

ORIGINAL

Análisis de consumo de ansiolíticos e hipnóticos en un centro de atención primaria

Toral-López I¹, Moreno-Arco A^{2*}, Cruz Vela P^{2*}, Moratalla-López E^{2*}, Domínguez-Martín S^{2*}, Expósito-Ruiz M³

¹Enfermera Comunitaria

²Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria

³Técnica Metodología de la Investigación. Fundación para la Investigación Biosanitaria Andalucía Oriental (FIBAO)

*Centro de Salud de Cartuja. Distrito Sanitario Granada. Servicio Andaluz de Salud

CORRESPONDENCIA

Isabel Toral López
E-mail: isabel.toral.sspa@juntadeandalucia.es

Recibido el 19-11-2018; aceptado para publicación el 20-02-2019
Med fam Andal. 2019; 1: 21-28

PALABRAS CLAVE

Benzodiazepinas, ansiolíticos, ansiedad, insomnio, depresión, atención primaria.

RESUMEN

Título: Análisis del consumo de ansiolíticos e hipnóticos en un centro de atención primaria.

Objetivo: analizar las tasas de consumo de benzodiazepinas e hipnóticos en un centro de atención primaria (CAP) e identificar perfil de consumidor.

Diseño: estudio descriptivo exploratorio.

Emplazamiento: CAP de Granada.

Participantes: se selecciona muestra aleatoria de 377 adultos consumidores de benzodiazepinas e hipnóticos.

Mediciones principales: Se recogen variables de sexo, edad, problemas de salud, principio activo, fármacos y dosis diaria definida (DDD).

Resultados: la tasa de consumo es de 121,93 DDD/1000 tarjetas ajustadas/día. Los hombres son más jóvenes que las mujeres 5 años de media. El 24% de la muestra son mayores de 70 años.

Los fármacos más frecuentes son diazepam, alprazolam y bromazepam.

Algunas personas consumen más de un fármaco: 86 (22.8%) dos, 39 personas (10%) consumen tres o más.

De las personas con más de tres fármacos, 18 (5%) tienen 65 años o más.

No se encontraron diferencias significativas entre sexo y DDD ($p=0.731$).

La relación entre la DDD y edad es significativa ($p < 0.001$).

Conclusiones: Existe relación entre edad y consumo, a mayor edad mayor consumo. Destaca que una cuarta parte de la muestra son personas mayores de 71 años, por los efectos secundarios de estos fármacos al utilizarse a largo plazo.

Será beneficioso para los pacientes mejorar la indicación de fármacos y el abordaje no farmacológico de las personas con patología y las que presentan síntomas adaptativos en respuesta a trances de la vida.

KEYWORDS

Benzodiazepines, anxiolytics, anxiety, insomnia, depression, primary care.

ABSTRACT

Title: Analysis of the consumption of anxiolytics and hypnotics in a primary care centre.

Aim: To analyse the rates of consumption of benzodiazepine and hypnotics in a primary care centre and to identify the consumers' profiles.

Design: A descriptive exploratory study.

Setting: A primary care centre from Granada.

Participants: A sample of 377 adult benzodiazepine and hypnotics users were randomly selected.

Main measurements: Data were collected for sex, age, health issues, active ingredient, drugs and defined daily dose (DDD) variables.

Results: The rate of consumption is 121.93 DDD per 1000 medical cards per day. Male consumers are an average of 5 years younger than female consumers. 24% of the sample are over 70 years of age. The most frequently used drugs are diazepam, alprazolam and bromazepam.

Some people take more than one drug: 86 (22.8%) take two, 39 (10%) take three or more. 18 (5%) of those taking more than three drugs, are aged 65 and over.

No statistically significant differences were found between sex and DDD ($p=0.731$). A statistically significant association was found between DDD and age ($p<0.001$).

Conclusions: A significant correlation was found between age and consumption. The older the person, the higher the consumption. It should be pointed out, in terms of the side effects in long-term use of these drugs, that a quarter of the sample is made up of people over 71 years of age.

For the benefit of the patient, the indications of drugs should be improved and so should the non-pharmacological approach for patients with general pathologies and those with adaptive symptoms in response to difficult life transitions.

