



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

**SOBREPREScripción DE BENZODIACEPINAS EN EL SERVICIO
DE PSIQUIATRÍA DEL HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA**

2018

**PRESENTADO POR
KATERINE GABRIELA VINATEA HUALPA**

**ASESOR
FABRICIO PAUL GAMARRA CASTILLO**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN PSIQUIATRÍA**

**LIMA – PERÚ
2021**



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual
CC BY-NC-SA**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

UNIDAD DE POSGRADO

**SOBREPREScripción DE BENZODIACEPINAS EN EL SERVICIO
DE PSIQUIATRÍA DEL HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO
LOAYZA 2018**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN PSIQUIATRIA**

**PRESENTADO POR
KATERINE GABRIELA VINATEA HUALPA**

**ASESOR
Mag. FABRICIO PAUL GAMARRA CASTILLO**

LIMA, PERÚ

2021

ÍNDICE

	Págs.
Portada	1
Índice	2
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	
1.1 Descripción de la situación problemática	3
1.2 Formulación del problema	8
1.3 Objetivos	8
1.3.1 General	8
1.3.2 Específicos	8
1.4 Justificación	8
1.4.1 Importancia	9
1.4.2 Viabilidad	9
1.5 Limitaciones	9
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	
2.1 Antecedentes	10
2.2 Bases teóricas	12
2.3 Definición de términos básicos	27
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	
3.1 Formulación de hipótesis	29
3.2 Variables y su operación	29
CAPITULO IV: METODOLOGÍA	
4.1 Tipos y diseños	32
4.2 Diseño de muestra	34
4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos	34
4.4 Procesamiento y análisis de datos	34
4.5 Aspectos éticos	35
CRONOGRAMA	36
PRESUPUESTO	37
FUENTES DE INFORMACIÓN	38
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumento de recolección de datos	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la situación problemática

En la práctica clínica general y especialmente psiquiátrica, los benzodiazepinas son unos de los medicamentos más ampliamente prescritos a nivel mundial, llegándose a incurrir en una sobre prescripción de esta droga.

El grupo farmacológico de los benzodiazepinas tiene múltiples indicaciones que se traducen en una gran utilidad clínica a corto plazo y son una de las drogas más usadas a nivel mundial. Distintos estudios revelan que muchos pacientes consumen estos medicamentos de forma prolongada (3 meses o más) siendo esta práctica común en la población adulta. A pesar de que no existe mucha información ni evidencia sobre su eficacia en la prescripción crónica y que los riesgos que están asociados a su uso prolongado son variados e importantes, se ha determinado que el uso crónico de estos medicamentos es cada vez más frecuente y hoy en día forma parte de un problema cotidiano en la asistencia pública y privada, llevando a distintas complicaciones en los pacientes que traducen un verdadero síndrome de abstinencia al dejar de consumirlas.

Según la historia, desde que empezó a comercializarse la primera benzodiazepina, el clordiazepóxido en 1959, se han sintetizado y creado más de 3 000 benzodiazepinas (BZD), de las cuales solo 50 pastillas en distintas presentaciones, están actualmente en el mercado. Son generalmente usados en el control de enfermedades que causan ansiedad y como coadyuvante en otros trastornos. Desde hace muchos años es ampliamente conocido el potencial de abuso y dependencia de estas drogas, sin embargo se siguen usando de forma inadecuada, no solo en el ámbito de la salud mental, sino en la práctica médica en general.

Se ha estudiado ampliamente el mecanismo de acción hipnótico y/o sedante de estas drogas, el cual se centra en el GABA, que como se conoce es el mayor depresor endógeno del Sistema Nervioso Central. Se ha analizado que cuando existe un uso crónico de BZD esto da como resultado una regulación negativa o Down regulación del receptor GABA-inhibidor y también existen a largo plazo

cambios de configuración del complejo receptor-agonista, lo que traduce una disminución de la sensibilidad al agonista.

Todos estos fenómenos son los que explican el posterior desarrollo de tolerancia, dependencia y en algunos casos síndrome de abstinencia asociados al uso crónico e indebido de benzodiazepinas.

En la corta experiencia como residente de psiquiatría en la sede del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, se ha podido evidenciar que un gran porcentaje de pacientes que hoy presentan dependencia a benzodiazepinas, iniciaron el consumo por prescripción médica, que posteriormente derivó a un consumo crónico por una indebida prescripción del tiempo adecuado, lo que confiere a la inadecuada indicación y/o deficiente control sobre dichos medicamentos un carácter iatrogénico. En nuestro país estos medicamentos tienen un costo muy bajo y muchas veces en el comercio regular, se expiden sin receta médica o sin una prescripción adecuada, lo cual favorece a que sean de muy fácil acceso y que los pacientes persistan en el uso inadecuado y perjudicial.

En el ámbito de la salud mental se ha descrito que existen ciertas enfermedades que están asociadas más frecuentemente al fenómeno de dependencia a benzodiazepinas, por ejemplo depresiones y ansiedades, además de algunos trastornos de personalidad, sin embargo también se ha descrito que un tercio de los adictos a benzodiazepinas no tienen trastorno mental alguno.

El consumo prolongado y que no sigue las pautas de las prácticas clínicas para el uso adecuado de benzodiazepinas se ha relacionado con alteraciones de la memoria tanto a largo como a corto plazo, razones por lo cual su utilización está relacionada con amnesia anterógrada la cual ha sido evidenciada muchas veces en la práctica clínica. Diversos estudios revelan que utilizar benzodiazepinas e hipnóticos está asociado con un mayor riesgo de demencia y enfermedad de Alzheimer, sobre todo en población geriátrica (1).

Debido a la frecuencia del uso de estos medicamentos y sus repercusiones al ser usados de forma crónica, resulta importante analizar los factores de riesgo y

posibles causas para que un paciente se vuelva dependiente de estos fármacos., ya que existen distintas variables que funcionan al mismo tiempo y que son importantes cuando se determina si se puede llegar a crear una adicción o no.

Estas variables, que determinan el nivel de adicción o dependencia de una persona, han sido analizadas y se han agrupado en tres causas básicas. La primera está relacionada con factores dependientes de la droga en sí, estas serían en primer lugar, las propiedades intrínsecas del medicamento, esto se refiere a la capacidad de una droga para producir efectos placenteros en una persona. De esta forma podemos deducir que las drogas que produzcan sensaciones de alegría, bienestar, euforia, elación y aumento de energía, son las más propensas a causar adicción y ser usados de forma prolongada y repetida. Estos elementos son conocidos como efectos de refuerzo y se refieren a la capacidad de una droga de ser placentera y por lo tanto de causar adicción.

Basados en esta información, deducimos que cuanto mayor sea el efecto de refuerzo de una droga, existen más posibilidades de que se abuse de la droga. Contradictoriamente el efecto de refuerzo de los benzodiazepinas, es más bien bajo y es difícil que tanto humanos o animales se las autoadministren. Sin embargo, distintos estudios revelan que la autoadministración de estas drogas en animales y humanos fue muy superior a la del placebo y/o a medicamentos que producen disforia. Dichos efectos de refuerzo se refieren al hecho de que aumentan los niveles de algunos neurotransmisores en áreas críticas y claves del cerebro humano que tienen que ver con el circuito de recompensa y placer. Según esta información se puede concluir que las propiedades intrínsecas de un medicamento o droga son la mayor causa de riesgo para determinar si se abusa o se crea una adicción a dicha sustancia.

El segundo factor, es la cinética del fármaco, el cual tiene una gran influencia en el abuso o adicción a éste. Al referirnos específicamente a los benzodiazepinas, es evidente que las que poseen mayor poder lipofílico, es decir que son más rápidamente absorbidas, son las que presentan mayor predisposición a causar adicción o dependencia a diferencia de las que se absorben de forma prolongada.

Existe una gran variedad de estudios, que se han realizado en Europa, sobre todo en España, los cuales han demostrado que el flunitrazepam es el benzodiazepina de la cual se abusa más comúnmente en la población de adultos dependientes a benzodiazepinas en ese país, mientras que existen reportes que concluyen que en países de Norteamérica como Estados Unidos y Canadá, es el diazepam el fármaco que se usa de forma crónica e inadecuada más comúnmente.

