

Actualización

Riesgos asociados al uso de Benzodiazepinas

Benzodiazepine-related risks

Dr. Álvaro Danza

Asistente del Departamento de Farmacología y Terapéutica. Asistente de Clínica Médica. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dr. Federico Cristiani

Ayudante de Clase del Departamento de Farmacología y Terapéutica. Residente del Departamento y Cátedra de Anestesiología. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dr. Gustavo Tamosiunas

Profesor Agregado del Departamento de Farmacología y Terapéutica. Departamento Clínico de Medicina. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

RESUMEN: Arch Med Interna 2009 - XXXI;4:103-107

Las benzodiazepinas (BZD) son los psicofármacos más prescritos. Tienen eficacia en el tratamiento de síntomas de ansiedad e insomnio y en otras indicaciones. Su perfil de seguridad es más favorable que el de los barbitúricos. El objetivo de este trabajo es promover un uso racional de las BZD, basado en criterios de eficacia y seguridad, determinando poblaciones de riesgo. Se actualiza el perfil farmacológico de las BZD y sus principales implicancias en la práctica clínica. Dentro de los riesgos asociados al uso de BZD destacamos: caídas, trastornos cognitivos, uso en población de edad avanzada, adicción. Se enfatiza en las precauciones vinculadas al consumo crónico de BZD, circunstancia en la cual su eficacia no está probada. Destacamos la aparición precoz de tolerancia y dependencia y las complicaciones en su retiro luego de consumo por períodos prolongados. Se promueve un uso racional de estos medicamentos, por breves períodos y reconociendo poblaciones de riesgo.

Palabras clave: Benzodiazepinas; Uso racional de los medicamentos; Efectos adversos de las Benzodiazepinas.

ABSTRACT: Arch Med Interna 2009 - XXXI;4:103-107

The benzodiazepines (BZD) are the most prescribed psychotropic drugs. They have efficacy in anxiety and insomnia treatment and in other indications. Their safety profile is better than the barbiturates. This work objective is to promote the rational use of BDZ, based on efficacy and safety criteria, determining risk populations. The pharmacology profile of BZD and the principal implications in the clinical practice is actualized. Within the associated risks in the use of BZD we highlight: falls, cognitive disorders, use in advance age population, addiction. We make emphasize in the precautions linked to the chronic consumption of BDZ, circumstance in which its efficacy is not proven yet. We highlight the early appearance of tolerance and dependence and the complications in its retirement after prolonged consumption. The rational use of these drugs is promoted for short periods and recognizing risk populations.

Keywords: Benzodiazepines; Drug's retional usage; Benzodiazepines adverse effects.

INTRODUCCIÓN

Las Benzodiazepinas (BZD) son los psicofármacos más prescritos. Surgieron en la década de los 60 como medicamentos más eficaces y con mejor perfil de seguridad que sus antecesores, los barbitúricos^(1,2).

Dentro de los problemas más comunes que enfrentábamos con el uso de barbitúricos se encuentra la dificultad por diferenciar el efecto sedante - hipnótico del ansiolítico. A esto se agrega todo lo vinculado a la seguridad de los pacientes, dada la frecuencia de intoxicaciones -potencialmente mortales-, la rápida generación de tolerancia y dependencia, numerosas interacciones medicamentosas y reacciones adver-

sas graves, todo lo cual llevó a limitar su uso.⁽¹⁾

Con las BZD pareció iniciarse (y de hecho lo fue) una nueva era en relación a los barbitúricos. Las BZD comenzaron a usarse ampliamente por presentar un mejor perfil de seguridad, y fueron los primeros medicamentos en establecer una brecha cualitativa entre su efecto ansiolítico e hipnosedante, base para posteriores avances terapéuticos.

Las BZD han probado eficacia en el tratamiento de síntomas de ansiedad e insomnio y en otras indicaciones como el síndrome de abstinencia alcohólica, crisis epilépticas y como coadyuvantes en el tratamiento de espasmos musculares y en anestesia^(1,3).