INTRODUCCIÓN

Según estudios de ámbito internacional los psicofármacos han sido uno de los grupos farmacológicos más prescritos en la mayoría de los países desarrollados, destacando en España un aumento considerable y sostenido desde los años 90 (1). En la encuesta realizada por el Observatorio de drogas y adicciones para el plan nacional sobre alcohol y drogas, se estima que la evolución de la prevalencia del consumo de hipnosedantes con o sin receta alguna vez en la vida fue en 2013, 2015 y 2017 de 22,2%, 18,7% y el 20,8% respectivamente (2).

Un informe de la Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria de 2014 (3) hace referencia al cambio en la utilización de los psicofármacos con un aumento progresivo, en especial de ansiolíticos y antidepresivos. Estos fármacos constituyen al inicio del siglo XXI, el tercer grupo terapéutico más utilizado en España, tras los analgésicos y los antiinflamatorios, siendo un 37% superior a la media europea (4).

Es conocido que los ansiolíticos son fármacos que, consumidos de forma crónica, producen tolerancia y dependencia. Algunos estudios los relacionan con el riesgo de fracturas de cadera, accidentes automovilísticos, y deterioro de la memoria (5-7).

Las benzodiazepinas y los hipnóticos son fármacos que se usan para tratar el insomnio, la ansiedad y como coadyuvante en algunos tipos de dolor crónico. No obstante, en las guías de práctica clínica de manejo de ansiedad y dolor no son recomendaciones de primera opción (8,9). En todo caso son fármacos que, de utilizarse, lo indicado son periodos cortos de dos a cuatro semanas en fase aguda o como coadyuvante de tratamientos para problemas de salud mental graves. Se trata de una medida de uso racional de recursos terapéuticos para evitar intervenciones inadecuadas o con riesgo potencial para los pacientes, siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria de 2014 de "no recetar benzodiazepinas para uso a largo plazo en pacientes con insomnio" (10).

El Centro de Salud (CS) de Cartuja atiende una población de 14.253 habitantes (contrato gestión 2017) procedentes en su mayoría de la zona norte de Granada, un barrio de alta exclusión social que

cuenta con los indicadores de desigualdad más altos de la provincia.

Los objetivos del presente estudio son: analizar las tasas de consumo de ansiolíticos e hipnóticos en el CS de Cartuja e identificar el perfil de persona consumidora habitual.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño del estudio

Se trata de un estudio descriptivo exploratorio para el que se ha utilizado los datos de la base de datos de farmacia del Distrito Sanitario Granada Metropolitano en el año 2015. De esta base de datos se han seleccionado los registros de dispensación de medicamentos correspondientes a los nueve cupos de médicos de familia del CS de Cartuja.

Población de Estudio

Se parte de la población de personas mayores de 18 años que consumen durante 6 meses o más benzodiazepinas, pertenecientes a los cupos médicos del CAP Cartuja. En el año 2015 fueron 1719 personas. Se excluyó a la población pediátrica por no ser comparable a la población adulta.

Tamaño de muestra

El tamaño muestral se calculó para conseguir una precisión del 5% en la estimación de una proporción mediante un intervalo de confianza asintótico normal con corrección para poblaciones finitas al 95% bilateral, asumiendo que la proporción esperada de consumo del 50% y considerando que el tamaño total de la población es de 1719, será necesario incluir 314 sujetos en el estudio. A la cifra calculada se añadió un 20% en previsión de posibles pérdidas, por lo que el tamaño muestral final es de 377. La muestra se seleccionó mediante muestreo aleatorio simple a partir de la base de datos de farmacia.

Variables y fuentes de información

Se recogieron las variables de sexo, edad, principales problemas de salud identificados en

la historia clínica digital (DIRAYA), principio activo, número de fármacos del tipo ansiolíticos e hipnóticos y dosis diaria definida (DDD) de cada fármaco. Se ha utilizado como unidad de consumo la DDD, es una unidad de medida de consumo de medicamentos para la investigación comparada de utilización de medicamentos. Se define como la unidad técnica de medida y comparación que equivale a la dosis media diaria de mantenimiento cuando se utiliza en su indicación principal, por una vía de administración determinada, expresada en cantidad (gr. mg, etc.) de principio activo. Los datos de DDD proporcionan una unidad de medida fija independiente del precio, las monedas, el tamaño del paquete y la fortaleza, lo que permite a los investigadores realizar comparaciones entre grupos de población (11)

Se respetaron los lineamientos éticos para cumplir la Ley de protección de Datos (RD 1720/2007). Asimismo, solamente el personal de investigación autorizado tuvo acceso a las historias clínicas y únicamente a la información relevante y específica de investigación.

