

Modalidades de utilización de benzodiazepinas ansiolíticas en los afiliados a un Departamento de Asistencia Médico Social Universitaria de Argentina

O. Sacchi, L. Kaiser, E. Riestra, M.P. Zapata, E.L. Rodríguez Echandía

Pren. Méd. Argent.
Abril 2015
Vol. 101 - N° 2
89-95

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Las benzodiazepinas (BZDs) son fármacos ampliamente utilizados a nivel global como ansiolíticos de acción rápida, tanto en trastornos de ansiedad primaria (fobias, crisis de pánico, ansiedad generalizada) como secundaria (factores ambientales, estrés, acontecimientos vitales, enfermedades orgánicas ansiógenas y otras), también como sedante-hipnóticos y para otras aplicaciones. Sus beneficios en estos cuadros son indudables pero su riesgo es también alto. Todas pueden producir tolerancia y dependencia física cuando se las utiliza a mediano y largo plazo, por lo que su prescripción debe estar acotada a unas pocas semanas, evitando la prescripción crónica, y utilizando la menor dosis posible (1).

Es conocido que existe un abuso creciente en la utilización de BZD ansiolíticas en buena parte del mundo (2). En un trabajo anterior (3) hemos analizado la evolución de la dispensación de BZDs en la farmacia del Departamento de Asistencia Médico Social Universitaria de UNCuyo (DAMSU) durante 5 años consecutivos (1999 a 2003), utilizando una muestra aleatorizada del 10% de los medicamentos dispensados en los meses de abril, junio, setiembre y diciembre. Comprobamos así una utilización creciente de dos BZDs de alta potencia ansiolítica (alprazolam y clonazepam), y un probable uso crónico de alprazolam, en una fracción considerable de afiliados (7,4% del total de afiliados). Las posibles modalidades de la utilización de BZDs por cada usuario no pudieron ser cuantificadas en ese trabajo porque, para ello,

la metodología utilizada no era la adecuada.

Los objetivos del presente estudio fueron: determinar las características demográficas de los usuarios, la epidemiología de todas las BZD ansiolíticas dispensadas en DAMSU durante 2007 y 2012 y, principalmente, determinar las modalidades de su utilización. Para ello, procesamos la totalidad de las recetas dispensadas a la totalidad de la afiliación usuaria, durante los 12 meses de esos años. Consideramos que la afiliación de DAMSU es suficientemente grande como para permitir extrapolar los resultados obtenidos a otras instituciones equivalentes de la región.

MÉTODOS

Este es un estudio analítico retrospectivo usando las recetas dispensadas a cada usuario durante 1 año como medidas de utilización. En DAMSU, cada receta dispensada corresponde a una prescripción. Los datos de la dispensación de BZDs fueron recolectados según la metodología del "Drug Utilization Research Group" (DURG) coordinado por la Oficina Regional Europea de la OMS (4) y se utilizó un programa EPI INFO para elaborar la base de datos y para su procesamiento. La base de datos contenía información sobre: N° de factura, denominación común internacional de las BZDs (genérica), denominación comercial, clasificación y código ATC (4), presentación, n° de unidades, miligramos, DDD patrón (Dosis Diaria Definida), código del afiliado, sexo, edad, código del prescriptor y fecha de

Unidad de Farmacología para el Uso Racional del Medicamento (UFURM). Área de Farmacología, Departamento de Patología e IMBECU-CONICET-FCM. UNCuyo, Mendoza, Argentina. Proyecto Bial Res. N°4540/2013-R, UNCuyo. Email. erech@fcm.uncu.edu.ar

la dispensación. Se calcularon las cantidades anuales (mg/año), las Dosis Anuales Definidas (DAD=DDDx365) o las Dosis Anuales Prescriptas usualmente (DAP, por no contar con la DDD correspondiente como ansiolítico) de las BZDs incluidas en NO5B y NO3A del ATC y dispensadas a cada usuario en los años correspondientes. Las BZDs hipnóticas (NO5CD) fueron excluidas por no ser utilizadas en clínica como ansiolíticas. Los usuarios de una sola receta anual dispensada en los meses de noviembre y diciembre fueron excluidos.