Si bien actualmente han surgido alternativas aparente-

mente más eficaces para el tratamiento crónico de los trastornos primarios de ansiedad, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), así como otras terapias no farmacológicas (particularmente de tipo cognitivo-conductual), las BZD siguen siendo ampliamente utilizadas en la práctica clínica ⁽⁴⁾.

Sin embargo datos a nivel mundial indican un elevado consumo de BZD y sugieren que no se las utiliza de forma racional ^(5, 6). La percepción de seguridad de su uso ha llevado, posiblemente, a un abuso de estos medicamentos, lo que amerita una reflexión a propósito de su lugar en la terapéutica actual. Esta reflexión es particularmente importante para actualizar las recomendaciones de su uso, tomando en cuenta poblaciones de riesgo, tiempo de utilización, y adecuada y más estrecha monitorización del balance riesgo/beneficio.

El presente trabajo tiene por objetivo promover un uso adecuado de las BZD, estableciendo nuevos criterios de prescripción, tomando en cuenta datos de eficacia y riesgos de su uso, especialmente por períodos prolongados, donde actualmente no se recomiendan, por razones tanto de eficacia como de seguridad.

El problema tiene hoy dos aspectos: uno prospectivo, relacionado con establecer una nueva cultura de prescripción de las BZD y otro retrospectivo, vinculado a cómo hacemos para deshabituarnos a quienes están usándolas en forma crónica.

Perfil farmacológico de las BZD

Las BZD comparten un mismo mecanismo de acción, por lo que sus efectos: ansiolítico, sedante-hipnótico, relajante muscular, anticonvulsivante y amnesia, son similares para todos ellos. Las principales diferencias entre las BZD están en su farmacocinética y potencia, por lo que su selección para las diferentes situaciones clínicas se apoya en estos aspectos ^(3, 7, 8).

Los aspectos farmacocinéticos más relevantes están relacionados con el metabolismo de estos medicamentos, siendo éste un sitio de potenciales interacciones.

Las BZD se metabolizan a nivel hepático, mayoritariamente en el sistema del citocromo P450 (reacciones de óxido-reducción), generando muchas veces metabolitos intermedios, activos, que en general prolongan la duración del efecto del fármaco original. El metabolito activo luego se conjuga con ácido glucurónico para así eliminarse por la orina. Otras BZD, requieren únicamente glucuronconjugación para ser eliminadas, tal es el caso de lorazepam y oxazepam ^(1, 3).

Las reacciones de óxido-reducción están en relación directa con la función hepática, en cambio, la glucuronconjugación produce metabolitos inactivos y puede realizarse en otros tejidos, dependiendo en menor medida de la función hepática. De este modo, lorazepam y oxazepam son útiles en pacientes portadores de insuficiencia hepatocítica, o que reciben polifarmacia, ya que están libres de interacciones a nivel del citocromo P450.

Sin embargo, para la mayoría de las BZD, su metabolismo hepático microsomal es fuente de interacciones medicamentosas ⁽⁶⁾.

Las BZD presentan frecuentes interacciones tanto derivadas de su efecto (farmacodinámicas) como de su metabolismo (farmacocinéticas). Debemos recordar que todos los depresores del SNC se potencian y que la modulación del citocromo P450 es una interacción que cada vez debemos tener más en cuenta, las BZD no son la excepción.

La Tabla I presenta las interacciones más relevantes, destacándose las que determinan modificaciones de la concentración, así como aquellas que modifican el efecto de las BZD.

Tabla I. Principales interacciones de las BZD ^(6, 7).

Farmacocinéticas	Aumentan la concentración de BZD	Digoxina ISRS Eritromicina Isoniacida Ketoconazol Dextropropoxifeno Omeprazol Betabloqueantes Anticonceptivos
	Disminuyen la concentración de BZD	Antiácidos Barbitúricos Carbamazepina Levodopa Cafeína Tabaco
Farmacodinámicas	Aumentan efectos depresores	Antidepresivos Neurólépticos Anticonvulsivantes Antihistamínicos Opiáceos Alcohol

BZD: benzodiazepinas; ISRS: inhibidor selectivo de recaptación de serotonina

Las BZD pueden diferenciarse según su duración de acción en tres grupos: prolongada (mayor a 24 horas) diazepam, flunitrazepam, clobazam, clonazepam; intermedia (entre 6 y 24 horas) lorazepam, oxazepam, alprazolam, bromazepam y breve (menor a 6 horas) midazolam y triazolam ^(1, 7).

