). Los receptores GABAB están acoplados a canales de potasio; la activación de estos receptores abre los canales y provoca hiperpolarización (Katzung, Kruidering-Hall, & Trevor, 2019).

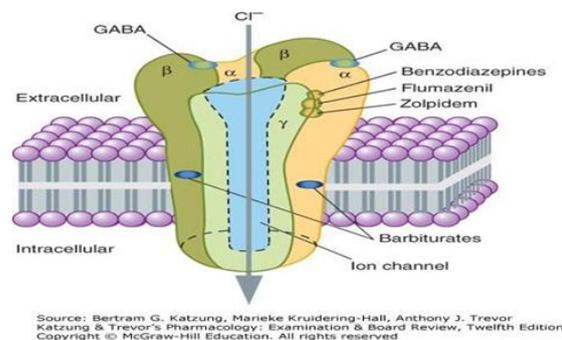


Figura 3. Un modelo del complejo macromolecular del canal de iones cloruro del receptor GABAA

Las BZDP son agentes depresores del sistema nervioso central, actúan aumentando la acción de una sustancia química natural del cerebro, el GABA. El GABA es un neurotransmisor que emite un mensaje de inhibición: les comunica a las neuronas con las que se pone en contacto que disminuyan la velocidad o que dejen de transmitir. Como más o menos el 40% de los millones de neuronas del cerebro responden al GABA, esto significa que el GABA tiene un efecto general tranquilizante en el cerebro (Fig.4) Katzung, Kruidering-Hall, & Trevor, 2019).

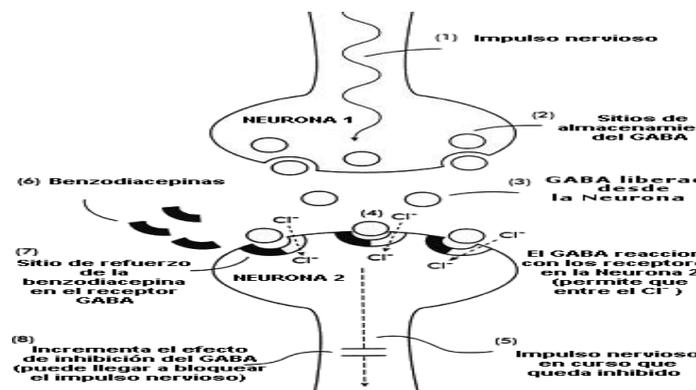


Figura. 4. Diagrama del mecanismo de acción del neurotransmisor natural GABA (ácido gamma-aminobutírico) y de las BZDP en las células del sistema nervioso (neuronas) en el cerebro.

La forma en que el GABA transmite su mensaje inhibitor es a través de lo que podríamos llamar un inteligente dispositivo electrónico. Su reacción con los sitios especiales (receptores GABA) ubicados en la parte exterior de la neurona que lo recibe abre un canal, permitiendo así que las partículas con carga negativa (iones de cloruro) entren en la neurona. Estos iones negativos "sobrecargan" la neurona, debilitando la respuesta de esta a otros neurotransmisores que en condiciones normales, la excitarían.

Las BZDP también reaccionan en sus propios sitios especiales (receptores benzodiazepínicos) que precisamente están ubicados en los receptores GABA. La combinación de una BZDP con su receptor potencia la acción del GABA, lo cual permite que entre en las neuronas una mayor cantidad de iones de cloruro, aumentando así la resistencia de la neurona a la excitación. Como resultado de este incremento de la actividad inhibitora del GABA causada por las BZDP, se disminuye la producción cerebral de neurotransmisores excitativos, incluso se reduce la producción de noradrenalina, serotonina, acetilcolina y dopamina. Estos neurotransmisores excitativos son necesarios para las funciones involucradas en el estado normal de vigilia y alerta, memoria, tono muscular y coordinación y para muchas otras funciones, las cuales pueden verse afectadas por las BZDP. (Heather Ashton, 2002).

2.5 MECANISMO DE ACCIÓN Y DEPENDENCIA.

La utilización de dichos fármacos produce dependencia física, por ello, se ha pretendido descubrir qué sistemas influyen en su desarrollo. Han demostrado que las BZDP tienen el mismo mecanismo de acción que otras sustancias para generar dependencia puesto que ejercen su efecto sobre el circuito área tegmental ventral (ATV) - núcleo accumbens (NAC). En el ATV, se encuentran las neuronas que liberan dopamina al NAC (neuronas dopaminérgicas) y un grupo de interneuronas que liberan el neurotransmisor GABA sobre las neuronas dopaminérgicas. La función de las interneuronas consiste en reducir la actividad eléctrica de las neuronas dopaminérgicas de forma que la cantidad de dopamina que se libera al NAC se mantiene controlada. Como se ha comentado con anterioridad, las BZDP potencian los efectos del GABA de modo que cuando éstas se unen a los receptores de las interneuronas evitan la liberación del GABA sobre las neuronas dopaminérgicas.

Este mecanismo denominado desinhibición es el proceso mediante el cual los fármacos BZDP generan dependencia "las neuronas dopaminérgicas pierden el control inhibitorio y aumentan de modo descontrolado la liberación de dopamina en el núcleo accumbens". Ante esa reducción del control inhibitorio, la entrada excitatoria a las neuronas dopaminérgicas se ve aumentada mediante un fenómeno denominado plasticidad según el cual las neuronas dopaminérgicas expresan un mayor número de receptores al neurotransmisor excitador glutamato, lo que produce mayor excitabilidad y, en último lugar, un incremento de la liberación de dopamina en el NAC generando aún más dependencia física (Borrero Corte, 2016).

2.6 FARMACOCINÉTICA DE LAS BENZODIAZEPINAS

A manera general, la farmacocinética de las BZDP tiene unos parámetros relevantes que son importantes tenerlos en cuenta: entre estos la vía de administración que pueden ser oral, sublingual, intramuscular o endovenosa cada vía de administración es utilizada en distintos casos y con diferentes BZDP (Gilman, 1982) (Zieher, 2003).

En general, todas las BDZ se absorben bien a partir del tracto gastrointestinal y se distribuyen bien en los tejidos, especialmente en el SNC pues son adecuadamente liposolubles. Las concentraciones en líquido cefalorraquídeo son comparables a las plasmáticas (Sáenz Campos) (Alvaro, 2017).

1. Absorción: Las BZDP tienen buena absorción cuando son utilizadas por vía oral. El tiempo que tardan en absorberse es distinto para las distintas BZDP.

Tabla 1. Tiempo de absorción de las BZDP.

TIEMPO DE ABSORCIÓN DE LAS BENZODIAZEPINAS (LLEGADA AL PICO MÁXIMO, EN HORAS)	
FLUNITRAZEPÂM	2 ½ A 3
CLONAZEPÂM	1 A 3
LORAZEPÂM	2
ALPRAZOLÂM	1 ½ A 2
BROMAZEPÂM	1 A 4
DIAZEPÂM	½ A 1
MIDAZOLÂM	½ A 1
TRIAZOLÂM	1
FLURAZEPÂM	1 A 2
PRAZEPÂM	1 A 2

Fuente: www.psi.uba.ar/academica/carrerasdegrado/psicologia/sitios_catedras/electivas/616_psicofarmacologia/material/benzodiazepinas.pdf

Este tiempo de absorción nos va a dar la velocidad de inicio de la acción. De esta manera podremos elegir la molécula más adecuada teniendo en cuenta el efecto principal que queremos lograr.

2. Distribución. Una vez que entran en los vasos sanguíneos y, como las BZDP son muy liposolubles, necesitan ser transportadas por las proteínas plasmáticas, a las que se unen en una proporción importante.

La distribución de las BZDP es amplia, por lo cual llegan a la mayor parte del cuerpo. Por vía intravascular al inyectar directamente en la sangre una dosis de BZDP, vemos que luego de su inmediata llegada a la concentración máxima, su concentración cae de manera rápida: esto es producto de que la droga pasa ágilmente del compartimiento vascular, a los tejidos y a otros órganos. Si lo expresamos en la curva de concentración/tiempo veremos que la concentración de la BZDP baja rápidamente, expresando la desaparición importante de la molécula del plasma en poco tiempo (Gilman, 1982) (Zieher, 2003).

En la fase **alfa**, las BZDP una vez que entran en circulación comienza el paso de las moléculas desde la sangre en dirección a los tejidos, llega un momento en que la concentración de BZDP en estos es mayor que en el plasma. Y para volver a equilibrarse salen las moléculas, en sentido contrario, desde los tejidos hacia los vasos sanguíneos. Es la etapa de redistribución. Esta tiende a que las concentraciones en los tejidos y en el plasma lleguen a ser iguales. Y en la curva farmacocinética de concentración/tiempo, se verá que la concentración de la BZDP disminuye, pero más lentamente (Gilman, 1982) (Zieher, 2003).

Las BZDP se clasifican en de acción prolongada, intermedia y corta en función de sus semividas de eliminación beta terminal no necesariamente se correlacionan con precisión con su duración clínica de acción, que depende más de la redistribución α . Por ejemplo, debido a la rápida redistribución periférica, una sola dosis de diazepam tiene una duración de acción relativamente corta a pesar de su larga vida media de eliminación de 20 a 70 horas. El lorazepam tiene una vida media de eliminación mucho más corta de 10 a 20 horas, pero la duración de acción después de una dosis única es relativamente larga. Estas características cambian después de dosis repetidas (Katzung, Kruidering-Hall, & Trevor, 2019).

Lo que sucede en este caso, es que la droga vuelve al plasma, aumentando su concentración y será eliminada del plasma por la biotransformación y la excreción, que es una manera más lenta de desalojar la droga de la circulación que cuando se distribuye rápidamente hacia los tejidos. esta etapa es , la **fase**

beta, y depende de la vida media de eliminación (Gilman, 1982) (Zieher, 2003).Figura 5

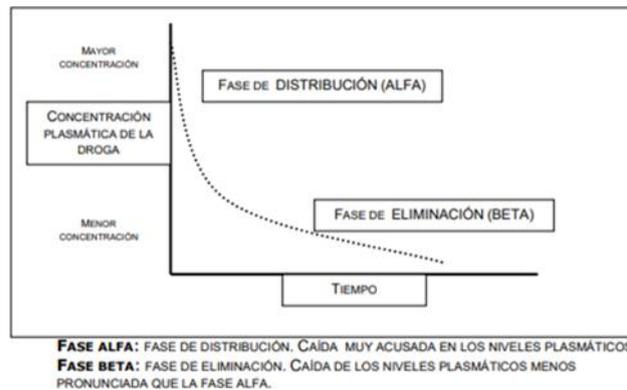


Figura 5. Representación gráfica de la fase alfa y la fase beta

Fuente:http://www.psi.uba.ar/academica/carrerasdegrado/psicologia/sitios_catedras/electivas/616_psicofarmacologia/material/benzodiazpinas.pdf

La presencia de metabolitos farmacológicamente activos prolonga la duración de acción de BZDP seleccionadas, especialmente cuando se administran dosis repetidas. Todas las BZDP se someten al metabolismo hepático, ya sea por oxidación o por conjugación con glucurónido. Los fármacos que experimentan oxidación de fase I, como diazepam, midazolam y clordiazepóxido, producen metabolitos activos. El diazepam se metaboliza a nordiazepam (desmetildiazepam, vida media, 48 a 72 horas) y temazepam (vida media, 8 a 22 horas), que posteriormente se metabolizan a oxazepam (vida media, 4 a 15 horas) Figura 6. Estos metabolitos activos de acción prolongada prolongan eficazmente el efecto clínico del diazepam, aunque debido a la redistribución fuera del SNC, la duración del efecto clínico es significativamente menor que la vida media de eliminación. La glucuronidación, como en el caso del lorazepam da como resultado la producción de metabolitos farmacológicamente inactivos. (Katzung, Kruidering-Hall, & Trevor, 2019).