Estadística: Se utilizó la aproximación binomial para eventos con igual probabilidad, dicotómicos y mutuamente excluyentes (Prueba no paramétrica de los Signos) (5) o Prueba de "t" para muestras independientes. Las $p < 0.05$ fueron consideradas significativas.

RESULTADOS

Características demográficas de la muestra

La afiliación total del DAMSU en 2007 fue de 24.684 afiliados y se elevó en 2012 a 26.097 (5,5% de incremento). Los usuarios de BZDs en 2007 fueron 3801 (15,4% de la afiliación total de DAMSU) y de 4549 en 2012 (17,4% de la afiliación), lo que revela un crecimiento de 2%. El total de recetas de BZDs despachadas fue de 13305 en 2007 y 15389 en 2012, con una media de aproximadamente 3,5 recetas/usuario/año en ambos periodos.

La Fig. 1 muestra la distribución etárea de los usuarios de BZDs en 2012 de los cuales el 87,0% correspondió a edades de 40 a 80 años, con una prevalencia máxima en las décadas de los 60 y 70 años. El 63,8% de los usuarios fue de sexo femenino y 36,0% masculino. Estas diferencias fueron significativas ($p < 0,01$). La muestra correspondiente a 2007 mostró una distribución etárea aproximadamen-

te equivalente a la del 2012.

Características epidemiológicas de la utilización de BZDs en 2007 y 2012

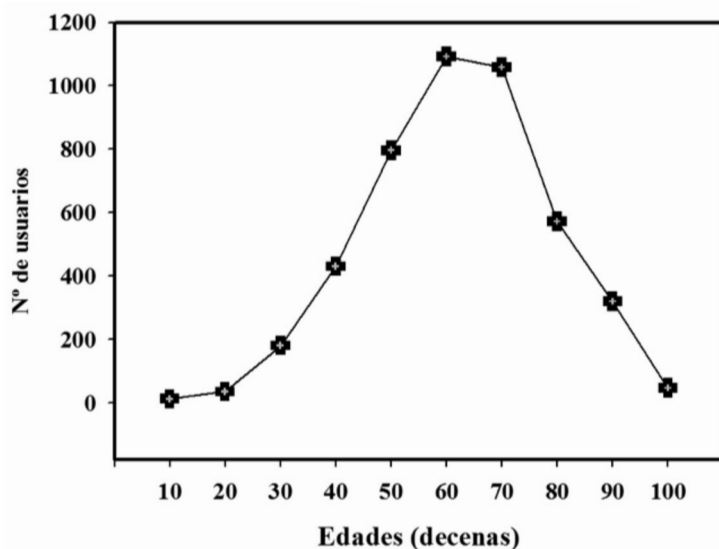
La Tabla 1 muestra el ranking de utilización de las BZD dispensadas en 2007 y, 5 años después, en 2012. Fueron excluidas de la Tabla clobazam y oxazepam porque su utilización fue mínima en ambos años (0,4 y 0,1% respectivamente). Alprazolam y clonazepam representaron, en conjunto, el 79,7% y el 85.3% respectivamente del total de usuarios de BZDs y aproximadamente los mismos porcentajes del total de recetas de las BZDs dispensadas. Exceptuando alprazolam, que fue desplazado al segundo lugar del ranking por clonazepam en 2012, el resto del ranking se mantuvo constante en los 5 años.

Modalidades de utilización de BZDs durante 2012

La Tabla 2 muestra que el cálculo del total de mg/año dispensados a cada usuario para cada BZD motivó la división de estos en cuatro categorías o grupos. Al grupo considerado como de "baja" utilización le fue dispensado en el año aproximadamente hasta la sexta parte de la correspondiente DAD (o DAP para el caso de clonazepam). El porcentaje de usuarios a los que se les dispensó solamente 1 y 2 recetas/año de clonazepam superó al 64% y el de diazepam al 51%. Este porcentaje fue solamente alrededor del 20 al 30% para las demás BZDs.