Debe tenerse presente que la vida media de estos medicamentos experimenta variaciones con la edad y la función hepática. De este modo, la vida media de eliminación de diazepam pasa de aproximadamente 20 horas en individuos de 20 años, a más de 80 horas en individuos de 80 años con función hepática normal para la edad. Estas variaciones no son tan importantes con las BZD cuya eliminación depende únicamente de la conjugación hepática ^(1, 3, 7).

Las BZD también pueden diferenciarse según su potencia. La misma condiciona su perfil de uso y algunos efectos adversos, de tal forma que, las de menor vida media y mayor potencia determinan mayores alteraciones en la memoria y un mayor riesgo de dependencia. Por otro lado, las BZD de mayor duración de acción no generan tan rápidamente dependencia, pero su acumulación en el organismo interfiere en forma más marcada en las funciones cognitivas superiores ⁽³⁾.

Las principales propiedades farmacológicas y usos clínicos se resumen en la Tabla II.

RIESGOS ASOCIADOS AL USO DE BZD

Como ya fue mencionado, las BZD son medicamentos con un aceptable perfil de seguridad, sin embargo, deben conocerse sus efectos adversos, por su amplia prescripción y porque condicionan su uso en determinadas poblaciones de riesgo ⁽⁸⁾. El bajo riesgo de las BZD es especialmente cierto en el uso agudo, sin embargo a medida que se prolonga su uso (tratamiento a largo plazo) son cada vez más los riesgos asociados. Podríamos establecer una correlación temporal en cuanto al uso de BZD y ecuación riesgo/beneficio. A menor duración de empleo más eficaz y seguro (relación riesgo/beneficio favorable); a mayor duración de uso menos eficaz y más riesgoso para la salud del individuo y la sociedad (relación riesgo/beneficio desfavorable).

Tabla II. Propiedades farmacológicas y usos principales de las BZD (1, 3, 7).

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

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

Los efectos adversos más frecuentes son debilidad muscular, ataxia, sedación, alteraciones de la memoria, reacciones de discontinuación y riesgo de dependencia (1, 8, 9, 10).

La mayoría de los efectos adversos dependen de las características farmacocinéticas, de la potencia, de la duración del tratamiento y de la dosis, siendo este último el mayor determinante de las reacciones adversas (3, 8, 10).

BZD y riesgo de caídas

El uso de BZD duplica el riesgo de caídas en pacientes mayores de 65 años (11). Esto puede vincularse al efecto relajante muscular de las BZD, al deterioro en la coordinación motora y al retraso en el tiempo de reacción a los estímulos. Este efecto adverso se relaciona con el uso de BZD de duración prolongada, a dosis elevadas, es más frecuente con las que se metabolizan por el citocromo P450 y con el uso concomitante de otros depresores del Sistema Nervioso Central.

En estudios casos control se ha evidenciado un aumento de la incidencia de fracturas de cadera en ancianos que reciben BZD (12). Una estimación de los costos determinados por la hospitalización de pacientes con caídas relacionadas con BZD, realizado en la Unión Europea en el año 2000, mostró que el costo anual fue de 1.8 billones de Euros (IC 95%: 1.5-2.2 billones de euros). El 90% de estos costos fueron en ancianos y el determinante mayor de los mismos fue la asistencia de fracturas de cadera (13).

Por otro lado, se ha demostrado que las BZD alteran el rendimiento psicomotor. En estudios experimentales realizados en conductores de automóviles, se demostró que las BZD retrasan el tiempo de reacción y aumentan el número de errores en la mañana siguiente a la administración de una BZD de duración prolongada, lo cual está relacionado con el efecto residual (10, 14).

Trastornos cognitivos y BZD

Las BZD determinan alteraciones de la memoria, particularmente en la adquisición de nuevos conocimientos pero no de hechos ocurridos previo a su administración. Es un efecto adverso de grupo y dosis dependiente. Es más importante para BZD de vida media corta y mayor potencia.

