

FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Ponente: Sr. Dr. José Ángel Fuentes Cubero

TRIBUNAL

Presidente: Sr. Dr. Alfonso Moreno González

Vocal: Sr. Dr. Alfonso Carrizjal García-Pardo

Vocal: Sr. Dr. Delacá Montero Corominas

Vocal: Sr. Dr. Fernando de Andrés Rodríguez-Arrelle

Secretario: Sr. Dr. Paloma Ortega Muñoz

UTILIZACIÓN DE HIPNÓTICOS EN ESPAÑA

TESIS DOCTORAL

MARÍA DEL PILAR RAYÓN IGLESIAS

Madrid, 1997

Esta tesis no es el resultado de un trabajo individual, sino el de un gran esfuerzo colectivo. Agradecérselo a las personas que lo han hecho posible es muy grato para mí:

Al Dr. Francisco J. De Abajo, director de esta tesis. Es imposible recompensar con esta pequeña mención su constante dedicación, su entusiasmo, su esfuerzo personal, sus enseñanzas y su infinita paciencia. Mi más sincero reconocimiento.

A la Dra. Mariantonia Serrano. Me tomó de la mano y a su lado aprendí a recorrer los senderos de la farmacoepidemiología. Nunca olvidaré su apoyo, sus consejos y su gran ayuda.

A todos mis jefes y compañeros de trabajo durante estos años en el Centro Nacional de Farmacobiología: Ramón Palop, Fernando García Alonso, Dolores Montero, Mariano Madurga, Gloria Martín-Serrano, Mari Paz Alonso, Carmen Quiroga, Sara Junquera, Consuelo Tacoronte, Angel Montes, Angelines Escribano, María José De Luis, José Rico, Candelas Santamaría, Marisa Naval moral, Purificación López, Esperanza Franco, Gubesinda Alcalde, Rosa Frago, Rosa Salazar, Inmaculada Cavero, Paloma Tejerina, María Jesús Estada, por supuesto a Manuel Montero, y especialmente a mis colegas becarios Blanca Santamaría, Marta Prieto y Carlos Martín. Ha sido un placer trabajar con vosotros.

A los miembros de los Comités Científico y de Seguimiento del estudio EUHROF: José Félix Olalla, Carmen Alvarez, Horacio Del Barrio, Lourdes Alvarellos, José Antonio González y Manuel Sebastián, así como a los farmacéuticos participantes y a los coordinadores de zona. Sin ellos y sin su desinteresada colaboración no hubiera sido posible.

Al Prof. José Angel Fuentes, ponente de esta tesis, y a todos los miembros del Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid por facilitarme la realización de este trabajo. Muchas gracias.

**A mi familia**

# ÍNDICE

Páginas

## RESUMEN

<b>I. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>1. CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS DEL SUEÑO.....</b>	<b>4</b>
<b>2. INSOMNIO.....</b>	<b>8</b>
2.1. Epidemiología del insomnio.....	9
2.2. Diagnóstico del insomnio.....	12
2.2.1. Insomnio según su duración.....	14
2.2.2. Insomnio según la fase del sueño alterada.....	15
<b>3. MANEJO GENERAL DEL INSOMNIO.....</b>	<b>16</b>
3.1. Orientación del tratamiento según el diagnóstico.....	18
3.2. Recomendaciones sobre la higiene del sueño.....	19
<b>4. HIPNÓTICOS.....</b>	<b>21</b>
4.1. Barbitúricos.....	22
4.1.1. Relación estructura-actividad.....	24
4.1.2. Farmacodinamia.....	25
4.1.3. Farmacocinética.....	26
4.1.4. Utilidad clínica.....	26

4.2. Aldehídos y triclofós.....	27
4.3. Benzodiazepinas, ciclopirrolonas e imidazopiridinas.....	28
4.3.1. Relación estructura–actividad.....	35
4.3.2. Farmacodinamia.....	36
4.3.3. Farmacocinética.....	39
4.3.4. Efectos adversos.....	41
4.3.5. Sobredosis.....	43
4.3.6. Tolerancia.....	43
4.3.7. Síndrome de retirada.....	44
4.3.8. Dependencia física.....	45
4.3.9. Efectos en el embarazo.....	46
4.4. Piperidindionas.....	47
4.5. Antihistamínicos H <sub>1</sub> .....	47
4.6. Quinazolinonas.....	48
4.7. Hipnóticos sin clasificar.....	49
5. FACTORES A CONSIDERAR EN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO CON HIPNÓTICOS.....	51
5.1. Características del insomnio.....	51
5.2. Características del paciente.....	53
5.3. Características del tratamiento.....	53
6. LA POLÉMICA SOBRE TRIAZOLAM.....	56
6.1. Las tribulaciones de triazolam en España.....	60

<b>II. PLANTEAMIENTO GENERAL Y OBJETIVOS.....</b>	<b>63</b>
<b>III. FUENTES DE INFORMACIÓN Y MÉTODOS.....</b>	<b>66</b>
<b>1. LA OFERTA DE HIPNÓTICOS EN ESPAÑA Y SU EVOLUCIÓN EN EL PERIODO 1965-1996.....</b>	<b>67</b>
1.1. Fuentes de información.....	68
1.1.1. Identificación de los principios activos.....	68
1.1.2. Clasificación de los principios activos.....	71
1.1.3. Identificación de las especialidades y presentaciones.....	71
1.2. Periodo seleccionado.....	72
<b>2. EL CONSUMO DE HIPNÓTICOS EN ESPAÑA Y SU EVOLUCIÓN EN EL PERIODO 1985-1995.....</b>	<b>72</b>
2.1. Identificación de los medicamentos a estudiar.....	72
2.2. Fuentes de información.....	73
2.3. Periodo seleccionado.....	73
2.4. Unidad técnica de medida: la dosis diaria definida (DDD).....	74
2.4.1. Número de DDD expresado por población.....	76
2.5. Coste farmacéutico.....	77
2.6. Impacto de la medida reguladora sobre triazolam.....	77
2.6.1. Identificación de los medicamentos a estudiar.....	77
2.6.2. Fuentes de información.....	78
2.6.3. Periodo seleccionado.....	78
2.6.4. Unidad técnica de medida.....	78

