

Adecuación del uso de las benzodiazepinas zolpidem y zopiclona en problemas atendidos en atención primaria

M. Isabel Granados Menéndez^a, Miguel Ángel Salinero Fort^b, Marta Palomo Ancillo^c, Laura Aliaga Gutiérrez^c, Carmen García Escalonilla^c y Rebeca Ortega Orcos^c

Objetivo. Estimar la proporción de prescripciones de las benzodiazepina zolpidem y zopiclona que cumplen criterios normativos de adecuada prescripción. Identificar las variables asociadas con una adecuada prescripción.

Diseño. Observacional, transversal.

Ámbito. Centro de Salud de Monóvar del Área IV de Madrid.

Sujetos. Muestra aleatoria de 270 prescripciones activas de benzodiazepinas en adultos del registro de prescripciones del sistema informático OMI-AP versión 5.0.

Mediciones. Dimensiones: *a)* correcta indicación diagnóstica; *b)* ausencia de benzodiazepinas de vida media larga en ancianos; *c)* existencia de visitas de apoyo o seguimiento, y *d)* adecuación global o coexistencia de indicaciones correctas y visitas de seguimiento. Variables independientes recogidas en relación con el paciente, el prescriptor y la prescripción.

Resultados. Correcta indicación diagnóstica en el 75,6%, ausencia de benzodiazepinas de vida media larga en ancianos del 79,8%, existencia de visitas de apoyo en el 63,3% y adecuación global en el 53%. Principales diagnósticos: ansiedad pura en el 29%, ansiedad relacionada con otros procesos en el 18,6%, insomnio en el 14,8%, enfermedades circulatorias en el 14,8%, abuso de alcohol y drogas en el 4,5%, enfermedad osteomuscular en el 4,4% y esquizofrenia en el 4,4%. Sustancias más prescritas: lorazepam en el 27,8% y bromazepam en el 23,7%. Duración media de las prescripciones: 18,58 meses. Origen: el 68,5% en el centro de salud, el 10% en el centro de salud mental y el 10% en el hospital. La variable que más se asocia con la adecuación global tras ajustar por las restantes variables es la prescripción originada en salud mental (*odds ratio* [OR] = 6,67; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,92-23,18).

Conclusiones. La duración media de las prescripciones contraviene todos los estándares. La adecuación global o coexistencia de indicación diagnóstica correcta con presencia de visitas de seguimiento se asocia con la prescripción en el ámbito de la salud mental.

Palabras clave: Benzodiazepinas. Atención primaria. Utilización de fármacos. Guías de prescripción.

APPROPRIATE USE OF THE BENZODIAZEPINES ZOLPIDEM AND ZOPICLONE IN DISEASES ATTENDED IN PRIMARY CARE

Objectives. To estimate the proportion of benzodiazepine prescriptions that comply with the guidelines for appropriate prescription. To identify the variables associated with appropriate prescription.

Design. Observational, cross-sectional study.

Setting. Monóvar Health Centre in Area IV, Madrid, Spain.

Subjects. Random sample of 270 active benzodiazepine prescriptions in adult patients from the prescriptions record of the OMI-AP V. 5.0 computer system.

Measurements. The chosen dimensions for appropriate prescription were: *a)* correct diagnostic indication; *b)* absence of benzodiazepines with long half-life in the elderly; *c)* existence of support or monitoring visits; *d)* overall appropriateness or coexistence of correct diagnostic indications and monitoring visits. Independent variables were recorded in relation to patient, person prescribing and prescription.

Results. Diagnostic indication, 75.6%; absence of benzodiazepines with long half-life in the elderly, 79.8%; existence of support visits, 63.3%; overall appropriateness, 53%. Main diagnoses: pure anxiety, 29%; anxiety related to other illness, 18.6%; insomnia, 14.8%; cardiovascular illness, 14.8%; alcohol and drug abuse, 4.5%; osteo-muscular illness, 4.4%; schizophrenia, 4.4%. Most prescribed substances: lorazepam, 27.8%; bromazepam, 23.7%. Average life of prescriptions: 18.58 months. Origins: health centre, 68.5%; out-patient psychiatry, 10%; hospital, 10%. The variable that is most closely associated with overall appropriateness, fitted with the rest of the variables, is out-patient psychiatry prescription (OR, 6.67; 95% CI, 1.92-23.18).