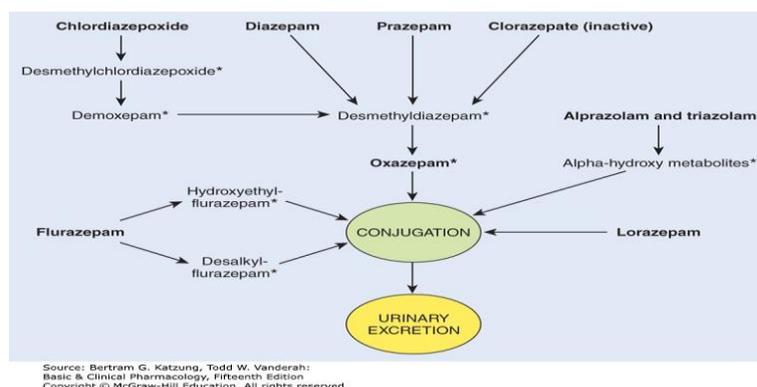


Figura 6. Biotransformación de BZDP. Negrita, medicamentos disponibles para uso clínico en varios países, metabolito activo.

Vida media. Duración de acción. La vida media de eliminación ($t_{1/2}$) de las BZDP va a producir diferencias significativas en el comportamiento de las distintas moléculas cuando se administren en dosis repetidas. Así, la $t_{1/2}$ influye tanto en la duración de la acción como en la acumulación del fármaco en el organismo:

IMPORTANCIA CLÍNICA DE LA VIDA MEDIA DE ELIMINACIÓN EN LA ADMINISTRACIÓN PROLONGADA DE BENZODIAZEPINAS		
VIDA MEDIA	DROGA	CARACTERÍSTICAS
PROLONGADA (MÁS DE 24 HORAS)	DIAZEPAM CLORDIAZEPOXIDO CLONAZEPAM CLORAZEPATO	MENOR NÚMERO DE TOMAS ACUMULACIÓN CON DOSIS MÚLTIPLES SEDACIÓN DIURNA CUANDO SE USAN COMO HIPNÓTICO MENOR POSIBILIDAD DE PRODUCIR SÍNDROME DE ABSTINENCIA NO PRODUCEN ANSIEDAD E INSOMNIO DE REBOTE
INTERMEDIA (12 A 24 HORAS)	FLUNITRAZEPAM LORAZEPAM BROMAZEPAM ALPRAZOLAM	MENOR ACUMULACIÓN Y SEDACIÓN DIURNA QUE LAS ANTERIORES
CORTA (6 A 12 HORAS)	OXAZEPAM	MENOR ACUMULACIÓN Y SEDACIÓN DIURNA QUE LAS ANTERIORES
ULTRACORTA (MENOS DE 6 HORAS)	MIDAZOLAM TRIAZOLAM	MAYOR NÚMERO DE TOMAS NO SE ACUMULAN MENOR POSIBILIDAD DE SEDACIÓN DIURNA AL USARLAS COMO HIPNÓTICO PRODUCEN SÍNDROME DE ABSTINENCIA PUEDEN PRODUCIR ANSIEDAD E INSOMNIO DE REBOTE USO: HIPNÓTICOS E INDUCTORES ANESTÉSICOS.

Tabla 2. Importancia clínica de la vida media de eliminación en la administración prolongada de BZDP.

Fuente: http://www.psi.uba.ar/academica/carrerasdegrado/psicologia/sitios_catedras/electivas/616_psicofa.pdf

La biotransformación hepática se hace más lenta con la edad, de modo que estas BDZ se acumulan marcadamente en los ancianos y dan muestras de toxicidad. También, los inhibidores enzimáticos, como la cimetidina, pueden prolongar la $T_{1/2}$ y el efecto de estos fármacos. Otras BZDP son sometidas a reacciones de Fase II para inactivarlas y ser excretados sus metabolitos inactivos por el riñón, como sucede con lorazepam y oxazepam (Domínguez, 2016) (Alvaro, 2017).

El oxazepam y el lorazepam son mejor tolerados por pacientes con compromiso hepático como los alcohólicos y en ancianos no se tienden a acumular, debido a que las reacciones metabólicas que requieren, aparentemente no se afectan con la edad. Con menor tiempo de duración del efecto, triazolam tiene $T_{1/2}$ ultracorta (1,5—5 horas) y prácticamente no se acumula, por lo que es útil como hipnótico con mínimos efectos al día siguiente (Alvaro, 2017) (Sáenz Campos).

Si el objetivo es lograr un efecto ansiolítico se puede recomendar una BZDP de vida media, intermedia a larga en dosis única. Cuando se busca un efecto hipnótico se puede emplear una de absorción rápida y eliminación lenta. (Sáenz Campos) (López Vantour, 2010).

Excreción: por orina a través del mecanismo de filtrado renal. Por esto la molécula es previamente transformada en hidrosoluble (Zieher, 2003) (Gilman, 1982) (Alvaro, 2017).

2.7 FARMACODINAMIA Y TOXICODINAMIA

Los efectos sobre el SNC de la mayoría de los sedantes-hipnóticos dependen de la dosis, como se muestra en la figura 7. Estos efectos van desde la sedación y el alivio de la ansiedad (ansiolisis), pasando por la hipnosis (facilitación del sueño), hasta la anestesia y el coma. Los efectos depresores son aditivos cuando se administran 2 o más medicamentos juntos. La pendiente de la curva dosis respuesta varía entre los grupos de fármacos; los que tienen curvas más planas, como las BZDP y los hipnóticos mas nuevos (p. ej., zolpidem), son más seguros para el uso clínico (Katzung, Kruidering-Hall, & Trevor, 2019).

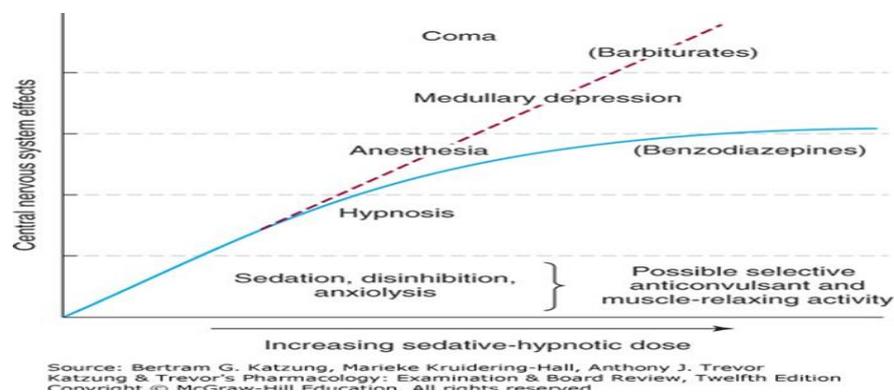


Figura 7. Relaciones entre la dosis de BZDP y barbitúricos y sus efectos sobre el SNC

2.8 FARMACODEPENDENCIA

Las BZDP constituyen uno de los fármacos más prescritos en la práctica médica debido a su eficacia y rápido inicio de efecto terapéutico. A pesar de su ya probada eficacia terapéutica en el manejo de los trastornos de ansiedad principalmente, las BZD se han relacionado con un alto riesgo por su uso inapropiado, abuso y dependencia.

A diferencia de la dependencia a otras sustancias, la de BZDP es una condición generalmente circunscrita a un marco terapéutico, ya que el primer contacto con una BZDP ocurre frecuentemente en un contexto clínico relacionado con una prescripción médica. Así, los pacientes con trastornos psiquiátricos corren un mayor riesgo de presentar dependencia a BZD en comparación con otros.

En cuanto a la recolección y análisis de datos de este estudio observacional descriptivo se tomará como fuente de información la base de datos proporcionada por el servicio farmacéutico del Hospital Universidad del Norte, la cual brinda información sobre el patrón de uso de las BZDP durante el periodo

de interés y se tendrá en cuenta solo los datos imprescindibles para el cumplimiento de los objetivos planteados.

2.9 ESTADO DEL ARTE

En el año 2018, **Cuellar Chávez y otros**, publicaron el artículo, **Caracterización del uso de benzodiazepinas en consulta externa del Seguro Social Universitario, de enero a diciembre del 2016. San Andrés**. El consumo de BZDP tiene una tendencia al incremento a nivel mundial, es una preocupación los problemas relacionados con su prescripción, específicamente en adultos mayores. Patrones de prescripción incorrectos con dosis superiores a las recomendadas en esta población, duraciones excesivas de los tratamientos y usos en indicaciones no recomendadas. Objetivo: Caracterizar la prescripción de benzodiazepinas por vía oral del Seguro Social Universitario, de enero a diciembre del 2016. Metodología: Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo. Se incluyeron la totalidad de todas las prescripciones de las benzodiazepinas seleccionadas en el período de enero a diciembre del 2016. Los datos de consumo se expresaron en DDD y la información obtenida fue analizada descriptivamente mediante la determinación de frecuencias absolutas y relativas (proporción y %). Que a su vez son descritos en tablas y gráficos. Resultados: En la gestión 2016 el alprazolam tuvo un consumo de 6,43 DDD/ 1000 hab. / día, el Clonazepam 3,14 DDD/ 1000 hab./día, y el diazepam 2.53 DDD/ 1000 hab./ día. El consumo total de ellas se comportó con un 12,10 DDD/1000 hab. / día. Los pacientes que la consumen son adultos mayores (51 %) y del sexo femenino (66,7 %), fundamentalmente. Se detectaron errores en la prescripción con el 33,3% de las prescripciones inadecuadas de acuerdo con la selección y 64,4 % con relación a la dosificación. Sólo el 15,8 % de las prescripciones fueron adecuadas. Conclusión: Se aprecia una tendencia al incremento en el consumo de las benzodiazepinas orales con predominio del alprazolam. Predominó el consumo en los pacientes mayores de 65 años y del sexo femenino. El motivo de la prescripción que se reportó frecuentemente fue el trastorno ansioso asociado a depresión en ocasiones e insomnio, seguido de los problemas osteomioarticulares. (Cuellar Chavez, 2018).

