

USO DE BENZODIAZEPINAS Y FÁRMACOS RELACIONADOS EN EL SEGURO SOCIAL PARA ADULTOS MAYORES DE ARGENTINA

MARTÍN A. URTASUN^{1, 2}, MARÍA NOBLE³, MARTÍN CAÑÁS^{1, 2}, JULIÁN BUSTIN^{3, 5}, ALEJANDRO J. REGUEIRO³, FABIÁN TRISKIER^{3, 4}, EDUARDO J. GAIDO STULLE³

¹Área Farmacología, Fundación FEMEBA, ²Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional Arturo Jauretche (UNAJ), ³Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados (INSSJP), ⁴Instituto de Neurología Cognitiva (INECO), ⁵Instituto de Neurociencia Cognitiva y Traslacional (INCYT), Buenos Aires, Argentina

Resumen El uso clínico de las benzodiazepinas (BZD) y fármacos relacionados es un tema controversial, especialmente la prescripción prolongada en adultos mayores, que es contraria a las recomendaciones generales. Nuestro objetivo fue describir el uso de BZD y de los hipnóticos denominados fármacos Z (zolpidem, zopiclona y eszopiclona) en los adultos mayores beneficiarios del Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados (INSSJP-PAMI) de Argentina. Se realizó un estudio de utilización de medicamentos observacional, descriptivo, de corte transversal, a partir de la base de datos de dispensa de medicamentos del Instituto. Se incluyeron los beneficiarios de ambos sexos de 65 años y más. Se calculó para cada fármaco la prevalencia de uso en 2018 y las dosis diarias definidas (DDD) por cada 1000 habitantes/día (DHD). Se incluyeron 3 864 949 beneficiarios (77.6 % de la población argentina de esa edad, 61.2 % mujeres), con 184 000 nonagenarios y más de 5000 centenarios. El 30.3 % recibió al menos una dispensa de BZD o fármacos Z durante 2018, con mayor prevalencia de uso en mujeres (35.6%) que en varones (22.0%) y con aumento progresivo hasta los 85-89 años, y descenso posterior. Las BZD más recetadas fueron alprazolam (41.6%) y clonazepam (41.1%), seguidas por lorazepam (9.9%). La dispensa alcanzó 252.7 DHD, representado un promedio de 0.8 DDD por usuario y por día, valor que disminuyó con la edad. La prevalencia de uso encontrada está entre las más elevadas a nivel internacional, justificando la implementación de intervenciones clínicas y de salud pública para mejorar esta situación.

Palabras clave: utilización de medicamentos, ansiolíticos, hipnóticos y sedantes, benzodiazepinas, adulto mayor, Argentina

Abstract *Use of benzodiazepines and related drugs in social security for older adults in Argentina.* The clinical use of benzodiazepines (BZD) and related drugs is a controversial issue, especially prolonged prescription in older adults, which is contrary to general recommendations. Our objective was to describe the use of BZD and the hypnotics called Z drugs (zolpidem, zopiclone and eszopiclone) in elderly beneficiaries of the National Institute of Social Services for Retirees and Pensioners (INSSJP-PAMI) of Argentina. An observational, descriptive, cross-sectional drug use study was conducted based on the Institute's drug dispensing database. Beneficiaries of both sexes aged 65 years and over were included. The prevalence of use in 2018 and the defined daily doses (DDD) per 1000 inhabitants / day (DHD) were calculated for each drug. A total of 3 864 949 beneficiaries were included (77.6% of the Argentine population of that age, 61.2% women), with 184 000 nonagenarians and more than 5000 centenarians; 30.3% of whom received at least one dispensation of BZD or "Z drugs" during 2018, with a higher prevalence of use in women (35.6%) than in men (22.0%) and with a progressive increase until 85-89 years, with a subsequent decrease. The most prescribed BZDs were alprazolam (41.6%) and clonazepam (41.1%), followed by lorazepam (9.9%). The dispense drugs reached 252.7 DHD, representing an average of 0.8 DDD per user and per day, a value that decreased with age. The prevalence of use found is among the highest at international level, justifying the implementation of clinical and public health interventions to improve this situation.

Key words: drug utilization, anti-anxiety agents, hypnotics and sedatives, benzodiazepines, aged, Argentina

PUNTOS CLAVE Conocimiento actual

- Las benzodiazepinas y fármacos relacionados pueden producir dependencia física y psicológica.
- Es frecuente su uso crónico en adultos mayores, más allá de lo sugerido en las recomendaciones.
- Este uso es mayor en las mujeres y aumenta con la edad.
- Hay considerable variación entre países en el uso de estos medicamentos.

Contribución del artículo al conocimiento actual

- Este estudio incluye más del 75% de los adultos mayores de Argentina y encuentra que el 30% es usuario de ansiolíticos o hipnóticos.
- La dispensa anual alcanza un promedio diario de 0.8 dosis diarias definidas (DDD) por usuario.
- Este resultado ubica a la Argentina entre los países con mayor consumo de benzodiazepinas.

Las benzodiazepinas (BZD) son fármacos con acción ansiolítica, hipnótica, anticonvulsivante y relajante muscular, que se prescriben fundamentalmente para el tratamiento de la ansiedad y el insomnio. Los estudios de las BZD como ansiolíticos e hipnóticos se realizaron en pacientes jóvenes y por períodos breves, con escasa evidencia de eficacia después de 4-6 meses de uso regular. Para los trastornos de ansiedad, los medicamentos mejor estudiados son los antidepresivos, especialmente los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina^{1,2}.

El uso crónico de BZD puede producir tolerancia a sus efectos terapéuticos, dependencia física y síntomas de abstinencia ante el descenso de la dosis o la suspensión del medicamento. La abstinencia es a menudo malinterpretada como reaparición de los síntomas que originaron la indicación, perpetuando así el uso del fármaco³.