Conclusions. The mean duration of the prescriptions infringes all standards. The overall appropriateness or correct coexistence of adequate diagnostic indication with follow-up visits is associated with out-patient Psychiatry prescription.

Key words: Benzodiazepines. Primary care. Drug utilization. Prescription guidelines.

^aMedicina de Familia. Centro de Salud Monóvar. Área IV. Madrid. España.

^bMedicina de Familia. Responsable de Investigación en Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria. Área IV. Madrid. España.

^cMedicina Familiar y Comunitaria. Área IV. Madrid. España.

Manuscrito recibido el 4 de marzo de 2005.
Manuscrito aceptado para su publicación el 17 de octubre de 2005.

Introducción

Las benzodiacepinas son los mejores fármacos hipnótico-sedantes de que disponemos; su acción es rápida y eficaz, son bien toleradas y su coste es bajo. Sus desventajas se relacionan con los efectos indeseables relacionados con su uso prolongado¹. Su uso está muy extendido y se sabe que hasta un 2,5% de la población las utiliza regularmente² y que un 5% de las consultas de atención primaria pueden finalizar con la prescripción de una de ellas; en este ámbito es donde se origina la gran mayoría de las prescripciones³.

Aunque todas las guías de prescripción establecen las indicaciones y duraciones recomendadas para su uso¹⁻⁵, se ha advertido reiteradamente la falta de adecuación a estándares; los problemas más detectados son: duración excesiva⁶, uso incorrecto en ancianos⁷⁻⁹ y falta de adecuación a las indicaciones⁹⁻¹¹.

Hay una alta preocupación en la comunidad médica por el uso de benzodiacepinas⁸⁻¹¹, dado que hasta un 2,5% de la población las consume de manera regular y sus efectos adversos –directamente relacionados con la duración de su uso– son potencialmente graves. Los ancianos son más vulnerables al efecto de estas sustancias y su morbimortalidad se incrementa si se utilizan las de vida media larga. Es importante identificar y cuantificar las posibles inadecuaciones de la prescripción para evitar que sus efectos no deseados se perpetúen en el tiempo. Por tanto, es de interés describir su patrón de uso desde el ámbito de la atención primaria, principal prescriptor de dichas sustancias.

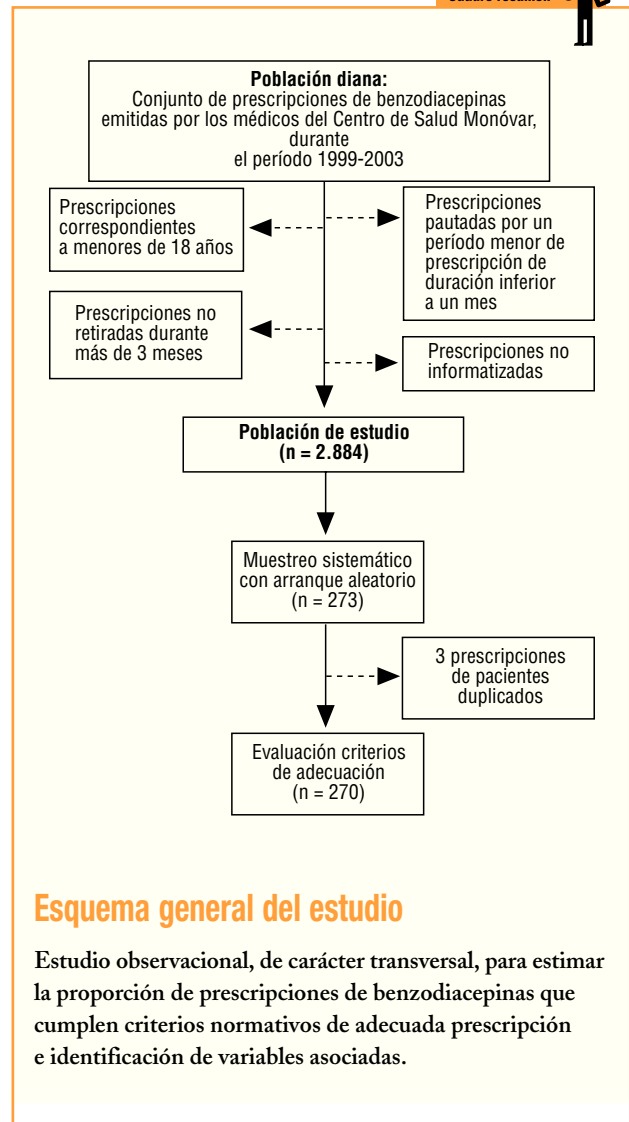
Se han publicado recientes estudios en nuestro país que intentan conocer factores implicados en la prescripción y posibles soluciones¹².