3. CÓMO SE UTILIZAN LOS HIPNÓTICOS EN ESPAÑA. ESTUDIO EUHROF.....	79
3.1. Identificación de los medicamentos a estudiar.....	79
3.2. Diseño del estudio.....	79
3.3. Organización.....	79
3.4. Captación y participación de Oficinas de Farmacia.....	80
3.5. Periodo de estudio.....	83
3.6. Entrevista y hoja de recogida de datos.....	84
3.7. Desarrollo del estudio.....	87
3.8. Patrón de referencia.....	88
3.9. Tratamiento de los datos.....	88
3.10. Variables incluidas en el estudio.....	89
3.11. Análisis estadístico.....	92
3.11.1. Estadística descriptiva.....	92
3.11.2. Análisis bivariantes.....	92
3.11.3. Análisis multivariantes.....	93
3.12. Estudio piloto.....	95
<b>IV. RESULTADOS.....</b>	<b>97</b>
1. LA OFERTA DE HIPNÓTICOS EN ESPAÑA Y SU EVOLUCIÓN EN EL PERIODO 1965-1996.....	98
1.1: Evolución de la oferta de hipnóticos como monofármacos.....	99
1.1.1. Barbitúricos.....	99
1.1.2. Aldehídos.....	100

1.1.3. Benzodiazepinas.....	101
1.1.4. Ciclopirrolonas.....	101
1.1.5. Imidazopiridinas.....	102
1.1.6. Antihistamínicos.....	102
1.1.7. Carbamatos.....	103
1.1.8. Quinazolinonas.....	103
1.1.9. Extractos de plantas.....	104
1.1.10. Hipnóticos sin clasificar.....	105
1.2. Evolución de la oferta de hipnóticos como asociaciones a dosis fijas.....	106
1.2.1. Asociaciones con barbitúricos.....	106
1.2.2. Asociaciones con benzodiazepinas.....	107
1.2.3. Asociaciones con piperidindionas.....	107
1.2.4. Asociaciones con antihistamínicos.....	108
1.2.5. Asociaciones con extractos de plantas.....	108
1.2.6. Asociaciones con hipnóticos sin clasificar.....	109
2. EL CONSUMO DE HIPNÓTICOS EN ESPAÑA Y SU EVOLUCIÓN EN EL PERIODO 1985–1995.....	110
2.1. Consumo de hipnóticos como monofármacos.....	111
2.1.1. Barbitúricos.....	113
2.1.2. Benzodiazepinas.....	113
2.1.3. Ciclopirrolonas e imidazopiridinas.....	115
2.1.4. Carbamatos.....	115
2.1.5. Quinazolinonas.....	116
2.1.6. Hipnóticos sin clasificar.....	117

2.2. Consumo de hipnóticos como asociaciones a dosis fijas.....	117
2.2.1. Barbitúricos.....	118
2.2.2. Benzodiazepinas.....	119
2.2.3. Piperidindionas.....	120
2.2.4. Antihistamínicos.....	120
2.2.5. Extractos de plantas.....	121
2.2.6. Hipnóticos sin clasificar.....	121
2.3. Evolución del coste farmacéutico de hipnóticos a cargo del Sistema Nacional de Salud.....	122
2.4. Impacto de la medida reguladora sobre triazolam.....	124
3. CÓMO SE UTILIZAN LOS HIPNÓTICOS EN ESPAÑA. ESTUDIO EUHROF....	130
3.1. Farmacias participantes.....	131
3.2. Validación y selección de pacientes.....	134
3.3. Procedencia de la información.....	136
3.4. Características sociodemográficas de los pacientes.....	137
3.5. Características clínicas de los pacientes.....	139
3.5.1. Tipo de médico que inicia el tratamiento.....	141
3.5.2. Duración del tratamiento.....	142
3.5.3. Pauta posológica.....	144
3.5.4. Tipo de hipnótico utilizado.....	145
3.5.5. Perfiles de uso de los diferentes hipnóticos.....	146
3.5.6. Dosis utilizadas.....	148
3.5.7. Factores asociados a la duración prolongada de tratamiento.....	155
3.5.8. Factores asociados al grupo farmacológico del hipnótico.....	156

3.5.9. Tratamiento previo con triazolam.....	157
3.6. Pacientes no incluidos en el estudio.....	159
3.6.1. Pacientes sin insomnio.....	159
3.6.2. Pacientes no clasificados.....	161
3.6.3. Pacientes con sospecha de toxicomanía.....	162
<b>V. DISCUSIÓN.....</b>	<b>165</b>
1. LA OFERTA DE HIPNÓTICOS EN ESPAÑA Y SU EVOLUCIÓN EN EL PERIODO 1965–1996.....	166
1.1. Retirada de medicamentos.....	167
1.2. Introducción de nuevos fármacos.....	171
1.2.1. Benzodiazepinas y sustancias relacionadas.....	172
1.2.2. Otras sustancias.....	175
2. EL CONSUMO DE HIPNÓTICOS EN ESPAÑA Y SU EVOLUCIÓN EN EL PERIODO 1985–1995.....	179
2.1. Evolución del consumo total y de los distintos subgrupos de hipnóticos en el periodo 1985–1995.....	180
2.1.1. El consumo de hipnóticos en relación con el consumo de otros psicofármacos en España.....	184
2.1.2. El consumo de hipnóticos en España en relación con el de otros países.....	190
2.2. Evolución del coste farmacéutico de hipnóticos a cargo del Sistema Nacional de Salud.....	195

2.3. Impacto de la medida reguladora sobre triazolam.....	197
<b>3. CÓMO SE UTILIZAN LOS HIPNÓTICOS EN ESPAÑA. ESTUDIO EUHROF....</b>	<b>199</b>
3.1. Consideraciones metodológicas.....	200
3.2. Características sociodemográficas de los pacientes.....	202
3.2.1. Edad y sexo.....	202
3.2.2. Perfiles de uso de algunos hipnóticos.....	208
3.3. Características clínicas de los pacientes.....	209
3.3.1. Tipo de insomnio.....	209
3.3.2. Tipo de médico que inicia el tratamiento.....	210
3.3.3. Pauta posológica.....	211
3.3.4. Duración del tratamiento.....	212
3.3.5. Tipo de hipnótico utilizado.....	220
3.3.6. Dosis utilizadas.....	221
3.3.7. Otras características clínicas de los pacientes.....	222
3.3.8. Tratamiento previo con triazolam.....	224
3.4. Recomendaciones y posibles medidas.....	225
<b>VI. CONCLUSIONES.....</b>	<b>227</b>
<b>VII. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>231</b>
<b>VIII. ANEXO.....</b>	<b>258</b>

Bien haya quien inventó el sueño, capa  
que cubre todos los humanos sufrimientos,  
manjar que quita la hambre, agua que  
ahuyenta la sed, fuego que calienta el frío,  
frío que templó el ardor y, finalmente, moneda  
general con que todas las cosas se  
compran, balanza y peso que iguala al  
pastor con el rey, y al simple con el discreto.