Los denominados “fármacos Z”, como zolpidem y otros, están relacionados a las BZD y actúan sobre el mismo receptor. Se desarrollaron como agentes hipnóticos, con la expectativa de que no generaran tolerancia y dependencia física, pero comparten los mismos problemas⁴.

El uso clínico de las BZD y fármacos relacionados sigue siendo controversial en todo el mundo, ya que con frecuencia se los prescribe en forma prolongada, contradiciendo recomendaciones vigentes, particularmente en los adultos mayores (AM)^{1,5-9}. En los criterios de Beers sobre prescripción inapropiada en AM, se considera que todas las BZD y fármacos Z, aumentan el riesgo de deterioro cognitivo, delirio, caídas, fracturas y accidentes automovilísticos en esta población¹⁰.

En comparación con el empleo crónico con receta médica, resulta menos frecuente el abuso de BZD, definido como el uso indebido con fines no médicos, a menudo

en combinación con otras sustancias psicoactivas. Este hecho, junto con la comprobación de que no es frecuente el aumento progresivo de la dosis con el uso crónico, lleva a algunos autores a relativizar la alarma generada^{11,12}.

La sensibilidad de los AM a los efectos adversos se debe tanto a los cambios farmacodinámicos y farmacocinéticos por la edad, como la habitual polifarmacia, que los expone a múltiples interacciones y efectos adversos, algunos de los cuales ponen en riesgo la independencia y la vida del paciente¹⁰.

En investigaciones con AM de diversos países se ha encontrado una prevalencia de uso de BZD y fármacos Z que va desde menos del 10% en el Reino Unido hasta más del 40% en Israel^{8,13}. Los estudios realizados en América Latina son escasos: una revisión de 2017 encontró 21 trabajos sobre utilización de BZD en AM, el mayor de los cuales abarcaba unos 15 000 pacientes, concluyendo en la necesidad de ampliar las investigaciones¹⁴.

El Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados (INSSJP, también conocido como PAMI) es la institución estatal argentina que organiza y financia la atención médica de los AM y de sus familiares a cargo, así como de personas de cualquier edad con pensiones por discapacidad y de los veteranos de guerra. Se estima que los beneficiarios del INSSJP de 65 años o más representaban en 2018 el 77.6% de la población argentina de esa edad¹⁵. Las dispensas quedan registradas en una base de datos, utilizada previamente para estudios de utilización de medicamentos¹⁶⁻¹⁸. Uno de ellos mostró que el 30% de los AM del INSSJP recibieron al menos un psicofármaco en 2016, dos tercios de los cuales eran BZD¹⁶.

El objetivo de este trabajo fue describir en detalle el uso de las BZD y de los fármacos Z en los adultos mayores del INSSJP, utilizando una base de datos administrativa de dispensas farmacéuticas y desagregando la información por sexo y edad, así como por grupo farmacológico y fármacos individuales.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio de utilización de medicamentos observacional, descriptivo, de corte transversal, a partir de la base de datos administrativa de dispensa de medicamentos ambulatorios del INSSJP. Todos los fármacos provistos por las farmacias con cobertura del INSSJP quedan registrados en este sistema informático. No se incluyen medicamentos administrados a pacientes internados.

La población estudiada incluyó a todos los beneficiarios de ambos sexos de 65 años de edad o más al 1° de enero de 2018. Describiremos por conveniencia como “usuarios” a los receptores de los medicamentos.

Se preparó una base de datos sin identificación individual, que agrupó las dispensas por sexo, grupo quinquenal de edad, grupo farmacológico y fármaco, registrando la cantidad de beneficiarios, de envases y de dosis diarias definidas (DDD) para cada combinación de estas variables. La DDD es la dosis diaria promedio del fármaco utilizado para su indicación

principal en adultos, según la clasificación Anatómico Terapéutico Química (ATC), avalada por la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹⁹. Se agruparon según su uso principal como: 1) benzodiazepinas ansiolíticas (grupo N05BA, más clonazepam [N03AE01]); 2) hipnóticos (incluyendo el grupo N05CD y los “fármacos Z” [N05CF]); y 3) benzodiazepinas en combinaciones a dosis fijas (CDF) con principios activos de otras clases farmacológicas.

Se registraron las dispensas entre el 01/01/2018 y el 31/12/2018 de todas las BZD y de los “fármacos Z”, en sus presentaciones como monodroga o en CDF.

Se calculó la proporción de prevalencia de uso en el intervalo anual (en adelante “prevalencia de uso”) para estos fármacos como el porcentaje de los beneficiarios que recibieron al menos un envase durante 2018, desagregando el dato por sexo, grupo quinquenal de edad, grupo farmacológico y fármaco²⁰.

Para analizar el patrón de uso de cada grupo farmacológico y de cada fármaco se obtuvieron los promedios de envases anuales entregados por usuario, cantidad de DDD por envase y DDD dispensadas por usuario y por día (DUD).

Dado que en nuestra región el uso principal del clonazepam en adultos es como ansiolítico, la DDD de 8 mg establecida para la epilepsia resulta en una subestimación de la exposición poblacional²¹⁻²³. Siguiendo la literatura, se utilizó una “DDD ansiolítica” de 1 mg, presentando también los resultados con la DDD de 8 mg para facilitar comparación con otras series²¹⁻²⁴.

Dado que el foco de este trabajo es la exposición a benzodiazepinas, siguiendo las recomendaciones de la clasificación ATC hemos clasificado las CDF en el capítulo de sistema nervioso y asignado las DDD según la concentración del psicofármaco respectivo.

Se calculó la cantidad dispensada de DDD por cada 1000 habitantes/día (DHD). Este cómputo refleja el grado de exposición total de una población a los medicamentos de interés y es un indicador muy utilizado en la bibliografía, que permite comparar la situación local con lo que sucede en otros sistemas de salud²⁵.