El tercer factor es el de la disponibilidad. Se realizó un importante estudio en los años 80, donde se observó claramente que el cambio del tipo de benzodiazepinas que se usaban, posteriormente repercutía en el tipo de benzodiazepinas a la cual se creaba una dependencia. En los años 80, las restricciones y patrones de uso de benzodiazepinas estaban en constante cambio: Drogas de vida media corta, como por ejemplo el Lorazepam, habían sido introducidas por primera vez en el país de Canadá y empezaron a reemplazar de forma apresurada a los benzodiazepinas de vida media larga, como por ejemplo el diazepam. Mientras aumentaba la población de usuarios de benzodiazepinas de vida media corta, con el tiempo aumentó también el abuso de este tipo de drogas. Sin embargo se observó que este cambio en los patrones de abuso, se da sobre todo en pacientes que presentan una dependencia crónica y severa o que abusan de más de una droga a la vez. Además existe la dificultad para conseguir estas drogas en países del primer mundo, como los europeos y de Norteamérica, donde estas drogas solo son accesibles bajo receta médica, sin embargo en otros países con menos control sanitario, como algunos países asiáticos, africanos y de Latinoamérica, como el nuestro, estos medicamentos se consiguen de forma fácil y sin una prescripción médica, lo cual es un factor importante en la perpetuación del abuso a estas drogas (2).

En nuestro país, en los últimos diez años (2002-2012), los reportes indican que las intoxicaciones en pacientes son mayormente causadas por medicamentos. Siendo la lista encabezada por los benzodiazepinas, le siguen los anticonvulsivantes, luego los anticolinérgicos, posteriormente los antihistamínicos y siguen en la lista otros fármacos más, de menor importancia estadística. Los pacientes intoxicados con benzodiazepinas, suelen hacerlo fácilmente, ya que la administración es por vía oral, existe una alta prescripción médica de estas drogas, debido al gran número de trastornos que se alivian bajo este tratamiento (3).

En la capital del Perú, el Centro de Información para la Educación y el Abuso de Drogas, informo de forma alarmante que en los últimos años, en nuestro país, ha aumentado de forma considerable la comercialización y el uso crónico y adictivo de benzodiazepinas. En Perú, las drogas ansiolíticas cada vez son más baratas y la población vulnerable, entre ellos jóvenes las están comprando de forma progresiva y en aumento, esto sumado al último informe de la Organización mundial de la salud, donde se describe que los controles internacionales para este tipo de drogas son mínimos, nos da un panorama realmente alarmante. Según este informe, no se justifica ni el uso legal de estas drogas, ya que infieren que existen medicamentos con un margen de prescripción más seguro que los benzodiazepinas.

En consulta externa de psiquiatría en el Hospital Arzobispo Loayza, la prescripción de benzodiazepinas es una práctica común y diaria, además de la pre existente cantidad de pacientes que llevan varios años consumiendo estas drogas, siendo incapaces de retirarlas por completo, es clara la necesidad de investigar la incidencia, los riesgos y consecuencias de este consumo prolongado y su relación con la sobre prescripción que existe sobre este medicamento especialmente en psiquiatría.

Por todo lo descrito anteriormente, se genera la necesidad de estudiar y así evidenciar la situación actual de la incidencia de adicción a los benzodiazepinas y su relación con la sobre prescripción de estas drogas que se viene dando en el servicio psiquiátrico, por parte de los médicos tratantes. El objetivo principal se centra directamente en determinar la incidencia del uso crónico y su relación con la sobre indicación de benzodiazepinas en pacientes que asisten a la consulta externa del Hospital Nacional arzobispo Loayza en el periodo del año 2018. Y con ello generar conciencia en los profesionales de salud sobre el abuso de estas drogas y estudiar los efectos colaterales en pacientes que usan de este tratamiento de forma crónica (4).

1.2 Formulación del problema

¿En qué medida influye la sobreprescripción de benzodiazepinas para desarrollar dependencia a éstas en el servicio psiquiátrico del Hospital Nacional Arzobispo Loayza en el año 2018?

1.3 Objetivos

1.3.1 General

Establecer la relación entre la sobre prescripción de benzodiazepinas y el posterior desarrollo de dependencia a estas, en pacientes de consulta externa del servicio de psiquiatría del Hospital Nacional Arzobispo Loayza en el año 2018.

1.3.2 Específicos

Determinar la cantidad de pacientes psiquiátricos con sobre prescripción de benzodiazepinas, tiempo de consumo, dosis, tipo, principales efectos adversos.

Determinar los principales diagnósticos psiquiátricos asociados a la sobre prescripción de benzodiazepinas.

Identificar los factores de riesgo más comúnmente asociado a este tipo de adicción.

1.4 Justificación

1.4.1 Importancia

La presente investigación es muy importante desde el punto de vista epidemiológico y de enfermedades prevalentes, ya que la prescripción de los diferentes tipos de benzodiazepinas es una práctica médica común actualmente y no solo por psiquiatras, si no por muchos médicos en general, por ello se propone que la incidencia de adicción a estas drogas está directamente relacionada con la sobre prescripción, la cual no solo predispone a dependencia sino a la posibilidad de efectos negativos en la función cognitiva, salud física y salud mental.

Bajo este concepto, se toma como sede principal de investigación al departamento de salud mental del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, donde no se ha realizado

este tipo de investigación antes y donde existe una gran afluencia de pacientes psiquiátricos que son atendidos en consulta externa y quienes consumen comúnmente benzodiacepinas.

Al determinar la cantidad de pacientes que fueron prescritos con benzodiacepinas y que generaron dependencia, analizar el tiempo de indicación de consumo y los principales efectos negativos en los pacientes, se intentara disminuir la prescripción de esta droga, así mismo dar pautas para el tratamiento adecuado en el tiempo establecido de seguridad.

1.4.2 Viabilidad

El presente estudio es viable, pues la institución donde se realizará la investigación ha autorizado la ejecución del presente proyecto. La forma de obtener información será factible ya que se cuenta con el permiso del jefe de servicio de Salud Mental del Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

1.5 Limitaciones

Este estudio tiene pocas imitaciones ya que se cuenta con los recursos económicos y humanos que garanticen el desarrollo de la investigación sin mayores problemas o dificultades.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

En el año 2000, Busto U et al., mediante una revisión de estudios, intentaron determinar los factores de riesgo que conllevan a la adicción a benzodiazepinas, donde se determinó que la genética, factores comórbidos como el trastorno de ansiedad, depresión, insomnio y desordenes psiquiátricos son elementos de riesgo importantes para que un paciente desarrolle dependencia a los benzodiazepinas (5).

En 2003, Galleguillos T et al., publicaron un estudio transversal en 188 pacientes sobre la tendencia del uso de benzodiazepinas, se concluyó hasta el 26% de los pacientes usan de forma frecuente benzodiazepinas en atención primaria, siendo el insomnio la indicación más frecuente (6).

En 2005, Campagne D et al., desarrollaron un artículo científico sobre el mal uso de los benzodiazepinas, donde recalcan que el consumo viene en aumento a pesar de las múltiples evidencias de los efectos secundarios demostrados, se concluye que se debe seguir las guías de prescripción oficiales (7).

En 2008, Ayuso JL et al., ejecutaron una investigación sobre si existe justificación para usar los benzodiazepinas de forma prolongada, informan que el tratamiento no debe ser por más de 8 a 12 semanas, se hizo un estudio de seguimiento a 48 usuarios de benzodiazepinas, donde 33% no fue capaz de dejar el fármaco por completo, se concluyó que a pesar de la relevancia terapéutica, estas no tienen implicancia en el estado de ánimo y que para tratamiento prolongados se prefieren los IRS (8).

En 2009, Minaya O et al., estudiaron un artículo original sobre uso inapropiado de benzodiazepinas en una muestra de 39 pacientes geriátricos, donde se demostró que los pacientes que presentan dependencia a estas drogas agravan los cuadros ansiosos depresivos, aumenta el deterioro cognitivo y aislamiento social (9).

En 2009, Tamara K et al., publicaron un artículo de investigación sobre la tendencia en la utilización de benzodiazepinas en la farmacia privada, donde se analizaron 2146 recetas y 199 encuestas en un periodo de tres meses, concluyéndose que hay un mayor consumo por parte de las mujeres hasta un 71%, y el fármaco más prescrito fue el clonazepam (10).

En 2010, Vantour A et al., desarrollaron una investigación sobre el uso y abuso de benzodiazepinas, donde se concluye que, aun en dosis adecuadas estos medicamentos causan dependencia, tolerancia y abstinencia (11).

En 2011, Fresan A et al., hicieron una investigación sobre las características clínicas asociadas a la dependencia de benzodiazepinas en pacientes psiquiátricos, se estudió a 150 pacientes, se encontró que casi el 50% tenía dependencia a estas drogas, se concluyó que el uso crónico de benzodiazepinas fue el principal factor predictor de dependencia (12).

En 2013, Rosas I et al., realizaron una actualización sobre mecanismo el mecanismo biológico de la adicción a benzodiazepinas, donde se describe que aparece síndrome de abstinencia en 30% de los pacientes luego de un uso de 8 semanas, se concluyó que estos medicamentos tienen una base de adicción parecido al de otras drogas, y que su efecto primordial está determinado sobre la subunidad alfa1 de los receptores GABA (13).

En 2014, García A et al., ejecutaron una investigación sobre la prescripción de benzodiazepinas en ancianos, el tipo de estudio fue retrospectivo de 334 pacientes, donde se compara la cantidad de prescripciones de estos medicamentos y los factores relacionados, se concluye que la prevalencia de uso llega hasta 23,6% en la muestra estudiada (14).