M. DE CERVANTES

Cada año hay siete días en que el mar está tranquilo y en calma; ni un soplo de viento agita las aguas.  
Entonces, Alcione incubó su nido que flota sobre el mar. El hechizo se rompe cuando los pájaros nacen, pero cada  
invierno vuelven esos días de paz perfecta: los días de Alcione.

E. HAMBLTON

## **RESUMEN**

**Introducción:** El insomnio es un problema de primera magnitud en las sociedades occidentales y el recurso a medicamentos hipnóticos cada vez más prevalente. La retirada en nuestro país de la presentación de 0'25 mg. de triazolam en enero de 1992, después de una dilatada controversia internacional en torno a este fármaco, ha puesto aún más de actualidad la cuestión de si el uso de estos fármacos es o no el más apropiado.

**Planteamiento general y objetivos:** La racionalidad del uso de hipnóticos en España se aborda desde tres perspectivas: 1) Qué hipnóticos hay disponibles en el mercado farmacéutico y cómo se ha ido modificando la oferta; 2) Cuánto se utilizan y su evolución en los últimos 11 años; 3) Cómo se están utilizando y su correspondencia con las directrices internacionales. Este trabajo tiene además como objetivo la evaluación del impacto de la medida reguladora adoptada con triazolam sobre la oferta, el consumo y el patrón de uso de hipnóticos.

**Fuentes de información y métodos:** La información sobre la oferta de hipnóticos y su consumo se ha extraído de la base de datos ECOM del Ministerio de Sanidad y Consumo. La nomenclatura y clasificación de hipnóticos y la unidad técnica de medida de su consumo se han tomado de la clasificación de medicamentos ATC, de la Organización Mundial de la Salud. La información cualitativa sobre el uso se ha obtenido de un estudio de diseño transversal realizado mediante entrevistas a los pacientes en tratamiento con hipnóticos en una red de 318 farmacias distribuidas por toda España, en los meses de abril a junio de 1992.

**Resultados:** La mayoría de los hipnóticos farmacológicamente anticuados por su perfil de reacciones adversas y su estrecho margen terapéutico ya no están en el mercado

español, en particular las asociaciones a dosis fijas, aunque todavía quedan algunos cuya relación beneficio/riesgo es claramente desfavorable para el tratamiento del insomnio.

El consumo de hipnóticos en los últimos once años en España ha aumentado un 38%, a expensas sobre todo del consumo de monofármacos, especialmente benzodiazepinas, ciclopirononas e imidazopiridinas, muchos de los cuales no existían al principio del periodo de estudio. El coste total en hipnóticos ha crecido más que su consumo, aunque su aumento es equivalente al del coste global de medicamentos en España. La medida reguladora sobre triazolam ha tenido un gran impacto en su consumo, descendiendo un 94%, y en el patrón de uso de los demás hipnóticos.

El estudio de utilización cualitativa de hipnóticos se realizó sobre una muestra de 5.324 pacientes. El 58% eran ancianos y el 67% mujeres. El 72% de los pacientes llevaba en tratamiento más de tres meses y el 88% utilizaba pautas diarias. No se detectaron diferencias en las dosis utilizadas en los ancianos respecto a las utilizadas en los adultos. Los pacientes de 50 años o más, los que padecen dificultad para conciliar el sueño y los que toman nitrazepam, flunitrazepam y triazolam presentan una asociación más fuerte con los tratamientos prolongados que el resto. El tipo de hipnótico que se selecciona no parece estar determinado por la edad del paciente ni por el tipo de trastorno del sueño que éste presenta.

**Discusión:** Además de las benzodiazepinas, zopiclona y zolpidem, el mercado de hipnóticos en España está ocupado por otros fármacos: antihistamínicos y extractos de plantas, que pueden ser una alternativa en determinadas circunstancias.

La prevalencia del uso de hipnóticos en España está muy por debajo de la prevalencia del insomnio y de la prevalencia de uso en otros países. Este dato sugiere que una gran proporción de sujetos con insomnio no utiliza medidas farmacológicas para

su tratamiento, bien porque utilice otras alternativas o simplemente no utilice ninguna. El encarecimiento del coste en medicamentos hipnóticos consumidos se debe a la mayor presencia en el consumo de nuevos medicamentos más caros que los anteriores.

El perfil del usuario de hipnóticos se parece al encontrado en otros estudios, pero las características del uso de hipnóticos en España están en clara contradicción con las recomendaciones internacionalmente aceptadas. Junto a una infrautilización poblacional de hipnóticos, coexiste una sobreutilización individual de los mismos: se usan durante más tiempo del aconsejable, en pautas diarias, y, en los ancianos, a dosis superiores a las recomendadas. Esta situación reclama un esfuerzo colectivo para adoptar medidas que corrijan la situación actual.

## **I. INTRODUCCIÓN**

El abanico de trastornos y problemas del sueño es extremadamente amplio (1), desde los que son pequeñas molestias como el síndrome transoceánico leve, de un día o dos de duración, a los fatales como el síndrome de muerte súbita infantil, el insomnio familiar mortal o los trágicos accidentes en que se ven involucrados los pacientes con apnea del sueño que se duermen al volante.

La medicina de los trastornos del sueño trata el diagnóstico y tratamiento de los pacientes que padecen perturbaciones en el sueño nocturno, somnolencia diurna excesiva o algún otro problema relacionado con el sueño (2). Las disfunciones pueden ser primarias (que aparentemente involucran mecanismos neurales básicos del sueño y del despertar) o secundarias, en asociación con otras enfermedades somáticas, psiquiátricas o neurológicas como la depresión endógena (aunque todavía no se ha establecido qué mecanismos del sueño juegan un papel causal en las enfermedades relacionadas con él).

