



Uso racional de benzodiazepinas, una necesidad social

Yadira Gondres Barreiro¹

Ludis Castillo Pérez²

Ksenia Caridad Grant Gómez¹

Lucy Saumell del Castillo²

Manuel Antonio Gondres Barreiro³

¹Master en Ciencias. Doctora en medicina. Esp. Farmacología. Profesor asistente. Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Facultad de Ciencias Médicas de Manzanillo. Granma. Cuba.

²Esp. Farmacología. Profesor asistente. Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Facultad de Ciencias Médicas de Manzanillo. Granma. Cuba

³Lic. en Química. Profesor asistente. Universidad de Granma. Facultad de Ciencias Pedagógicas. Manzanillo. Granma. Cuba.

Autor para la correspondencia. E-mail: yadiragbarreiro@infomed.sld.cu

Resumen

Las benzodiazepinas (BZD) son los psicofármacos más prescritos. Tienen eficacia en el tratamiento de síntomas de ansiedad e insomnio y en otras indicaciones. Estos fármacos son considerados eficaces y seguros en su utilización a corto plazo, sin embargo, su uso a largo plazo se asocia con la tolerancia y dependencia, caídas y fracturas de cadera, deterioro cognitivo y cáncer, muchos de los cuales no se tiene en cuenta al indicar estos medicamentos, por lo cual se realiza una revisión bibliográfica, relacionados sobre los riesgos del uso prolongado de benzodiazepinas. 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 Claves: BENZODIAZEPINAS, PSICOFÁRMACOS, USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS.

Introducción

En la sociedad actual, donde debemos sostener rutinas que exige mantenerse aislados en casa, debido a la pandemia ocasionada por la covid 19, los trastornos de ansiedad y el insomnio son afecciones cada vez más frecuentes y su abordaje terapéutico es muchas veces inadecuado.¹



Las benzodiazepinas (BZD), por su seguridad y eficacia, constituyen el grupo farmacológico de uso más amplio en el tratamiento a corto plazo de la ansiedad e insomnio. Se trata de un grupo de fármacos que comparte sus efectos farmacológicos ansiolíticos, hipnóticos, anticonvulsivantes, miorelajantes así como de inducir amnesia anterógrada

La primer benzodiazepina, el clordiazepóxido, fue sintetizada en el año 1949, por el científico Leo Sternbach, posteriormente en 1955 por los laboratorios Roche en Nutley, Nueva Jersey.

Después del lanzamiento del clordiazepóxido, se comercializó el Diazepam con el nombre de Valium, una versión simplificada del clordiazepóxido. Desde entonces se han sintetizado más de 3000 compuestos y se han comercializado más de un centenar.²

La mayoría produce ansiólisis, sedación, hipnosis, efectos anticonvulsivantes y miorelajación central, variando su selectividad de acción en función de la dosis, del inicio del efecto y de la semivida plasmática, utilizándose a dosis bajas como ansiolíticos, a dosis mayores como hipnosedantes y miorelajantes y a dosis altas como anticonvulsivantes:

- Acción ansiolítica: se trata del grupo farmacológico de primera línea para el tratamiento de la ansiedad a corto plazo, pues reduce la tensión emocional, sin producir sedación a dosis terapéuticas, permitiendo por tanto, realizar las actividades cotidianas.
- Acción miorelajante a nivel del sistema nervioso central: implica distintas estructuras como son médula espinal, formación reticular, ganglios basales y cerebelo, siendo deseables también para reducir el tono muscular asociado a la ansiedad nerviosa.
- Acción anticonvulsivante : tanto en convulsiones originadas por agentes tóxicos, convulsiones febriles o síndrome de abstinencia a alcohol y barbitúricos así como en algunos tipos de epilepsia y para revertir el status epiléptico.
- Acción hipnótica: se comportan como inductoras del sueño, pues actúan a distintos niveles, aumentando finalmente el tiempo total de sueño
- Acción anestésica y/o preanestésica: debido a su bajo peso molecular y marcada liposolubilidad pueden acceder rápidamente al tejido cerebral.³

El beneficio de las benzodiazepinas a corto plazo está fuera de toda duda por su eficacia, rapidez de acción y seguridad dentro del margen terapéutico, sin embargo, su utilización a largo plazo ha estado y sigue estando en tela de juicio ya que, además de su capacidad para producir tolerancia y dependencia, se han relacionado con el aumento de riesgo de accidentes de tráfico, incremento de caídas y fracturas de cadera y deterioro de la memoria.



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).