Al grupo considerado como de utilización "intermedia" le fue dispensado desde los mg máximos del grupo anterior hasta aproximadamente un 66% de la DAD o DAR en el año. En este grupo el porcentaje de usuarios de alprazolam superó al de las demás BZDs.

Al grupo considerado como de utilización "alta" le fue dispensado desde ese porcentaje hasta aproximadamente el equivalente de la DAD de cada BZD. Finalmente, el grupo considerado como de utilización "excesiva" fue el que sobrepasó esa cifra y llegó a una DAD



Distribución etarea del número de usuarios de las BZD utilizadas por la muestra.

Tabla 1: Cantidad de usuarios y de recetas de BZD dispensadas durante 2007 y 2012

BZDs	Nro. Usuarios de BDZ		Nro. Recetas dispensadas	
	2007	2012	2007	2012
Clonaz	1263 (33.2%)	2060 (45.3%)	3884	7301
Alpraz	1770 (46.5%)	1819 (40.0%)	6531	5842
DíazeP	199 (5.2%)	240 (5.3%)	427	461
Loraz	253 (6.6%)	206 (4.5%)	1207	1038
Bromaz	265 (6.9%)	190 (4.2%)	1141	651
Cloraz	51 (1.3%)	34 (0.7%)	155	96
Totales	3801	4549	13305	15389

Tabla 2: Rangos de dispensación (total mg/año) y porcentajes de usuarios en las diferentes modalidades de utilización de BZDs durante 2012

Utilización Año 2012	ClonazP *DMP 2-4 mg **DAP: 730-1460 mg	Alprazol DDD: 1 mg ***DAD: 365 mg	DíazeP DDD: 10 mg DAD: 3650 mg	LorazeP DDD: 2.5 mg DAD: 912.5 mg	BromazP DDD: 10 mg DAD: 3650 mg	ClorazeP DDD: 20 mg DAD: 7300 mg
Baja	≤ 120 mg 64.1 %	≤ 60 mg 25.3%	≤ 300 mg 51.2%	≤ 125 mg 20.8%	≤ 300 mg 30.2%	≤ 600 mg 31.6%
Intermedia	≤ 440 mg 29.1 %	≤ 240 mg 43.6%	≤ 1000 mg 32.5%	≤ 375 mg 27.0%	≤ 1000 mg 43.5%	≤ 2000 mg 39.4%
Alta	≤ 1000 mg 3.9 %	≤ 440 mg 8.6%	≤ 3000 mg 13.1%	≤ 1000 mg 33.0%	≤ 3000 mg 23.30%	≤ 3300 mg 28.9%
Excesiva	≤ 1810 mg 2.8 %	≤ 1540 mg 22.5%	≤ 6000 mg 3.0%	≤ 3500 mg 17.0%	≤ 4200 mg 2.8%	≤ 7300 mg 0.0%

* DMP: Dosis Media Prescripta (mínima y máxima)

** DAP: Dosis Anual Prescripta

*** DAD: Dosis Anual Definida

(o DAP) considerablemente mayor a la propuesta en ATC. En esta categoría el porcentaje de usuarios de alprazolam y lorazepam superó significativamente al de las demás BZDs ($p < 0,05$).