Análisis estadístico

Se ha realizado un análisis descriptivo de los datos, calculando frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas, y para las variables numéricas media y desviación estándar o mediana y percentiles. La normalidad de los datos se comprobó con el test de Kolmogórov-Smirnov. Para analizar las variables que se asocian al consumo respecto al resto de variables, se realizó un análisis bivalente, utilizando el test de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis, debido a la distribución no paramétrica de los datos. Se consideró significativo un valor $p < 0.05$. Los datos se analizaron con el software IBM SPSS Statistics 19.

RESULTADOS

Se han identificado 11.971 registros de dispensaciones de medicamentos del tipo ansiolíticos e hipnóticos, que corresponden a 2816 personas distintas de nueve cupos médicos del CAP Cartuja, de los 1719 que cumplieron los criterios de

inclusión, de los que se seleccionó una muestra de 377 personas.

La tasa de consumo de benzodiacepinas en 2015 ha sido 121,93 DDD/1000 TAFES/día. Es una tasa ajustada por tarjeta sanitaria, edad y sexo, y se utiliza como un indicador para comparar gasto de farmacia.

La edad de la muestra va desde los 18 a los 97 años, siendo la media 58.35±17.18.

Del total de personas incluidas en la muestra, 249 (66%) son mujeres y 128 (34%) hombres. La edad media de las mujeres fue 60.16±16.98, y 55.09±16.87 para los hombres, diferencia estadísticamente significativa (p=0.006).

En relación con los **problemas de salud** que constan en la historia clínica de las personas de la muestra: 31 personas (8,22%) están diagnosticadas de depresión, 23 (6%) de ansiedad, problemas de riesgo cardiovascular como la HTA 85 (23%) o diabetes 47 (13%), artrosis 29 (8%), se reflejan en la tabla 1 clasificadas según la CIE 9.

El **consumo de fármacos** se expresa en DDD en la tabla 2. Los fármacos estudiados consumidos con más frecuencia son Diazepam 174 personas (46.15%), Alprazolam 80 personas (21,22%), Bromazepam 78 personas (20,69%).

En cuanto al **número de fármacos** estudiados que consume cada persona, 251 (66.6%) consumen

un solo fármaco, 86 (22.8%) consumen dos tipos de fármacos, 39 personas (10%) consumen tres o más fármacos.

De las personas que consumen más de tres fármacos, 18 (5%) tienen 65 años o más.

Consumo según edad y sexo

En relación con el consumo por sexo, las diferencias entre hombre y mujeres no son estadísticamente significativas (p = 0.731) (Tabla 3).

Con el fin de analizar diferencias según grupos de edad, en la tabla 4 se presenta la DDD media y mediana en cuatro grupos de edad: <46 años, 46-58 años, 58-71 años, > 71 años. Se encuentra que las diferencias son estadísticamente significativas (p =0.001), con un mayor consumo en los grupos de mayor edad.

DISCUSIÓN

A la vista de los datos obtenidos en nuestra muestra se encuentra que las tasas de consumo de ansiolíticos e hipnóticos son más altas en comparación con la media nacional (3) y con las tasas medias en Andalucía, en donde el objetivo de rango máximo es de 93 DDD/1000 TAFES/día, que corresponde al percentil 80 (12,13).

Tabla 1. Frecuencia de problemas de salud clasificadas por la CIE 9

| Principales problemas de salud | CIE 9 | Frecuencia (por N. de casos) |
|--------------------------------|--------|------------------------------|
| Hipertensión | 401 | 85 |
| Diabetes | 250 | 47 |
| Tabaquismo | 989.84 | 38 |
| Ansiedad | 300 | 31 |
| Obesidad | 278 | 30 |
| Artrosis | 715.9 | 29 |
| Hipotiroidismo | 244.9 | 26 |
| Dislipemia | 272.4 | 23 |
| Depresión | 311 | 23 |
| Hipercolesterolemia | 272 | 19 |