El retraso en el conocimiento sobre los trastornos del sueño puede ser debido a la juventud de esta especialidad clínica, ya que hasta bien entrado el siglo XIX, el fenómeno del sueño escapaba a la observación sistemática (3). Pero, a pesar de su inicio tardío, esta rama ha crecido rápidamente.

Los trastornos del sueño se encuentran entre los problemas más frecuentes a los que el médico se enfrenta. Varios estudios epidemiológicos han mostrado claramente que las quejas sobre el sueño son muy comunes en la población general (4-16).

Algunos de los estudios realizados en Estados Unidos, concluyen que un tercio de los adultos (10, 14) experimenta trastornos del sueño ocasionales o persistentes. La prevalencia es similar en otros países occidentales (4-7, 11-13, 15). Así, en un estudio realizado en España el 26% declaró padecer insomnio, haber tenido dificultad en dormirse o algún problema relacionado con el sueño en el transcurso de los últimos 15 días. Este porcentaje aumenta si se pregunta por

períodos más largos de tiempo (últimos 30 días), siendo finalmente de un 32% la totalidad de los casos presentados al menos en los 6 últimos meses (17).

Entre los factores epidemiológicos más importantes identificados en varios de los estudios se encuentran: la edad avanzada, el sexo femenino, el bajo nivel de educación y posición socioeconómica, el estrés, el alcohol y el abuso de drogas (16). En general, en toda la bibliografía revisada, se observa que los trastornos del sueño son más comunes en los ancianos, sobre todo el insomnio y la apnea del sueño. Este hecho ha sido descrito desde los primeros estudios sobre trastornos del sueño realizados por Laird (18) en 1931: a los 25 años de edad, más del 90% de los hombres estudiados tenían un sueño ininterrumpido y satisfactorio, pero a los 95 años de edad, el 100% se despertaban por las noches. De la muestra inicial (509 hombres), más del 70% tenía alguna dificultad en conciliar el sueño (aumentando con la edad) y más del 40% en mantenerlo durante la noche. Para ayudarse a dormir, la mayoría de los encuestados hacía algo especial: leer (25%), técnicas de relajación (18%), tomar medicamentos (3%) o alcohol (2%).

En un estudio posterior (1962) realizado en Escocia sobre una muestra de 2.446 sujetos de 15 años o más, se encontró que en el grupo de edad de 15–64 años menos del 10% de los hombres se quejaba de despertarse durante la noche, pero en el grupo de 65–74 años la cifra aumentó al 25% en los hombres y al 43% en las mujeres encuestadas (4).

Hay otros muchos estudios epidemiológicos que nos dan idea de la alta prevalencia de estos trastornos en los ancianos, en particular, y en la población general. Por ejemplo, Coleman y cols. (11, 12) llevaron a cabo dos importantes estudios multicéntricos. El primer estudio, de dos años de duración (1978 a 1980), incluyó 4.698 pacientes a los que se les sometía a un estudio polisomnográfico. Las proporciones que se obtuvieron de las distintas categorías diagnósticas fueron: 51% de pacientes con hipersomnia, 31% con insomnio, 15% con parasomnias y 3% con

trastornos del horario sueño–vigilia. Otro estudio posterior de Coleman (12) en 3.085 pacientes, de un año de duración (1981 a 1982) mostró una consistencia notable con los resultados del primer estudio. Las enfermedades más frecuentes incluidas en estos estudios fueron la apnea del sueño, la narcolepsia y el insomnio relacionado con trastornos psiquiátricos o psicofisiológicos.

Esto, unido a que los hipnóticos están entre los grupos de medicamentos más prescritos (19), hace que el impacto de los trastornos del sueño y sus tratamientos merezca particular atención en los países occidentales.

## **1. CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS DEL SUEÑO**

Las distintas clasificaciones de los trastornos del sueño se han basado siempre en sus síntomas, y de ellas han partido las más modernas (20). La más reciente y más utilizada es la Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño: Manual de Diagnóstico y de Codificación (21), un extenso texto que presentó la Asociación Americana de Trastornos del Sueño en 1990 después de un largo proceso de cinco años de colaboración con la Sociedad Europea de Investigación del Sueño, la Sociedad Japonesa de Investigación del Sueño y la Sociedad del Sueño Latinoamericana.

En esta clasificación aparece cada uno de los trastornos del sueño con algunos detalles descriptivos, diagnóstico específico, gravedad, duración aproximada e información de la codificación para propósitos clínicos y de investigación. Los trastornos del sueño se dividen en tres grandes grupos: disomnias, parasomnias y trastornos del sueño asociados con procesos médicos o psiquiátricos. La clasificación se muestra en la *tabla 1*, junto con la prevalencia de algunos de ellos

(15) y el diagnóstico de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9-MC) recomendado (22).

En las *disomnias*, el trastorno predominante reside en la cantidad, calidad o distribución del sueño. Las disomnias incluyen trastornos del sueño intrínsecos, extrínsecos y del ritmo circadiano. Los trastornos intrínsecos son resultantes de causas dentro del organismo; los trastornos extrínsecos son secundarios a causas externas. Los trastornos del ritmo circadiano resultan de una desorganización del ritmo circadiano sueño-vigilia.

Los dos trastornos del sueño más importantes en esta categoría son el insomnio y la hipersomnias. El insomnio reside en la dificultad para iniciar o para mantener el sueño (23), mientras que la hipersomnias es un trastorno de somnolencia excesiva. El insomnio comprende trastornos intrínsecos y extrínsecos. Entre los primeros se pueden situar el insomnio psicofisiológico, el insomnio idiopático, el insomnio con síndrome de apnea del sueño central, el insomnio con trastorno de los movimientos periódicos de las piernas y el insomnio con síndrome de las piernas inquietas. Los segundos son el resultado de factores externos que interfieren con el sueño y en ellos se engloban la higiene del sueño inadecuada, el insomnio de altitud, el trastorno del sueño por falta de adaptación y los trastornos del sueño secundarios a la ingestión de hipnóticos, estimulantes o alcohol. La hipersomnias comprende sólo trastornos intrínsecos del sueño: la narcolepsia, el síndrome de apnea del sueño de tipo obstructivo, el síndrome de apnea del sueño central, la hipersomnias recurrente, idiopática o postraumática y algunas veces el trastorno de los movimientos periódicos de las piernas o el síndrome de las piernas inquietas.