DISCUSIÓN

Se considera que la prevalencia del consumo de BZDs como agentes ansiolíticos oscila entre el 10 y 17% de la

Modalidades de utilización de benzodiazepinas ansiolíticas en los afiliados a un Departamento de Asistencia Médico...

población adulta y que entre 2 y 28% de la población general presenta trastornos de ansiedad, con una prevalencia máxima entre los 30 y los 40 años (6). La prevalencia de la utilización de BZDs en la afiliación del DAMSU fue de alrededor del 15% en 2007 y alrededor del 17% en 2012, lo que concuerda con lo referido en la literatura para la población adulta. Sin embargo, la prevalencia máxima de usuarios de BZD en DAMSU fue entre los 60 y los 79 años, lo que no concuerda con la prevalencia máxima de trastornos de ansiedad en la población general que, como ya se dijo, sería entre 30 y 40 años. Esto sugiere que una gran parte de los usuarios de BZDs en la Institución lo harían por trastornos de ansiedad secundaria, relacionados quizá con la jubilación, el envejecimiento y sus problemas del sueño. Es conocido que las personas añosas son más sensibles a los efectos de las BZDs que las personas jóvenes (7). Se ha comprobado en ellas un aumento de la vida media de la mayor parte de las BZDs por un aumento de la distribución y una disminución del metabolismo hepático. Por ello existe el peligro de acumulación de BZDs, y de sus efectos adversos (sedación, incoordinación motora, incontinencia urinaria, amnesia retrógrada y efectos paradójales entre otros) (7). Estos efectos y su gravedad potencial deberían preocupar a los prescriptores de BZDs a personas añosas y a tomar precauciones con su utilización.

Es también conocido que los usuarios de BZDs del sexo femenino superan a los de sexo masculino en todo el mundo. En DAMSU, la diferencia en la proporción de usuarios de uno y otro sexo en 2012 (alrededor de 64% femenino y 36% masculino) resultó altamente significativa. Sin embargo, esta gran diferencia podría deberse, en parte, a que las BZDs dispensadas a la mujer sean compartidas con varones de la familia. La metodología empleada en este estudio no permite descartar esa posibilidad.

Tanto en 2007 como en 2012 clonazepam y alprazolam fueron las dos BZDs más utilizadas: en conjunto, representaron alrededor del 80% del total de las BZDs prescritas. Ambas son BZDs de alta potencia ansiolítica y escasos efectos secundarios por lo que actualmente son las preferidas tanto por los médicos generalistas como por los especialistas en psiquiatría y también por los pacientes. El porcentaje de usuarios de clonazepam creció un 12% en 2012 y el de alprazolam se redujo en más de un 6% con respecto a 5 años atrás. El crecimiento progresivo de la prescripción de clonazepam como ansiolítico, y la reducción también progresiva de la prescripción de alprazolam en DAMSU puede deberse a que se considera que alprazolam, de vida media intermedia (alrededor de 12 hs) tiene una potencialidad adictiva mayor que clonazepam, de vida media larga (alrededor de 23 hs) y, por tanto, un tiempo de acción más prolongado (8). Diazepam, ocupó el tercer lugar en el ranking de usuarios, aunque en 2007 y en 2012 representó solamente alrededor del 5%. Esta BZD, de primera generación, es la que presenta la vida media más larga de todas (alrededor de 43 hs) (8) y también una de las menores potencialidades adictivas. Lorazepam y bromazepam, otrora de las primeras en el ranking de utilización, fueron descendiendo desde 1999 (3) hasta llegar a los valores del 2012.

En cuanto a las modalidades de utilización de BZDs en DAMSU, se comprobó que entre los usuarios de clonazepam y diazepam en 2012 predominaron los clasificados como de "baja utilización" (alrededor de 64% y 51% respectivamente) esto es, los que utilizaron hasta 59 DMPs mínimas en el caso de clonazepam, y de 30 DDDs en el caso de diazepam, en todo el año. Indudablemente, este grupo representa a los usuarios ocasionales y que por lo tanto pueden ser identificados como no dependientes del consumo de los correspondientes ansio-

líticos. Este grupo fue minoritario en los usuarios de las demás BZDs.

Los usuarios incluidos en los grupos de "utilización intermedia" son los de utilización frecuente. En este grupo, el porcentaje de usuarios de alprazolam superó al de las demás BZDs.