Se utilizaron datos administrativos desnominalizados y agrupados, de tal modo que resultara imposible determinar la identidad de los sujetos participantes. La Comisión de Bioética de la Fundación FEMEBA aprobó la exención de la exigencia de obtener consentimiento informado, según el apartado de datos inidentificables de la Ley argentina N° 25326, de Protección de los Datos Personales²⁶.

Los datos se procesaron con el programa Excel. Los resultados se presentan como porcentajes, medianas o promedios, de acuerdo al tipo de variable. La prevalencia de uso agregada para un grupo farmacológico puede ser menor que la suma de las prevalencias de uso de los fármacos que lo componen, debido a la existencia de usuarios de más de un fármaco. Dado que se analizó la información del total de la población objetivo, no se presentan intervalos de confianza.

Para la elaboración de este informe se utilizó la lista de verificación RECORD-PE, una adaptación a la farmacoepidemiología de la guía “Informe de estudios realizados utilizando datos de salud observacionales recogidos en forma rutinaria” (*Reporting of studies Conducted using Observational Routinely collected health Data* [RECORD])²⁷.

Resultados

La población estudiada consistió en 3 864 949 beneficiarios del INSSJP mayores de 65 años, con una mediana de edad de 72 años y un 61.2% de mujeres. Este colectivo incluía unos 184 000 nonagenarios y más de 5000 personas de 100 años o más (Tabla 1).

El 30.3% de esta población recibió al menos una dispensa de BZD o fármaco Z durante 2018. La prevalencia de uso fue mayor en mujeres (35.6%) que en varones (22.0%) y aumentó progresivamente con la edad hasta los 85-89 años, con descenso posterior (Fig. 1).

La mayor prevalencia de uso corresponde a las BZD ansiolíticas (dispensadas al 28.5% de la población), con un uso mucho menor de hipnóticos (2.6%) y de BZD en CDF (1.6%). La prevalencia de uso fue mayor en mujeres que en varones (BZD ansiolíticas: 33.5% vs. 20.6%, hipnóticos: 3.0% vs. 2.0% y BZD en CDF: 2.0% vs. 1.1%, respectivamente). En relación a la edad se observó el pico de prevalencia de uso para las BZD ansiolíticas en la franja de 85-89 años para ambos sexos, mientras que el uso de los hipnóticos tiende a aumentar levemente con la edad y el de las BZD en CDF a disminuir (Fig. 2).

TABLA 1.— Población de adultos mayores del Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados - 2018

Edad (años)	Mujeres	Varones	Total
65 a 69	620 344	403 688	1 024 032
70 a 74	572 399	435 636	1 008 035
75 a 79	455 892	310 525	766 417
80 a 84	340 412	193 840	534 252
85 a 89	235 059	107 351	342 410
90 a 94	109 067	38 477	147 544
95 a 99	29 468	7775	37 243
100 y más	4144	872	5016
Total	2 366 785	1 498 164	3 864 949

Fig. 1.- Prevalencia de uso de benzodiazepinas y "fármacos Z" según sexo y edad Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados - 2018

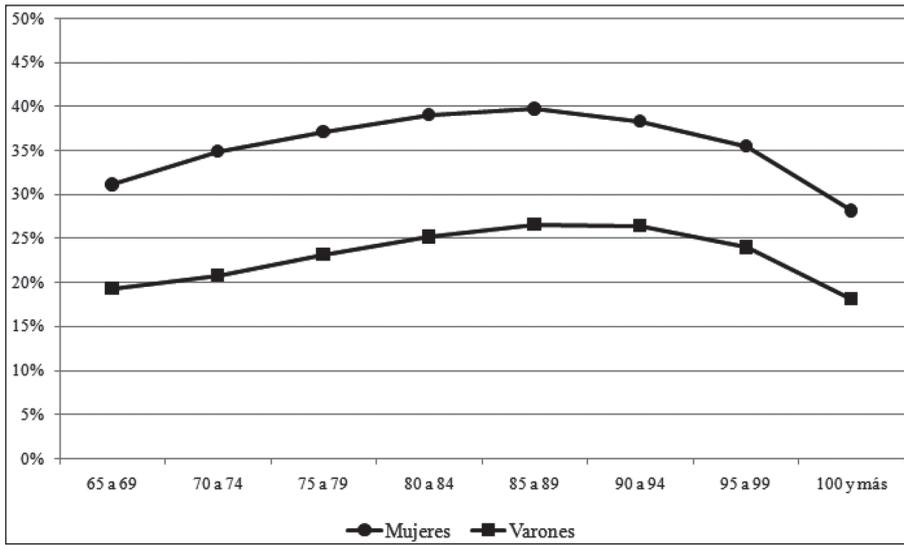
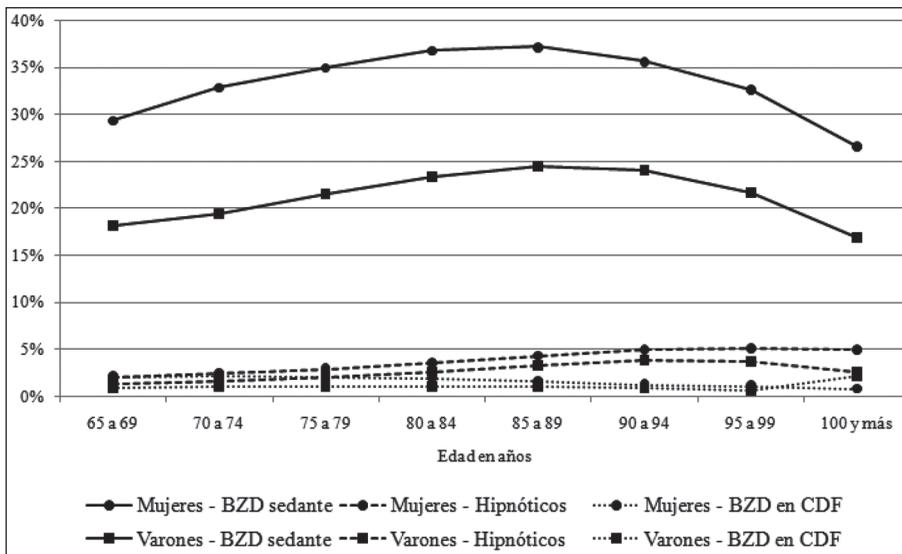


Fig. 2.- Prevalencia de uso según grupo farmacológico, sexo y edad Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados - 2018



Los usuarios de BZD ansiolíticas recibieron un promedio de 6.6 envases anuales, con 46.1 DDD/envase, resultando en una media de 0.8 DUD. A los usuarios de hipnóticos se les dispensaron 6.2 envases anuales, con 29.6 DDD/envase y un promedio de 0.5 DUD. (Tabla 2).