Hay consenso entre los expertos de que los estudios de utilización de medicamentos deben valorar no sólo aspectos cuantitativos de la prescripción, sino fundamentalmente aspectos cualitativos que valoren el grado de cumplimiento de criterios explícitos de adecuada prescripción¹³.

Nuestro estudio se enmarca en el grupo de prescripción-indicación, en el que se parte de un grupo de fármacos y se analizan las indicaciones para los que se prescribieron comparándolas con un estándar¹⁴.

El presente trabajo tiene por objeto conocer la proporción de prescripciones de las benzodiacepinas zolpidem y zopiclona dispensadas en atención primaria que cumplen criterios normativos y explícitos de adecuada prescripción y las variables que se relacionan con ello; describir los diagnósticos para las que se emplean y los principios activos que se utilizan, y conocer en qué ámbitos del sistema sanitario se originan. Todo ello con la finalidad de identificar posibles áreas de desajuste en las prescripciones y de proponer estrategias de mejora en el uso racional de estos fármacos.

Material y métodos
Cuadro resumen



Sujetos y método

Tipo de diseño

Estudio observacional de carácter transversal.

Ámbito de estudio

Centro de Salud Monóvar, urbano, docente, que atiende a una población de 15.500 personas.

Población diana

Conjunto de prescripciones de benzodiacepinas con una duración superior a un mes correspondientes a pacientes mayores de 18 años atendidos por los médicos del centro de salud. Criterios de exclusión: prescripciones no realizadas electrónicamente y aquellas en las que se objetivase que no se habían retirado en más de 3 meses.

Población de estudio

En total, 2.884 prescripciones de benzodiazepinas (universo completo) estaban contenidas en el registro informatizado de prescripciones del programa OMI-AP del centro, de las que se excluyeron las no activas.

Selección y cálculo de la muestra

Teniendo en cuenta que por un estudio piloto previo esperábamos una adecuada prescripción global del 77%, para una confianza del 95% y una precisión del 5% se obtuvo un tamaño muestral de 273. La identificación de los elementos muestrales se llevó a cabo mediante muestreo aleatorio sistemático ($K = 10$), sustituyéndose cada elemento por el siguiente en caso de no cumplir criterios. Cada prescripción se relacionó con su receptor y, a partir de su historia clínica, se recogieron las variables del paciente y las referentes a las características de la prescripción.

Variables en estudio

Se consideraron 4 dimensiones para valorar la adecuada prescripción (variable dependiente):

- Dimensión 1: indicación correcta, definida por ansiedad pura o relacionada con otros problemas, insomnio, tratamiento de desintoxicación por abuso de alcohol y/o drogas, esquizofrenia, dolor agudo muscular esquelético y espasticidad.
- Dimensión 2: no prescripción de benzodiazepinas de vida media larga en ancianos (> 65 años).
- Dimensión 3: constancia en la historia clínica de visitas de apoyo sustentadas en la presencia de comentarios explícitos en revisiones sobre persistencia de indicación, efecto de ésta y/o ajuste de dosis^{4,5}.
- Dimensión 4: adecuación global (dimensiones 1 y 3).

Variables independientes:

- Relativas al paciente: edad, sexo, tipo de usuario (activo o pensionista), número de diagnósticos crónicos asociados (comorbilidad), número de tratamientos farmacológicos simultáneos (coterapia).
- Relativas a los prescriptores: origen de la prescripción, visitas de apoyo o seguimiento, antigüedad del médico en la plaza (obtenida del fichero de personal del centro), número de cambios de médico en los últimos 2 años, estamento sanitario que introdujo la prescripción en el ordenador.
- Otras variables recogidas: duración del tratamiento (meses), vida media del producto, principio farmacológico, interacciones⁴, contraindicaciones.