Un trabajo demostró que el consumo de alprazolam durante 8 semanas, comparado con placebo, alteró las pruebas de memoria, las que se mantuvieron alteradas hasta 6 meses después de suspender el medicamento (15). El estudio de Paterniti y col. mostró que el uso de BZD durante largos períodos se asoció con aumento del riesgo de deterioro cognitivo, particularmente en ancianos, esto fue independiente del nivel educativo, consumo de alcohol y tabaco, presencia de depresión o ansiedad (16). En otros estudios, el consumo de BZD, de acción corta o larga, se asoció con deterioro de la funcionalidad (17).

Del punto de vista del tipo de memoria, las BZD alteran específicamente la llamada memoria episódica o contextual, permaneciendo casi intacta la memoria semántica independiente del contexto. Estudios realizados por Greenblatt en 1992 con triazolam sobre la memoria episódica inmediata y diferida mostró que a bajas dosis (0.125 mg) no se comprometía la adquisición de la memoria pero si la recuperación diferida, mientras que a dosis mayores (0.250 mg) interfería tanto en el proceso de adquisición como en la recuperación diferida (18). Por tanto mostró que están afectados los procesos de consolidación de la memoria.

Otros efectos neuropsicológicos, como somnolencia diurna, alteraciones de la atención y de la capacidad de concentración y alerta son más frecuentes con las BZD de duración prolongada (3). Son efectos dosis dependientes, desarrollándose tolerancia aproximadamente a las 2 semanas (3). Un estudio ha mostrado que estos efectos adversos aparecieron hasta en un 50% de la población expuesta a BZD, siendo más frecuente con diazepam respecto a alprazolam (19, 20). Debemos tener en cuenta que la disminución de la atención sostenida y de la concentración son efectos muy difícilmente separables del buscado (sedante o inductor del sueño), de allí su mayor riesgo de aparición con aquellos de duración prolongada, aunque se ha visto con los de duración corta.

BZD en pacientes de edad avanzada

Estudios realizados a nivel comunitario han mostrado que entre 10 y 30% de los mayores de 60 años consumen benzodiazepinas en algún momento de su vida. Esta proporción aumenta en mayores de 75 años donde llega al 25% (21-24). Los sujetos de edad avanzada constituyen una población de riesgo para el uso de benzodiazepinas, por lo que se deben extremar los cuidados a la hora de su prescripción. Constituyen una población de riesgo por numerosas razones generales: por presentar patologías asociadas, uso de numerosos medicamentos (polifarmacia habitualmente no justificada), problemas de índole psico-social que llevan a un mayor descuido en la monitorización de los tratamientos, afectación de memoria para recordar indicaciones realizadas, entre otras.

Estos factores los hacen más vulnerables, a los que se les agregan algunas características del uso de BZD. Los pacientes de edad avanzada son más sensibles al efecto depresor de las BZD por razones farmacodinámicas pero también por razones farmacocinéticas que determinan una reducción en su eliminación. Por lo tanto, las dosis deben ser correctamente elegidas y en general más reducidas que en personas de otras edades. Además, deben elegirse aquellas

que no requieran metabolización microsomal, como oxazepam o lorazepam.

El uso de BZD puede provocar síntomas compatibles con un trastorno depresivo que puede llevar a la prescripción de medicación antidepresiva, cuando en realidad puede deberse a un efecto adverso de la misma BZD.

Dada la sensibilidad a la acción de las BZD, deben evitarse las de acción prolongada por mayor riesgo de efectos adversos debido a acumulación y efecto residuales. De cualquier manera, el uso debe restringirse a períodos no más allá de 2 a 4 semanas para el insomnio y no más allá de 8 a 12 para la ansiedad incluidas el período de deshabitación.

Adicción y retiro de las BZD

Las BZD pueden provocar tolerancia y dependencia ^(1, 7). La tolerancia suele aparecer en las primeras 2 a 4 semanas de la administración del medicamento para el efecto sedante - hipnótico.

La tolerancia y la dependencia física no son constantes y se manifiestan a través de síndromes de discontinuación tras la supresión del tratamiento; en cambio, la dependencia psíquica es más probable en pacientes con abuso de sustancias, lo que constituye una población de riesgo para su administración.