Las *parasomnias* son trastornos del despertar y de la transición sueño-vigilia que no son trastornos primarios del sueño pero interfieren con él. En ellas, el trastorno predominante es un acontecimiento anormal ocurrido durante el sueño. Comprenden los trastornos del despertar y de la

**Tabla 1. Clasificación Internacional de los trastornos del sueño (14, 21), prevalencia de algunos de ellos (15) y Código ICD-9-CM recomendado (22)**

## **I. Disomnias**

### *A. Trastornos intrínsecos del sueño*

1. Insomnio psicofisiológico (307.42-0)
2. Insomnio idiopático (780.52-7)
3. Narcolepsia (347): estimada en un 0'15%
4. Hipersomnias recurrentes (780.54-2)
5. Hipersomnias idiopáticas (780.54-7)
6. Hipersomnias postraumáticas (780.54-8)
7. Síndromes de apnea del sueño: 2%; más común en la mediana edad
  - a) Síndrome de apnea del sueño obstructiva (780.53-0)
  - b) Síndrome de apnea del sueño central (780.51-0)
8. Trastorno de los movimientos periódicos de las piernas (780.52-4)
9. Síndrome de las piernas inquietas (780.52-5): no hay cifras concretas; los síntomas se han identificado en un 5-15% de sujetos normales, 11% de mujeres embarazadas, 15-20% de pacientes con uremia, hasta un 30% de pacientes con artritis reumatoide

### *B. Trastornos extrínsecos del sueño*

1. Higiene del sueño inadecuada (307.41-1)
2. Trastorno ambiental del sueño (780.52-6)
3. Insomnio de altitud (993.2)
4. Trastorno del sueño por falta de adaptación (307.41-0)
5. Trastorno de asociación en la instauración del sueño (307.42-5)
6. Insomnio por alergia alimentaria (780.52-2)
7. Síndrome de la ingestión nocturna de comida o bebida (780.52-8)
8. Trastorno del sueño secundario a la ingestión de hipnóticos (780.52-0)
9. Trastorno del sueño secundario a la ingestión de estimulantes (780.52-1)
10. Trastorno del sueño secundario a la ingestión de alcohol (780.52-3)

### *C. Trastornos del ritmo circadiano del sueño*

1. Síndrome del cambio rápido de zona horaria (síndrome transoceánico) (307.45-0)
2. Trastorno del sueño en el trabajador nocturno (307.45-1): estimada en un 2-5%
3. Síndrome del retraso de la fase del sueño (780.55-0)
4. Síndrome del adelanto de la fase del sueño (780.55-1)
5. Trastorno por ciclo sueño-vigilia diferente de 24 horas (780.55-2)

## **II. Parasomnias**

### *A. Trastornos del despertar*

1. Despertar confusional (307.46-2)
2. Sonambulismo (307.46-0): 1-15%; más común en niños que en adultos
3. Terrores nocturnos (307.46-1): 3% de los niños; <1% de los adultos

### *B. Trastornos de la transición sueño-vigilia*

1. Trastornos de los movimientos rítmicos (307.3)
2. Habla nocturna (307.47-3)
3. Calambres nocturnos en las piernas (729.82): no hay cifras concretas; hasta un 16% de las personas sanas

---

Continúa...

Tabla 1 bis. Clasificación Internacional de los trastornos del sueño (14, 21), prevalencia de algunos de ellos (15) y Código ICD-9-CM recomendado (22)

*C. Parasomnias asociadas habitualmente con el sueño REM*

1. Pesadillas (307.47-0): el 10-50% de niños entre 3-5 años tienen pesadillas que también perturban el sueño a sus padres; casi el 50% de adultos tienen pesadillas ocasionales y el 1% pesadillas frecuentes ( $\geq 1$  semana)
2. Parálisis del sueño (780.56-2): el 40-50% de sujetos normales tienen casos aislados en su vida; el 40% de pacientes con narcolepsia
3. Erecciones relacionadas con trastornos del sueño (780.56-3): >10% de hombres tienen disfunciones eréctiles crónicas
4. Erecciones dolorosas relacionadas con el sueño (780.56-4)
5. Arritmias cardíacas relacionadas con el sueño REM (780.56-8)
6. Trastornos de la conducta en el sueño REM (780.59-0)

*D. Otras parasomnias*

1. Bruxismo en el sueño (306.8)
2. Enuresis nocturna (780.56-0): un 30% a los 4 años; 10% a los 6 años; 5% a los 10 años; 3% a los 12 años; 1-3% a los 18 años; la enuresis primaria comprende el 70-90% de los casos; la enuresis secundaria el 10-30%
3. Distonía paroxística nocturna (780.59-1)

**III. Trastornos del sueño asociados con procesos médicos o psiquiátricos**

*A. Asociados con trastornos mentales (290-319)*

*B. Asociados con trastornos neurológicos*

1. Trastornos degenerativos cerebrales (330-337)
2. Parkinsonismo (332-333): entre 0'1-0'3%; un 20% de los > de 60 años; el 60-90% de las personas tratadas por enfermedad de Parkinson tienen problemas del sueño
3. Insomnio familiar mortal (337.9)
4. Epilepsia relacionada con el sueño (345)
5. Cefaleas relacionadas con el sueño (346)

*C. Asociados con otros procesos médicos*

1. Enfermedad del sueño (086)
2. Isquemia cardíaca nocturna (411-414)
3. Neumopatía obstructiva crónica (490-494)
4. Asma relacionada con el sueño (493)
5. Reflujo gastroesofágico relacionado con el sueño (530.1)
6. Enfermedad ulcerosa péptica (531-534)
7. Síndrome de fibrositis (729.1)

---

transición sueño-vigilia, las parasomnias asociadas habitualmente con el sueño de movimientos oculares rápidos (REM) y otras. Los *trastornos del sueño asociados con procesos médicos o psiquiátricos* incluyen los trastornos secundarios a trastornos mentales o neurológicos y los asociados con otros procesos médicos.

Cuando un paciente acude con alguna queja sobre su sueño, el médico debe intentar identificar primero la gravedad del trastorno, que es importante para programar las pruebas diagnósticas, la intervención terapéutica, el seguimiento del paciente y su pronóstico (24).

Además, es importante que los profesionales sanitarios en general sean conscientes de la alta prevalencia de los trastornos del sueño, que origina en la población un considerable estrés físico y psicológico.