En 2018, Artagaveita P et al., estudiaron la forma de suprimir el hábito a los pacientes consumidores de benzodiazepinas, donde encontraron que la retirada debe ser de forma lenta y gradual para pacientes que están en tratamiento de 4 a 6 semanas, reduciendo la dosis entre 10 a 15% semanal, también se debe sustituir

las benzodiazepinas de vida media corta por unas de vida media más prolongada (15).

2.2 Bases teóricas

Analizar el uso adecuado de los benzodiazepinas. Desde la aparición de estas drogas, en primera instancia para la ansiedad y el insomnio, su prevalencia de consumo y prescripción ha ido en aumento, en los años 1959 para el clordiazepóxido y en 1963 para el diazepam donde aparecieron respectivamente, no se conocía exactamente los efectos adversos y se tomaban como medicamentos con buen perfil de seguridad y de tolerancia, superando de lejos a los medicamentos indicados en ese momento, los barbitúricos, los cuales eran más tóxicos, y tenían un menor margen terapéutico.

Se ha documentado que el consumo de benzodiazepinas está relacionado directamente con una inadecuada prescripción de estos medicamentos, sobre todo los de tipo de vida media corta, como el alprazolam, clonazepam y Lorazepam, se reporta incluso que se llegó a duplicar la prescripción de calidad.

Existen distintos criterios de prescripción que varían según las condiciones socioculturales, educativas y comórbidas de los pacientes y dependiendo de la dependencia de ansiedad o insomnio. Se intenta explicar su elevado uso por la medicalización del sufrimiento humano y de problemas sociales, además de la necesidad de difundir los efectos adversos de estos medicamentos y sus complicaciones a largo plazo.

Sorprendentemente se ha descrito, que los tratamientos prolongados e inadecuados se mantienen en más del 50% de los casos, incluso si la prescripción ha sido realizada por la atención especializada, en salud mental por ejemplo, donde existe además un pobre control del tratamiento con psicofármacos, en este caso benzodiazepinas.

Está documentado que el uso de estas drogas predomina en el sexo femenino y que es más prevalente con la edad por lo cual se encuentra en el más alto porcentaje en pacientes de la tercera edad, lo cual empeora la situación ya que en

estos pacientes los efectos adversos se potencian, además de que son consumidores de polifarmacia, lo cual aumenta el riesgo de interacciones medicamentosas, aun así, se ha descrito que casi uno de cada cuatro mayores de 75 años consume este tipo de drogas; los datos se completan con 5,78% de la población entre 16 y 34 años, 13,44% de la población entre 35 y 54 años, 17,05% de la población entre 55 y 74 años (9,79% varones, 22,77% mujeres) y 24,13% entre los mayores de 75 años (15,15% de los varones frente a 30,02% de las mujeres).

Estos datos refuerzan la importancia de los médicos de actualizar sus conocimientos y bases teóricas sobre los benzodiazepinas, debido a la común prescripción en la consulta diaria, la cantidad de efectos adversos reportados, la incidencia de dependencia y abuso, se hace necesario el estudio y la toma de responsabilidad para usarlas de forma razonada (16).

Para tener mejor conocimiento del tema y de la importancia de regular la prescripción de estos medicamentos se debe conocer su mecanismo de acción. Estas drogas tienen una muy buena absorción por vía oral, disminuye y varia la absorción de forma intramuscular, su mecanismo de acción está directamente relacionado con el GABA (ácido gamma amino butírico) tienen sus efectos al aumentar la acción del principal neurotransmisor inhibitorio del Sistema Nervioso Central. Los benzodiazepinas se unen al receptor de GABA, despolarizando la neurona e impidiendo que se vuelva a excitar con lo cual crea una inhibición de impulsos nerviosos. Además se unen a un receptor específico de benzodiazepinas, la cual potencia doblemente la acción del GABA.

Su metabolización se da principalmente en el hígado y otras por mecanismo de conjugación y oxidación. La principal forma de excreción se realiza mediante los riñones.

Teniendo en cuenta el principal mecanismo de acción de las drogas que intentamos investigar, es importante además conocer los principales efectos adversos documentados y vistos en la práctica clínica, los cuales incluyen comúnmente sedación en exceso, somnolencia, problemas de concentración, de coordinación,

en otros casos podría existir ataxia, descoordinación muscular y pérdida de equilibrio, mareo, desorientación y confusión mental.

Además de estos efectos, existe algo llamado resaca diurna, luego de consumir estas drogas en la noche, que consisten en somnolencia, cansancio y falta de concentración, todas estas condiciones se dan de forma más marcada en ancianos, lo cual es peligroso pues aumenta el riesgo de caídas y fracturas. Además existen diversos estudios, donde se analiza el porcentaje de pacientes que sufrieron un accidente de tránsito posterior a consumo de benzodiazepinas, concluyendo que estas drogas predisponen a sufrir accidentes automovilísticos con mayor frecuencia.

Estos efectos adversos se han relacionado mayormente con el consumo de benzodiazepinas de vida media larga sobre todo al ser utilizadas para tratar trastornos de ansiedad y si se consumen junto con bebidas alcohólicas, las cuales potencian sus efectos.

Además se ha descrito deterioro de la memoria reciente, y una condición conocida como amnesia anterógrada la cual se caracteriza por presentar dificultad marcada para evocar sucesos eventos o aprender cosas nuevas en el día a día. De todas estas drogas el que se relaciona más con un trastorno amnésico es el Lorazepam, según la dosis que se consuma, este trastorno es mayor con las de vida media larga. Se menciona también una condición conocida como Anestesia emotiva, la cual se refiere a la incapacidad de expresar emociones.

Además de todo esto, se ha descrito problemas para adaptarse al duelo, como agravante de condiciones depresivas conocidas como reactiva y endógena. Se han descrito pero de forma más Raramente que pueden tener efecto paradójico estimulante, des inhibitorio, donde los pacientes consumidores experimentan problemas para dormir, incluso cuadros depresivos más importantes que los pre existentes, conductas agresivas y hostiles, actitud irritable, incluso distorsiones en la percepción, como alucinaciones auditivas, aumento de la actividad motriz y en pacientes epilépticos, aumento de los episodios convulsivos.

Este proyecto nace de la observación de que muchos pacientes presentan tolerancia, ya que una de las principales condiciones de las benzodiazepinas es que si se emplean de forma continuada y crónica, se necesitaran dosis cada vez más elevadas para que el paciente sienta los mismos efectos que antes tenía con menos dosis, esto ocurre mayormente en cuando al efecto hipnótico y anticonvulsivo de estas drogas, también ocurre en cuanto al efecto ansiolítico, aunque en menor medida.

También se conoce que los benzodiazepinas causan dependencia, que es otro problema importante del uso continuado de esta droga, aparece una dependencia física (acostumbramiento al fármaco para evitar síndrome de abstinencia) y psicológica, donde los pacientes están acostumbrados a sentirse bien luego de consumir la droga. Como ya se ha mencionado, mientras más largo sea el tratamiento y las dosis empleadas existe un mayor riesgo de dependencia. Así como el uso de las de vida media corta o las de alta potencia.

Además existen factores de riesgo asociados a cada individuo para desarrollar dependencia ligados al estilo de vida y biología del paciente como por ejemplo adicción al alcohol, los distintos trastornos de personalidad existentes, pacientes con historia de consumo de sustancias toxicas. Se ha estudiado que existe un menor riesgo de adicción a benzodiazepinas en pacientes que consumen medicamentos de vida media larga y que tienen menor potencia, como por ejemplo el diazepam.

Se ha descrito la aparición de síndrome de abstinencia, luego de la interrupción del tratamiento prolongado con estas drogas, caracterizado por problemas para conciliar el sueño, conducta agresiva e irritable, síntomas cardiacos como palpitaciones y temblor distal. Este síndrome de abstinencia se presenta de forma distinta según el consumo sea con las de vida media corta, las cuales condicionan a un cuadro más intenso pero de menor tiempo, apareciendo aproximadamente entre cuatro y seis horas posterior al cese de consumo y que dura usualmente de uno a cinco días, asimismo, el cuadro varia, si el consumo es de benzodiazepinas de vida media larga, siendo un cuadro más leve, menos intenso, pero que dura más

días, suele aparecer en la primera semana luego del cese de consumo y puede durar hasta cuatro semanas (17).

Mecanismo celular y molecular de la adicción a benzodiazepinas

La Organización Mundial de la Salud ha referido que un uso adecuado de medicamentos se da en la instancia en que los pacientes reciben medicamentos que son específicamente indicados por un profesional de la salud para necesidades específicas de salud, con una dosis ajustadas a cada paciente en específico, teniendo en cuenta sus características en particular, y se deben prescribir, por el tiempo establecido seguro según las guías clínicas y que finalmente tenga el mínimo costo posible para los pacientes.