Los síndromes de discontinuación pueden ser por rebote, recurrencia y abstinencia ⁽³⁾. Su aparición es más probable con BZD de vida media más corta, de mayor potencia, cuando se las usa a mayores dosis, durante tratamientos más prolongados y luego de la suspensión brusca. Estos síndromes comienzan luego de 24 horas, en el caso de BZD de vida media corta, y en 3 a 8 días en las de vida media más prolongada.

La recurrencia o recaída es el retorno de los síntomas originales previo al tratamiento. En general aparece lentamente, lo cual está relacionado con la duración del efecto de la BZD.

Se denomina rebote a la aparición de los síntomas previos al tratamiento pero con mayor intensidad. Puede ocurrir luego de 4 semanas de tratamiento. Una de las manifestaciones clínicas más relevantes es el insomnio de rebote, que es más intenso en la primer y segunda noche luego de la suspensión del tratamiento, lo que lleva a consumir nuevamente el medicamento, favoreciendo la aparición de dependencia. Otra manifestación es la ansiedad interdosis que lleva a aumentar las dosis y a disminuir los intervalos interdosis lo cual también favorece la dependencia. Los síntomas de rebote suelen retornar a los niveles previos al inicio del tratamiento en aproximadamente 3 semanas.

El síndrome de abstinencia se caracteriza por la aparición de nuevos síntomas, como sudoración, taquicardia, fatiga, náuseas, pérdida del apetito, hiperreflexia, convulsiones, ataxia y el empeoramiento de síntomas preexistentes. Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar abstinencia son los que presentan depresión, altos niveles de ansiedad, trastornos de la personalidad, trastornos de pánico y abuso de sustancias ⁽³⁾.

El uso crónico de las BZD ha llevado a plantear el problema de cómo suspender las BZD. En los tratamientos prolongados se propone descender gradualmente la dosis, a razón de 25% cada 15 días. El descenso puede ser gradual, diariamente o bien en días alternos. Debe tenerse presente que la retirada de las BZD, luego de tratamientos prolongados, puede llevar desde 4 semanas hasta más de un año. Otra alternativa consiste en sustituir la BZD de vida media corta por una de mayor duración y menor potencia ^(1, 3).

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

RECOMENDACIONES

Las BZD han sido y son herramientas terapéuticas de gran utilidad, sin embargo, es preciso reflexionar en relación a su uso para poder obtener el máximo de beneficio e impedir agotar este valioso recurso terapéutico. Hemos presentado aquí algunos puntos que nos parecen remarcables del uso de estos medicamentos y se refieren principalmente a su uso crónico.

Hay datos que muestran un aumento del consumo de BZD que no condice con las recomendaciones de su uso. Para tomar algunas cifras de un país como España, con una Agencia de Medicamentos de largo tiempo y con fuerte tradición en farmacovigilancia, entre 1987 y 1995 el consumo de BZD aumentó un 88% ⁽⁶⁾. El trabajo de García del Pozo mostró que entre 1995 y 2002 se incrementó en ese país el uso de BZD de 39.7 Dosis Diaria Definida / 1000 habitantes a 62,02/ 1000 habitantes en el 2002, lo que representa un aumento significativo. Este aumento se debió principalmente a su uso como ansiolíticos más que como hipnótico ⁽⁵⁾. Un estudio en Dinamarca muestra que hay por lo menos 100.000 adictos a las BZD en ese país y que con medidas adecuadas de deshabitación es posible reducir dicha cifra en un 50% en 15 meses ⁽²⁵⁾.

La Organización Mundial de la Salud, ha promovido la política del Uso Racional del Medicamento, entendiendo por tal "aquél uso conforme al cual los pacientes reciben la medicación apropiada para sus necesidades clínicas, a dosis que se ajustan a sus requerimientos individuales, durante un período de tiempo adecuado y al menor coste para ellos y la comunidad" ⁽²⁶⁾. Como vemos el problema no es nacional sino mundial.