Las dosis diarias promedio de las mujeres fueron levemente superiores a las de los varones: 0.9 vs. 0.8 DUD de BZD ansiolíticas y 0.5 vs. 0.4 DUD de

hipnóticos, respectivamente, sin diferencias en las BZD en CDF.

Las DUD de las benzodiazepinas ansiolíticas disminuyeron con la edad en ambos sexos, desde 0.9 y 0.8 DUD a los 65-69 años para mujeres y varones, respectivamente, a 0.6 y 0.4 en los de 100 años y más. Por otra parte, las DUD variaron poco con la edad para los hipnóticos y las BZD en CDF (Fig. 3).

TABLA 2.– Patrón de dispensa de las benzodiazepinas y “fármacos Z” para cada fármaco o combinación a dosis fija Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados - 2018

Fármaco	Usuarios*	Envases	DDD totales	Envases / usuario / año	DDD / envase	DDD / usuario / día
Benzodiazepinas ansiolíticas						
Clonazepam**	506 715	3 004 802	159 174 515	5.9	53.0	0.9
Alprazolam	472 432	3 039 762	134 195 648	6.4	44.1	0.8
Lorazepam	107 605	723 258	31 872 306	6.7	44.1	0.8
Bromazepam	58 895	359 665	6 522 645	6.1	18.1	0.3
Diazepam	38 726	170 848	4 832 909	4.4	28.3	0.3
Clorazepato dipotásico	1691	8477	152 275	5.0	18.0	0.2
Clobazam	1340	5672	204 780	4.2	36.1	0.4
Subtotal benzodiazepinas ansiolíticas	1 100 800	7 312 484	336 955 078	6.6	46.1	0.8
Benzodiazepinas hipnóticas						
Zolpidem	80 575	489 160	14 436 444	6.1	29.5	0.5
Eszopiclona	8822	46 147	***	5.2	***	***
Flunitrazepam	7627	53 082	1 592 460	7.0	30.0	0.6
Zopiclona	3621	22 369	671 070	6.2	30.0	0.5
Midazolam	3378	13 372	427 741	4.0	32.0	0.3
Subtotal hipnóticas	100 959	624 130	17 127 715	6.2	29.6	0.5
Combinaciones a dosis fija con Benzodiazepinas						
Bromazepam+trimebutina	24 110	103 517	594197	4.3	5.7	0.1
Alprazolam+domperidona+simeticona	15 646	90 909	681818	5.8	7.5	0.1
Alprazolam+sulpirida	10 418	48 845	497123	4.7	10.2	0.1
Diazepam+trimebutina	4820	20 304	233392	4.2	11.5	0.1
Clorazepato dipotásico+sulpirida	3724	19 424	145680	5.2	7.5	0.1
Bromazepam+domperidona+simeticona	3461	14 946	98654	4.3	6.6	0.1
Diazepam+bromuro de otilonio	2288	9823	52024	4.3	5.3	0.1
Oxazepam+beta-alanina	1237	3912	46944	3.2	12.0	0.1
Subtotal combinaciones a dosis fija	63 410	311 680	2 349 832	4.9	7.5	0.1
Total de benzodiazepinas	1 171 891	8 248 294	356 432 625	7.0	43.2	0.8

DDD: dosis diaria definida

*Los totales de usuarios son inferiores a la suma de los de cada fármaco, por haber usuarios de más de un medicamento. ** La DDD utilizada para clonazepam fue de 1 mg (ver Métodos). *** La DDD para eszopiclona no está definida.

Alprazolam y clonazepam fueron las BZD ansiolíticas más recetadas (41.6% y 41.1% de los envases, respectivamente), seguidas por lorazepam (9.9%). La dosis promedio dispensada de estos tres fármacos fue similar (0.8 a 0.9 DUD), mientras que las otras se usaron en dosis más bajas (0.2 a 0.4 DUD) (Tabla 2).

Zolpidem fue el hipnótico más dispensado (78.4% de los envases). La dosis promedio dispensada en los fármacos del grupo fue de 0.3 a 0.6 DUD (la eszopiclona no tiene todavía asignada su DDD) (Tabla 2).

Siete de las 8 BZD en CDF contienen una benzodiazepina ansiolítica asociada a antiespasmódicos o a

proquinéticos digestivos, mientras que la preparación de oxazepam con beta-alanina está autorizada para los síntomas menopáusicos. Estas CDF tienen dosis bajas de BZD, en promedio 0.1 DUD (Tabla 2).

La dispensa alcanzó un promedio de 252.7 DHD para ambos sexos, con 306.9 DHD para mujeres y 167.0 DHD para varones. Los valores de DHD aumentaron gradualmente entre los 65 y 79 años, y descendieron a partir de los 90 años. Utilizando el valor estándar de 8 mg para la DDD del clonazepam, se halló un valor total de 153.9 DHD para ambos sexos, con 186.8 DHD para las mujeres y 101.9 DHD para los varones (Tabla 3).