La sobre prescripción de benzodiazepinas en clínica es una práctica médica inapropiada y que tiene un impacto en la economía ineficiente, todo esto se traduce en un problema importante en todo el mundo, se estima que más del 50% de todos los fármacos existentes, se prescriben de forma no adecuada, en el caso de los benzodiazepinas a esta prescripción inadecuada se le suma el potencial adictivo que los caracteriza, haciendo de esta, una práctica nociva y que puede agravarse cada vez más.

Al prescribir y posteriormente persistir en el uso de forma inadecuada de benzodiazepinas, condicionamos a los pacientes a caer en un alto riesgo de abuso y posterior dependencia a estas drogas, las cuales, como ya se ha descrito anteriormente, tienen un alto potencial de dependencia, aun usándolas a dosis adecuada, a diferencia de otros ansiolíticos. Se debe tener en cuenta que existen reportes de tolerancia al prescribir estas drogas por un tiempo mayor a cuatro semanas, al tratar a un paciente por ocho semanas con estas drogas, existe un 30% de pacientes que presenta síndrome de abstinencia.

Los datos de prevalencia sobre el consumo de estos medicamentos son distintos en cada país, pero en general, existe una elevada tasa de consumo. Se ha descrito durante los últimos años, que se han duplicado las prescripciones. Reportes del año 2010 arrojan que entre 6 y 7% de la población presentaba un tratamiento farmacológico con estas drogas. Un estudio en México, reporta que las BZD son

los fármacos más altamente prescritos, entre individuos desde los 12 años hasta los 65.

Como ya se ha mencionado anteriormente, es muy importante entender la farmacocinética de estos fármacos, ya que ahí radica en gran parte la explicación del uso y abuso de estas drogas, se debe tener en cuenta principalmente la propiedad lipofílica de las distintas benzodiazepinas, cuanto mayor sea esta, existe una mayor disponibilidad del fármaco, por lo tanto hay más absorción, a diferencia de las que poseen menos liofilia, se absorben más lentamente permaneciendo más tiempo en el sistema circulatorio, confiriendo cierta protección ante el riesgo de desarrollar dependencia.

Otro factor importante a mencionar en el posterior desarrollo de dependencia a drogas es la genética de cada individuo, tomando como ejemplo específico al midazolam, la cual se metaboliza a través de la familia de enzimas CYP3A, la cual es parte del citocromo P-450, incluso al ser una enzima no polimórfica su actividad varía bastante entre sujeto y sujeto. Tomando otro ejemplo, analizamos el caso del diazepam, el cual realiza metabolismo por medio de la enzima CYP2C19 (40% o más).

En el caso del uso y abuso de drogas en general, es el sexo masculino el que supera de lejos al sexo femenino, excepto en el caso de las benzodiazepinas, el uso más frecuente se da entre mujeres de 35 y 64 años. En el caso particular de las mujeres, quienes tienen diferentes niveles de la hormona progesterona en las distintas etapas de su vida, desde que inician su vida en la pubertad hasta el climaterio, son más susceptibles a los efectos adversos de estas drogas, ya que los niveles elevados de progesterona potencian el efecto de estas drogas, favoreciendo así su uso y posterior dependencia.

El consumo de alcohol presenta un papel importante en el uso y abuso de las benzodiazepinas, ya que al actuar ambos sobre GABA, hace que se potencie el efecto farmacológico de estas drogas, existen reportes en los cuales se demuestra que entre el 15 y 20% de sujetos con problemas de alcohol que se encuentran recibiendo tratamiento, desarrollan abuso a algún tipo de benzodiazepina, ya que

forma parte del tratamiento para el síndrome de abstinencia y síndrome ansioso que causa el cese de consumo de alcohol. Otros pacientes alcohólicos consumen benzodiazepinas de forma recreacional, como potenciador de los efectos del OH o como euforizante.

Por todo esto, en estos tiempos, es fundamental tener conocimiento sobre el uso racional y la prescripción adecuada de estos medicamentos. En los últimos diez años, muchos científicos han realizado importantes avances en la investigación y conocimiento de las bases neurobiológicas de todas las adicciones en general, llegando hoy en día a considerarse una enfermedad, un trastorno psiquiátrico orgánico, que requiere ser tratado por profesionales de salud competentes que hagan uso de las guías clínicas adecuadas.

Es importante analizar el mecanismo neurobiológico de la adicción a los benzodiazepinas. Un estudio reciente comprobó que existe una gran coincidencia entre el mecanismo de adicción a los benzodiazepinas con respecto a otro tipo de drogas con potencial adictivo.

Para entender mejor el mecanismo por el cual estas drogas causan adicción, se debe entender que el núcleo tegmental ventral, tiene una población neuronal dispuesta de la siguiente forma: 70% de neuronas dopaminérgicas, 15% de interneuronas gabaérgicas y 15% de neuronas glutamatérgicas. La acción de las llamadas interneuronas, se centra en su capacidad de disminuir la actividad eléctrica de las neuronas dopaminérgicas, de esta manera, disminuye también la cantidad de dopamina que se libera al núcleo accumbens, el cual se encuentra bajo el control de la liberación del GABA por parte de las interneuronas.

Se realizó un gran descubrimiento al hallar que, aunque todas las neuronas del área ventral tegmental y del núcleo accumbens expresan el receptor GABA A, éste es distinto en su composición molecular entre las neuronas dopaminérgicas y las interneuronas gabaérgicas. La subunidad α del receptor GABA A de las neuronas dopaminérgicas del AVT es principalmente $\alpha 3$, mientras que en las interneuronas es $\alpha 1$.

Esta fue la base teórica para describir más específicamente el efecto de los benzodiazepinas sobre el circuito del área tegmental ventral y núcleo accumbens, el cual está determinado principalmente por su efecto sobre la subunidad $\alpha 1$ de los receptores GABAA que expresan las interneuronas inhibitorias.

Concluimos que incluso cuando las dos clases de neuronas son susceptibles a los benzodiazepinas, las interneuronas poseen mayor susceptibilidad, ya que dejan de liberar GABA a las neuronas dopaminérgicas. Debido a esto es que se da una pérdida de la inhibición de estas últimas neuronas, dando como resultado que la entrada excitatoria de las neuronas dopaminérgicas del área ventral tegmental no tenga ningún contrapeso sináptico, traducándose, este fenómeno en la liberación excesiva y sin control de dopamina en el núcleo accumbens.

Todos estos descubrimientos nos permiten entender mejor el mecanismo por el cual el cerebro humano puede volverse dependiente al uso de benzodiazepinas y con el tiempo existirán nuevos descubrimientos que permitirán que se creen nuevos benzodiazepinas con menos efectos adversos y con menos carácter adictivo, así como tratamientos menos nocivos y con un margen de seguridad más amplio, que no tengan impacto sobre la calidad de vida de los pacientes consumidores de estas drogas.

Uno de los retos más importantes y difíciles de la medicina contemporánea es crear medicinas que tengan el menor efecto nocivo posible para quienes las consuman, con menos efectos secundarios y donde se obtengan más beneficios que reacciones adversas, como la dependencia y el abuso en el caso de los benzodiazepinas (18).

Utilización intrahospitalaria de Benzodiazepinas y desarrollo posterior de abuso o dependencia

Utilizar estas drogas en el tratamiento de pacientes psiquiátricos que se encuentran hospitalizados es muy frecuente y hasta cierto punto ventajoso, esto ha hecho que la prescripción de estas drogas aumente con el tiempo. En este estudio se evalúan 116 historias clínicas de pacientes de un servicio de salud mental, de los cuales más del 70 por ciento recibieron benzodiazepinas, se les hace seguimiento a 76

pacientes, de los cuales solo uno desarrollo dependencia descrita, sin embargo hasta 10 por ciento de los pacientes demostraron ciertos síntomas de abstinencia al ser retirado el fármaco.

Es importante describir los casos específicos en que están indicadas las benzodiazepinas en psiquiatría, ya que en las últimas dos décadas varias investigaciones clínicas, establecen una relación directa entre las vías gabaérgicas y dopaminérgicas en los sistemas mesolímbico y nigroestriada, por lo cual se sugiere que estas drogas, más allá de tener un efecto ansiolítico, podrían ser una nueva alternativa terapéutica para otro tipo de paciente psiquiátrico en estado psicótico.

1. En pacientes esquizofrénicos al asociarlas a neurolepticos.
2. En pacientes en estado psicótico y con agitación psicomotriz, también asociadas a fármacos neurolepticos.
3. Como sustitutorias de neurolepticos en pacientes que presentan manía aguda.
4. Para tratar mania aguda, asociadas a neurolepticos
5. En pacientes esquizofrénicos catatónicos agudos, asociados a neurolepticos.