Si tomamos en cuenta la definición de uso racional es claro que son varios los elementos de su uso inadecuado. Por un lado, el tiempo de consumo no es adecuado, ya que en forma frecuente se usan más allá de las 8-12 semanas, período en el cual está demostrado que tienen utilidad; más allá del cuál, debido al desarrollo de tolerancia, pierden su efecto. Por otro lado, se las usa innecesariamente para muchas situaciones vinculadas al "stress" poco definidas y no suficientemente bien establecidas. El costo es significativo ya que los problemas en la esfera cognitiva, capacidad de adquisición de información, así como riesgo de caídas y sus consecuencias, lo hacen desfavorable no sólo en lo individual sino para el colectivo.

Una de las características del problema de la dependencia a las BZD es que habitualmente son pacientes que las consumen bajo prescripción médica, en dosis no excesivamente elevadas, y suelen mantenerse estables a lo largo del tiempo. De esta manera los pacientes raras veces lo viven como un problema, por lo que pocas veces van a concurrir al médico para deshabitarse.

En este contexto, debemos tener en cuenta las poblaciones de riesgo para el uso de estos medicamentos, siendo particularmente vulnerables los mayores de 65 años, los pacientes que presentan patología hepática, los adictos a drogas de abuso, los pacientes con comorbilidad y los que reciben polifarmacia (definida como consumo de 3 o más medicamentos), particularmente medicamentos con efectos en el Sistema Nervioso Central, como se muestra en la tabla 1.

Las normas para realizar un uso racional de las BZD promueven su utilización por períodos breves, intentando no superar las 4 semanas. A partir de este lapso comienzan los

problemas de tolerancia y dependencia y con ellos la eventualidad de síndromes de discontinuación.

De esta manera, y enfocando el problema hacia las nuevas prescripciones, deberían utilizarse definiendo previamente un esquema temporal y de expectativas con el paciente, de tal manera de establecer en un tiempo determinado (generalmente no superior a dos meses incluyendo la deshabitación gradual) su suspensión.

Para aquellos que ya están recibiendo en forma crónica, se debe intentar iniciar la deshabitación gradual. Esto se refiere a reducción de la dosis de entre 10 a 25 % cada dos o tres semanas. Si aparecen síntomas de rebote volver a la dosificación anterior y reducir más gradualmente, o en días alternos. Puede ser necesario un año o más para su retiro con éxito. Otra opción consiste en cambiar por una BZD de acción prolongada.

En función de todo esto, su lugar en la terapéutica de la ansiedad ha quedado limitado al tratamiento sintomático por períodos breves, prefiriendo para los trastornos primarios de ansiedad otras alternativas como los antidepresivos y la psicoterapia. Asimismo, tienen un lugar en el tratamiento de corta duración del insomnio transitorio concomitantemente con higiene del sueño y técnicas cognitivas.

Se deben modificar nuestros hábitos de prescripción, y ser más cuidadosos a la hora de prescribir estos agentes. Es necesario monitorizar a los pacientes que estén usando BZD para determinar pertinencia y validez de la prescripción, pesquizando sus efectos adversos, estimulando su deshabitación gradual, promoviendo una prescripción basada en la evidencia, con la experiencia acumulada de estos casi 50 años de uso.