En el año 2019, **Claudia Fegadolli y otros**, publicaron el artículo sobre, **Uso y abuso de benzodiazepinas en la atención primaria de salud: prácticas profesionales en Brasil y Cuba**. El estudio tuvo como meta comprender aspectos asistenciales existentes en relación con la utilización indiscriminada de benzodiazepinas. A partir de la colaboración entre una universidad brasileña y una cubana, se procuró el entendimiento mutuo de las prácticas relacionadas con el uso de estos medicamentos en la atención primaria, La investigación integró un estudio de casos múltiples, realizado en los municipios de Sao Paulo y Diadema (Brasil) y Santiago de Cuba. El trabajo de campo adoptó como estrategias de recogida de datos entrevistas individuales y grupos. Los datos, analizados temáticamente, revelaron cinco temas que detallamos a continuación. (i) La ausencia de gestión sobre el uso de las benzodiazepinas por parte de los profesionales de la atención básica; (ii) indicación inadecuada: las BZPD para situaciones injustificables; (iii) salvación y pérdida: la medicación como atenuación de la dificultad de actuar en la salud mental por los profesionales de la atención primaria; (iv) poco empoderamiento para trabajar en el ámbito de la salud mental y (v) cuidado fragmentado: la desarticulación de la red de atención psicosocial. La escasa asunción de las cuestiones de salud mental por parte de los profesionales de atención primaria, la fragmentación del cuidado, la sobrecarga de trabajo con temas considerados prioritarios, las deficiencias en la disponibilidad de recursos terapéuticos y la poca inversión en formación específica contribuyen al uso no adecuado de benzodiazepinas. Independientemente de los contextos sanitarios estudiados, los desafíos son semejantes en todos los sistemas de salud y sólo pueden enfrentarse si se convierten en prioridad para quienes gestionan instituciones, así como para el conjunto de profesionales (Claudia Fegadolli, 2019).

CAPITULO III. ASPECTOS METODOLÓGICOS

3.1 TIPO DE ESTUDIO

El presente estudio es de tipo no experimental (observacional) de prevalencia descriptivo, longitudinal y retrospectivo con fuente de información secundaria, que corresponde a la información proporcionada por el servicio de farmacia del Hospital Universidad del Norte, la cual incluye datos como sexo, edad, fármaco administrado, patología por la que fueron ordenados, entre otros, que serán incluidos en el presente estudio. De esta fuente general, se seleccionará la información correspondiente a un período de 5 años, de la cual se espera analizar todas las prescripciones que cumplan con los criterios de selección.

3.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Población accesible: Pacientes a los que se les prescribió Benzodiazepinas de manera intrahospitalaria durante el período comprendido entre los años 2015 y 2020 en el Hospital Universidad del Norte.

Población elegible: Pacientes a los que se les administró Benzodiazepinas de manera intrahospitalaria durante el período comprendido entre los años 2015 y 2020 en el Hospital Universidad del Norte.

3.2.1 CRITERIOS DE SELECCIÓN

Inclusión

- Que el paciente haya recibido al menos una dosis de benzodiazepina en el período antes mencionado en el Hospital Universidad del Norte.

Exclusión

- Devolución de la BZDP a farmacia porque no fue administrado; y/o Que existan errores de digitación de la información, tales como repetición de los datos e información incompleta.

3.3 VARIABLES

Se determinaron las siguientes macro variables y variables para ser incluidas en el estudio de operacionalización de variables (Ver Anexo 2. Tabla de variables)

Macrovariables	Variables	Definición
Características demográficas	Sexo.	Condición orgánica, masculino o femenino, del participante.
	Edad.	Número de años cumplidos a la fecha de administración del medicamento benzodiazepínicos.
Características farmacológicas	Fármaco administrado.	Nombre genérico del fármaco administrado.
	Potencia del fármaco administrado (BZDP).	Relación dosis-respuesta
Otras	Diagnóstico del paciente.	Código del grupo de enfermedades donde se encuentre la patología diagnosticada, según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE 10).
	Servicio de hospitalización.	Hospital donde fue ordenado y administrado el fármaco.

3.4 PLAN DE RECOLECCIÓN DE DATOS

La información por procesar será extraída de la base de datos proporcionada por el servicio de farmacia del Hospital Universidad del Norte, la cual corresponde a un tipo de fuente de datos secundaria. Esta brinda información sobre datos demográficos (como sexo y edad), el fármaco utilizado; de igual forma, esclarece el diagnóstico de la patología por la cual se indicó el medicamento (en caso de que se haya establecido), las cuales se encuentran contempladas en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE10).

La realización del presente estudio no requiere la utilización de instrumentos de recolección de datos, pues la información a utilizar está recopilada en la base de datos mencionada anteriormente; por lo cual, no se hace necesaria la aplicación de consentimientos informados para cada uno de los pacientes, pues sus identificaciones y los participantes no serán sometidos a procedimientos o intervenciones invasivas. Previo al desarrollo del estudio, se obtendrá autorización por parte del comité de ética de la Universidad del Norte y/o del Hospital Universidad del Norte para la recolección, ordenamiento y análisis de la información.

3.5 VALIDACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN

La validación de la prescripción se realizó revisando el cumplimiento de los requisitos exigidos en el ***Decreto 0780 de 2016 en el capítulo X; ART. 2.5.3.10.15 “características de la prescripción”***

3.6 ASPECTOS ÉTICOS

Teniendo en cuenta lo establecido por la Resolución del Ministerio de Salud 8430 de 1993 en su artículo 11, la presente es una investigación sin riesgo, debido a que las características del tipo de estudio no incluyen la realización de intervenciones y/o procedimientos invasivos a los participantes (Social, 2021).

En contraste, se utilizará la revisión de bases de datos e historias clínicas para la obtención de la información, resaltando que la inclusión de aspectos personales de cada participante será limitada; todo esto con el fin de proteger la identidad del mismo, por lo que se omitirán características como nombre, tipo y número de identificación, dirección de residencia, teléfono, entre otras. Por otro lado, cabe aclarar que las bases de datos pertenecen al Hospital Universidad del Norte, motivo por el cual no se hace necesaria la aplicación de consentimientos informados para cada uno de los pacientes. Además, se contará con la asesoría y recomendaciones brindadas por el comité de ética de la Universidad del Norte y/o del Hospital Universidad del Norte, para garantizar que se cumplan todas las consideraciones.

3.7 PLAN DE ANÁLISIS

Se hará uso de la base de datos proporcionada por el servicio de farmacia del hospital de la Universidad del Norte; después se hace una depuración de estos datos suministrados, acorde a esto, se realizará la exclusión de las prescripciones que están por fuera, según la normativa vigente, que es el decreto 780 de 2016.

Luego , para el cumplimiento de los objetivos planteados en el presente estudio se hace la revisión de las prescripciones y se compararán con las descritas en la literatura para cada medicamento implicado de acuerdo a la patología de cada paciente y posteriormente a esto, se codificara la información de tal forma que se pueda caracterizar según las variables cualitativas y cuantitativas, todos estos datos y resultados, serán presentados mediante gráficos de barras, gráfico circular o por sectores, gráficos de líneas , tablas, entre otros; en las cuales se observará la relación entre la patología, las variables y la verificación del diagnóstico y el medicamento prescrito.

3.8 PLAN DE PRESENTACIÓN

Teniendo en cuenta que la finalidad del presente proyecto es describir el uso intrahospitalario de medicamentos Benzodiazepinas en pacientes ingresados al Hospital Universidad del Norte, los resultados obtenidos serán medidos a través de distintas variables tanto cuantitativas como cualitativas, las cuales serán

representadas a través de tablas y gráficos debido a su utilidad al momento de presentar la información.

En el caso del primer objetivo específico se realizó revisión de los datos para evidenciar la frecuencia de uso de cada BZDP utilizada intrahospitalariamente y se realizó la revisión de las prescripciones para comparar con las descritas en la literatura para cada medicamento implicado de acuerdo a la patología de cada paciente.

En cuanto al segundo objetivo, para la edad, que es la única variable cuantitativa incluida en el estudio se agruparon los datos según el ciclo vital individual del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia lo que favoreció su presentación mediante un gráfico de barras simple, además se ejecutó un análisis de las BZDP utilizadas en el Hospital según la patología que tenían los pacientes, para luego representarlas en una tabla.

Para el último objetivo, se realizó la clasificación de las BZDP según la potencia se utilizó una tabla de referencia con las propiedades farmacológicas de las BZDP y se tuvo en cuenta si su acción era prolongada, intermedia o breve esto se representó en una tabla y un gráfico de barra.

3.9 ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

3.9.1 RECURSOS HUMANOS

Investigadores principales: Acuña Navarro Juan, Pérez Santiago Karen.

Asesor de contenido: Donaldo Enrique de la Hoz Santander

Asesor metodológico: Donaldo Enrique de la Hoz Santander; Martin Alvis Serrano

Estudiantes de la Universidad Del Atlántico pertenecientes al grupo de investigación **GIFAF**

Químico farmacéutico, especialista en farmacia clínica, MS. Educación para la salud, MS Ciencias básicas Biomédicas.

Químico farmacéutico, especialista en farmacia clínica, MS. Educación para la salud, MS Ciencias básicas Biomédicas.

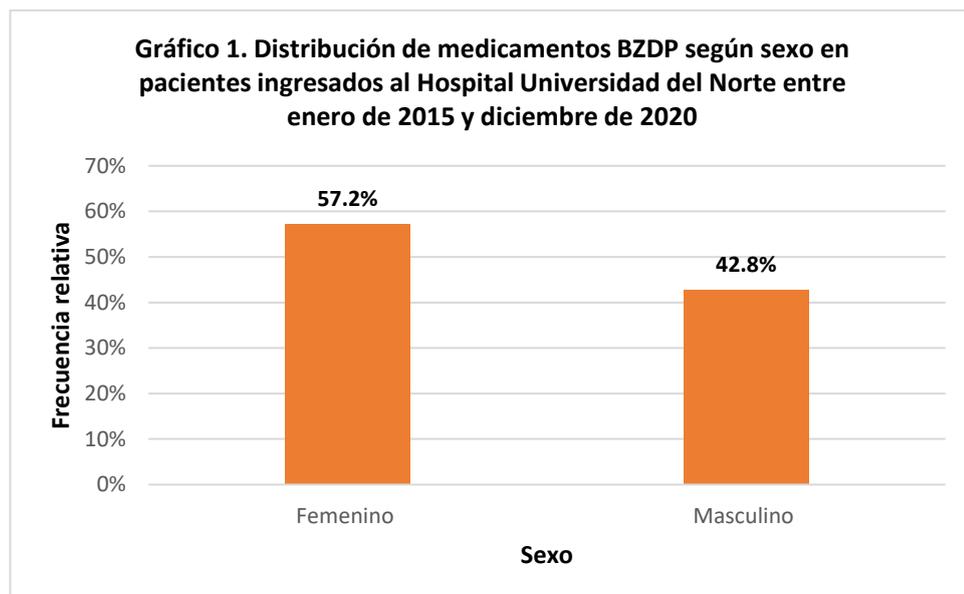
CAPITULO IV. RESULTADOS

En el presente estudio se incluyeron 49.243 prescripciones de BZDP correspondientes a 17.249 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión durante el periodo comprendido entre enero de 2015 y diciembre de 2020. Se excluyeron las prescripciones que no cumplían con los requisitos exigidos en el Decreto 0780 de 2016 en el capítulo X; ART. 2.5.3.10.15 “características de la prescripción” establecido en el apartado de metodología.