Actualmente en la práctica clínica psiquiátrica, las benzodiazepinas se utilizan frecuentemente en pacientes agitados y en estado psicótico, ya que distintos estudios avalan su funcionamiento adecuado en estos casos clínicos.

Se ha estudiado que los sujetos que presentan previamente abuso o adicción a distintas drogas, tienen mayor susceptibilidad de abuso o dependencia a benzodiazepinas. Como se sabe es frecuente la utilización de benzodiazepinas en los distintos servicios de Salud Mental, lo que debe alertar a los terapeutas sobre la racionalización de estos medicamentos para evitar complicaciones posteriores que lleven a la dependencia y abuso de estas sustancias.

Hoy en día es posible identificar dos patrones de abuso y dependencia a las Benzodiazepina:

- 1) cuando se usa de forma crónica por mucho tiempo.
- 2) cuando se usa en adicción a múltiples sustancias.

Esto lo demuestra la incidencia de pacientes con síndrome de abstinencia, en individuos que fueron tratados con estas drogas incluso dentro de dosis terapéuticas por más de 12 meses, estas cifras ascienden hasta 90% si se retira el fármaco de forma progresiva y de 100% si hay una suspensión del uso del medicamento de forma abrupta. Estos elevados porcentajes nos dan a conocer la importancia de regular adecuadamente una esquema de tratamiento con estos medicamentos, que presenten indicaciones clínicas específicas, que deben ser bien conocidas por los profesionales de salud y aplicadas en cualquier campo clínico, ya sea a corto o largo plazo.

Se reporta que en España, el consumo adictivo a benzodiazepinas es un problema conocido, sobre todo para tratar ansiedad e insomnio, son las drogas más prescritas en los años recientes. Entre el 2003 y 2010 el uso se incrementó hasta en un 34.5%, superando países como Estados Unidos. Es posible que debido a la actual baja tolerancia a la frustración de la sociedad junto con el estilo de vida, ha transformado a los benzodiazepinas en una de las drogas que se demandan más comúnmente en la práctica clínica primaria y consultas psiquiátricas. (19).

Se analizan estudios con el objetivo de demostrar que a pesar de las recomendaciones de un tratamiento a corto plazo para TAG e insomnio, existe una tasa alta de individuos que lo mantiene durante un período superior al recetado. Nos existen causas claras de los motivos exactos que tienen los pacientes, pero algunas evidencias arrojan que se debe a que al dejar las pastillas los síntomas se agravan o reaparecen.

Por otro lado, al usar de forma inapropiada las benzodiazepinas, aparece rápidamente tolerancia a la dosis debido al propio mecanismo de acción del medicamento, además de cierta dependencia física y síntomas de abstinencia luego de dejar de consumir., las causas de la tolerancia y la dependencia no parecen ser comunes, se trata de procesos de adaptación de los sistemas biológicos ante el consumo prolongado pero mientras que los primeros serían procesos pasivos relacionados con la interacción de las benzodiazepinas con su receptor, los segundos consistirían en procesos activos de readaptación de los sistemas afectados por estos psicofármacos.

Si se trata de dependencia física, los benzodiazepinas actúan sobre el circuito ATV-NAC lo que las hace similar a otras drogas de abuso. La desinhibición provoca que la liberación de dopamina hacia el NAC aumente y además, la plasticidad que presentan las neuronas dopaminérgicas al expresar más receptores al glutamato provoca un incremento de dicha liberación, algunos autores aseguran que en esa constante interacción entre benzodiazepinas y receptor durante el consumo a largo plazo, es la continua estimulación del GABAA, que podría provocar alteraciones en la expresión genética de la neurona y estos cambios podrían manifestarse a niveles del receptor. Estos cambios podrían explicar la vulnerabilidad de una persona a abusar, tener mayor tolerancia, y favorecer a dependencia crónica (20).

A fin de evitar que los pacientes desarrollen dependencia física a benzodiazepinas, el profesional de salud, debe:

Utilizar la dosis mínima eficaz.

Realizar terapias cortas e intermitentes.

A penas se controlen la sintomatología, se debe suspender el tratamiento.

La prescripción no debe darse por más de dos meses continuados.

Algunos efectos esperados más comunes, al interrumpir la administración de estos fármacos son los cambios en el patrón del "sueño" que pueden "rebotar" (denominado sé. de abstinencia). Si la dosificación ha sido adecuada, los pacientes pueden notar un insomnio leve al dejar los medicamentos, que puede ser controlada. El efecto de abstinencia real tiene efectos más graves en individuos que consumían benzodiazepinas de absorción rápida (alprazolam, Lorazepam, triazoles); pero cuando se consumen altas dosis como droga de abuso, la abstinencia se caracteriza por agitación, confusión, convulsiones, coma y en ocasiones la muerte. (21).

Aunque los médicos usen los benzodiazepinas como un tratamiento invaluable para los desórdenes de ansiedad, como se ha estudiado, tienen el poder potencial de causar abuso y ser una causa de adicción. Es importante distinguir entre adicción y entre una dependencia física fisiológica a este tipo de medicamentos. Los abusadores intencionales de benzodiazepinas usualmente tienen otros problemas

de abuso de drogas. Estos medicamentos son usados muchas veces como una droga secundaria de abuso, básicamente para disminuir los efectos adversos de otras drogas. Son pocos los casos de adicción que nacen del uso legítimo de benzodiazepinas. Debido a la naturaleza crónica de la ansiedad, una dosis reducida y prolongada podría ser necesario para algunos pacientes, este tipo de tratamiento no debería ser considerado como adicción. (22).

Se ha estudiado las interacciones farmacológicas entre los benzodiazepinas y otras drogas como el opioide. Aunque se reportan muchos casos de uso conjunto aún no se han esclarecido las causas exactas de esta con adicción. La principal causa de esta combinación recae en que los consumidores de opioides están usando benzodiazepinas de forma terapéutica para controlar su ansiedad, su manía o su insomnio, por ejemplo los con adictos reportan que buscan prescripciones de estas drogas con el propósito de realzar la intoxicación de opioides o elevar el efecto, usando dosis que exceden el rango terapéutico. Hay pocas investigaciones sobre el uso combinado de benzodiazepinas con otras drogas, lo cual debería alentar a los investigadores a buscar la relación entre esta con dependencia debido a que tiene consecuencias muy negativas sobre la salud en general, potencial sobredosis y el tratamiento adecuado. Los médicos deberían darle más importancia a este problema y ser más cautelosos al prescribir ciertos tipos de medicamentos y aumentar la vigilancia para identificar posibles patrones de abuso (23).

El uso de benzodiazepinas, ansiolíticos e hipnóticos continúa causando controversia, las opiniones difieren entre expertos y entre países, sobre todo para encontrar una opinión generalizada sobre si el uso prolongado de benzodiazepinas es estadísticamente un problema. En general este tipo de medicamentos actúan rápido y son bien tolerados. Las investigaciones han revelado que el tratamiento con benzodiazepinas induce amnesia retrograda, dependencia física en un alto porcentaje de pacientes con tratamiento a largo plazo, incluso a dosis terapéuticas. En cuanto al consumo de estas drogas en mujeres embarazadas algunas investigaciones sugieren mayor riesgo de labio leporino, hipotonía al nacer, o síntomas de abstinencia neonatal. Otras investigaciones concluyen mayor riesgo de caídas en personas mayor de edad. (24).

Los benzodiazepinas son medicamentos psicotrópicos indispensables, pero deben utilizarse bajo estricta prescripción médica, teniéndose en cuenta el tiempo de vida media y el tipo de benzodiazepina que se prescribe. Si el medicamento se tolera bien inicialmente, los efectos secundarios solo se verán a largo plazo, por lo cual se debe reservar este tipo de esquema para casos excepcionales. Se debe acompañar la abstinencia ambulatoria con otros fármacos y acompañamiento psicoterapéutico (25).

En cuanto al tratamiento para personas con problemas de adicciones, las benzodiazepinas son probablemente las más prescritas, ya que alivian los síntomas de abstinencia efectivamente en poco tiempo, pero las interacciones farmacológicas y el desarrollo posterior de dependencia es común y puede causar problemas mayores del que se estaba intentando solucionar en primer lugar, indistintamente es común encontrar efectos colaterales importantes que pueden ser confundidos con la misma abstinencia a la droga en principio por los clínicos. La práctica basada en evidencias debería reemplazar prescripciones basadas en indicaciones poco claras sobre el uso de los distintos tipos de benzodiazepinas (26).

Una de las características más atractivas de los benzodiazepinas, como ya se ha mencionado varias veces es su eficiencia en reducir la ansiedad y la tensión nerviosa con un margen seguro de efectos adversos serios y de intoxicación. Aunque no producen tolerancia inmediatamente, pueden derivar en dependencia. Los síntomas de abstinencia pueden ocurrir después de un uso prolongado incluso en dosis terapéuticas. Es justamente la efectividad que tienen en aliviar muchos estados de estrés e incluso mejorar la falta de bienestar de una persona en general, hacen que se abuse de esta droga, ya sea por el paciente porque se siente mucho mejor pensando que se solucionó el problema, tanto como por los clínicos que los inducen a una crisis de vida trivial. Por lo tanto la prescripción de estas drogas debe ser restringidas estrictamente a tratamientos a corto plazo (27).