## **2. INSOMNIO**

El insomnio se define como la incapacidad de obtener la totalidad del sueño que una persona necesita para su óptima funcionalidad y bienestar. Por eso, el insomnio es percibido por el paciente como una situación subjetiva de sueño inadecuado o no reconstituyente (25).

La experiencia de insomnio es, en general, frecuente, bien sea causado por episodios de estrés transitorio o por emociones o inquietudes sobre acontecimientos recientes. Aunque una noche ocasional de insomnio no origina en la mayoría de los casos consecuencias importantes, el insomnio persistente a menudo sí tiene efectos perjudiciales para la vida del paciente. Por eso, la mayoría de los insomnes tiene algún deterioro en la funcionalidad diurna, como fatiga, que provoca una mayor incidencia de accidentes de coche, irritabilidad, trastornos del humor, problemas de memoria y de mala concentración, menor cumplimiento en el trabajo y sedación diurna (26-30). En un curioso estudio longitudinal realizado en personal de la Marina de Guerra se encontró que los insomnes obtienen menos promociones debido en gran medida al insomnio y sus consecuencias, por lo que permanecen en grados más bajos con un menor sueldo (31). El insomnio se asocia con problemas médicos y/o psicológicos. Además, las personas con insomnio son

también más susceptibles de tener problemas médicos y/o psicológicos. Mellinger y cols. (32) encontraron que el 53% de las personas con insomnio refieren dos o más problemas de salud, frente a un 24% entre las personas que nunca habían tenido insomnio. Si el insomnio es la causa o el efecto, o ambas cosas, quedó por dilucidar. Ford y Kamerow (33) encontraron que las personas con insomnio utilizan en mayor medida que los no insomnes los servicios de atención médica y psiquiátrica. Aunque hay algunos estudios de laboratorio en insomnes que muestran déficits en la memoria semántica (34), alteración de la vigilia diurna (35), de la marcha y del equilibrio (36), la mayoría de las investigaciones no encuentran un deterioro claro en la funcionalidad del paciente, tal vez por la gran variabilidad interindividual existente (37).

## **2.1. Epidemiología del insomnio**

El insomnio es el trastorno del sueño más frecuente. Se estima que afecta aproximadamente a una quinta parte de los pacientes que acuden al médico general (38). Pero una proporción nada desdeñable de los insomnes quedan fuera de esta estimación porque no buscan ayuda médica ni toman medicamentos, quizá precisamente porque es un problema omnipresente, lo que hace que sea aceptado como algo normal hasta cierto punto (39). En 1991 el Instituto Gallup reveló que la mayoría de las personas que experimentan insomnio más de 2 noches por semana nunca lo comunican a sus médicos, y tampoco éstos les preguntan sobre el sueño. Sólo el 5% de los insomnes acuden al médico específicamente por un problema del sueño y otro 26% aborda el problema durante visitas por otras circunstancias (27). Incluso en los casos en que el problema es consultado al médico, es probable que el insomnio sea valorado y tratado de forma inapropiada. En distintos estudios se ha estimado que uno de cada tres adultos refiere al menos insomnio ocasional,

y aproximadamente del 10 al 15% de la población considera el insomnio como un problema importante (8, 9, 26–29, 32, 33, 40). La *tabla 2* resume los resultados de los principales estudios sobre prevalencia del insomnio en la población.

**Tabla 2. Estudios de prevalencia del insomnio**

Investigadores, año	Muestra	Población	Edad	% Prevalencia	Gravedad
Karacan y cols., 1976	1.645	Urbana, Florida	>17	35	13% grave; 22% moderado
Bixler y cols., 1979	1.006	Metropolitana, Los Angeles	18–80	Hombres: >40 Mujeres: >53	
Mellinger y cols., 1985	3.161	General, Estados Unidos	18–79	35	17% moderado/grave
Ford y Kamerow, 1989	7.954	General, Estados Unidos	>18	10	
Weyerer y Dilling, 1991	1.529	Rural, Baviera	>15	Hombres: 21 Mujeres: 34	15% leve; 13'5% moderado/grave
Quera-Salva y cols., 1991	1.003	General, Francia	>15	48	

La prevalencia del insomnio, como sucede en el conjunto de los trastornos del sueño, aumenta con la edad. Así, mientras en la población general la prevalencia se encuentra alrededor del 30%, es del 40% en las personas de más de 50 años y del 45% en el tramo 65–79 (32, 41). Sin embargo, hay estudios más recientes que sugieren que el aumento de la prevalencia del insomnio asociado a la edad es menos importante de lo que habitualmente se sostiene (27, 40).

Pero la edad no es el único factor asociado a la prevalencia del insomnio. El sexo, la posición socioeconómica y el estado civil juegan también un papel importante. La prevalencia del insomnio en las mujeres se sitúa en torno al 40% respecto al 30% de los hombres (36). Como

sucede con otros trastornos psicoconductuales y físicos, el insomnio se ve profundamente influido por la historia médica, el estilo de vida y el temperamento del paciente. En el mismo sentido se pronuncian Liljenberg y cols. (42) indicando que las tasas más altas de insomnio se sitúan en los ancianos, especialmente en las mujeres, aunque por influencias del factor edad y por diferentes definiciones del concepto, la prevalencia referida por los pacientes puede variar del 3% al 42%. La causa reside en que el insomnio, además de difícil de encuadrar en una sola categoría, resulta difícil de definir, porque las necesidades de sueño varían entre las personas (23).

Definiendo insomnio como "alguna pérdida de sueño", la prevalencia en un estudio en la población bávara resultó ser de un 29% (43), y definiéndolo como "problemas del sueño", la prevalencia en un estudio en la población francesa se estimó en un 48% (44).

El insomnio también parece ser más frecuente en personas de baja posición socioeconómica y en personas divorciadas, viudas o separadas más que en las solteras o casadas, aunque la edad puede actuar como un factor de confusión (8, 26). Por último, dado que el insomnio se asocia a diversos problemas de salud, la prevalencia del insomnio entre las personas que acuden a consulta médica aumenta al 56% (45-47).