Del total de prescripciones consideradas, el 57,2 % se hicieron al sexo femenino y el 42,8% al masculino; así mismo, se incluyeron prescripciones realizadas en todos los ciclos vitales individuales sin excepción alguna. Los resultados obtenidos se presentan a continuación a través de tablas y gráficos como se estableció en los apartados de análisis y de presentación de la información.

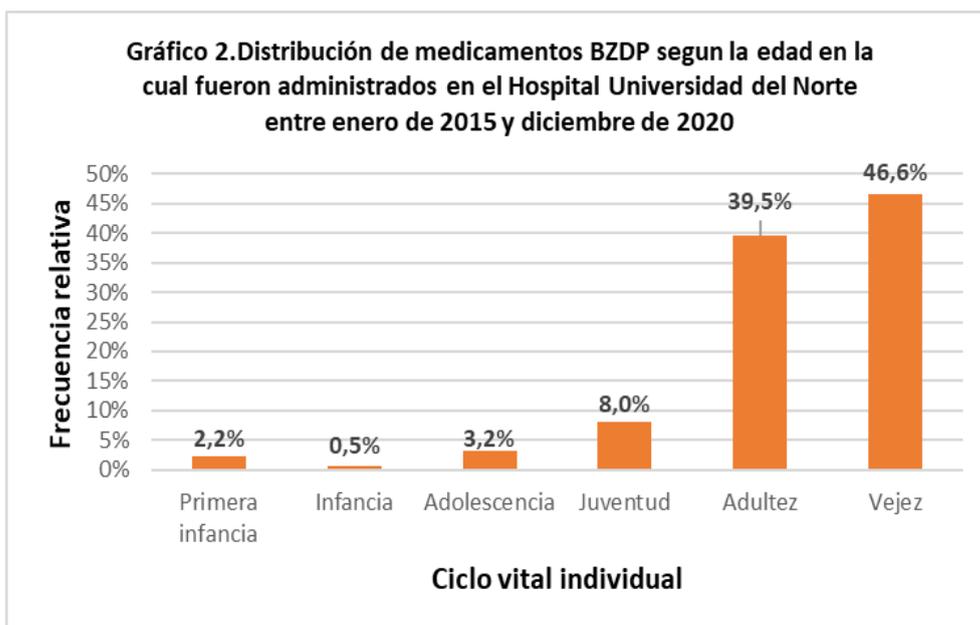
4.1 Caracterización de la distribución de medicamentos BZDP según variables demográficas seleccionadas (sexo y edad)

El gráfico 1 presenta la distribución de los medicamentos BZDP según el sexo, donde se evidencia que el 57,2% de los pacientes a quienes se les administró este tipo de fármacos son mujeres y el 42,8% a hombres.



El gráfico 2 presenta la distribución de medicamentos BZDP según la edad. Se observa que un 46,6% de estos fármacos se administraron al ciclo vital vejez, seguido de 39,5% que pertenecen al ciclo vital adultez, Los grupos etarios a los que se les administró menor cantidad de medicamentos BZDP fueron la primera infancia e infancia, con 0.5% y 3.2% respectivamente.

Tabla 2. Ciclo de vida	
EDADES	ETAPAS
0-5 Años	Primera infancia
6-11 Años	Infancia
12-18 Años	Adolescencia
14-26 Años	Juventud
27-59 Años	Adultez
60 años y más	Vejez



4.2 Caracterización de la distribución de medicamentos según la enfermedad por la cual se indicaron.

La tabla 3 presenta la distribución de medicamentos BZDP según la enfermedad por la cual fueron prescritos. En la tabla se presenta la frecuencia absoluta, relativa y el porcentaje acumulado de la indicación de las BZDP para cada grupo de enfermedades, de tal manera que, observamos que el 83,58% del total de prescripciones de BZDP corresponde a los 8 primeros grupos de diagnósticos que se visualizan en la tabla, mientras que el 16,42% restante corresponde a el resto de grupos que presentaron porcentajes menores de 4,35%, destacando que los grupos de enfermedad con mayor porcentaje de prescripciones fueron Trastornos mentales, del comportamiento y del desarrollo neurológico seguido de pacientes con enfermedades del sistema nervioso, con un 19,67% y un 16,00% del total de prescripciones respectivamente.

Tabla 3. Distribución de medicamentos benzodiazepinas (BZP) según la enfermedad por la cual se indicaron en pacientes ingresados al Hospital Universidad del Norte entre enero de 2015 y diciembre 2020

Diagnóstico	n*%	Porcentaje acumulado (%)
Trastornos mentales, del comportamiento y del desarrollo neurológico (F01-F99)	9686 (19,67)	19,67%
Enfermedades del sistema nervioso (G00-G99)	7450 (16,00)	35,67%
Enfermedades del aparato circulatorio (I00-I99)	7380 (15,13)	50,81%
Enfermedades del aparato respiratorio (J00-J99)	5361 (10,89)	61,69%
Ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias (A00-B99)	3551 (7,21)	68,90%
Síntomas, signos y resultados anormales de pruebas complementarias, no clasificados bajo otros conceptos (R00-R99)	2886 (5,86)	74,76%
Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas (E00-E89)	2203 (4,47)	79,23%
Enfermedades del aparato digestivo (K00-K95)	2142 (4,35)	83,58%
Lesiones traumáticas, envenenamientos y otras consecuencias de causas externas (S00-T88)	1828 (3,71)	87,29%
Neoplasias (C00-D49)	1257 (2,55)	89,84%

Enfermedades del aparato genitourinario (N00-N99)	1000 (2,03)	91,87%
Enfermedades del aparato Musculoesquelético y del tejido conectivo (M00-M99)	963 (1,96)	93,83%
Causas externas de morbilidad (V00-Y99)	786 (1,60)	95,43%
Enfermedades de la sangre y órganos hematopoyéticos y ciertos trastornos que afectan al mecanismo inmunológico (D50-D89)	575 (1,17)	96,60%
Factores que influyen en el estado de salud y contacto con los servicios sanitarios (Z00-Z99)	483 (0,98)	97,58%
Embarazo, parto y puerperio (O00-O9A)	449 (0,91)	98,49%
Enfermedades de la piel y del tejido subcutáneo (L00-L99)	274 (0,56)	99,05%
Enfermedades del oído y de la apófisis mastoides (H60-H95)	252 (0,51)	99,56%
Códigos para propósitos especiales (U00-U85)	138 (0,28)	99,84%
Enfermedades del ojo y sus anexos (H00-H59)	51 (0,10)	99,94%
Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas (Q00-Q99)	22 (0,04)	99,98%
Ciertas afecciones originadas en el periodo perinatal (P00-P96)	6 (0,01)	100%
Total	49243 (100)	100%

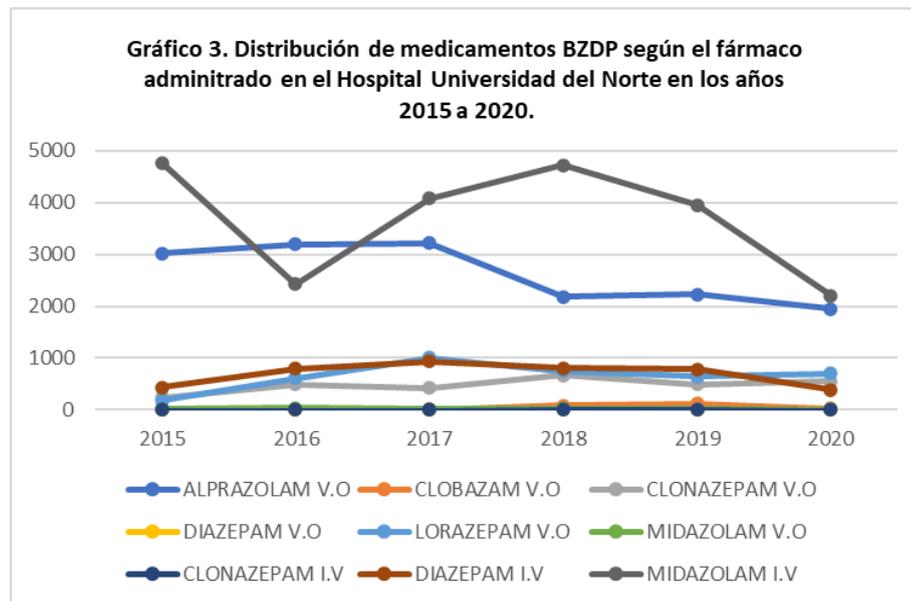
4.3 Caracterización de la distribución de medicamentos BZDP según características farmacológicas seleccionadas por año (fármaco administrado, potencia)

En la tabla 4, se presenta la distribución de medicamentos Benzodiazepinas según el fármaco administrado y su presentación ya que el Clonazepam, Diazepam y Midazolam tienen diferentes vías de administración. De acuerdo a la distribución, de todas las BZDP administradas, se puede observar que se administró Midazolam por vía oral en un 0,23% de los casos, equivalente a 111 prescripciones; mientras que, en su presentación intravenosa se administró en un 44,96% de los casos correspondiente a 22.140 prescripciones, siendo este el fármaco más utilizado en el periodo de tiempo estipulado del estudio; seguido del Alprazolam, el cual representa un 32,06% de las prescripciones.