Los grupos de usuarios calificados como de "alta utilización" representaron los de utilización más o menos continua a lo largo del año, lo que sugiere la posibilidad de haber adquirido o estar en peligro de adquirir dependencia. Esta posibilidad se potenció en el grupo de usuarios considerados como de "consumo excesivo". La suma de estos dos grupos alcanzó al 50% de los usuarios de lorazepam, a más del 31% de los de alprazolam y al 26% de los de bromazepam. Estos porcentajes de usuarios son significativamente mayores que los correspondientes a clonazepam (alrededor del 7%) y diazepam (alrededor del 16%) y representan una señal de alarma para reconsiderar la frecuencia de las prescripciones de BZDs en DAMSU.

Los resultados obtenidos apoyan la conclusión de que lorazepam, alprazolam y bromazepam tendrían una potencialidad adictiva mayor que la de clonazepam y diazepam y apoyan la tendencia actual a la prescripción creciente de clonazepam en detrimento de las demás BZDs.

REFERENCIAS

1. WHO Model Formulary. M.R. Cooper y D.K. Metha ed. World Health Organization, Geneva, 2002.
2. U. S. Department of Health and Human Services, NIH. Medicamentos de prescripción, abuso y adicción. NIDA. Serie de Reportes de Investigación, 2000.
3. Sacchi OJ, Kaiser LD, Riestra EC, Rodríguez CI, Zapata MP, Rodríguez Echandía EL. Evolución de la prescripción de ansiolíticos y antidepresivos durante cinco años de seguimiento en una obra social universitaria de Argentina. *Boletín Fármacos* 9: 79-83, 2006.
4. WHO Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. WHO ed. Oslo, 2006.
5. Conover WJ. *Practical Nonparametric Statistics*. 3th ed. John Wiley ed. New York, 1999.
6. Rickels K. Benzodiazepines: use and misuse. En DF Klein & J Rabkin dirs.: *Anxiety. New Research and Changing Concepts*. Raven Press. New York, 1981.
7. Manciaux MA. *Therapeutiques Médicamenteuses en Geriatrie*. Masson, Paris, 1993.
8. Goodman & Gilman's. *The pharmacological Basis of Therapeutics*. 17 th International Edition. MacGraw-Hill ed. New York, 2009.

RESUMEN

En este estudio, analítico retrospectivo, se analiza la dispensación de benzodiazepinas (BZDs) en DAMSU, en los años 2007 y 2012, para identificar las características demográficas de los usuarios, la epidemiología de todas las BZDs ansiolíticas dispensadas y las modalidades de su consumo. Se utilizó la metodología del DURG y se cuantificaron los mg/usuario/año y las DDDs/año de las BZDs dispensadas a cada usuario como medidas de utilización. En las comparaciones estadísticas se utilizó la Prueba no paramétrica de los Signos o la Prueba de "t" para muestras independientes.

La afiliación total del DAMSU, 24.684 afiliados en 2007, se elevó a 26.097 en 2012. Los usuarios de BZDs representaron un 15,4% de la afiliación total en 2007 y un 17,4% en 2012. En ambos años, cerca del 90% de los usuarios perteneció al grupo etéreo de 40 a 80 años con una prevalencia máxima

entre los 60 y los 79 años. El 63,8% de los usuarios fue de sexo femenino y solo 36,0% de sexo masculino (diferencia significativa $p < 0,01$).

En 2007 fueron prescriptas 8 BZDs encabezando el ranking alprazolam > clonazepam > diazepam > lorazepam > bromazepam > clorazepato > clobazam > oxazepam. En 2012 clonazepam encabezó el ranking seguido de alprazolam y permaneció igual el resto. Los usuarios de clonazepam y alprazolam representaron, en conjunto, el 79,7% en 2007 y el 85,3% del total en 2012.