BIBLIOGRAFÍA

- Charney D, Mihic S, Harris R. Hipnóticos y sedantes. En: Goodman Gilman A, Goodman, L. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11a. Ed. Colombia. McGraw-Hill Interamericana, 2007: 823-44.
- Mateo R, Rupérez O, Hernando MA, Delgado MA, Sánchez R. The consumption of psychoactive drugs in primary care. *Aten Primaria* 1997; 19(1): 47-50.
- Jufe G. Ansiolíticos e hipnóticos. En: Psicofarmacología práctica. 1ª Ed. Buenos Aires: Polemos S.A 2001 119-69.
- Shearer S. Recent Advances in the Understanding and Treatment of Anxiety Disorders. *Prim Care Clin Office Pract* 34 (2007) 475-504.
- García Del Pozo J, De Abajo Iglesias F, García-Pando F, Montero D, Madurga M, García del Pozo V. Utilización de ansiolíticos e hipnóticos en España (1995-2002). *Rev Esp Salud Pública* 2004; 78: 379-387.
- Losada Cucco L. ¿Hacemos un uso adecuado de las benzodiazepinas? Conocimientos prácticos para atención primaria. *Revista de Medicina General* 2008; 112: 780-7.
- Hurlé M A, Monti J, Florez J. Fármacos ansiolíticos y sedantes. *Farmacología de los trastornos del sueño*. En: Florez J, Armijo JA, Mediavilla A. *Farmacología Humana*. 5ª Ed. Barcelona, Elsevier 2008: 543-66.
- Curry D, Eisenstein R, Walsh J. Pharmacologic Management of Insomnia: Past, Present, and Future. *Psychiatr Clin N Am* 29(2006)871-93.
- Fernández A, González A, Peña M. Bases científicas para el uso de las benzodiazepinas. *Rev Cubana Med Gen Integr* 2003;19.
- Roth T, Roehrs T. Efficacy and Safety of Sleep-Promoting Agents. *Sleep Med Clin* 3 (2008) 175-87.
- Passaro A, Volpato S, Romagnoni F, Manzoli N, Zuliani G, Fellin R. Benzodiazepines with different half-life and falling in a hospitalized population the GIFA study *Journal of Clinical Epidemiology* 53 (2000) 1222-1229.
- Pierfitte C, Macouillard G, Thicoïpe M, Chaslerie A, Pehourcq F, Aïssou M et al. Benzodiazepines and hip fractures in elderly people: case control study. *BMJ* 322 (2001) 704-708.
- Panneman M, Goettsh W, Kramarz P, Herings R. The costs of benzodiazepine-associated hospital-treated fall injuries in the EU: a Pharmo study. *Drugs Aging* 2003; 20(11):833-839.
- Rush C, Griffiths R. Zolpidem, Triazolam, and Temazepam: Behavioral and Subject-Rated Effects in Normal Volunteers. *J Clin Psychopharmacol* 1996;48:367-74.
- Kilic C, Curran H, Noshirvani H, et al. Long-term effects of alprazolam on memory: a 3-5 year follow-up of agoraphobia/panic patients. *Psychol Med* 1999; 29:225-31.
- Paterniti S, Dufouil C, Alperovitch A. Long-term benzodiazepine use and cognitive decline in the elderly: the Epidemiology of Vascular Aging Study. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22(3): 285-93.
- Hervas A. Influencia de variables socio-sanitarias en la situación del estado cognitivo y de ánimo en los pacientes geriátricos de un centro de salud. *Anales Sis San Navarra*. 2003;26(2):211-223.
- Greenblatt, D.J. (1992). Pharmacology of Benzodiazepine Hypnotics. *Journal of Clinical Psychiatry*, 1992;53(6): 7-13.
- Aden GC & Thein SG: Alprazolam compared to diazepam and placebo in the treatment of anxiety. *J Clin Psychiatry* 1980; 41:245-248.
- Straw RN, Linet OI, & Rudzik AD: Summary of clinical studies on alprazolam, Unpublished report on file at the Upjohn Company, Kalamazoo, MI, 1980.
- P'elissolo A, Boyer P, L'epine JP, Bisserbe JC. Epidemiology of the use of anxiolytic and hypnotic drugs in France and in the world. *Encephale* 1996; 22(3): 187-96.
- Ohayon MM, Caulet M, Priest RG, Guilleminault C. Psychotropic medication consumption patterns in the UK general population. *J Clin Epidemiol* 1998;51(3):273-83.
- Varas Y, Ruiz T, Mascaró J. A survey of the use of psychopharmaceuticals in patients admitted to a university hospital for adults. *Rev Med Chile* 1990; 118(11): 1225-9.
- Simon G, Ludman E. Outcome of new benzodiazepine prescriptions to older adults in primary care. *General Hospital Psychiatry* 28 (2006) 374-378.
- Viggo Rask Kragh J et al. Reducing the use of benzodiazepines and cyclopyrrolones in clinical practice. *Pharmacy Practice* 2006; 4(2): 74-78.
- WHO. Promoting rational use of medicines: core components. Geneva: WHO Policy Perspectives on Medicines, September 2002.