Esta capacidad para producir dependencia hace que, en muchos casos, el consumo de benzodiazepinas se prolongue durante meses, años e incluso décadas, en contraste con lo que aconsejan las guías de práctica clínica ó las recomendaciones de prescripción racional.

La dependencia a BZD se debe a la adaptación fisiológica del organismo que aparece tras su uso prolongado de forma que, al interrumpir su administración, puede producir un malestar significativo que induce al individuo a mantener el consumo. Esta adaptación es la base biológica para que se produzca tolerancia y de que aparezcan síntomas de abstinencia ó de retirada al cesar su consumo.⁴

El riesgo de dependencia aumenta cuanto mayor ha sido la duración del tratamiento (>3meses), si las dosis consumidas han sido elevadas ó si se han utilizado BZD de vida media corta y elevada potencia ansiolítica, sin embargo, con frecuencia la dependencia aparece tras un consumo prolongado, aunque las dosis no hayan sido elevadas.

A pesar de que en los prospectos de las benzodiazepinas debe figurar que el tratamiento debe ser corto y nunca más de 3 meses, en muchos casos se sigue recetando estos fármacos durante períodos mucho más largos, a veces varios años, sin necesidad objetiva ni subjetiva determinante, lo que conlleva a plantear como problema social la necesidad social de la prevención del uso prolongado de benzodiazepinas.

La formulación del problema social conlleva a plantear el siguiente objetivo social: reflexionar en torno a la necesidad social del uso racional de las benzodiazepinas.

Marco teórico

1.1 Las benzodiazepinas: su uso en la clínica práctica

Aspectos químicos. Se trata de moléculas que presentan un esqueleto común, formado por un anillo de siete miembros junto a un anillo aromático, caracterizadas por tener dos átomos de nitrógeno en las posiciones 1,4 o 1,5 y siempre sustituidas en la posición siete, bien por un átomo de cloro o por un grupo nitro.⁵

Mecanismo de Acción



Se comportan como moduladores del receptor GABA A, situado en la membrana plasmática del terminal postsináptico. Se trata de una proteína pentamérica transmembrana, formada por cinco subunidades que se asocian conformando en su centro un canal iónico permeable a cloro. De esta forma, las benzodiazepinas se fijan de manera específica a un sitio concreto localizado en el complejo molecular del receptor GABA A (en la interfase entre las subunidades α y γ), dando como resultado una modulación alostérica que permite una mayor influencia del GABA sobre su sitio específico de interacción, aumentando la probabilidad de apertura del canal del Cl⁻ en respuesta al GABA, permitiendo la entrada de estos iones; esto se traduce en un estado de hiperpolarización de la neurona, disminuyendo así, la neurotransmisión por inhibición de la formación de potenciales de acción. Por lo tanto, potencian los efectos del principal neurotransmisor inhibitorio en el sistema nervioso central.

Propiedades farmacocinéticas

Las benzodiazepinas comparten una marcada liposolubilidad, lo que posibilita una rápida absorción y, en consecuencia, el resultado del efecto es prácticamente inmediato, presentándose así, como la mejor opción para el tratamiento de estos trastornos en cortos periodos de tiempo.

Las benzodiazepinas se pueden administrar por vía oral y algunas de ellas por vía intramuscular e intravenosa. La vía intramuscular resulta errática y lenta.

La semivida de estos fármacos varía de 2 horas, como el midazolam y clorazepato hasta 74 horas como el flurazepam. Basado en su semivida, las benzodiazepinas se dividen en: vida media corta, intermedia y larga.

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 conjugó con ácido glucurónico para así eliminarse por la orina. Otras BZD, requieren únicamente glucuronoconjugación para ser eliminadas, tal es el caso de lorazepam y oxazepam .

Las reacciones de óxido-reducción están en relación directa con la función hepática, en cambio, la glucuronoconjugación 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.



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.

Principales interacciones de las BZD

De carácter farmacodinámico son frecuentes cuando se asocia benzodiazepinas a otros psicofármacos y son objeto de abuso. Los fenómenos de desinhibición con sensación de euforia, así como los de depresión pueden ser potenciados por el alcohol, los barbitúricos, los opioides, los antihistamínicos sedantes, etc.

Desde un punto de vista farmacocinético, la cimetidina, el disulfiram y el alcohol inhiben el metabolismo oxidativo, pero no el de conjugación. La fenitoína y el fenobarbital inducen el metabolismo del diazepam. ⁶ Riesgos asociados al uso de BZD.

Trastornos cognitivos y BZD. Desde hace muchos años existen reportes y estudios observacionales, incluso en dosis única que atribuyen a las BZD un riesgo de deterioro cognitivo, sobre todo en determinados aspectos como son la atención y la memoria.