Los clínicos también suelen recetar estas drogas en adultos mayores, sobre todo para tratar ansiedad e insomnio. Existe la discusión sobre si se debería utilizar este tipo de medicamentos en ancianos, esto se basa en las propiedades farmacológicas y efectos adversos que pueden ser más severos en ancianos. Las

Conclusiones son que los benzodiazepinas deberían ser prescritas en ocasiones raras y muy especiales en este tipo de población, muchos pacientes tratados con estas drogas deberían ser parte de estrategias terapéuticas distintas el insomnio y la ansiedad. Los problemas de estas drogas en adultos mayores son tanto de orden farmacodinámico como farmacocinético. En comparación con los usuarios jóvenes, las ancianas que más consumen estos medicamentos son esencialmente mujeres, tomar estos medicamentos durante periodos importantes en sus vidas tienen a menudo una fuerte comorbilidad, como problemas cardiacos o reumatológicos, incluso problemas psiquiátricos como depresión o trastornos de pánico. Asimismo los ancianos que suelen consumir benzodiazepinas en altas dosis, pueden también consumir otras drogas como alcohol y con frecuencia tienen antecedentes psiquiátricos. Algunos otros efectos colaterales importantes en este grupo etario son el riesgo de caídas y también se han reportado personas que manejan bajo el estado de los benzodiazepinas. Es difícil saber si los usuarios continuos de estas drogas realmente tienen una ventaja sobre otros usuarios. Sin embargo algunos indicadores de algoritmo han sido desarrollados para identificar las causas apropiadas para prescribir estos medicamentos a ancianos. Se recomienda usar benzodiazepinas de vida media corta que no son oxidadas, básicamente que no son metabolizadas en el sentido estricto de la palabra como loracepam o termazepan. Las dosis diarias deben ser extremadamente limitadas y la duración del uso no debe exceder dos o tres meses (28).

Al inicio se creía que los benzodiazepinas estaban virtualmente libres de efectos negativos, ya se han estudiado los efectos adversos más comunes, como causar dependencia. Sin embargo uno de los RAMS más controversiales son los efectos cognitivos. El tratamiento a largo plazo causa efectos negativos en distintos dominios cognitivos, como habilidad vista espacial, velocidad de procesamiento y aprendizaje verbal. Benzodiazepinas usados por largo tiempo también han sido descritas como causantes de discapacidad cognitiva no crónica, donde existe algún tipo de disfunción cognitiva, en pacientes que presentan sedación o inatención considerada temporal y que está asociada al pico de niveles plasmáticos del medicamento. Tener en cuenta que los desórdenes de ansiedad en sí mismos están asociados con déficit cognitivos y que los pacientes son conscientes de ello.

En un intento de estudiar este debate, un artículo de meta análisis, reviso distintos estudios, los cuales condujeron a la conclusión de que la disfunción cognitiva si ocurría en pacientes tratados con un esquema a largo plazo de benzodiazepinas y aunque la cognición muchas veces mejoraba luego de la retirada de benzodiazepinas, los pacientes no retornaban a los niveles de funcionamiento que concordaban con los controles libres de medicamento. Estudios de neuroimagen han encontrado cambios transitorios en el cerebro posterior a la administración de estas drogas, pero no anomalías estructurales incluso en pacientes con tratamiento prolongado. Todos estos hallazgos sugieren que los pacientes deberían ser advertidos sobre los potenciales efectos cognitivos cuando se les trata a largo plazo con benzodiazepinas, y que los clínicos deben tener un esquema específico para dar este tipo de tratamiento (29).

La terapia cognitivo conductual (TCC) es efectiva en el tratamiento para desordenes de ansiedad cuando se usa en conjunto con una farmacoterapia con benzodiazepinas y también cuando se usa como monoterapia. Pacientes que solo usan terapia cognitivo conductual como tratamiento han arrojado tasas de recuperación por debajo de los pacientes que tienen además otras formas de tratamiento incluyendo los benzodiazepinas. Este tipo de terapia también funciona bien en pacientes que no responden de forma adecuada a la farmacoterapia.

Combinar terapia cognitivo conductual y benzodiazepinas tiene efectos aditivos cuando se compara con la monoterapia con benzodiazepinas, sin embargo pacientes que reciben terapia combinada, quienes subsecuentemente descontinúan el tratamiento con benzodiazepinas, experimentan pérdida de la eficacia comparado con terapia cognitivo conductual y placebo, probablemente debido al miedo de que la extinción dependa del contexto. Para evitar esta pérdida de eficacia, la terapia debe ser administrada sola o como un puente entre el uso de benzodiazepinas y la discontinuación gradual de estas. En conclusión la terapia cognitivo conductual es un tratamiento validado y mejora el pronóstico el paciente que utilizan benzodiazepinas.

Se debe tener en cuenta que dependencia no es lo mismo que adicción, el desarrollo de dependencia es un fenómeno predecible, que está influenciado por la

dosis, duración del tratamiento, y otros factores incluidos las características individuales de cada paciente consumidor de benzodicepinas. Hasta el día de hoy no está claro si existen diferencias significativas entre cada benzodicepina para causar dependencia, la cual está caracterizada, además por un síndrome de discontinuación. El uso de benzodicepinas como un tratamiento legítimo debe ser estudiado cuidadosamente y se debe evaluar su reducción de forma constante (30).

2.3 Definición de términos básicos

Benzodicepinas: son fármacos del familia de los psicotrópicos (esto traduce que actúan sobre el Sistema Nervioso Central) y que tienen como principales efectos, los sedativos, hipnóticos, como tratamiento en los trastornos de ansiedad, indicados en convulsiones, amnésicos y relajantes musculares. Su principal indicación se centra en la terapia de la ansiedad, problemas para conciliar y mantener el sueño, así como distintos estados afectivos, también se prescriben como antiepilépticos, en el síndrome de abstinencia por alcohol y trastorno espasmódico muscular. El término *benzodiazepina* esta en relación a la porción en la estructura química de estos medicamentos compuesto por el anillo de benceno unido a otro anillo de siete miembros heterocíclicos llamado *diazepam*.

Abuso de sustancias: Esta expresión es usada para describir un patrón de uso de sustancias (drogas) que conduce a problemas graves o angustiantes donde se ve comprometida la funcionalidad del paciente, la cual se traduce en ausencias escolares, consumir drogas en situaciones de alto riesgo, como por ejemplo consumir mientras se maneja un auto, tener problemas legales debido al consumo o utilizar una sustancia de forma crónica que afecte las relaciones interpersonales del sujeto.

Dependencia de sustancias: se utiliza para describir el uso constante de drogas, aun cuando ya se han desarrollado problemas importantes relacionados con su consumo. Dentro de esta categoría, se describe aumento de la tolerancia a la droga, esto quiere decir que se necesitan cada vez más cantidad de la sustancia para poder obtener los efectos placenteros deseados, aparición del síndrome de abstinencia caracterizado por ansiedad, nerviosismo, palpitaciones, náuseas y diversas otras manifestaciones al dejar de consumir o disminuir la cantidad de

droga consumida, esfuerzos infructuosos al intentar disminuir el consumo, la mayor dedicación de tiempo destinado a conseguir drogas, el abandono de las actividades sociales y recreativas y el uso continuo de sustancias aún con la clara consciencia de los problemas físicos o psicológicos implícitos que esto acarrea.

Síndrome de abstinencia: Se define como la variedad de síntomas físicos que suceden en un individuo al dejar de consumir una droga con potencial adictivo.

Droga: Se define como una sustancia que al ingresar dentro de un ser humano, por distintas vías, ya sea vía inhalatoria, por vía oral, intramuscular o vía endovenosa, puede influenciar el Sistema Nervioso Central y dar como resultado que exista una alteración a nivel físico o psicológico, por ende el comportamiento de una persona se ve afectado, al experimentar sensaciones corporales o modificar el estado psíquico, además tiene como característica importante que posee la capacidad de generar dependencia y tolerancia a largo o corto plazo.

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Hipótesis de Investigación

La existente sobre prescripción de benzodiazepinas en la práctica psiquiátrica está relacionada directamente con la posterior dependencia de los pacientes a estas drogas.