Recogida y análisis de los datos. Se confeccionó un cuaderno de recogida para cada prescripción; se volcaron los datos al programa Excel y posteriormente se migraron al programa estadístico SPSS versión 11.0 para Windows, en el que se llevaron a cabo tanto el estudio descriptivo como el análisis univariante y multivariante. Para la comparación de variables cuantitativas se empleó el test de la *t* de Student, y para la comparación de proporciones, el test de la χ^2 y el test de Fisher cuando fue preciso. El análisis de regresión logística se hizo por el método pasos hacia atrás, controlado manualmente. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$.

Confidencialidad. El estudio fue autorizado por Dirección Gerencia de Área y se respetó la Ley orgánica 15/1999 de protección de datos de carácter personal.

Resultados

La población de estudio estuvo finalmente constituida por 270 prescripciones de las sustancias estudiadas, correspondientes al mismo número de pacientes diferentes. Se rechazaron 3 prescripciones que correspondían a pacientes previamente evaluados.

El 48% de los pacientes era > 65 años, con un promedio de edad de 60,28 años. El 70% era mujer y el 61%, pensionista. Prácticamente todos (99%) tenían más de un diagnóstico consignado en la historia clínica y el promedio de diagnósticos era de 2,56, que aumentaba en el subgrupo de pacientes > 65 años a 3,38. Asimismo, el 99% estaba recibiendo al menos otro fármaco además del estudiado, con un promedio de 4,6 fármacos que se elevaba a 6 en los pacientes > 65 años.

Mayoritariamente, las prescripciones habían tenido su origen en el centro de salud (68,5%), seguidas de las consultas externas del hospital (10%) y del centro de salud mental (10%). En el 7% de los casos, el origen no constaba en la historia.

En el 63,3% de las historias se habían notificado visitas de apoyo o seguimiento: en el 44% habían sido realizadas por el médico de familia (69,6% total de realizadas), seguidas del centro de salud mental o el psiquiatra del hospital, con un 15,6%. Sólo el 3,7% de las visitas se había realizado en el sector privado. En el 36,7% de los casos no constaba que se hubieran efectuado visitas.

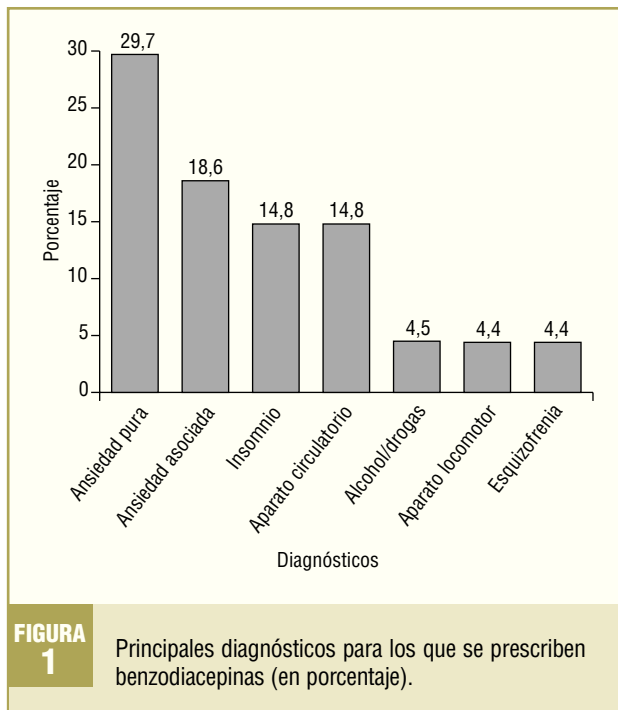
La duración media del tratamiento fue de 18,6 meses, que ascendió a 23 meses en los pacientes > 65 años. El 75% de las benzodiazepinas era de vida media corta y el 24%, larga, mientras que el 1% restante era de vida media ultracorta. Los principios activos más usados fueron lorazepam y bromazepam, que alcanzaron entre las 2 el 51,5% del total de prescripciones (tabla 1). La proporción de pacientes que recibían tratamiento con las moléculas más adictógenas (lorazepam, alprazolam, midazolam) fue del 42%.