Fig.3.– Dosis diarias definidas por usuario y por día, según grupo farmacológico, sexo y edad.
Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados - 2018

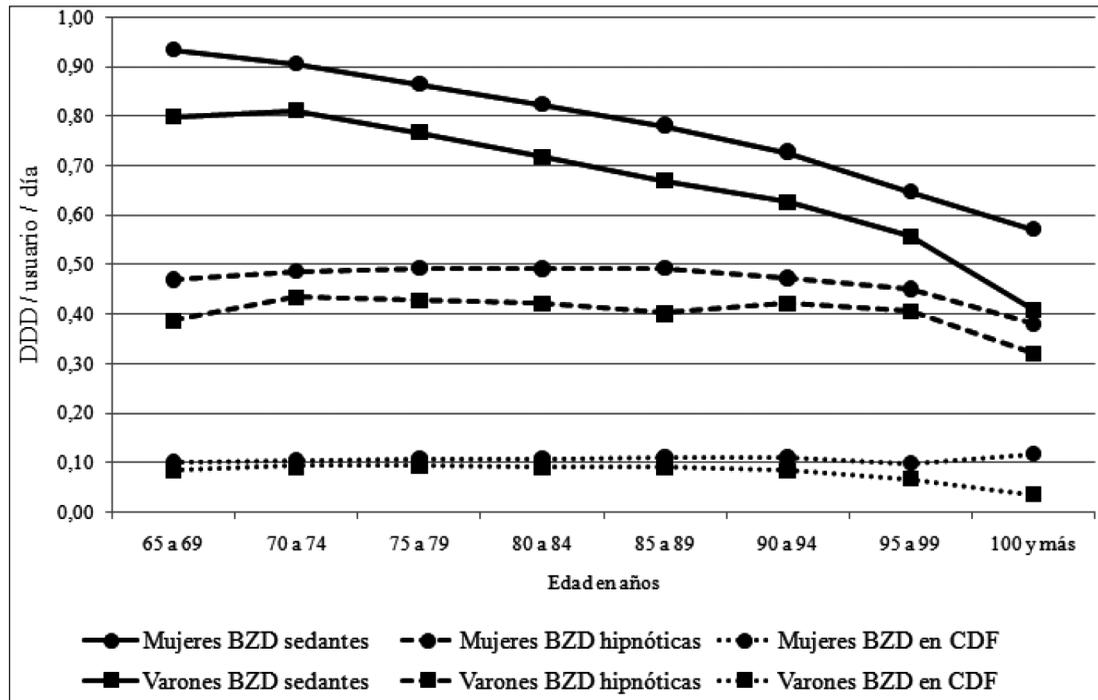


TABLA 3.– Exposición poblacional a benzodiazepinas y fármacos Z por sexo y grupo de edad
Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados - 2018

Grupo de edad años	Con DDD de clonazepam = 1 mg			Con DDD de clonazepam = 8 mg		
	Mujeres	Varones	Total	Mujeres	Varones	Total
65 a 69	286.6	151.6	233.4	161.8	87.2	132.4
70 a 74	313.4	166.5	249.9	186.2	100.4	149.1
75 a 79	320.4	176.0	261.9	197.9	108.8	161.8
80 a 84	324.4	180.3	272.1	206.5	115.7	173.5
85 a 89	314.7	178.7	272.0	206.0	116.7	178.0
90 a 94	285.1	168.2	254.6	192.0	110.6	170.8
95 a 99	236.5	137.0	215.7	166.5	96.3	151.9
100 o más	172.3	79.9	155.8	127.1	60.8	115.3
Total	306.9	167.0	252.7	186.9	101.9	153.9

DDD: dosis diaria definida

Discusión

Este trabajo estudió la dispensa de BZD y de “fármacos Z” en una obra social que incluye más de 3.8 millones de adultos mayores y encontró que tres de cada diez recibieron al menos una dispensa anual de estos medicamentos. La prevalencia de uso de las mujeres superó en más del 60% la de los hombres, coincidente con la bibliografía

sobre el tema²⁸⁻³¹. El tamaño de la población estudiada permitió obtener resultados para cada grupo quinquenal hasta los 100 años, mostrando un aumento gradual con pico a los 85-89 años, y descenso a partir de los 90.

Estos valores de prevalencia de uso en adultos mayores están entre los más elevados de los publicados a nivel internacional, al nivel de Corea del Sur, España o Israel, y por encima de lo informado en estudios de Alemania,

Australia, Canadá, Dinamarca, los Países Bajos y el Reino Unido^{8, 13, 31, 32} (Fig. 4). La figura destaca dos importantes características del uso de BZD en los AM: la gran dispersión observada entre países que, aunque podría traducir diferencias en la prevalencia de las condiciones de salud, probablemente refleja los hábitos de prescripción locales; y el aumento de la prevalencia de uso con la edad, presente en las diez series analizadas, que solo se atenúa en los grupos de adultos muy mayores en el presente trabajo y en el de Corea. Esto podría a su vez interpretarse como un aumento paulatino de la prevalencia de ansiedad e insomnio con la edad, pero posiblemente represente el bien comprobado riesgo de dependencia a las BZD, que va sumando usuarios crónicos con el paso de los años.

La mayor parte de los fármacos dispensados en este estudio fueron BZD ansiolíticas mientras que solo un 2.6% de esta población recibió hipnóticos y menos del 1% las CDF con BZD. En contraste con estos datos, en estudios de Noruega (2008)⁷ y Alberta (2015)³³ predominan los usuarios de fármacos hipnóticos sobre los ansiolíticos. La discrepancia desaparecería si una buena parte de las BZD ansiolíticas dispensadas en el INSSJP se utilizaran como tratamiento del insomnio pero, en ausencia de diagnóstico ligado a la receta, no podemos confirmar esta hipótesis.