3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categoría y sus valores	Medios de verificación
Sobre prescripción de benzodiazepinas	Proceso y consecuencias de prescribir benzodiazepinas de forma inadecuada y exagerada	Cualitativa	Nro. de pacientes que recibieron recetas de benzodiazepinas indicadas de forma incorrecta	nominal	Recetar benzodiazepinas por más de cuatro semanas. Usar benzodiazepinas de vida media corta prolongadamente. No retirar el fármaco paulatinamente o reemplazarlo por otro tipo de benzodiazepinas.	Historias clínicas y fichas
Dependencia a BZD	Existencia de satisfacción y placer que se traducen en un impulso psíquico, donde el individuo busca de forma exigente el consumo de benzodiazepina para sentir placer o evitar molestias.	Cualitativa	Criterios de dependencia a drogas y adicción del Manual diagnóstico del DMSV	nominal	Criterios diagnósticos de 10	Historias clínicas y fichas

Tipo de BZD prescrita	Existen distintos tipos de benzodiazepina según su mecanismo tiempo de vida media, ya sea corta, intermedia o larga	Cualitativa	Tipo de benzodiazepina prescrita según su tiempo de vida media	Nominal	Prolongada: 40-200 horas Intermedia: 20- 40 horas Corta: 5-20 horas Reducida: 1- 1,5 horas	Historia clínica y ficha
Nivel socioeconómico	Ingreso económico y posición en la sociedad	Cuantitativa	Ingreso familiar en soles/ número de personas que viven en el hogar	Ordinal	Bajo:200-300 Mediano: 301-500 Alto: 501 a más	Historia clínica y ficha
Edad	Años de vida cumplidos	Cuantitativa	Años	Razón	De razón años 20 – 60	Historia clínica y ficha
Estado civil	Condición de una persona según el registro civil en función de si tiene o no pareja.	Cualitativa	-	Nominal	Soltero Casado Conviviente Separado Viudo	Historia clínica y ficha
Antecedente familiar	Presencia de familiares con problemas de dependencia a sustancias	Cualitativa	-	Nominal	SI, NO	Historia clínica y ficha
Antecedente de adicción o dependencia a otras drogas	Presencia de consumo inadecuado o muestra de dependencia a otras sustancias adictivas o psicofármacos	Cualitativa	-	Nominal	SI, NO	Historia clínica y ficha

Criterios SM5	Criterios del manual internacional de psiquiatría para determinar el grado de dependencia a una sustancia	Cuantitativa		Ordinal	<p>Control deficitario Consumo de grandes cantidades de sustancia o lo hace durante un tiempo más prolongado de lo previsto.</p> <p>Deseos insistentes de dejar o regular su consumo y relata esfuerzos fallidos por disminuir o abandonar este.</p> <p>Inversión de gran parte del tiempo intentando conseguir la droga, consumiéndola o recuperándose.</p> <p>Deseo intenso de consumo.</p> <p>Deterioro social El consumo recurrente puede llevar al incumplimiento de deberes en los ámbitos académicos, laborales o domésticos.</p> <p>Puede seguir consumiendo a pesar de los problemas recurrentes o persistentes en la esfera social o interpersonal causados o exacerbados por los efectos del consumo. Se reducen o abandonan importantes actividades sociales, ocupacionales o recreativas debido al consumo de sustancias.</p> <p>Consumo de riesgo Puede producirse un consumo recurrente de la sustancia incluso en situaciones en las que provoca un riesgo físico.</p> <p>La persona consume de forma continuada a pesar de saber que padece un problema físico o psíquico recurrente o persistente que probablemente se pueda originar o exacerbar por dicho consumo.</p> <p>Criterio farmacológico Tolerancia. Abstinencia.</p>	Historia clínica y ficha
Diagnóstico Psiquiátrico	Clasificación de la enfermedad que afecta la salud mental del paciente	Cuantitativa	Diagnóstico descrito en la HC	Nominal	Tipo de enfermedad psiquiátrica por la cual se empezó a consumir BZD	Historia clínica y ficha

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Tipos y Diseño

Observacional, analítico, corte y retrospectivo y responde a un diseño transversal.

4.2 Diseño de muestra

Población universo

Pacientes que han consumido benzodiazepinas de forma crónica debido a una prescripción inadecuada por parte de su médico tratante y que posteriormente desarrollaron dependencia a estas.

Población de estudio

Pacientes que acuden a la consulta externa del servicio de psiquiatría del Hospital Nacional Arzobispo Loayza y que presentan dependencia a benzodiazepinas después de haber sido tratados con estas drogas de forma inadecuada y prolongada durante el año 2018. La población totalizó 12000 pacientes.

Tamaño de la muestra

Para determinar el tamaño mínimo de muestra, se utilizó una calculadora estadística de Fistera considerando una población de estudio, con nivel de confianza de 95%, margen de error de 5% y proporción estimada de consumo de benzodiazepinas de 71% según literatura.

Muestra: para calcular la muestra se utilizará la siguiente fórmula:

$$N = \frac{N \times Z^2 \times p \times q}{d^2 \times (N-1) + Z^2 \times p \times q}$$

Donde:

n: Muestra Calculada

N: Población

Z:1.96

p:(0.5)

q: (1-p)

d: (0.05) Máximo error, precisión deseada

$$n = \frac{12000 \times 1.96^2 \times 0.5 \times 0.5}{0.05^2 \times (200-1) + 1.96^2 \times 0.5 \times 0.5}$$

n = 7905 historias clínicas de pacientes consumidores de benzodiazepinas en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza en el año 2018.

ESTIMAR PROPORCION

Total de la población (N)	12000
Nivel de confianza o seguridad (1-a)	95%
Precisión (d)	5%
Proporción	71%
TAMAÑO MUESTRAL (n)	308

EL TAMAÑO MUESTRAL AJUSTADO A PERDIDAS

Proporción esperada de perdidas (R)	10%
MUESTRA AJUSTADA A LAS PERDIDAS	343

Se estimó finalmente una muestra mínima de 343 pacientes.

Selección de la muestra

Se analizarán las historias clínicas de los pacientes que acudieron a consulta externa de psiquiatría en el año 2018 y que presentaron dependencia a benzodiazepinas según los criterios para dependencia a drogas del manual DSMV. Se seleccionará en forma aleatoria la muestra de estudio.

Criterios de selección

Criterios de Inclusión: Pacientes psiquiátricos que desarrollaron dependencia a benzodiazepinas comprobada con el tiempo de consumo, efectos y los criterios del DSMV luego de recibir una prescripción inadecuada de esta droga, lo cual se identificara al no cumplir con las recomendaciones de las guías clínicas actuales sobre prescripción de Benzodiazepinas.

Criterios de exclusión: Pacientes que llevan tomando benzodiazepinas menos de seis meses, pacientes que no cumplen con los criterios de dependencia a drogas según el DSMV, pacientes que fueron medicados de forma correcta con el retiro a tiempo adecuado de las drogas mencionadas. Pacientes que no consumen BZD.

4.3 Técnicas y recolección de datos

La técnica utilizada será de fuente Indirecta primaria a través de revisión de las historias clínicas, informes de tolerancia de los pacientes y descripción de los efectos causados por el medicamento.

El cuestionario será llenado por la investigadora, utilizando para ello los formatos de evaluación del Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

Se obtendrán los datos del libro de la unidad de psiquiatría, de las historias clínicas de cada paciente y del registro informático del hospital durante el periodo enero 2018 a diciembre 2018.

Instrumentos de recolección y medición de variables

Se utilizará una ficha de recolección de datos (anexo1), ficha del uso propio de la investigadora en la que se recolectará datos ya registrados en una ficha de seguimiento institucional.

La ficha de recolección será llenada por la investigadora, utilizando para ello los formatos de evaluación del Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

Se obtendrán los datos del libro de la unidad de psiquiatría, de las historias clínicas de cada paciente y del registro informático del hospital durante el periodo enero 2018 a diciembre 2018.

4.4 Procesamiento y análisis de datos

Concluido el trabajo de campo, los datos serán procesados en el programa SPSS versión 26, para realizar los siguientes análisis:

Obtención de frecuencias y porcentajes en datos cualitativos.

Obtención de medias y desviación estándar en datos numéricos.

Asociación de variables con la prueba Chi-cuadrado a un nivel de significación del 5%.

Presentación de resultados según normas Vancouver.