El insomnio repetido es un trastorno relativamente permanente y el insomnio pasajero muchas veces también desemboca en él. A este respecto se puede citar un estudio realizado en Suiza entre jóvenes de 20 y 21 años de edad (30). De ellos, aproximadamente el 15% tenían episodios aislados de insomnio, otro 16% episodios repetidos y un 9% insomnio persistente. Durante el seguimiento de estos sujetos a los 2 y 7 años se encontró que más de la mitad de los sujetos con episodios aislados de insomnio habían desarrollado insomnio repetido o persistente, y que la mayoría de los que ya tenían uno de estos dos trastornos lo continuaban padeciendo.

## 2.2. Diagnóstico del insomnio

Como ya se ha comentado, no hay un único epígrafe donde se pueda situar a todos los trastornos del sueño de forma aislada. Esto es particularmente válido con el insomnio, ya que se trata más bien de un síndrome muy común dentro de las disomnias, y no constituye un diagnóstico determinado.

La *clasificación diagnóstica* del insomnio se recoge en la *tabla 3*.

Tabla 3. Clasificación Diagnóstica de los trastornos de iniciación y mantenimiento del sueño (insomnio) (42)

### I. Psicofisiológico

- A. Transitorio y situacional
- B. Persistente

### II. Asociado con trastornos psiquiátricos

- A. Trastornos de la personalidad
- B. Trastornos afectivos
- C. Otras psicosis funcionales

### III. Asociado con el uso de drogas y alcohol

- A. Tolerancia a o retirada de depresores del SNC
- B. Uso ininterrumpido de estimulantes del SNC
- C. Uso ininterrumpido o retirada de otras drogas
- D. Alcoholismo crónico

### IV. Asociado con dificultad respiratoria inducida por el sueño

- A. Síndrome de insomnio por apnea del sueño
- B. Síndrome de insomnio por hipoventilación alveolar

### V. Asociado con mioclonus relacionado con el sueño (nocturno) y "piernas inquietas"

- A. Síndrome de insomnio por mioclonus relacionado con el sueño (nocturno)
- B. Síndrome de insomnio por "piernas inquietas"

### VI. Asociado con otras situaciones médicas, tóxicas y ambientales

### VII. Insomnio al comienzo de la infancia

### VIII. Asociado con otras situaciones de insomnio

- A. Interrupciones repetidas del sueño REM
- B. Rasgos polisomnográficos atípicos
- C. No especificado de otra manera

### IX. Insomnio sin anormalidad

- A. Sueño breve
  - B. Quejas subjetivas de insomnio sin hallazgos objetivos
  - C. No especificado de otra manera
-

Para el diagnóstico de los distintos trastornos denominados en conjunto "insomnio" se suelen utilizar los criterios establecidos en el DSM-III-R (48):

a) El síntoma predominante es la dificultad para iniciar o mantener el sueño, o la falta de sueño reparador (sueño aparentemente adecuado en cantidad, pero que deja al sujeto con la sensación de no haber descansado). Es decir, se debe dar alguno de los siguientes síntomas: dificultad en quedarse dormido, despertares frecuentes, despertarse temprano por la mañana, sueño insuficiente o falta total de sueño, cansancio o somnolencia, falta de concentración, ansiedad y algunas veces depresión. Algunos pacientes pueden sufrir también síntomas psicósomáticos, como dolor (16).

b) La alteración se presenta por lo menos tres veces a la semana durante un mes y no aparece solamente en el curso de un trastorno del ritmo del sueño o de una parasomnia (éstas incluyen las pesadillas, los terrores nocturnos y el sonambulismo).

c) El trastorno es lo suficientemente intenso como para dar lugar a fatiga diurna o a la observación por parte de los demás de otros síntomas atribuibles a una alteración del sueño, como irritabilidad o deterioro de la actividad diurna.

d) Además, para poder diagnosticar "insomnio primario o idiopático", el paciente debe cumplir el criterio adicional de que el insomnio no esté provocado por otro trastorno mental o por una etiología orgánica conocida, como un trastorno somático, un trastorno por uso de sustancias psicoactivas o por el de determinados fármacos. En este último caso se trataría de un "insomnio secundario", que puede serlo a una gran variedad de trastornos psiquiátricos (p.ej., depresión, ansiedad), médicos o neurológicos, dolor en general, o a abuso de medicamentos o alcohol asociado a síndrome de piernas inquietas o a trastorno de los movimientos periódicos de las piernas (49). En estos casos el trastorno característico es despertarse temprano por la mañana. El insomnio

primario puede ser también una manifestación de trastornos del ritmo circadiano del sueño: es el caso del síndrome transoceánico, del síndrome del retraso en la fase del sueño o de los trabajadores nocturnos.

Una vez que se sabe de la existencia del insomnio y de su carácter primario o secundario, la característica más importante a tener en cuenta en su diagnóstico y tratamiento es la duración del trastorno y la fase de sueño alterada (50).

### 2.2.1. *Insomnio según su duración*

Si éste dura una o varias noches, en un período de tiempo limitado, se llama *insomnio transitorio* y con frecuencia su causa reside en un estrés situacional agudo. Los viajes transoceánicos constituyen en la actualidad una causa habitual de insomnio transitorio.

Si la perturbación del sueño dura entre varias noches y un mes se considera como *insomnio a corto plazo* y por lo general está asociado a una situación estresante más persistente (vgr. un nuevo trabajo o una enfermedad en la familia) o a factores ambientales (vgr. un ambiente ruidoso).

El *insomnio persistente* dura más de un mes y puede estar asociado a una gran variedad de situaciones como trastornos psiquiátricos o trastornos médicos o bien ser un trastorno primario del sueño.

En muchos casos, el insomnio transitorio o a corto plazo se puede repetir y hacerse relativamente frecuente, representando también una forma de insomnio persistente.

### 2.2.2. *Insomnio según la fase del sueño alterada*

El insomnio puede ocurrir a cualquier edad aunque la etiología suele ser distinta, sobre todo en las mujeres (42).

Cuando el trastorno reside en que lleva demasiado tiempo quedarse dormido se denomina *insomnio al comienzo del sueño*. Si el problema consiste en despertarse con demasiada frecuencia o de manera precoz se denomina *insomnio en el mantenimiento del sueño*, que es más frecuente en las personas mayores.

Muchas personas con insomnio pueden tener dos o más de estas características, tratándose en este caso de un *insomnio de tipo mixto*.