Las BZD más recetadas varían fuertemente entre los países, sugiriendo que la elección del fármaco depende, al menos en parte, de la disponibilidad en el mercado nacional y de los hábitos locales de prescripción. Por ejemplo, la BZD más recetada en adultos mayores en Israel fue brotizolam⁸, en Manitoba³⁴ y Ontario³⁰, lorazepam; en Finlandia, oxazepam²⁴; en Irlanda²⁸ y Croacia³⁵, diazepam; en Australia, temazepam³⁶ y en Francia, alprazolam³⁷. En este estudio, el primer lugar fue compartido por alprazolam y clonazepam, con más del 80% de los envases de BZD

dispensados. Es particularmente llamativa la prevalencia de uso del clonazepam, que supera largamente la hallada en otras series, si bien se ha señalado un aumento reciente de su prescripción en numerosos estudios^{22-24, 30, 34, 38}.

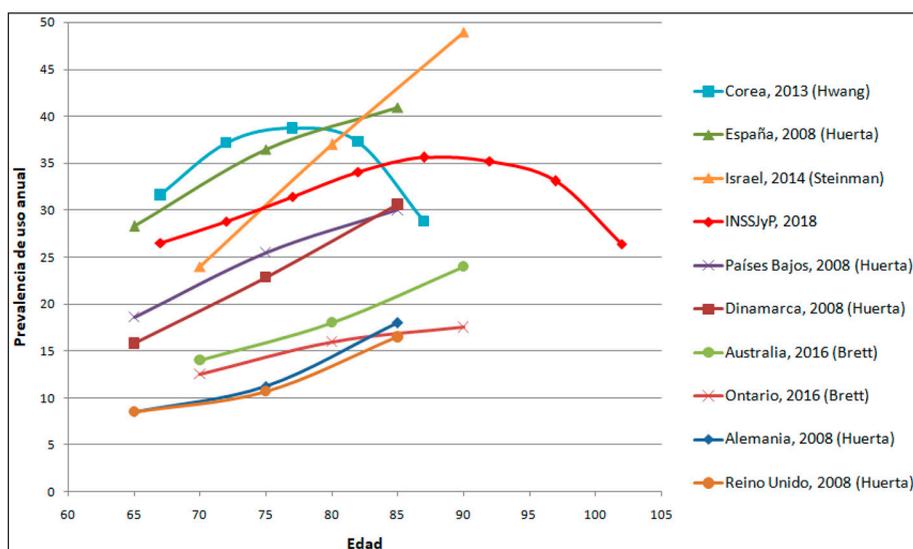
Aunque el estudio no investigó los patrones individuales de uso, el cálculo del promedio de DDD que reciben diariamente los usuarios permite una aproximación. La dispensa de 0.8 DDD de BZD ansiolíticas para cada día del año (o 306 DDD anuales por usuario), sugiere que el modo de uso más frecuente es la ingesta crónica, más que esporádica, y en dosis próximas a las estándar.

Las DUD de las BZD ansiolíticas descienden claramente con la edad, lo que podría reflejar tanto una reducción progresiva de las dosis utilizadas como también una tasa de mortalidad diferencial para los usuarios de las dosis más altas (con la comorbilidad como posible factor de confusión) o incluso fenómenos de cambio secular en los hábitos de prescripción. En todo caso, no surge de este estudio evidencia a nivel poblacional de un aumento gradual de las dosis utilizadas, como expresión del desarrollo progresivo de tolerancia.

La dispensa promedio de 0.5 DUD de hipnóticos podría corresponder al uso cotidiano de dosis bajas o bien a un uso intermitente, pero frecuente, a dosis plena. Finalmente, el aporte de las BZD en CDF fue marginal y resultó en una muy baja contribución a la exposición total.

Aunque la DUD no es un indicador utilizado frecuentemente en la literatura, puede calcularse a partir de los valores de DHD y de la prevalencia de uso en las publicaciones que informan ambos datos. Así, para las BZD ansiolíticas se hallaron en la bibliografía valores de 0.4 a 0.8 DUD y para los fármacos Z entre 0.6 y 1.2 DUD^{7, 33, 34}, un poco por debajo y por encima, respectivamente, de los valores hallados en este estudio.

Fig. 4.- Prevalencia de uso anual (%) de benzodiazepinas en el adulto mayor por grupo de edad, ambos sexos, según país



La exposición poblacional expresada como DHD está ampliamente validada como medida de resumen. Los valores hallados en el INSSJP de 252.7 DHD (con la DDD de 1 mg para clonazepam) y 153.9 DHD (con la DDD de 8 mg), pueden compararse con las 62.4 DHD de Corea³¹ y las 191.4 de Noruega⁷, siempre referidas a la población de AM.

Las limitaciones principales de este estudio incluyen la falta de diagnóstico ligado a la dispensa, que no permite conocer el motivo que justifica la indicación, la ausencia de datos sobre el patrón de consumo efectivo posterior a la dispensa, y la posibilidad de adquirir y consumir medicamentos por fuera de la cobertura del INSSJP, ya que un porcentaje minoritario de esta población cuenta también con seguro de salud privado.

Su principal fortaleza es que describe el uso actual de BZD en una población que supera las tres cuartas partes de los AM de Argentina, brindando un cuadro representativo de lo que sucede en el país en este rango etario. Esto permitió además desagregar la información para rangos quinquenales de edad entre los 80 y los 100 años, un segmento que suele describirse en los estudios como resumido en un único grupo.