Tabla 2. Consumo descriptivo por DDD y tipo de fármaco

| Fármaco | Frecuencia de consumo | Porcentaje | Media de DDD | Mínimo-Máximo | DT |
|----------------------------|-----------------------|------------|--------------|---------------|--------|
| Diazepam | 174 | 46,15% | 73,39 | 5 - 635 | 30,00 |
| Alprazolam | 80 | 21,22% | 304,35 | 1 - 2500 | 449,11 |
| Bromazepam | 78 | 20,69% | 50,02 | 3 - 780 | 99,20 |
| Lormetazepam | 60 | 15,91% | 439,33 | 30 - 5640 | 736,17 |
| Lorazepam | 46 | 12,20% | 186,47 | 10 - 1044 | 227,01 |
| Zolpidem | 40 | 10,61% | 215,25 | 30 - 780 | 204,27 |
| Clorazepatodipotasico | 32 | 8,48% | 123,90 | 2 - 500 | 139,82 |
| Ketazolam | 11 | 2,91% | 101,45 | 12 - 312 | 106,03 |
| Hidroxizina | 7 | 1,85% | 50,00 | 8 - 125 | 47,70 |
| Flurazepamclorhidrato | 7 | 1,85% | 145,71 | 30 - 390 | 160,08 |
| Sulpiridiazepam | 4 | 1,06% | 48,00 | 12 - 144 | 64,24 |
| Piridoxinasulpiridiazepina | 4 | 1,06% | 45,00 | 15 - 75 | 34,64 |
| Midazolam | 4 | 1,06% | 52,50 | 10 - 180 | 85,00 |
| Loprazolammesilato | 2 | 0,53% | 375,00 | 360 - 390 | 360,00 |
| Clobazam | 1 | 0,26% | 280,00 | | |

Tabla 3. Consumo de BZD de acuerdo al sexo

| | Sexo | N | Media | Desviación típ. | Error típ. de la media | Me [P25-P75] |
|-------------------|--------|-----|----------|-----------------|------------------------|---------------|
| Consumo total BZD | Mujer | 249 | 245,2570 | 409,38478 | 25,94371 | 105[20-292.5] |
| | Hombre | 127 | 248,4882 | 599,62881 | 53,20845 | 80[20-325] |

^aMediana, percentil 25 y percentil 75

Tabla 4. Media de consumo DDD media y grupos de edad

| Edad | N | Media | Desviación típica | Error típico | Mínimo | Máximo | Me[P25-P75] |
|-------|-----|----------|-------------------|--------------|--------|---------|---------------------|
| <46 | 92 | 153,2500 | 260,02209 | 27,10918 | 5,00 | 1340,00 | 39[15-165] |
| 46-58 | 100 | 335,4500 | 799,02504 | 79,90250 | 5,00 | 6250,00 | 72.5[15-352.5] |
| 59-71 | 93 | 254,4731 | 320,88487 | 33,27421 | 5,00 | 1675,00 | 148[45-373.5] |
| >71 | 92 | 231,7609 | 266,81901 | 27,81780 | ,00 | 1269,00 | 142.5[40.25-333.75] |
| Total | 377 | 245,7082 | 480,82003 | 24,76349 | ,00 | 6250,00 | 90[20-300] |

^aMediana, percentil 25 y percentil 75

La mayoría de las personas consumidoras son mujeres. Esto puede ser debido a que las tasas de prevalencia de trastornos de ansiedad son 1.5-2.5 veces más altas en las mujeres que en los hombres (14). Los resultados son concordantes con otros estudios que muestran como el consumo de estos fármacos no es igual en la población general, sino que hay grupos más vulnerables como son las mujeres, los ancianos y las personas con problemas crónicos de salud (14).

Dado que la ansiedad con el insomnio son las principales indicaciones de estos fármacos, llama la atención que son pocas las personas con registro en su historia clínica. De lo que se puede deducir que, aunque los trastornos de ansiedad son muy prevalentes en la población general, con frecuencia están mal identificados y tratados (8, 15). De otra parte, que se trate de personas sin problemas de salud mental, con malestar y sufrimiento como respuesta adaptativa a problemas cotidianos de la vida que reciben medicación. Algunos trabajos señalan las consecuencias de la medicalización de acontecimientos de la vida, y de la iatrogenia de intervenir con fármacos en sujetos sanos, que pueden recibir diagnósticos y tratamientos excesivos e inadecuados (14,17,18).

La calidad del registro en la historia clínica es una limitación del estudio, así como la posibilidad de que algunos de los fármacos estudiados hayan sido prescritos para otras indicaciones, por ejemplo como relajantes musculares.

También ha sido una limitación del estudio el no disponer de bases de datos de farmacia más actualizadas.

Se observan algunas diferencias entre mujeres y hombres: los hombres son más jóvenes cinco años de promedio. Las diferencias encontradas en el tipo de fármaco estudiado y DDD no han sido estadísticamente significativas.