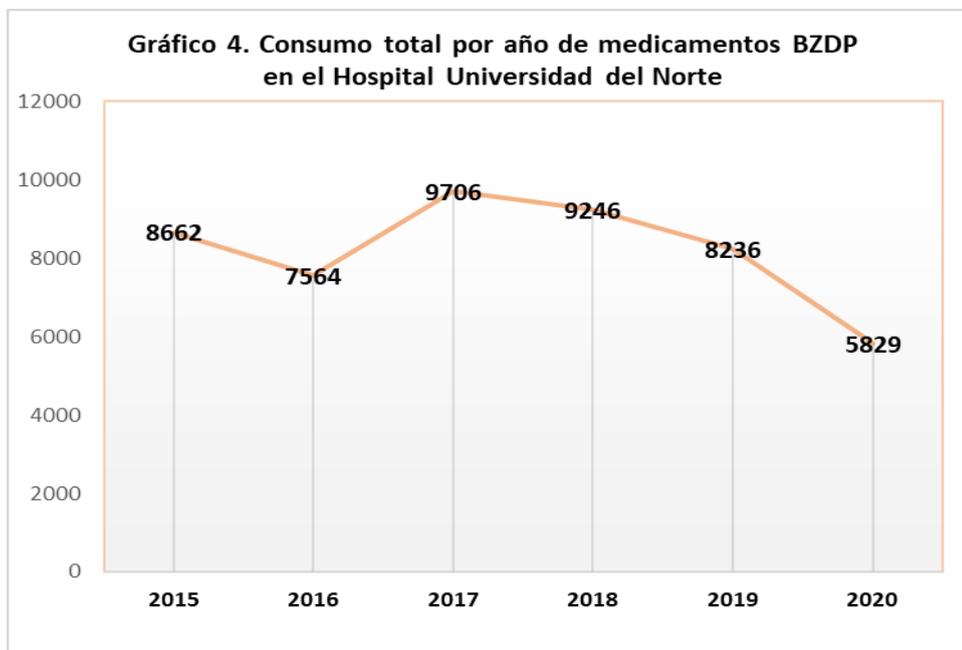
Tabla 4. Distribución de medicamentos BZDP según el fármaco administrado en el Hospital Universidad del Norte en los años 2015 a 2020

MEDICAMENTO	2015	2016	2017	2018	2019	2020	n*%	
MIDAZOLAM I.V	4763	2421	4079	4720	3952	2205	22140	44,99%
ALPRAZOLAM V.O	3019	3191	3218	2181	2230	1949	15788	32,06%
DIAZEPAM I.V	433	797	940	810	782	391	4153	8,43%
LORAZEPAM V.O	179	613	1001	750	645	701	3889	7,90%
CLONAZEPAM V.O	240	487	426	669	490	555	2867	5,82%
CLOBAZAM V.O	10	11	6	87	117	25	256	0,52%
MIDAZOLAM V.O	15	34	17	27	15	3	111	0,23%
DIAZEPAM V.O	3	10	19	0	1	0	33	0,07%
CLONAZEPAM I.V	0	0	0	2	4	0	6	0,01%
TOTAL POR AÑO	8662	7564	9706	9246	8236	5829	49243	100%

En el gráfico 3 se puede visualizar el consumo de cada BZDP anualmente en el Hospital Universidad del Norte.

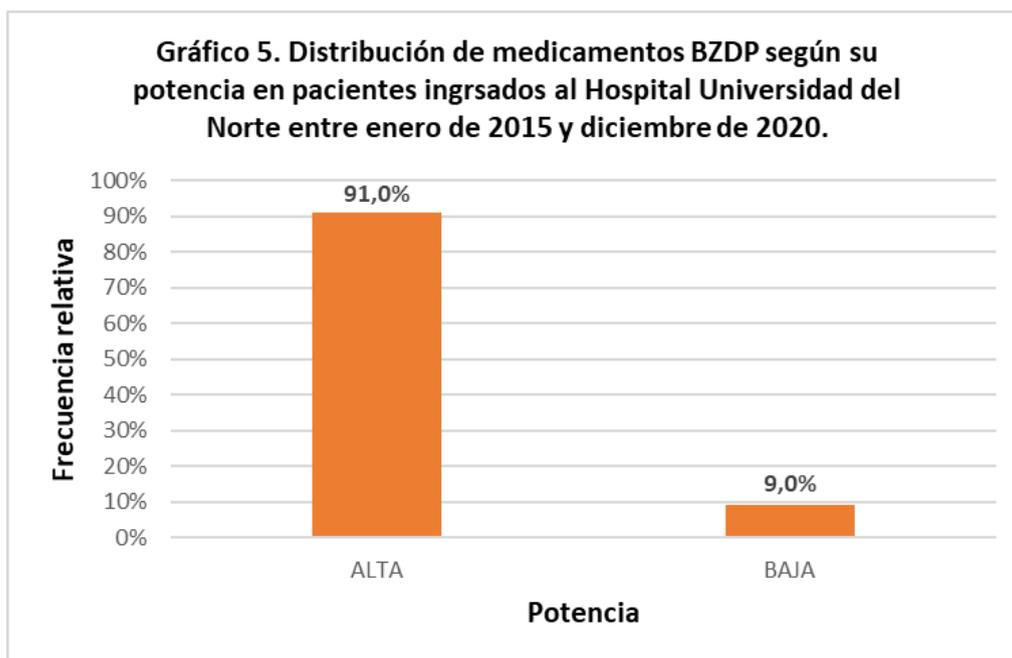


Según los resultados obtenidos en la gráfica 4 Durante el periodo estudiado se pudo identificar que en el año 2020 disminuyó considerablemente el consumo de BZDP respecto a los demás años del estudio, probablemente por el comportamiento de la pandemia de SARS-CoV-2.



4.4 Caracterización de la distribución de medicamentos BZDP según características farmacológicas seleccionadas (fármaco administrado, potencia)

Según los resultados presentados en el gráfico 4, aproximadamente el 91% de las BZDP administradas son de alta potencia, mientras que las BZDP de baja potencia representan el 9% de las prescripciones.



4.5 Caracterización de la distribución de cada medicamento BZDP prescrito con respecto a variables demográficas seleccionadas

La tabla 5 muestra la distribución entre el fármaco administrado y el sexo del paciente que recibió esta prescripción del medicamento. Según lo que se ha descrito previamente, el Midazolam intravenoso es el fármaco más frecuentemente aplicado, donde el 26,26% de las prescripciones se realizaron a pacientes de sexo femenino; mientras que el sexo masculino representaba un 18,71% del total. Seguido del Alprazolam oral, del cual se logra destacar que, a diferencia del anterior, el 19,44% de sus prescripciones se hicieron a pacientes del sexo femenino, a diferencia del 12,62 % que representaba el sexo masculino. Mientras que, el fármaco prescrito con menor frecuencia fue el Clobazam oral, con un 0,52% del total, equivalente a 66 prescripciones que se hicieron a pacientes del sexo masculino, y 190 a pacientes del sexo femenino.

Tabla 5. Distribución de cada medicamento BZDP administrado por sexo, en el Hospital Universidad del Norte entre enero de 2015 y diciembre de 2020			
Nombre del medicamento	Sexo n*(%)		
	Masculino	Femenino	Total
MIDAZOLAM IV	9211 (18,71)	12929 (26,26)	22140 (44,96)
ALPRAZOLAM ORAL	6213 (12,62)	9575 (19,44)	15788 (32,06)
DIAZEPAM IV	2197 (4,46)	1956 (3,97)	4153 (8,43)
LORAZEPAM ORAL	2054 (4,17)	1835 (3,73)	3889 (7,90)
CLONAZEPAM ORAL	1243 (2,52)	1624 (3,30)	2867 (5,82)
CLOBAZAM ORAL	66 (0,13)	190 (0,39)	256 (0,52)
MIDAZOLAM ORAL	74 (0,15)	37 (0,08)	111 (0,23)
DIAZEPAM ORAL	19 (0,04)	14 (0,03)	33 (0,07)
CLONAZEPAM IV	2 (0,004)	4 (0,01)	6 (0,01)
Numero total de prescripciones	21079 (42,80)	28164 (57,20)	49243 (100)

La tabla 6 muestra la distribución entre el tipo de fármaco administrado y el ciclo vital individual al que pertenece el paciente que recibió esta prescripción. Como se describió anteriormente, el fármaco con mayor frecuencia relativa es el midazolam en su presentación intravenosa, del total de prescripciones aplicadas de este medicamento aproximadamente el 23,5% de los pacientes del grupo etario vejez, y solo el 0,60% pertenecía a primera infancia y a infancia.

El siguiente fármaco con mayor número de prescripciones es el alprazolam en su presentación oral, el 16,9% de sus prescripciones fueron en personas pertenecientes al grupo etario de vejez, mientras que el 0.004% fue aplicado a personas en el grupo de primera infancia.

Por otro lado, el fármaco con menor frecuencia de prescripciones es el Clobazam oral, el 0,22% de sus prescripciones fueron en personas pertenecientes en grupo etario juventud, y solo el 0.002% pertenece a primera infancia.

Tabla 6. Distribución de cada medicamento BZDP administrado por ciclo vital individual, en el Hospital Universidad del Norte entre enero de 2015 y diciembre de 2020

Nombre del medicamento	Sexo n*(%)						
	Primera infancia	Infancia	Adolescencia	Juventud	Adultez	Vejez	Total
MIDAZOLAM IV	261 (0,53)	34 (0,07)	742 (1,51)	1452 (2,95)	8085 (16,4)	11566 (23,5)	22140 (45,0)
ALPRAZOLAM ORAL	2 (0)	0 (0)	150 (0,30)	968 (1,97)	6335 (12,9)	8333 (16,9)	15788 (32,1)
DIAZEPAM IV	640 (1,30)	170 (0,35)	214 (0,43)	500 (1,02)	1697 (3,45)	932 (1,89)	4153 (8,43)
LORAZEPAM ORAL	0 (0)	0 (0)	314 (0,64)	596 (1,21)	1892 (3,84)	1087 (2,21)	3889 (7,90)
CLONAZEPAM ORAL	153 (0,31)	24 (0,05)	130 (0,26)	284 (0,58)	1324 (2,69)	952 (1,93)	2867 (5,82)
CLOBAZAM ORAL	1 (0)	23 (0,05)	41 (0,08)	107 (0,22)	79 (0,16)	5 (0)	256 (0,52)
MIDAZOLAM ORAL	2 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	33 (0,07)	76 (0,15)	111 (0,23)
DIAZEPAM ORAL	0 (0)	1 (0)	3 (0)	16 (0,03)	2 (0)	11 (0,02)	33 (0,07)
CLONAZEPAM IV	4 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0)	0 (0)	0(0)	6 (0,01)
Número total de prescripciones	1063 (2,16)	252(0,51)	1594 (3,24)	3925 (7,97)	19447 (39,5)	22962 (46,6)	49243 (100)

4.6 Caracterización de la distribución de cada medicamento BZDP prescrito con respecto a enfermedad por la cual se indicaron.

En la tabla 7 se puede observar la distribución entre el diagnóstico del paciente y el fármaco benzodiazepina que le fue administrada. Se evidencia que el Midazolam IV fue el fármaco con el mayor número de prescripciones que representan el 44,96% del total de Benzodiazepina administradas, además en la mayoría de los grupos de diagnósticos este medicamento se mantuvo como el más prescrito, excepto en enfermedades del ojo y sus anexos y ciertas afecciones originadas en el periodo perinatal, entre los grupos de diagnósticos donde se prescribieron con menor frecuencia benzodiazepinas están: malformaciones congénitas con un 0,04% de prescripciones y ciertas afecciones originadas en el periodo perinatal con un 0,01%.