En cuanto a las modalidades de utilización de BZDs, fueron considerados usuarios de “baja utilización” a los que se les dispensó aproximadamente hasta la sexta parte de la correspondiente DDD/año. El % de usuarios a los que se le dispensó solamente 1 y 2 recetas/año de clonazepam superó al 64% y el de diazepam al 51% mientras que para las demás BZDs fue solo alrededor del 20 al 30%. Se consideró a este grupo como de usuarios ocasionales y por tanto no dependientes del consumo.

Fueron considerados como de “utilización intermedia” a los que se les dispensó desde la cifra máxima del grupo anterior hasta aproximadamente un 66% de la correspondiente DDD/año; representaría a los usuarios de utilización frecuente. El grupo considerado como de “utilización alta” es el que utilizó hasta aproximadamente la correspondiente DDD/año y representa a los usuarios que utilizaron las BZDs en forma más o menos continua y en cantidades aproximadas a las propuestas por ATC. Finalmente el grupo de usuarios identificados como de “utilización excesiva” fue el que utilizó las BZDs en forma continua pero sobrepasando las correspondientes DDD/año. En esta categoría, el porcentaje de usuarios de alprazolam (22,5%) y lorazepam (17,0%) superó significativamente al de las demás BZDs ($p < 0,05$).

Los resultados muestran que la suma

de los porcentajes de usuarios con utilización alta y excesiva de clonazepam (6,7% solamente) y diazepam (16,1%) son significativamente más bajos que el de las demás BZDs lo que sugiere que tendrían menor potencialidad adictiva y, originarían menor dependencia, que el resto.

SUMMARY

This is an analytical retrospective study on benzodiazepines (BZDs) prescription in the DAMSU's affiliation along years 2007 and 2012 to identify demography of users, epidemiology of all dispensed anxiolytic BZDs and the modalities of their use. The total prescription orders delivered in these years were recorded according to the DURG methodology. The total mg/user/year and the DDDs/year of the BZDs dispensed to each user were considered as a measure of utilization.

The total DAMSU's affiliation was 24684 in 2007, this grown to 26097 in 2012. The BZDs users were 15.4% of the total affiliation in 2007 and 17.4% in 2012. In both years, almost 90% of users aged 40 to 80 years with a maximal prevalence between 60 and 79 years. A 63.8 of users were females, so males rounded 36% only (difference $P < 0.01$).

In 2007, 8 BZDs were prescribed and the ranking was alprazolam > clonazepam > diazepam > lorazepam > bromazepam > chlorazepate > clobazam > oxazepam. In 2012 the same BZDs were prescribed but clonazepam headed the ranking followed by alprazolam, the rest was similar. Grouping the users of clonazepam together with those of alprazolam they reached the 79.7% of the total users of BZDs in 2007 and the 85.3% in 2012.

As to the modalities of BZDs consumption, the users with a dispensation up to the 6th part of the corresponding DDD/year were grouped as BZD “low users”. The clonazepam users dispensed with 1 or 2 prescription orders in the year were more than 64% and the amount of the low diazepam users was 51%. Percentages of low users of the rest of BZDS were less than 30%. This group



was considered as occasional users, then not dependent of BZDs consumption.

Were considered as "intermediate consumption users" those that were dispensed with up to 66% of the corresponding DDD/year; these would represent the frequent utilization users. The group identified as "high utilization users" was dispensed with about the corresponding DDD/year. This comprised the almost permanent users in doses equivalent to those indicated in ATC. Finally, the group enclosing the "excessive utilization users" was the one of permanent users

with doses much higher than the corresponding DDD/year. In this group the percentage of alprazolam users (22.5%) and lorazepam (17%) significantly surpassed those of the rest of BZDs. Joining together the percentages of "high" and "excessive" users of clonazepam (6.7% only) and diazepam (17.0%) these were significantly lower than those of the rest of BZDs. Results suggest that these two BZDs have the less addictive potential, and would provide less consumption dependence than the other BZDs.