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. 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. En otros estudios, el consumo de BZD, de acción corta o larga, se asoció con deterioro de la funcionalidad.

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. 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. Son efectos dosis dependientes, desarrollándose tolerancia aproximadamente a las 2 semanas. 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.⁷

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 y riesgo de caídas. El uso de BZD duplica el riesgo de caídas en pacientes mayores de 65 años. 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.

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.⁸

BZD en pacientes de edad avanzada. Estudios realizados a nivel mundial 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%. 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 psicosocial 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.⁹

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.

El uso de las BZD de vida media larga se considera inadecuado en los ancianos, especialmente en aquellos de mayor edad, ya que surge una potenciación de los efectos adversos y múltiples interacciones.

Por lo tanto, los ancianos constituyen un subgrupo especialmente susceptible a efectos adversos derivados de las BZD, considerando la polifarmacia, comorbilidades, mayor riesgo de interacciones y características farmacocinéticas y farmacodinámicas.¹⁰

Adicción y retiro de las BZD

Las BZD pueden provocar fenómenos de tolerancia, dependencia física y psicológica. La primera se manifiesta en la necesidad de aumentar la dosis para obtener el mismo efecto o por la pérdida del efecto con la misma dosis y la dependencia física se evidencia en la aparición de un síndrome de abstinencia luego de la interrupción del medicamento. Luego de la suspensión en forma inadecuada de una benzodiazepina pueden surgir tres tipos de síntomas de discontinuación los cuales se pueden clasificar en síntomas de recurrencia, de rebote y de abstinencia. Estos síntomas muchas veces se superponen y son difíciles de diferenciar. Los de recurrencia son el retorno de los síntomas originales, los de rebote corresponden al retorno de los síntomas originales pero con mayor intensidad y los de abstinencia son síntomas que no existían previamente. Entre estos pueden surgir sudoración, taquicardia, fatiga, náuseas, pérdida del apetito, hiperreflexia, ataxia, insomnio, irritabilidad, náuseas, cefalea, alteraciones de la percepción, hipersensibilidad a la luz, a los olores o al tacto, síntomas ópticos, acústicos olfatorios y síntomas más graves y menos frecuentes como el síndrome confusional, despersonalización, psicosis paranoide o convulsiones. No todos los pacientes desarrollan tolerancia, algunos pueden continuar con la misma dosis conservando la eficacia.

El riesgo de dependencia aumenta cuanto mayor ha sido la duración del tratamiento (>3 meses), si las dosis consumidas han sido elevadas ó si se han utilizado BZD de vida media corta y elevada



potencia ansiolítica, sin embargo, con frecuencia la dependencia aparece tras un consumo prolongado aunque las dosis no hayan sido elevadas.¹¹

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. 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.¹²

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.

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 .¹³

Método

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Pubmed/ Medline empleando los siguientes términos relacionados con las benzodiacepinas: "dependencia", "adicción" "tolerancia", seleccionando las referencias que fundamentan el consenso actual que desaconseja el uso prolongado de benzodiazepinas así como las referencias acerca de tratamientos alternativos a las benzodiacepinas. La búsqueda abarcó todas las lenguas. Se completó con la verificación manual de referencias en literatura actual y en bases de datos de organismos e instituciones oficiales.

Resultados y discusión

Las benzodiazepinas se presentan como la mejor alternativa para el tratamiento de ciertos trastornos que afectan al sistema nervioso central, entre los que destacan ansiedad e insomnio ya que, como consecuencia de su rapidez de acción, se logra un rápido alivio inicial de los síntomas.

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.

La Organización Mundial de la Salud, ha promovido la política del Uso Racional del Medicamento, entendiendo por tal "aquel 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 costo 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.

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 deshabituarse.



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.

Lo que nos debe preocupar es el hecho de que este uso inadecuado sigue teniendo respaldo médico. Se supone que las benzodiazepinas necesitan receta médica y por tanto, que haya un médico responsable de su adecuada prescripción y de la información precisa al paciente sobre el uso correcto. El médico no debe ceder ante la presión por parte del paciente habituado a las benzodiazepinas sino iniciar cuanto antes formas alternativas de tratar la patología subyacente.

El médico de familia tiene una posición estratégica y privilegiada en cuanto a cercanía y conocimiento del entorno del paciente por lo que, en la gran mayoría de los casos, el abordaje para la deshabitación del consumo crónico de benzodiazepinas puede y debe realizarse de forma ambulatoria en Atención Primaria.