En el 23,7% de los casos los pacientes tomaban otros fármacos cuya interacción con las benzodiazepinas está des-

TABLA 1
Distribución de frecuencias relativas de uso de las distintas sustancias

Sustancia	Porcentaje de uso	Sustancia	Porcentaje de uso
Lorazepam*	27,8	Flurazepam	1,1
Bromazepam	23,7	Halazepam	0,7
Diazepam	15,2	Ketazolam	0,7
Alprazolam*	14,1	Benzazepam	0,7
Lormetazepam	7	Tetraazepam	0,4
Clorazepato dipotásico	5,6	Zopiclona	0,4
Zolpidem	1,9	Clotiazepam	0,4

*Benzodiazepinas de perfil más adictógeno.



crita⁴. Sólo se advirtió presencia de contraindicaciones en el 1,1% de los casos.

Los pacientes habían tenido el mismo médico en los últimos 2 años en el 57%, 2 médicos en el 13,7% y 3 médicos en el 29,3%.

Los principales diagnósticos que motivaron las prescripciones se observan en la figura 1.

En lo referente a la adecuada prescripción, el 53% de las prescripciones cumplía una indicación diagnóstica correcta (dimensión 1), además de la existencia de visitas de seguimiento (dimensión 3). En los pacientes ancianos, el 79,8% recibía moléculas de vida media corta o ultracorta (dimensión 2). En la tabla 2 puede observarse la proporción de cumplimiento de los criterios, junto con una estratificación de los resultados por subgrupos de edad, en la que destaca una peor adecuación en los pacientes > 65 años (p < 0,005). En la tabla 3 se muestran las diferencias encontradas por subgrupos de edad respecto a las variables duración me-

TABLA 2 Adecuación de las diferentes dimensiones de la variable dependiente «adecuada prescripción»

Dimensiones de adecuada prescripción	Proporción de adecuación		
	Global	< 65 años	≥ 65 años
1. Indicación diagnóstica correcta	75,6	83,7	66,7*
2. Ausencia de benzodiacepinas de vida media larga en ancianos	79,8		
3. Existencia de visitas de apoyo	63,3	71,6	54,3*
4. Adecuación global (1 y 3)	53	63,1	41,9*

*p < 0,05

TABLA 3 Diferencias encontradas entre mayores y menores de 65 años en relación con la duración de la prescripción, la coterapia y la comorbilidad

Variable	< 65 años	> 65 años	p
Duración del tratamiento, meses (media)	14,5	23	< 0,001
Coterapia, n.º de fármacos recibidos simultáneamente (media)	3,3	6,1	< 0,001
Comorbilidad, n.º de problemas médicos crónicos asociados (media)	1,8	3,4	< 0,001

TABLA 4 Análisis univariable entre variables independientes y adecuación global

Variable	p	Odds ratio	IC del 95%
Edad (</> 65 años)	0,000	2,72	1,66-4,66
Sexo	0,811	1,06	0,63-1,79
Tipo de usuario AP	0,014	1,86	1,13-3,06
Comorbilidad	0,049	1,62	1-2,63
Coterapia	0,000	2,67	1,67-4,38
Origen prescripción ^a	0,001	8,31	2,44-28,3
Duración tratamiento	0,114	1,47	0,91-2,38
Antigüedad médico	0,021	1,776	1,09-2,89
N.º cambios médico	0,021	1,778	1,09-2,89
Introducción tratamiento ^b	0,01	14,81	1,89-115,63
Vida media del fármaco ^c	0,93	1,03	0,59-1,79

IC: intervalo de confianza.

^aPrescritas en salud mental frente al resto.

^bPrescritas por el médico respecto a la enfermera.

^cVida media corta frente al resto de vidas medias.

dia de la prescripción, comorbilidad y coterapia (p < 0,005).