4.5 Aspectos éticos

Al ser un estudio observacional y retrospectivo de análisis de historias clínicas no es necesario que los pacientes participantes firmen un consentimiento informado. Las estadísticas se realizarán de forma anónima basadas en los criterios ya mencionados

CRONOGRAMA

PASOS	2018	2019									
	DICIEMBRE	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE
Redacción final del proyecto de investigación					x						
Aprobación del proyecto de investigación						x					
Recolección de datos							x	x			
Procesamiento y análisis de datos								x	x		
Elaboración del informe										x	
Correcciones del trabajo de investigación											x
Aprobación del trabajo de investigación											x
Publicación del artículo científico											x

PRESUPUESTO

Concepto	Costos	Costo
Total		
Personal		1200
Secretaria	500	
Digitador	200	
Analista estadístico	500	
Servicios		1620
Movilidad	100	
Alimentación (refrigerio)	100	
Adquisición de diversas publicaciones	1000	
Internet	100	
Impresiones	320	
Suministros, insumos		100
Papel	50	
Folder, archivador, sobres manila	50	
Logística	400	
Traslado y otros	400	
TOTAL		3620

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Paz A, Coello I, Aguilar N, et al. Uso crónico y sobre indicación de benzodiazepinas en pacientes del hospital Mario Mendoza Honduras 2016. *iMed Journal*. 2016; (12): 3:23.. 2-7.
2. Anicama JC, Arnao j. Factores de riesgo y protección en el consumo de drogas en la juventud. *CEDRO*. 2002; 1(4): 19-7.
3. Huaman S et al. Factores sociales condicionantes a la intoxicación por benzodiazepinas en el servicio de emergencia del Hospital Hipólito Unanue de Tacna 2015. Tesis para optar por el título de la segunda especialidad. 2015; 3 (5): 33-86.
4. Quíntela M, Ormaechea G, et al. Uso racional de benzodiazepinas: hacia una mejor prescripción. *Rev. Uruguay med. Interna*. 2016; 2(3): 14-24.
5. Busto UE. Risk factors associated to benzodiazepine abuse and dependence. *Centre for Addiction and Mental Health. Medicine journal*. 2000: 2(3): 177-182.
6. Galleguillos T, Risco L, Garay JL, et al. Tendencia del uso de benzodiazepinas en una muestra de consultantes en atención primaria. *Rev. Médica Chile* 2003; 3(13): 535-540.
7. Campagne D, García J et al. El uso inadecuado de los benzodiazepinas, Semergen. *Med Journal*. 2005; (31):319-324
8. Ayuso JL, et al. ¿Está justificado el tratamiento prolongado con benzodiazepinas? *Salud Mental Rev*. 2008; (3): 255-306.
9. Minaya O, Ugalde O, Fresan A et al. Uso inapropiado de prescripción: dependencia de benzodiazepinas en adultos mayores. *Salud Mental*. 2018; (32)5:144-260.
10. Tamara K, Paola M et al. Tendencia en la utilización de benzodiazepinas en la farmacia privada. *Rev. Chilena neuropsiquiatría*. 2009; 47(1):9-15.
11. Vantour A, Aroche A, Bestard J, et al. Uso y abuso de las Benzodiazepinas. *MEDISAN*. 2010; (14):102-230.
12. Fresan A, Minaya O, Cortes 'López JL et al. Características Demográficas y clínicas asociadas a benzodiazepinas en pacientes psiquiátricos. 2011; 34(2):105-109.
13. Rosas I, Simón K, Mercado F et al. Mecanismo celular y molecular de la adicción a los benzodiazepinas. *Rev. Psiq*. 2013; 36 (4):36-146.

14. García A, Roqueta C, Martínez I, Colprim D, et al. Prescripción de benzodicepinas en el anciano en diferentes niveles asistenciales: características y factores relacionados. *Rev. Psiq.* 2014; (49):24-28.
15. Artagaveytia P, Goyret A, Tamosiunas G, et al. Desafío terapéutico: desprescripción de benzodicepinas. *Boletinfarmacologia.* 2018;(9):120-200.
16. Rosas I, Simón K, Mercado F, et al. Mecanismo celular y molecular de adicción a los benzodicepinas. *Salud mental.* 20016;36(4):45-130.
17. Rueda G, Sánchez R et al. Utilización intrahospitalaria de uso de benzodicepinas y desarrollo posterior de abuso o dependencia. *Rev. Col. Psiquiatría,* 1997;26(1):28-46.
18. Fortea A, Oriolo G et al. Cognitive impairment induced by benzodiazepine use disorder and its reversibility. *Gale Onlife.* 2017;(19):16-35.
19. Borrero C. Factores implicados en el desarrollo de dependencia a benzodicepinas. *Univ. Salamanca.* 2016; (4):7-23.
20. Fernández A, Gonzales A, et al. Bases científicas para el uso de las benzodiazepinas. *Rev. Cubana Med Gen Integr.* 2003;(19):3-15.
21. Charles P. O'Brien. Benzodiazepine, use, abuse and dependence. *Review J Clin Psychiatry.* 2005; (66) 2:28-33.
22. D Jones J, Mogali S. et al. Polydrug abuse: a review of opioid and benzodiazepine combination use. *Review Epub.* 2012;(5):8-18.
23. Uzun S, Kozumplik O, Jakovljevic et al. Side effects of treatment with benzodiazepines. *Psychiatric Danub.* 2010;22(1):90-3.
24. Holzbach R. Benzodiazepine: long term use and addiction. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2010;(3):25-31.
25. Waal H, Bramness J. Benzodiazepines to people with substance abuse problems? Article in norwegian. 2010; 130(6): 610-2.
26. Linder M. Psychiatric problems in therapy with benzodiazepines. *Schweiz Med Wochenschr.* 2009; (6):8-13.
27. Bourin, M. El problema con el uso de benzodiazepinas en pacientes ancianos. Article in french. 2010; (6):7-34.
28. Stewart, S. Los efectos de los benzodicepinas en la cognición. *J Clin Psychiatry.* 2005;(2):9-13.

29. Otto, M. Bruce, S. Deckersbach, T. Uso de BZD, discapacidad cognitiva y terapia cognitivo conductual para desordenes de ansiedad. *J Clin Psychiatry*. 2005; (2):34-8.
30. Salzman, C. Addiction to Benzodiazepines. *Psychiatry Q*. 1998; (4):51-61.

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

	Pregunta de Investigación	Objetivo	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
<p>Título INFLUENCIA DE LA SOBRE PRESCRIPCIÓN DE BENZODIAZEPINAS Y LA POSTERIOR DEPENDENCIA A ESTAS DROGAS EN EL SERVICIO DE PSIQUIATRÍA DEL HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA</p>	<p>¿Cuál es la relación entre la actual sobre prescripción de BZD y el posterior desarrollo de adicción a estas drogas?</p>	<p>General: Establecer la relación entre la sobre prescripción de BZD y su posterior desarrollo de dependencia a estas en pacientes de consulta externa de psiquiatría del Hospital Nacional Arzobispo Loayza en el año 2018.</p> <p>Específicos: Determinar la cantidad de pacientes psiquiátricos que consumen BZD de forma crónica y sus principales efectos. Determinar el tiempo, la dosis y la clase de benzodiazepinas más comúnmente prescritas. Identificar las principales indicaciones para prescribir BZD Identificar los factores de riesgo más comúnmente asociados a este tipo de adicción. Identificar el tipo de enfermedad mental que está más asociada con la adicción a BZD. Establecer la fuente de provisiones de BZD Relacionar los efectos y la cantidad de BZD ingeridas según el tiempo de consumo.</p>	<p>La existente sobre prescripción de benzodiazepinas en la práctica psiquiátrica está relacionada directamente con la posterior dependencia de los pacientes a estas drogas.</p>	<p>Observacional Analítica Longitudinal Retrospectiva</p>	<p>Pacientes que acuden a la consulta externa del servicio de psiquiatría del Hospital Nacional Arzobispo Loayza y que presentan dependencia a benzodiazepinas después de haber sido tratados con estas drogas de forma inadecuada y prolongada durante el año 2018. Se procesarán los datos analizando las HC donde se encuentren prescripciones erróneas de BZD y la respuesta de los pacientes al tto.</p>	<p>Se obtendrán mediante registro de datos al analizar las historias clínicas registradas en el periodo del año 2018 y se determinará, según el tiempo de consumo y los efectos en el paciente si presenta dependencia a benzodiazepinas. Se utilizará además la guía clínica actual de prescripción de BZD para detectar fallas en la debida forma de prescribir estos fármacos. Instrumentos de recolección y medición de variables Se utilizará una ficha de registro para la recolección de datos</p>

2. Instrumento de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

<p>1. Factores sociodemográficos</p> <p>Nombre: _____ Edad: _____</p> <p>Estudios: _____ Estado civil: _____</p>
<p>2. Antecedentes</p> <p>Antecedente familiar de consumo de sustancias: Si () No: ()</p> <p>Antecedente de consumo de alguna sustancia: Si () No: () especifique:</p> <p>Diagnostico Psiquiátrico: -----</p> <p>Tiempo de consumo de Benzodiazepina -----</p> <p>Tipo de Benzodiazepina utilizada -----</p> <p>Dosis de Benzodiazepina prescrita -----</p> <p>Factores de riesgo del paciente: -----</p> <p>Forma de obtención de la medicación: -----</p>
<p>3. Hallazgos al examen físico</p> <p>Efectos causados por la Benzodiazepina</p> <p>Que síntomas refiere al no consumir el medicamento</p> <p>Síntomas de abstinencia o dependencia a la droga SI () NO ()</p> <p>Observaciones: _____</p>