Se ha encontrado una relación entre la edad y el consumo en DDD, a mayor edad mayor consumo. El hecho de que las personas mayores de 71 años constituyan casi una cuarta parte de la muestra puede ser un resultado destacable, dado los efectos secundarios de estos fármacos especialmente en ancianos. También el que un porcentaje de mayores de 65 años toma tres fármacos o más. Algunos trabajos encuentran

riesgo de deterioro cognitivo en ancianos cuando se utilizan a largo plazo, además de estar implicados en un aumento de fracturas de cadera con las consecuencias de pérdida de capacidad funcional y pérdida de calidad de vida. Igualmente son fármacos que provocan dependencia física y psicológica (15-18).

Los tres medicamentos más frecuentes son del tipo benzodiazepinas e hipnóticos, y aunque en España se utilizan ampliamente para el tratamiento de la ansiedad, las últimas recomendaciones basadas en resultados de investigación que contienen las guías de práctica clínica, puntualizan su utilidad en la fase aguda de la enfermedad y como coadyuvante de otros fármacos como los antidepresivos, y alertan de sus efectos secundarios a corto y largo plazo, por lo que su indicación está sujeta a unos criterios: usar la dosis mínima eficaz, tratamientos cortos e intermitentes, suspender de forma progresiva la indicación tan pronto se controlen los síntomas, periodos no mayores de dos meses (14-15). En nuestro caso el fármaco más consumido es diazepam, casi la mitad de las personas de la muestra, algunos estudios encuentran menor efecto frente a placebo (15).

Algunos autores encuentran que indicar el *no-tratamiento* cuando se trata de un paciente sano tiene elementos psicoterapéuticos. Se fundamenta en la ética de la negativa, decir «no» de forma fundamentada y con actitud psicoterapéutica porque lo beneficioso para el paciente es protegerle de los perjuicios de un tratamiento que van a superar los presuntos efectos beneficiosos. El mensaje que subyace en la indicación de no-tratamiento es que el paciente está sano, que tiene suficientes herramientas para afrontar la situación que está viviendo y que, por tanto, no precisa fármacos (15).

CONCLUSIONES

Los estudios de investigación y las recomendaciones de las guías de práctica clínica indican que es necesario revisar cómo se está realizando la prescripción de fármacos del tipo benzodiazepinas e hipnóticos para revertir las tendencias de las tasas de consumo de las últimas décadas. Esto será beneficioso para los pacientes con

trastornos de ansiedad e insomnio, mejorando tanto la indicación de los fármacos, como la utilización de medidas terapéuticas no farmacológicas para aquellas personas que presentan patología y para las personas que presentan síntomas adaptativos normales en respuesta a trances de la vida que ocasionan sufrimiento, insomnio o ansiedad.

Conocer el perfil de persona consumidora proporciona a los profesionales una herramienta de trabajo para poder realizar intervenciones específicas sobre los grupos más vulnerables: los ancianos y las mujeres. Igualmente, la utilidad de identificar a las personas que consumen más de un fármaco se puede realizar una propuesta de deshabitación progresiva. Es necesario también mejorar las habilidades de los profesionales sanitarios de atención primaria para la indicación del no-tratamiento cuando se trate de la mejor decisión clínica. Igualmente, en el manejo de las consultas por emociones desagradables (tristeza, preocupación, miedo, rabia, frustración, etc.) relacionadas con problemas de la vida y muy frecuentes en atención primaria.

A la vista de los resultados sería de utilidad abrir líneas de investigación que aporten conocimiento sobre los factores clínicos y psicosociales que expliquen las diferencias en el patrón de consumo entre hombres y mujeres, así como en ancianos.

Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración D^a Esther Espínola, farmacéutica de la Unidad de Farmacia del Distrito Sanitario Granada por proporcionarnos las bases de datos de consumo de medicamentos y por su disposición a facilitarnos todas las aclaraciones necesarias para llevar a cabo el trabajo, así como, a los y las profesionales del centro de salud de Cartuja por su implicación y colaboración con este proyecto.

Los autores declaran **no tener intereses** con empresas de farmaindustria, ni con otras de cualquier sector. Tampoco intereses personales en los resultados. Cada uno de los profesionales autores del artículo desarrollan su labor profesional comprometidos con la asistencia sanitaria pública.