El Alprazolam fue el segundo fármaco más administrado con el 32,06% del total de dosis aplicadas, las personas con Trastornos mentales del comportamiento y del desarrollo neurológico fueron las que recibieron con mayor frecuencia este fármaco con 3.922 dosis. El Diazepam IV fue el tercer medicamento más frecuente con el 8,43% del total de prescripciones, los pacientes con Trastornos mentales del comportamiento y del desarrollo neurológico también fueron los que recibieron el

mayor número de dosis de este fármaco con un total de 1.843. por el contrario, los fármacos con menos frecuencia de administración fueron el Midazolam oral el cual represento un 0.23% de las prescripciones y de estas 41 fueron administradas en pacientes con enfermedades del sistema nervioso, El Diazepam oral representó un 0,07% del total de prescripciones, de estas 22 fueron aplicadas a los pacientes con enfermedades del aparato genitourinario y el fármaco que presento la menor frecuencia fue el Clonazepam IV con solo 6 prescripciones siendo 4 de ellas para pacientes con enfermedades del sistema nervioso y representa el 0,01% del total de prescripciones de Benzodiazepinas en el periodo de tiempo estipulado para este estudio. Las personas con Trastornos mentales del comportamiento y del desarrollo neurológico fueron a las que se les aplicó la mayor cantidad de Benzodiazepinas con un 19,67% del total.

Tabla 7. Distribución de cada medicamento BZP administrado por diagnostico en el Hospital Universidad del Norte entre Enero de 2015 y Diciembre del 2020

Diagnóstico	Nombre del medicamento n*(%)									Total
	Alprazolam Oral	Clobazam Oral	Clonazepam Oral	Diazepam Oral	Lorazepam Oral	Midazolam Oral	Clonazepam IV	Diazepam IV	Midazolam IV	
Ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias (A00-B99)	617 (1,25)	26 (0,05)	155 (0,31)	0 (0)	375 (0,76)	2 (0,00)	0 (0)	210 (0,43)	2166 (4,40)	3551 (7,21)
Neoplasias (C00-D49)	529 (1,07)	0 (0)	128 (0,26)	0 (0)	24 (0,05)	0 (0)	0 (0)	76 (0,15)	500 (1,02)	1257(2,55)
Enfermedades de la sangre y órganos hemaropoyéticos y ciertos trastornos que afectan al mecanismo inmunológico (D50-D89)	132 (0,27)	3 (0,01)	24 (0,05)	0 (0)	75 (0,15)	0 (0)	0 (0)	28 (0,06)	313 (0,64)	575 (1,17)
Enfermedades endocrinas,nutricionales y metabólicas (E00-E89)	1665 (3,38)	13 (0,03)	86 (0,17)	0 (0)	105 (0,21)	6 (0,01)	0 (0)	39 (0,08)	289 (0,59)	2203 (4,47)
Trastornos mentales, del comportamiento y del desarrollo neurológico (F01-F99)	3922 (7,96)	35 (0,07)	671 (1,36)	0 (0)	1408 (2,86)	26(0,05)	0 (0)	1843 (3,74)	1981(4,02)	9686 (19,67)
Enfermedades del sistema nervioso (G00-G99)	3481(7,07)	73 (0,15)	417 (0,85)	6 (0,06)	1283 (2,61)	41 (0,08)	4 (0,01)	698 (1,42)	1677(3,41)	7380 (16,00)
Enfermedades del ojo y sus anexos (H00-H59)	14 (0,03)	0 (0)	9 (0,02)	0 (0)	7 (0,01)	0 (0)	0 (0)	15 (0,03)	6 (0,01)	51 (0,10)

Enfermedades del oído y de la apófisis mastoides (H60-H95)	153 (0,31)	0 (0)	17 (0,03)	0 (0)	4 (0,01)	0 (0)	0 (0)	44 (0,09)	34 (0,07)	252(0,51)
Enfermedades del aparato circulatorio (I00-I99)	1589(3,23)	7 (0,07)	194 (0,39)	0 (0)	55 (0,11)	17(0,01)	2 (0,00)	180 (0,37)	5416 (11,00)	7450(15,13)
Enfermedades del aparato respiratorio (J00-J99)	845 (1,72)	0 (0)	85 (0,17)	0 (0)	33 (0,07)	6 (0,01)	0 (0)	98 (0,20)	4294 (8,72)	5361(10,89)
Enfermedades del aparato digestivo (K00-K95)	787 (1,60)	10 (0,02)	92 (0,19)	0 (0)	18 (0,04)	0 (0)	0 (0)	102 (0,21)	1133(2,30)	2142(4,35)
Enfermedades de la piel y del tejido subcutáneo (L00-L99)	176 (0,36)	0 (0)	23 (0,05)	0 (0)	12 (0,02)	0 (0)	0 (0)	12 (0,02)	51 (0,10)	274(0,56)
Enfermedades del aparato Musculoesquelético y del tejido conectivo (M00-M99)	219 (0,44)	0 (0)	163 (0,33)	1 (0,00)	79 (0,16)	0 (0)	0 (0)	236 (0,48)	265(0,54)	963(1,96)
Enfermedades del aparato genitourinario (N00-N99)	158 (0,32)	3 (0,01)	75 (0,15)	22 (0,04)	58 (0,12)	23(0,05)	0 (0)	198 (0,40)	463(0,94)	1000(2,03)
Embarazo, parto y puerperio (O00-O9A)	291 (0,59)	0 (0)	24 (0,05)	0 (0)	34 (0,07)	0 (0)	0 (0)	30 (0,06)	70 (0,14)	449(0,91)
Ciertas afecciones originadas en el periodo perinatal (P00-P96)	0 (0)	0 (0)	3 (0,01)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (0,01)	6(0,01)
Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas (Q00-Q99)	5 (0,01)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (0,01)	0 (0)	0 (0)	3 (0,01)	10 (0,02)	22(0,04)
Síntomas, signos y resultados anormales de pruebas complementarias, no clasificados bajo otros conceptos (R00-R99)	372 (0,76)	84 (0,17)	345 (0,70)	0 (0)	55 (0,11)	0 (0)	0 (0)	134 (0,27)	1896(3,85)	2886(5,86)
Lesiones traumáticas, envenenamientos y otras consecuencias de causas externas (S00-T88)	467 (0,95)	1 (0,00)	276 (0,56)	3 (0,01)	69 (0,14)	0 (0)	0 (0)	168 (0,34)	844 (1,71)	1828(3,71)
Causas externas de morbilidad (V00-Y99)	97 (0,20)	1 (0,00)	32 (0,06)	0 (0)	90 (0,18)	0 (0)	0 (0)	26 (0,05)	540 (1,10)	786(1,60)
Factores que influyen en el estado de salud y contacto con los servicios sanitarios (Z00-Z99)	242 (0,49)	0 (0)	44 (0,09)	1 (0,00)	66 (0,13)	0 (0)	0 (0)	13 (0,03)	117 (0,24)	483(0,98)
Códigos para propósitos especiales (U00-U85)	27 (0,05)	0 (0)	4 (0,01)	0 (0)	35 (0,07)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	72 (0,15)	138(0,28)
Total	15788 (32,06)	256 (0,52)	2867 (5,82)	33 (0,07)	3889 (7,90)	111 (0,23)	6 (0,01)	4153 (8,43)	22140 (44,96)	49243 (100)

CAPITULO V. DISCUSION

El presente estudio fue realizado con el objetivo caracterizar el patrón de uso de BZDP a nivel intrahospitalario en el Hospital Universidad del Norte, durante un período de 6 años, comprendido entre enero de 2015 y diciembre de 2020.

Para ello se tuvo en cuenta la distribución de las BZDP según el sexo, edad y características farmacológicas, así como también la enfermedad por la cual fueron administrados. Esto se realizó para generar una visión que ayude a comprender cuál fue la distribución y el manejo de estos fármacos de manera intrahospitalaria, se puede considerar que este estudio es una base importante para futuras investigaciones que faciliten la evaluación de otras variables, De igual manera, se espera publicarlo en una revista científica y de esta manera difundir la información, con el fin de garantizar un correcto manejo de las Benzodiazepinas a nivel nacional, teniendo en cuenta que una de las características que más llama la atención de este grupo de medicamentos es su capacidad de generar adicción o dependencia.

En cuanto a los resultados obtenidos, acerca de la distribución según las características sociodemográficas, se encontró que el ciclo vital en el que se realizó la mayor cantidad de prescripciones de BZDP, en general, fue la vejez, al comparar estos resultados con varios estudios se han revelado que a mayor edad aumentan las enfermedades crónicas y el consumo de fármacos. Los cambios fisiológicos y metabólicos que se producen en los mayores junto a la polimedicación pueden aumentar los problemas relacionados con los medicamentos y los resultados negativos de la medicación.

Los pacientes de edad avanzada son más sensibles al efecto depresor de las BZDP por razones farmacodinámicas, pero también por razones farmacocinéticas.

Por eso es recomendable que la utilización de estos tipos de medicamentos sea muy restringida y se recomiendan que sean consumidos en lapsos cortos de tiempo, dada la sensibilidad a la acción de las BZDP, deben evitarse las de acción prolongada por mayor riesgo de efectos adversos debido a acumulación y efecto residuales. (Velert Vila, J., Velert Vila, M. del M., Salar Ibáñez, L., Avellana Zaragoza, J. A., & Moreno Royo, L. 2012).

Uno de los factores de riesgos más alto por consumo de las BZDP es que se duplica el riesgo de caídas en pacientes mayores de 65 años. Esto puede vincularse al efecto relajante muscular de las BZDP, al deterioro en la coordinación motora y al retraso en el tiempo de reacción a los estímulos. Este efecto adverso se relaciona con el uso de

BZDP de duración prolongada, a dosis elevadas, es más frecuente con las que se metabolizan por el citocromo P450 y con el uso concomitante de otros depresores del Sistema Nervioso Central. (Danza, Á., Cristiani, F., & Tamosiunas, G. 2009)

Cabe resaltar que el uso de BZDP en la infancia y adolescencia es muy limitado debido a los escasos estudios y ensayos clínicos que evidencie una eficacia y esto explica el bajo porcentaje de prescripciones de BZDP en estos grupos etarios del estudio. Dentro de las indicaciones para el uso de estos medicamentos en infancia y adolescencia se encuentran: trastornos de ansiedad, fobias, alteraciones del sueño, alteraciones del carácter. Una de las contraindicaciones más frecuentes dentro de este grupo farmacológico es la edad, el lorazepam sólo se debe utilizar si se considera estrictamente necesario, y siempre a partir de los 6 años y el diazepam en niños mayores de 6 meses. (Mollejo Aparicio, E. 2015).

Con respecto a la distribución de acuerdo al sexo, reveló que estos medicamentos se administraron más en mujeres que en hombres. Todo esto concuerda con lo establecido por la OMS donde se evidenció en estudios realizados en diversos países que las mujeres son las que más recurren al consumo de BZDP ya que se ha demostrado que los niveles de progesterona potencian el efecto de las BZDP y favorecen su uso y abuso entre ellas (Itzel Rosas-Gutiérrez, 2013).