En la tabla 4 se presenta el resultado del análisis univariable, en el que destacan como variables con mayor fuerza de asociación en la adecuación global de la prescripción (dimensiones 1 y 3) las siguientes: profesional que introdujo el tratamiento –médicos respecto a enfermeras– (odds ratio [OR] = 14,8; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,9-115,6), origen de la prescripción en el ámbito de la salud mental (OR = 8,31; IC del 95%, 2,4-28,3) y edad < 65 años (OR = 2,7; IC del 95%, 1,6-4,6).

El análisis de regresión logística (tabla 5), en el que la variable dependiente fue la adecuación global y las variables independientes, las que en el análisis univariable hubieran presentado una significación estadística < 20% (edad, tipo de usuario, comorbilidad, coterapia, origen de la prescripción, duración del tratamiento, antigüedad del médico, número de cambios de médico e introductor del tratamiento), mostró que la variable con mayor fuerza de asociación, ajustada por las restantes, fue el origen de la prescripción en el ámbito de la salud mental (razón de prevalencia de 6,67; IC del 95%, 1,92-23,18).

TABLA 5 Análisis ajustado de variables independientes sobre adecuación global

Variables	p	Odds ratio	IC del 95%
Origen de prescripción ^a	0,003	6,67	1,92-23,18
Antigüedad del médico ^b	0,012	1,96	1,16-3,33
Coterapia ^c	0,018	1,97	1,12-3,47
Edad ^d	0,030	1,86	1,06-3,26

^aOrigen de la prescripción: prescripciones provenientes de salud mental frente al resto.

^bAntigüedad del médico: superior a un año frente a inferior a un año.

^cCoterapia: menos de 4 tratamientos frente a 5 o más.

^dEdad: más de 63,8 años (mediana) frente a menos de 63,8 años.

Discusión

En la selección de un fármaco siempre debe tenerse en cuenta la enfermedad que se va a tratar y su causa, los efectos y los riesgos asociados con el uso, la duración necesaria y el coste del producto, y se deben considerar la edad, la enfermedad y las prescripciones asociadas en el paciente.

Como dice Saturno¹³, los fármacos deben seleccionarse para solucionar problemas y no para ocasionarlos, por lo que se hace preciso evaluarlos periódicamente mediante estudios de prescripción-indicación como el presente; un valor añadido es que sean realizados por los mismos profesionales que los prescriben.

Nuestros datos aportan un elevado porcentaje de adecuación en la correcta indicación diagnóstica (75,6%), si bien el porcentaje disminuye al 66,7% cuando consideramos a los pacientes > 65 años. Sorprende, sin embargo, la presencia de un 14,6% de benzodiazepinas prescritas para problemas circulatorios, que en ningún caso se recoge como indicación reconocida por las guías de uso^{1,2,4}; asimismo, se ha verificado en estos pacientes que tampoco presentaban diagnósticos susceptibles de recibir benzodiazepinas y/o análogos, por lo que no se atribuye a un error en la asignación del fármaco a un episodio sino a la permanencia de una indicación no adecuada.

En otros estudios se obtienen índices menores de adecuación diagnóstica⁹, circunstancia probablemente debida a las diferentes características de la población en ambos estudios.

La adecuación por ausencia de benzodiazepinas de vida media larga en ancianos con un 79,8% de cumplimiento no puede tranquilizarnos. Supone que aún una quinta parte de ellos presentan los riesgos potenciales de deterioro cognitivo, caídas y posibles fracturas, así como seudodemencia corregible. Este dato coincide con el de otros investigadores¹⁵. Otros estudios muestran resultados aún mucho más desfavorables⁷. Hay que señalar la elevada edad media de los pacientes de nuestro estudio, lo que da una idea del impacto potencial de este error y la ganancia que podría suponer su corrección mediante la sustitución

Discusión
Cuadro resumen



Lo conocido sobre el tema

- Las benzodiazepinas son fármacos extensamente prescritos, sobre todo en el ámbito de la atención primaria.
- Los errores más frecuentes en su uso son: duración excesiva, falta de adecuación a indicaciones y prescripción inadecuada en ancianos.