El presente artículo constituye resultados preliminares del proyecto "Efectividad de Una Intervención Grupal sobre personas que consumen benzodiazepinas e hipnóticos", financiado por la Fundación Progreso y Salud en la convocatoria 2015 para FPS PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ATENCIÓN PRIMARIA, con el expediente nºPI-0017-2015 y gestionado por la Fundación para la Investigación Biosanitaria Andalucía oriental FIBAO.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vicente Sánchez MP, Macías Saint-Gerons D, de la Fuente Honrubia C, González Bermejo D, Montero Corominas D y Catalá-López F. Evolución del uso de medicamentos ansiolíticos e hipnóticos en España durante el periodo 2000-2011. *RevEsp Salud Pública* 2013; 87:247-255.
2. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Droga. Encuesta sobre alcohol y drogas en población general en España: EDADES 2017. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Disponible en: http://www.pnsd.mscbs.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/ESTUDES_2016_Informe.pdf
3. Gili M, García Campayo J, Roca M. Crisis económica y salud mental. Informe SESPAS 2014. *GacSanit.* 2014; 28(S1):104-108.
4. Simó Miñana, Juan. Use of prescription drugs in Spain and Europe. *Atencion primaria / Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria.* 2012. 44, 6. 342.
5. Velert Vila J, Velert Vila MM, Salar Ibáñez L, Avellana Zaragoza JA, Moreno Royo L. Adecuación de la utilización de benzodiazepinas en ancianos desde la oficina de farmacia. Un estudio de colaboración médico-farmacéutico. *Aten Primaria.* 2012; 44(7):402-410
6. Weich S, Pearce HL, Croft P, Singh S, Crome I, J Bashford, Frisher M. Effect of anxiolytic and hypnotic drug-prescriptions on mortality hazards: retrospective cohort study. *BMJ.* 2014; 348.
7. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Compromiso por la Calidad de las Sociedades Científicas para consensuar recomendaciones «nohacer» basadas en la evidencia científica. 2013. Available from: http://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/cal_sccc.htm
8. García-Herrera JM, Hurtado-Lara MM, Noguera-Morillas EV, Bordallo-Aragón A, Morales-Asencio JM. Guía de práctica clínica para el tratamiento de ansiedad generalizada basada en el modelo de atención por pasos en Atención Primaria y Salud Mental. Málaga: Hospital Regional de Málaga. Servicio Andaluz de Salud, 2015

9. Proceso asistencial integrado dolor crónico no oncológico. Disponible en:
https://www.juntadeandalucia.es/export/drupaljda/salud_5af1956f88676_dolor_cronico_julio_2014.pdf
10. Recomendaciones NO HACER. Grupo de trabajo de la semFYC para el proyecto Recomendaciones «NO HACER.2014, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. Disponible en:
<https://www.semfy.com/wp-content/uploads/2016/05/Doc33RecomendacionesNoHacer.pdf>
11. Los valores de la DDD de cada medicamento son establecidos por la Organización Mundial de la Salud (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD. Disponible en:
https://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/
12. Serrano-Blanco A, Palao DJ, Luciano JV, Pinto-Meza A, Luján L, Fernández A et al. Prevalence of mental disorders in primary care: results from the diagnosis and treatment of mental disorders in primary care study (DASMAP). *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. February 2010, Volume 45: 201–210).
13. Fernández-García MA, Olry de Labry-Lima A, Ferrer-Lopez I, Bermúdez-Tamayo journal of Pharmaceutical Policy and Practice (2018) 11:1 DOI 10.1186/s40545-017-0128.
14. Tsimitsiou Z, Ashworth M and Jones R. Variations in anxiolytic and hypnotic prescribing by GPs: a cross-sectional analysis using data from the UK Quality and Outcomes Framework. *Br J Gen Pract*. 2009; 59 (563):191-198.
15. Ortiz-Lobo A, Sobrado de Vicente-Tutor AM. El malestar que producen los problemas de la vida. *AMF* 2013;9(7):366-372.
16. Vicens C, Socias I, Mateu C, Leiva A, Bejarano F, Sempere E, et al. Comparative efficacy of two primary care interventions to assist withdrawal from long term benzodiazepine use: A protocol for a clustered, randomized clinical trial. *BMC Family Practice*. 2011; 12:23. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2296/12/23>
17. Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M, Pariente A, Bégaud B. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ-British Medical Journal*. 2014; 349:g5205.
18. Billioti de Gage S, Bégaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues JF, Pérès K et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ*. 2012; 345: e6231. doi: 10.1136/bmj.e6231.