Por otro lado, los resultados obtenidos también muestran que el medicamento BZDP administrado más frecuentemente a nivel intrahospitalario fue el Midazolam por vía intravenosa en mayor proporción en pacientes con enfermedades del aparato circulatorio sobre todo para manejar la ansiedad en crisis hipertensiva con dosis que van de 0,025 a 2,5 mg dependiendo el grupo etario del paciente. (Minsalud, 2023)

Por ello, tras una extensa revisión de la literatura, queda claro que el uso de BZDP para el tratamiento de crisis hipertensivas sólo debe considerarse en casos de elevación de la presión arterial provocada por ansiedad, por consecuencia del consumo de drogas simpaticomiméticas, o en los casos en que la elevación de la presión arterial no se asocie a daño de órgano blanco (Schivavone, M. J., Richly, P., Pronotti, V., Pérez, M., Aquieri, A., Avaca, H., & Tartaglione, J. E. 2022)

En cuanto a los demás BZDP el Alprazolam oral, clonazepam oral, Lorazepam oral y el Diazepam IV fueron más prescritos a pacientes con trastornos mentales, del comportamiento y del desarrollo neurológico, en cuanto al Midazolam oral y el Clonazepam fueron prescrito a pacientes con enfermedades del sistema nervioso, el Midazolam IV fue prescrito más a pacientes con enfermedades del sistema circulatorio, mientras que el Diazepam Oral se prescribió más en pacientes con

enfermedades del sistema genitourinario y por ultimo tenemos que el Clobazam oral que fue prescrito a pacientes con síntomas, signos y resultados anormales de pruebas complementarias, no clasificados bajo otros conceptos.

La distribución según las características farmacológicas seleccionadas, señala que la mayoría de los medicamentos BZDP administrados son de alta potencia entre estos están Midazolam, Alprazolam, Lorazepam y Clonazepam.

De acuerdo con la literatura el midazolam es una BZDP de vida media corta pero de alta potencia, el alprazolam y el Lorazepam son BZDP de alta potencia pero a diferencia del midazolam, estas cuentan con una vida media intermedia, el diazepam y el Clobazam son BZDP que tienen una vida media prolongada pero con una potencia baja, entonces podemos decir que las BZDP entre más larga sea su vida media más baja es su potencia a diferencia de algunas BZDP como el clonazepam que tiene una vida media larga y una potencia alta. (Danza, Á., Cristiani, F., & Tamosiunas, G. 2009) Analizando el perfil de consumo de las BZDP a nivel intrahospitalario se observa que se utilizan con mayor frecuencia las BZDP de alta potencia debido a que su vida media de eliminación es de menor duración lo que disminuye el riesgo de síntomas residuales y de acumulación a largo plazo del fármaco y así evitar que los pacientes desarrollen dependencia a estos. (Speranza, N., Domínguez, V., Pagano, E., Artagaveytia, P., Olmos, I., Toledo, M., & Tamosiunas, G. 2015).

De acuerdo con la caracterización según el diagnóstico, a los pacientes a quienes se les prescribieron BZDP más comúnmente, fueron aquellos con Trastornos mentales del comportamiento y del desarrollo neurológico, con un 19,67% de prescripciones, la mayoría de estas se dieron por trastornos de ansiedad y el medicamento más utilizado para tratar esta patología fue el Alprazolam Oral.

La guía de NICE canadienses de práctica clínica para el manejo de la ansiedad recomienda como tratamiento farmacológico de primera línea los antidepresivos y de segunda línea las BZDP como alprazolam, lorazepam y diazepam ya que han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la ansiedad generalizada, debido a que promueven la relajación física y mental, reduciendo la actividad nerviosa en el cerebro y produciendo un alivio rápido inicial de los síntomas de ansiedad, pero advierte que su utilización debe ser a corto plazo. (National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). 2021)

Por otra parte, la guía de práctica clínica para el manejo de trastornos de ansiedad en atención primaria de la agencia Lain Entralgo de Madrid hace hincapié respecto a los efectos secundarios que tiene la utilización de BZDP en el tratamiento a largo plazo

de los trastornos de ansiedad ya que estas tienden provocar dependencia, tolerancia, sedación, y efectos en su retirada como la ansiedad de rebote. (De, G., Clínica, P., El, E. N., & Consumo. 2018)

5.1 Fortalezas y limitaciones

Entre las fortalezas de este estudio, encontramos la generación de datos confiables sobre la caracterización del uso intrahospitalario de las BZDP en un hospital del Atlántico, aunque los datos disponibles, son limitados y no son públicos. Por otra parte, es importante resaltar que es un campo de investigación poco explorado, teniendo en cuenta que en Colombia se han realizado pocos estudios sobre el uso intrahospitalario de BZDP y hay pocas evidencias para llegar a conclusiones sobre su impacto en la sociedad a corto y a largo plazo.

Entre las limitaciones se puede puntualizar que, la base de datos suministrada por el Hospital Universidad del Norte, corresponde a una información sistematizada por humanos, y que los filtros empleados se realizaron de manera manual, por lo cual está sujeto a errores; no obstante, podemos considerar que esto no afecta los resultados. Por otro lado, la muestra de la población corresponde solo a un hospital del Atlántico, por lo que los resultados pueden no ser representativos para extrapolar las conclusiones a otras instituciones además no fue posible calcular el consumo de BZDP en dosis diaria definida (DDD) ya que no se tuvo acceso a los datos de consumo por lo que no se incluyó este objetivo en la propuesta corregida.

Teniendo en cuenta que entre los meses de marzo y mayo del año 2020 contemplados en este estudio, la pandemia por SARS-CoV-2 llegó a su primer pico epidemiológico en Colombia; este estudio no pretendía explicar cómo este evento afecto o no la dinámica de prescripciones intrahospitalarias de las BZDP durante este periodo de tiempo, por lo que no está claro si hubo o no una afectación. Sin embargo, al comparar con el resto de los resultados obtenidos en años anteriores el consumo, si disminuyo significativamente, pero esto no afecta la validez de los resultados finales.

5.2 CONCLUSION

Se logró caracterizar el patrón de uso intrahospitalario de las BZDP en el Hospital Universidad del Norte en un período de 6 años, entre enero de 2015 y diciembre de 2020; destacando que las BZDP se prescribieron mayoritariamente en pacientes de sexo femenino y del ciclo vital vejez la administración de estos medicamentos en general fue muy baja en ciclos vitales correspondientes a primera infancia, infancia y adolescencia, como usualmente se recomienda. Además, el diagnóstico por el cual se prescribieron mayor cantidad de BZDP fue por trastornos de ansiedad, la mayoría de las BZDP utilizadas intrahospitalariamente fueron de alta potencia (Midazolam, Alprazolam, lorazepam y clonazepam) y el medicamento más prescrito fue el midazolam para tratar la ansiedad en casos de crisis hipertensiva, por otro lado se logró identificar que el consumo de benzodiazepinas en el año 2020 disminuyó considerablemente respecto a los demás años del estudio esto pudo ser debido al primer pico de la pandemia por SARS-CoV-2.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alvaro, V. N. (2017). Benzodiazepinas-Farmacología.

Benzodiazepinas-Farmacología. Ana López Cabrera, J. C. (14 de 05 de 2017). ABUSO CRECIENTE DE LAS BENZODIAZEPINAS. *bibliopsiquis*, VOLUMEN XVIII. Obtenido de bibliopsiquis: <https://psiquiatria.com/bibliopsiquis/volumen.php?wurl=abuso-creciente-de-las-benzodiazepinas>

Barajas-Calderón, H. I., Razo-López, J. R., Rodríguez-Rico, R. A., & y Pineda Sánchez, J. P. (2018). *DEPENDENCIA Y ADICCIÓN A LAS BENZODIAZEPINAS*. Mexico.

Borrero Corte, C. (2016). *Factores implicados en el desarrollo de*. 2016.

Claudia Fegadolli, N. M. (2019). Use and abuse of benzodiazepines in primary healthcare: professional practices in Brazil and Cuba. *scielosp*.

Cuellar Chavez, B. Y. (2018). Caracterización del uso de benzodiazepinas en consulta externa del Seguro Social Universitario, de enero a diciembre del 2016. *repositorio.umsa*.

Danza, Á., Cristiani, F., & Tamosiunas, G. (2009). Riesgos asociados al uso de Benzodiazepinas: Benzodiazepine-related risks. *Archivos de medicina interna* (Montevideo, Uruguay), 31(4), 103–108.

De, G., Clínica, P., El, E. N., & Consumo, (2018). Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastornos de Ansiedad en Atención Primaria. *Guiasalud.es*.

Domínguez, V. C. (2016). Uso racional de benzodiazepinas: hacia una mejor prescripción. *Revista Uruguaya de Medicina Interna*, 14-24.

FDA. (23 de 09 de 2020). *fda.gov*. Obtenido de *fda.gov*: <https://www.fda.gov/media/142368/download>

Galiana Roch, J. (2015). *eLibro.net*. Obtenido de *eLibro.net*: <https://elibro-net.uniatlantico.basesdedatosezproxy.com/es/lc/uatlantico/titulos/56159>

Garlich Horner, F. (2019). *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, 11e. US: McGRAbb-Hill Education.

- Gilman, G. (1982). *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 6^o edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.
- Gómez-Restrepo, C., Castro-Díaz, S., Castillo, C. E., Gil, F., Villegas, C. A., Fagua, J., & Araneda, J. C. (2011). Prevalencia del consumo de sustancias psicoactivas en pacientes no psiquiátricos que consultan un servicio de urgencias en Bogotá. *Scielo*.
- Guerrero, R. d., Bradford, A. M., & Bradford, A. M. (13 de 03 de 2021). *Ministerio de salud*. Obtenido de Minsalud: http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_500/GPC_ada/GPC_ada_profesionales.aspx
- Heather Ashton, C. (Agosto de 2002). *benzo.org.uk*. Obtenido de benzo.org.uk: <https://www.benzo.org.uk/espman/index.htm>
- Itzel Rosas-Gutiérrez, K. S.-A. (2013). Mecanismo celular y molecular de la adicción a benzodiazepinas. 325-329.
- Javier, I. B.-E.-C. (2020). Benzodiazepine abuse, misuse, dependence, and withdrawal among schizophrenic patients: A review of the literature. *Psychiatry research. sciencedirect*.
- Jurek Guirola Fuentes, L. P. (2019). Intoxicaciones agudas por medicamentos consumidos con fines de abuso. *Revista Cubana de Medicina Militar. scielo*.
- Katzung, B., Kruidering-Hall, M., & Trevor, A. (2019). *Katzung & Trevor's Pharmacology: Examination & Board Review, 12e*. US: McGraw-Hill.
- Kroll, D. S. (2016). Benzodiazepines are prescribed more frequently to patients already at risk for benzodiazepine-related adverse events in primary care. *Journal of general internal medicine, 31(9)*, 1027-1034.
- López Vantour, A. A. (2010). Uso y abuso de las benzodiazepinas. *Medisan, 14(4)*, 0-0.
- MIN. PROTECCION SOCIAL . (28 de junio de 2005). *invima*. Obtenido de invima: <https://www.invima.gov.co/documents/20143/453029/Decreto-2200de-2005.pdf/272bc063-41bd-7094-fc8f-39e5e8512d95?t=1541014861533#:~:text=28%20JUN%202005->

,Por%20el%20cual%20se%20reglamenta%20el,y%20se%20dictan%20o
tras%20disposiciones.&text=ART%C3%8DCULO%201.,

MIN.SALUD, (12 de enero 2023). Obtenido de ministerio de salud:
<https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/biblioteca-de-archivos-left/documentos-ministerio-de-salud/regulacion-de-la-salud/junta-de-vigilanciadedrogas/jvdprotocolos/1196midazolam/file#:~:text=Dosis%20total%3A%203%2C5%20a%207%2C5%20mg.&text=Intravenosa%20De%206%20a%20C3%B1os%20a,menor%20de%207%2C5%20mg>.