Qué aporta este estudio

- Hay diferencias estadísticamente significativas entre los menores y mayores de 65 años en cuanto a: adecuación diagnóstica, existencia de revisiones para controlar la indicación y la posología, coexistencia de ambas, presencia de alguna enfermedad y de prescripciones asociadas, y duración de las prescripciones.
- Un 20% de los ancianos recibe benzodiazepinas de vida media larga, con el consiguiente riesgo derivado.
- Entre las benzodiazepinas más prescritas se encuentran 2 de perfil muy adictógeno (lorazepam y alprazolam).
- La variable que más se asocia con la adecuación global en la prescripción, tras el ajuste por las restantes variables en el análisis multivariable, es la prescripción en salud mental, donde es 6,67 veces más probable que una benzodiazepina o un análogo esté adecuadamente prescrito que si lo está por los restantes prescriptores.

por benzodiazepinas más adecuadas para ellos (lorazepam, oxazepam, lormetazepam).

Sólo un 63,3% de los pacientes era periódicamente supervisado para ajustar o retirar el tratamiento en función de su evolución. De ellos, el 69,6% fue revisado por su médico de familia. Todas las guías de adecuada prescripción insisten en la trascendencia de revisar la evolución de la clínica por las que se instaura, junto con un adecuado soporte psicológico, de modo que se pueda retirar el fármaco de manera gradual y se eviten los problemas derivados del consumo prolongado^{1-5,7,16}.

La adecuación global o la combinación de correcta indicación diagnóstica y presencia de visitas de apoyo nos parece la dimensión fundamental que se debe verificar en la adecuación, y se ha encontrado un 53% en el conjunto de pacientes, que desciende al 41,9% en > 65 años.

Los criterios de adecuada prescripción están bien establecidos en la bibliografía, si bien diferentes estudios han utilizado combinaciones distintas de éstos y han incorporado mayor o menor número de dimensiones. Este hecho quizá haya podido influir en la oscilación de los porcentajes de adecuación: 20%⁹, 35%¹⁰ y 82,9%¹⁵.

La gran mayoría de las referencias bibliográficas consultadas se refiere a estudios en la población anciana.

El hallazgo entre las sustancias más prescritas de 2 de las más adictógenas (lorazepam y alprazolam), que suponen el 42% del total de éstas, probablemente también esté influyendo en la prolongación indeseada de este tipo de tratamientos. Esto también ha sido recogido por otros autores¹¹.

La duración media de las prescripciones supera todas las recomendaciones al respecto y alcanza los 18 meses, mientras que en > 65 años llega casi a los 4 años. Esta duración excesiva incrementa la dependencia física, que se establece a partir de los 3 meses de uso^{2,5}. En otros estudios también se han obtenido datos similares¹⁹.

Respecto a las variables que, de manera independiente, tienen más asociación con la adecuada prescripción figura, en primer lugar, el origen en salud mental (OR = 6,67; p = 0,003), seguido de una antigüedad del médico prescriptor superior a un año (OR = 1,96; p = 0,012) y, con una magnitud similar, de una coterapia inferior a 4 fármacos (OR = 1,97; p = 0,018) y edad del paciente < 64 años (OR = 1,86; p = 0,03). Es decir, una formación específica del prescriptor en salud mental, así como cierta estabilidad en el puesto de trabajo, junto con unos pacientes no envejecidos y que toman pocos fármacos asociados, es el perfil que más se asocia con una adecuada prescripción.

Debe reseñarse que, dentro del arsenal terapéutico de los psiquiatras, las benzodiazepinas son cualitativa y cuantitativamente relevantes y que entre ellos es más probable su uso correcto.

Limitaciones de nuestro estudio

1. Haber sido realizado en un solo centro que, además, reúne características especiales como docente, antigüedad de 14 años, con arraigada cultura de uso racional del medicamento y con un alto porcentaje de la plantilla con estabilidad laboral. Todo ello hace suponer que las estimaciones realizadas sólo pueden inferirse al propio centro y, como mucho, a centros similares. Por tanto, se hacen necesarios estudios multicéntricos que aborden el problema con la misma metodología.

2. La base de datos utilizada ha sido generada a partir de la explotación de datos de la historia clínica informática (OMI-AP), que presenta limitaciones en sus prestaciones que pueden haber condicionado nuestro trabajo. Para minimizar este hecho se han consultado registros complementarios (historia clínica convencional, informes de urgencias, altas hospitalarias o notas de atención especializada).