Es importante, por tanto, que seamos los propios médicos los que identifiquemos aquellos casos que son susceptibles de ser deshabitados, son aquellos pacientes que consumen una benzodiazepina desde hace meses, o años y que el motivo por el se le prescribió queda diluido con la necesidad actual de mantenerlo, en muchas ocasiones, tan solo para evitar el efecto desagradable de los síntomas de abstinencia.

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, pesquisando sus efectos adversos, estimulando su deshabitación gradual, promoviendo una prescripción racional de estos medicamentos.

Conclusiones:

1. Constituye una necesidad social la prevención del uso prolongado de benzodiazepinas.
2. Las benzodiazepinas pueden producir dependencia que será mayor cuanto más largo ha sido el tratamiento, mayor la dosis consumida y si se utiliza una benzodiazepina de vida media corta.
3. La mejor oportunidad para prevenir el consumo crónico de benzodiazepinas es evitar iniciar prescripciones innecesarias, cuando se prescriba informar acerca de beneficios y riesgos y, limitar desde el principio la duración del tratamiento.

Referencias bibliográficas

- 1-Mataud Aznar MP, García Pérez L, Bethencourt Pérez MI, Rodríguez-Wangüemert C. Género y uso de medicamentos ansiolíticos e hipnóticos en España. *Journal of Feminist, Gender and Women Studies*. 2017; 5: 23-31
- 2- Hata T, Kanazawa T, Hamada T, Nishihara M, Bush AI, Yoneda H. What can predict and prevent the long-term use of benzodiazepines? *J Psychiatr R*. 2018; 97: 94-100.
- 3- Bielli A, Bacci P, Bruno G, Calisto N, Navarro S. La controversia científico-técnica sobre las benzodiazepinas en profesionales de la salud pública de Uruguay. *Physis*. 2017; 4 (27): 933-958.
- 4- McCabe Sean E, Veliz P, Boyd CJ, Schulenberg JE. Medical and nonmedical use of prescription sedatives and anxiolytics: adolescents' use and substance use disorder symptoms in adulthood. *Addict Behav*. 2017; 65: 296-301.
- 5-Laurito LD, Loureiro CP, Dias RV, Vigne P, De Menezes GB. Predictors of benzodiazepine use in a transdiagnostic sample of panic disorder, social anxiety disorder, and obsessive-compulsive disorder patients. *Psychiatry Research*. 2018; 262: 237-245.
- 6- Fernández A, González A, Peña M. Bases científicas para el uso de las benzodiazepinas. *Rev Cubana Med Gen Integr* 2003; 19.



- 7- Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain I, Leza JC, Moro MA, Portolés A. Fármacos ansiolíticos e hipnóticos. En: Bousoño M, Arango C, Bascarán MT, Bobes J, editores. Velázquez. Farmacología básica y clínica. 18ª ed. España: Panamericana. 2008. p. 275-290.
- 8- Guina J, Merrill B. Benzodiazepines I: Upping the care on downers: The evidence of risks, benefits and alternatives. J Clin Med. 2018; 7 (2): 1-22.
- 9- Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Sistema nervioso. En: Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G, editores. Rang y Dale. Farmacología. 8ª ed. España: Elsevier. 2016. p. 536-546.
- 10- Rodríguez Sánchez V. Una adicción invisible: Práctica de prescripción y representaciones sociales del consumo de benzodiazepinas desde el enfoque de género. [Tesis doctoral]. Elche: Universidad Miguel Hernández de Elche; 2017.
- 11- Silva Herrera L, Vergara Fabián E, Yera Alós I, Freijoso E. Utilización de benzodiazepinas en la atención primaria de salud. Rev Cubana Med Gen Integr 2002; 18(3)<http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-21252002000300003&script=sci_arttext&lng=en>[consulta: 2 abril 2021].
- 12- Organización Mundial de la Salud (OMS). Guía de la buena prescripción: programa de Acción sobre Medicamentos Esenciales [Internet]. Ginebra, Suiza: OMS. ; 1998 [citado 10 dic 2020]. Disponible en: <http://www.sld.cu/galerias/pdf/servicios/medicamentos/guiadelabuenaprescripci on.pdf>
- 13- Flórez J. Farmacología Humana. 6ª ed. España: Elsevier España, S.L; 2014. 14- Rodríguez Sánchez V. Una adicción invisible: Práctica de prescripción y representaciones sociales del consumo de benzodiazepinas desde el enfoque de género. [Tesis doctoral]. Elche:Universidad Miguel Hernández de Elche; 2017.