Mollejo Aparicio, E. (2015). Psicofármacos en niños y adolescentes: revisión y situación actual. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*, 95, 141–150.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)(2021)| Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: management | Guidance | NICE. (s/f).

OMS. (21 de 03 de 2021). OMS. Obtenido de OMS:
https://www.who.int/topics/mental_health/es/#:~:text=La%20salud%20mental%20abarca%20una,ausencia%20de%20afecciones%20o%20enfermedades%C2%BB.

PILAR, P. U., & NOEMI, Y. T. (Agosto de 2018). FACTORES QUE INFLUYEN EN EL CONSUMO DE MEDICAMENTOS ANSIOLÍTICOS (BENZODIAZEPINAS) EN PACIENTES DE FARMACIAS DEL DISTRITO EL TAMBO-2018. *FACTORES QUE INFLUYEN EN EL CONSUMO DE MEDICAMENTOS ANSIOLÍTICOS (BENZODIAZEPINAS) EN PACIENTES DE FARMACIAS DEL DISTRITO EL TAMBO-2018*.

HUANCAYO, Perú.

Restrepo, C. G., & Peñaranda, A. P. (13 de 03 de 2021). *Ministerio de salud*. Obtenido de Minsalud:
http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_500/GPC_td/GPC_td_profesionales.aspx

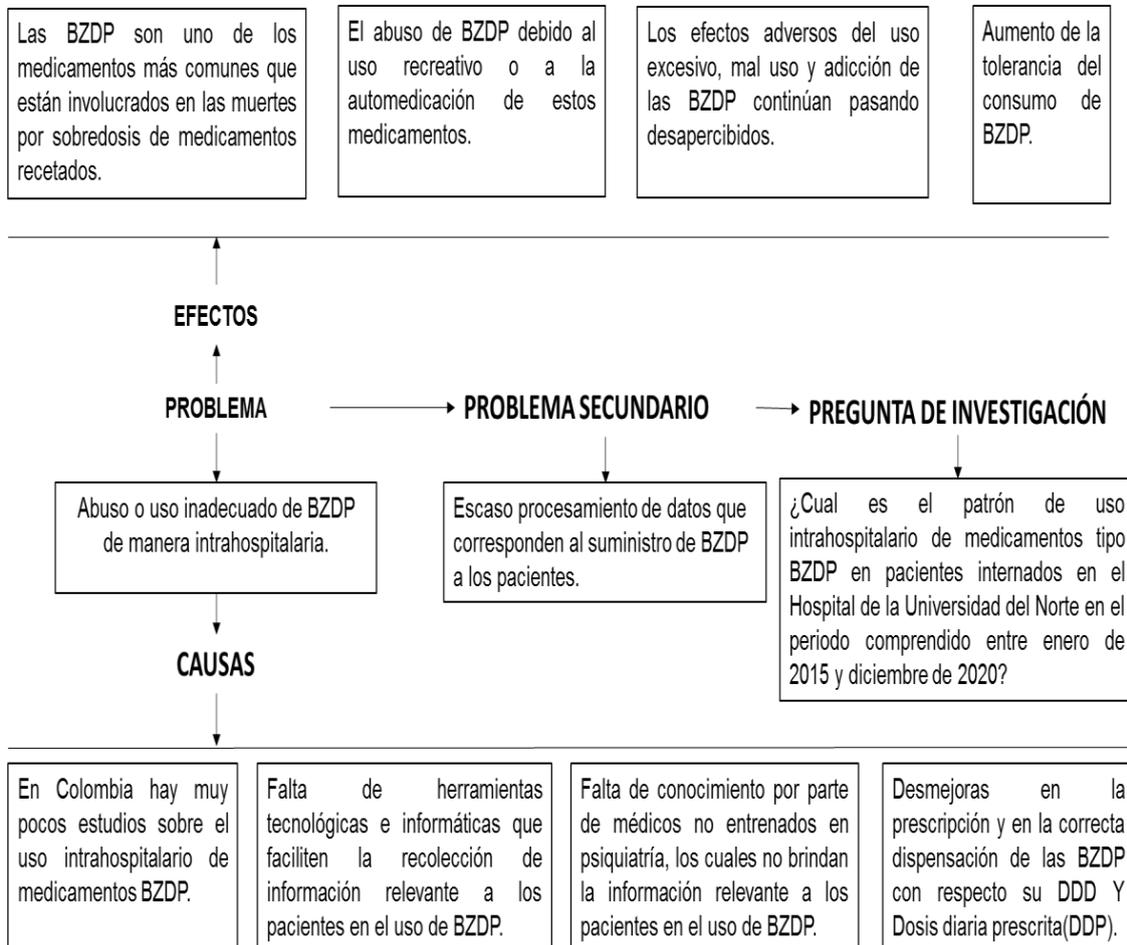
Restrepo, C. G., & Peñaranda, A. P. (13 de 03 de 2021). *Ministero de salud*. Obtenido de Minsalud:

http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_563/GPC_esquizofrenia/GPC_esquizofrenia_profesionales.aspx

- Sáenz Campos, D. (s.f.). Las benzodiazepinas: consideraciones farmacocinéticas y clínicas. En D. Sáenz Campos, *Las benzodiazepinas: consideraciones farmacocinéticas y clínicas*. (págs. 39-44). Rev. costarric. cienc. méd.
- Schiavone, M. J., Richly, P., Pronotti, V., Pérez, M., Aquieri, A., Avaca, H., & Tartaglione, J. E. (2022). Uso de benzodiazepinas en el manejo de la Hipertensión Arterial. *Revista Argentina de Cardiología*, 90(5), 375–379.
- Social, M. d. (18 de 05 de 2021). *Ministerio de Salud y Protección Social*. Obtenido de Ministerio de Salud y Protección Social: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/RESOLUCION-8430-DE-1993.PDF>
- Speranza, N., Domínguez, V., Pagano, E., Artagaveytia, P., Olmos, I., Toledo, M., & Tamosiunas, G. (2015). Consumo de benzodiazepinas en la población uruguaya: un posible problema de salud pública. *La Revista medica del Uruguay*, 31(2), 112–119.
- Velert Vila, J., Velert Vila, M. del M., Salar Ibáñez, L., Avellana Zaragoza, J. A., & Moreno Royo, L. (2012). Adecuación de la utilización de benzodiazepinas en ancianos desde la oficina de farmacia. Un estudio de colaboración médico-farmacéutico. *Atencion primaria*, 44(7), 402–410.
- Zieher, L. M. (2003). *Psiconeurofarmacología Clínica y sus bases neurocientíficas*. Tercera edición. . Buenos ares: Gráfica Siltor.

ANEXOS

ANEXO 1: ÁRBOL DEL PROBLEMA



Fuente: Elaboración propia

ANEXO 2: TABLA DE VARIABLES

Variables	Definición	Naturaleza	Operativización	Indicador
Sexo	Condición orgánica del participante.	Cualitativa	Femenino Masculino	Género
Edad	Número de años cumplidos a la fecha de administración de una BZDP.	Cuantitativa	Edad en años cumplidos	Distribución por edad, mediana, rango, y rangos cuartiles.
Régimen de afiliación al SGSSS	Tipo de relación con el sistema de salud que asegura la atención en salud.	Cualitativa	Subsidiado, contributivo, sin régimen, vinculado.	Distribución proporcional por régimen de afiliación.
Diagnósticos	Enfermedades que padecen los pacientes	Cualitativa	Los registrados en las bases de datos, se utiliza la CIE 10, con sus correspondientes códigos.	Distribución proporcional según grupos por enfermedades individuales.

Medicamentos prescritos y administrados	Son aquellos recomendados por el médico para tratar al paciente.	Cualitativa	Nombre genérico del fármaco administrado, registros de las copias de prescripciones, utilización de clasificación ATC definidos por la OMS, encontrados en la página de internet: www.whooc.no/atcddd	Distribución proporcional según grupos farmacológicos por medicamentos individuales.
Potencia relativa del fármaco administrado	Comparación de las BZPD, respecto al tiempo de vida media	Cualitativa	Acción prolongada, larga, intermedia y corta	Según la patología en la que fue prescrito las BZDP
Dosis	Cantidad de medicamento para ser administrado	Cuantitativa	Registros de las prescripciones, obtenidos de las bases de datos suministradas.	Utilizada para calcular la DDP

Indicación	Diagnóstico, síntoma, enfermedad que padecen los pacientes y la razón por la que se prescribe el medicamento	Cualitativa	Los registrados en las bases de datos, se utiliza la CIE 10, con sus correspondientes códigos	Distribución proporcional según grupos por enfermedades individuales.
-------------------	--	-------------	---	---

ANEXO 3: Tabla de referencia con las propiedades farmacológicas de las BZDP

Fármaco	Vida Media	Potencia	Inicio de Acción (v/o)	Principales Usos Clínicos
Midazolam	C	A	I	Hipnótico Preanestésico
Alprazolam	I	A	I	Ansiolítico
Lorazepam	I	A	I	Ansiolítico Anticonvulsivante
Clobazam	P	B	I	Ansiolítico
Bromazepam	I	I	R	Ansiolítico
Oxazepam	I	B	L	Ansiolítico
Clonazepam	P	A	I	Ansiolítico Anticonvulsivante
Diazepam	P	B	R	Ansiolítico Anticonvulsivante
Flunitrazepam	P	A	R	Hipnótico

Referencias: Vida media: C: Corta; I: Intermedia; P: Prolongada. Potencia: A: Alta; I: Intermedia; B: Baja. Inicio de Acción: R: Rápido, 0,5-1 hora; I: Intermedio, 1-3 horas; L: Lento: mayor a 3 horas.