Aunque la literatura internacional es consistente en describir el elevado uso crónico de BZD, existe cierta polémica sobre sus implicancias, entre una posición “proactiva” y otra “tolerante”, centrada en tres aspectos principales: cuán graves son en realidad los riesgos del uso crónico, cuáles son las alternativas si se retiran o sustituyen las BZD y, por último, cuáles son las intervenciones efectivas para dejar de prescribir. La posición “proactiva” evalúa que las consecuencias perjudiciales del uso crónico de BZD son significativas –por ejemplo, el aumento de fracturas de cadera– y que las alternativas tendrían menor riesgo, de modo que vale la pena intentar una intervención, que podría incluir la reducción de nuevos tratamientos con BZD y la deprescripción de los tratamientos crónicos^{1, 3, 5, 7, 9, 39-44}. Una posición más “tolerante” plantea que, al menos en la percepción de los profesionales tratantes, los fármacos ocupan un lugar importante en la terapéutica y las consecuencias del uso crónico no son tan graves, al punto de considerarlas como un “mal menor”⁴⁵⁻⁴⁸. Además, se ha señalado la necesidad de basar los argumentos de esta polémica en evidencias científicas, a menudo insuficientes, así como la limitada eficacia de las intervenciones para reducir el uso¹².

Futuras investigaciones podrían completar este estudio de corte transversal estimando la tendencia temporal en el uso de BZD en el país. También resultaría relevante comprender la diversidad de patrones de uso individuales que se esconde tras los promedios presentados, así como realizar una aproximación cualitativa a las motivaciones de prescriptores y usuarios.

Si bien este estudio no investigó las consecuencias clínicas del uso crónico de BZD, la magnitud del fenómeno

en esta población de adultos mayores de Argentina debe caracterizarse, en nuestra opinión, como un problema relevante de salud pública, que justifica el desarrollo de intervenciones sobre prescriptores, consumidores y la sociedad en general.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Markota M, Rummans TA, Bostwick JM, Lapid MI. Benzodiazepine use in older adults: dangers, management, and alternative therapies. *Mayo Clin Proc* 2016; 91: 1632–9.
2. O'Donnell JM, Bies RR, Shelton RC. Drug therapy of depression and anxiety disorders. En: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, eds. Goodman & Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics, 13th ed. New York: McGraw-Hill Medical 2018, p 267-77.
3. Ashton C. Benzodiazepines: how they work & how to withdraw - The Ashton manual. Newcastle upon Tyne: Institute of Neuroscience, 2002. En: <https://www.benzo.org.uk/manual/>; consultado septiembre 2021.
4. Mihic SJ, Mayfield J, Harris RA. Hypnotics and sedatives. En: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, eds. Goodman & Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics, 13th ed. New York: McGraw-Hill Medical 2018, p 339-53.
5. Maust DT, Kales HC, Wiechers IR, Blow FC, Olfson M. No end in sight: benzodiazepine use in older adults in the United States. *J Am Geriatr Soc* 2016; 64: 2546-53.
6. Minaya O, Ugalde O, Fresán A. Uso inapropiado de fármacos de prescripción: dependencia a benzodiazepinas en adultos mayores. *Salud Ment* 2009; 32: 405-11.
7. Neutel CI, Skurtveit S, Berg C. What is the point of guidelines? Benzodiazepine and z-hypnotic use by an elderly population. *Sleep Med* 2012; 13: 893-7.
8. Steinman MA, Low M, Balicer RD, Shadmi E. Epidemic use of benzodiazepines among older adults in Israel: epidemiology and leverage points for improvement. *J Gen Intern Med* 2017; 32: 891-9.
9. Gerlach LB, Wiechers IR, Maust DT. Prescription benzodiazepine use among older adults: a critical review. *Harv Rev Psychiatry* 2018; 26: 264-73.
10. American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63: 2227-46.
11. Soumerai SB, Simoni-Wastila L, Singer C, et al. Lack of relationship between long-term use of benzodiazepines and escalation to high dosages. *Psychiatr Serv Wash DC* 2003; 54: 1006-11.
12. Silberman E, Balon R, Starcevic V, et al. Benzodiazepines: it's time to return to the evidence. *Br J Psychiatry* 2021; 218: 125-7.
13. Huerta C, Abbing-Karahagopian V, Requena G, et al. Exposure to benzodiazepines (anxiolytics, hypnotics and related drugs) in seven European electronic health-care databases: a cross-national descriptive study from the PROTECT-EU Project. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016; 25 Suppl 1: 56-65.
14. Gómez S, León T, Macuer M, Alves M, Ruiz S. Uso de benzodiazepinas en adultos mayores en América Latina. *Rev Médica Chile* 2017; 145: 351-9.
15. INDEC: Instituto Nacional de Estadística y Censos de la República Argentina. Población. Proyecciones nacio-