Bibliografía

1. Heather Ashton. Guidelines for the rational use of Benzodiazepines. When and what to use. *Drugs*. 1994;48:25-40.
2. Oliveros S, Hernández C, Baca El. Uso racional de benzodiazepinas. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 1997;21:113-26.
3. Gonzales JJ, Stern TA, Emmerich AD, Rauchs SL. Recognition and management of benzodiazepine dependence. *Am Fam Physician*. 1992;45:2269-76.
4. American Society of Health System Pharmacist Drug Information 2002. p. 2377-85.
5. Grupo de trabajo de hipnóticos de la Subdirección General de Atención Primaria. Documento sobre hipnóticos y tranquilizantes. Madrid: INSALUD. Subdirección General de Atención Primaria. Área de Gestión de Farmacia; abril 2000.
6. Gutiérrez-Lobos K, Frolich S, Quiner S, Haring C, Barnas C. Prescription patterns and quality of information provided for consumers of benzodiazepines. *Acta Med Austriaca*. 2001;28:56-9.
7. Krogsaeter D, Straand J. Benzodiazepines quality assurance of prescriptions in own general practice. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2000;120:3121-5.
8. Isaacson D. Long-term benzodiazepine use: factors of importance and the development individual use patterns over time: a 13 year follow-up in a Swedish community. *Soc Sci Med*. 1997; 44:1871-80.
9. Kirby M, Denihan A, Bruce I, Radic A, Cookley D, Lawlor BA. Benzodiazepine use among the elderly in the community. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1999;14:280-4.
10. Straand XX, Rokstad KS. Elderly patients in general practice: diagnoses, drugs and inappropriated prescriptions. A report from the More & Romadal Prescription Study. *Fam Pract*. 1999; 16:390-8.
11. Elliot RA, Woodward MC, Osborne CA. Improving benzodiazepine prescribing for elderly hospital inpatients using audit and multidisciplinary feedback. *Intern Med J*. 2001;31:529-35.
12. Batty GM, Osborne CA, Swift CG, Jackson SH. Development of an indicator to identify inappropriate use of benzodiazepines in elderly medical in-patients. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000; 15:892-6.
13. Simon GE, Vonkorff M, Barlow W, Pabiniak C, Wagner E. Predictors of chronic benzodiazepine use in a health maintenance organization sample. *J Clin Epidemiol*. 1996;49:1067-73.
14. Fernández T, Gómez MJ, Baidés C, Martínez J. Factores que influyen en la prescripción de benzodiazepinas y acciones para mejorar su uso: un estudio Delphi en médicos de atención primaria. *Aten Primaria*. 2002;30:297-303.
15. Saturno PJ. Monitorización del uso de medicamentos para mejorar la calidad de la prescripción. Problemas, métodos e indicadores. *Aten Primaria*. 1996;18:331-7.
16. González B, Ortún V, Martín J, Cabeza A, López A, Díaz JA, et al. Evaluación del uso apropiado de medicamentos en atención primaria. ¿Cómo se puede mejorar? *Aten Primaria*. 2002;30:467-71.
17. Thomson M, Smith WA. Prescribing benzodiazepines for non institutionalized elderly. *Can Fam Physician*. 1995;41:760, 763-5, 772-6.
18. Grupo de trabajo de la Comisión Nacional para el uso racional de los medicamentos. Ficha de transparencia sobre benzodiazepinas. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1996.
19. Del Río MC, Álvarez FJ. How benzodiazepines are prescribed in a primary health care setting in Spain. *Therapie*. 1996;51:185-9.
20. Villani P, Morciano C, Ambrosi P, Brondino-Riquier R, Bertault-Peres P, Penot-Ragon C, et al. Prescription and consumption of hypnotic and anxiolytic drugs in the South University Hospital of Marseille. *Therapie*. 2001;56:11-4.
21. Van Hulten R, Teeyw KB, Bakker A, Leufkens HG. Initial 3-month usage characteristics predict long-term use of benzodiazepines: an 8 year follow-up. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003;58:689-94.