- nales. En: <https://www.indec.gov.ar/indec/web/Nivel4-Tema-2-24-84>; consultado agosto 2019.
16. Bustin J, Triskier F, Arakaki J, et al. Prescripción de psicofármacos a personas mayores en el Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados de Argentina (PAMI). *Vertex* 2019; XXX: 70-8.
 17. Bustin J, Rojas G, O'Neill S, et al. What is happening with not recommended drugs for dementia in Argentina? Prescription patterns and direct costs analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2020; 35: 270-5.
 18. Urtasun MA, Regueiro A, Cañas M, et al. Estimación de prevalencia de uso de medicamentos antihipertensivos en el programa de atención médico integral para adultos mayores de Argentina. *Rev Argent Salud Pública* 2020; 11: 32-9.
 19. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC classification index with DDDs, 2019. Oslo: World Health Organization 2018.
 20. Hallas J, Støvring H, Pottegård A. Individual-level drug utilization analyses. En: Elseviers M, Wettermark B, Almarsdóttir AB, eds. Drug utilization research. Oxford, UK: John Wiley&Sons, Ltd 2016, p 68-76.
 21. Quaglia Planas NB, Paciaroni J, Elías MM, Leiva M. Consumo de benzodiazepinas en una comuna de la región metropolitana de Rosario, provincia de Santa Fe, Argentina. *Aten Primaria* 2009; 41: 520-1.
 22. Speranza N, Domínguez V, Pagano E, et al. Consumo de benzodiazepinas en la población uruguaya: *Rev Médica Urug* 2015; 31: 112-9.
 23. Zorzanelli RT, Giordani F, Guaraldo L, et al. Consumption of the benzodiazepine clonazepam (Rivotril®) in Rio de Janeiro State, Brazil, 2009-2013: an ecological study. *Cienc Saude Coletiva* 2019; 24: 3129-40.
 24. Kurko T, Saastamoinen LK, Tuulio-Henriksson A, et al. Trends in the long-term use of benzodiazepine anxiolytics and hypnotics: a national register study for 2006 to 2014. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2018; 27: 674-82.
 25. Laporte J-R, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. Barcelona: Masson-Salvat Salvat, 1983. En: <https://www.icf.uab.cat/assets/pdf/productes/lilibres/pem.pdf>
 26. Ley 25.326 Protección de los datos personales. En: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/60000-64999/64790/txact.html>; consultado agosto 2020.
 27. Langan SM, Schmidt SA, Wing K, et al. The reporting of studies conducted using observational routinely collected health data statement for pharmacoepidemiology (RECORD-PE). *BMJ* 2018; 363: k3532.
 28. Cadogan CA, Ryan C, Cahir C, Bradley CP, Bennett K. Benzodiazepine and Z-drug prescribing in Ireland: analysis of national prescribing trends from 2005 to 2015. *Br J Clin Pharmacol* 2018; 84: 1354-63.
 29. Alessi-Severini S, Bolton JM, Enns MW, et al. Use of benzodiazepines and related drugs in Manitoba: a population-based study. *CMAJ Open* 2014; 2: E208-16.
 30. Davies SJC, Jacob B, Rudoler D, Zaheer J, de Oliveira C, Kurdyak P. Benzodiazepine prescription in Ontario residents aged 65 and over: a population-based study from 1998 to 2013. *Ther Adv Psychopharmacol* 2018; 8: 99-114.
 31. Hwang S-H, Han S, Choi H, Park C, Kim SM, Kim TH. Trends in the prescription of benzodiazepines for the elderly in Korea. *BMC Psychiatry* 2017; 17. DOI:10.1186/s12888-017-1467-z.
 32. Brett J, Maust DT, Bouck Z, et al. Benzodiazepine use in older adults in the U.S., Ontario and Australia from 2010 to 2016. *J Am Geriatr Soc* 2018; 66: 1180-5.
 33. Weir DL, Samanani S, Gilani F, Jess E, Eurich DT. Benzodiazepine receptor agonist dispensations in Alberta: a population-based descriptive study. *CMAJ Open* 2018; 6: E678-84.
 34. Brandt J, Alessi-Severini S, Singer A, Leong C. Novel measures of benzodiazepine and Z-drug utilisation trends in a Canadian provincial adult population (2001-2016). *J Ther Popul Pharmacologie Clin* 2019; 26: e22-38.
 35. Potočnjak I, Likić R, Degoricija V, Nham E, Wettermark B. The benzodiazepine nation of Croatia: an observational, comparative study of psychotropic drug utilization between Croatia and Sweden 2014-2015. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2018; 18: 641-6.
 36. Brett J, Karanges EA, Daniels B, et al. Psychotropic medication use in Australia, 2007 to 2015: Changes in annual incidence, prevalence and treatment exposure. *Aust N Z J Psychiatry* 2017; 51: 990-9.
 37. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines - Point d'Information - 2017. En: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-de-la-consommation-des-benzodiazepines-Point-d-Information>, consultado octubre 2020.
 38. Berman E, Eyal S, Marom E. Trends in utilization of benzodiazepine and Z-drugs in Israel. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017; 26: 1555-60.
 39. Primary Health Tasmania. A guide to deprescribing benzodiazepines. En: <https://www.primaryhealthtas.com.au/wp-content/uploads/2018/09/A-Guide-to-Deprescribing-Benzodiazepines-2019.pdf>, consultado diciembre 2020.
 40. Croke LM. Deprescribing benzodiazepine receptor agonists for insomnia in adults. *Am Fam Physician* 2019; 99: 57-8.
 41. Muquebil Ali Al Shaban Rodríguez OW, Rodríguez Turiel C, Ocio León S, Hernández González MJ, Gómez Simón M, Fernández Menéndez MA. Deprescription of benzodiazepines and Z drugs: a shared responsibility. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2018; 11: 184-5.
 42. Pollmann AS, Murphy AL, Bergman JC, Gardner DM. Deprescribing benzodiazepines and Z-drugs in community-dwelling adults: a scoping review. *BMC Pharmacol Toxicol* 2015; 16: 19.
 43. Royal Australian College of General Practitioners. Part A. Deprescribing. En: RACGP aged care clinical guide (Silver Book), 5th ed. Melbourne, RACGP 2019. En: <https://www.racgp.org.au/clinical-resources/clinical-guidelines/key-racgp-guidelines/view-all-racgp-guidelines/silver-book/part-a/deprescribing>; consultado diciembre 2020.
 44. Cognitive Decline Partnership Centre. Deprescribing guidelines. En: <https://cdpc.sydney.edu.au/research/medication-management/deprescribing-guidelines/>; consultado junio 2020.
 45. Rosenbaum JF. Attitudes toward benzodiazepines over the years. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 Suppl 2: 4-8.
 46. Cook JM, Marshall R, Masci C, Coyne JC. Physicians' perspectives on prescribing benzodiazepines for older adults: a qualitative study. *J Gen Intern Med* 2007; 22: 303-7.
 47. Haw C, Stubbs J. Benzodiazepines--a necessary evil? A survey of prescribing at a specialist UK psychiatric hospital. *J Psychopharmacol Oxf Engl* 2007; 21: 645-9.
 48. Anthierens S, Habraken H, Petrovic M, Christiaens T. The lesser evil? Initiating a benzodiazepine prescription in general practice: a qualitative study on GPs' perspectives. *Scand J Prim Health Care* 2007; 25: 214-9.