Existen algunos casos etiquetados también como insomnio en los que sólo hay una queja subjetiva de sueño no reconstituyente, a pesar de que objetivamente no tienen dificultad en quedarse o permanecer dormidos, apareciendo hallazgos polisomnográficos normales (26). La razón reside en que el tiempo que tarda una persona en quedarse dormido o la cantidad de sueño que normalmente se necesita para sentirse alerta y descansado pueden ser muy variables. Para la gran mayoría de las personas, el sueño comienza dentro de los 30 minutos después de situarse en un entorno propicio para dormir y termina en un espacio de tiempo de 4 a 10 horas después, aunque en la mayoría de los casos es de 7 a 8 horas.

El diagnóstico clínico debe estar basado en la historia y el examen físico del paciente. Los estudios polisomnográficos, pruebas de latencia del sueño, etc., ayudan a caracterizar mejor el trastorno, aunque en la mayor parte de las ocasiones es una técnica que no está disponible y lo sensato sería reservarla para casos especiales.

El diagrama de flujo representado en la *figura 1* ilustra todo el proceso de aproximación diagnóstica al insomnio.

### 3. MANEJO GENERAL DEL INSOMNIO

Solamente el 33% de los pacientes insomnes comunican a los profesionales sanitarios sus problemas con el sueño. De los dos tercios restantes, que no acuden al médico por el insomnio, lo más frecuente en España es quedarse en la cama esperando que venga el sueño (55%) (17). El resto prueba alguna forma de autotratamiento como levantarse para ver la televisión, leer, pasear o fumar (29%), quedarse en la cama leyendo u oyendo la radio (17%), levantarse para comer o beber infusiones, leche o agua (14%) o tomar medicamentos que no necesitan receta (5%). En otros países el patrón de actuación es algo distinto y los autotratamientos se hacen más habituales, de forma que la mayoría no permanecen inactivos y prueban a ver la televisión, leer, tomar medicamentos que no necesiten receta (un 29%) o incluso alcohol (28%) (27, 28).

De los pacientes que acuden al médico, el 89% recibe un tratamiento farmacológico para el insomnio (17). Algunos profesionales (6%) recomiendan tratamientos higiénicos–no farmacológicos (ejercicio, dietas, relajación) o no imponen ningún tipo de tratamiento médico (9%) (17).

Pocos trastornos clínicos se han tratado de forma más arbitraria e imprudente que el insomnio. Este puede tener muchas causas, y se requiere un diagnóstico diferencial apropiado antes de pensar en el tratamiento. La prescripción de un hipnótico sin tener en cuenta la perturbación subyacente somete al paciente a riesgo de abuso, puede enmascarar signos y síntomas de un proceso patológico y puede exacerbar peligrosamente una apnea del sueño no reconocida. A fin de

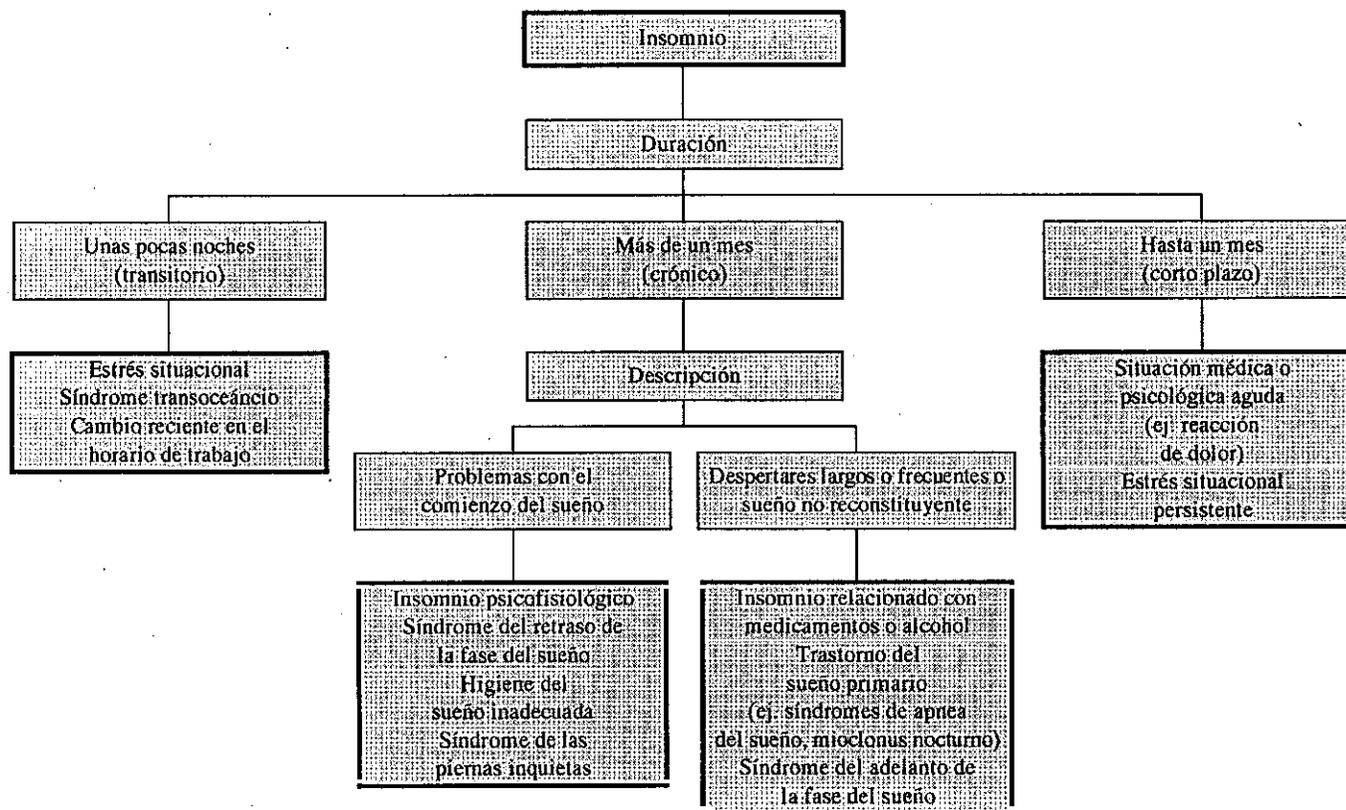


Figura 1. Diagrama de flujo sobre la aproximación diagnóstica al insomnio una vez excluidas causas médicas y psiquiátricas

obtener unas directrices claras sobre el tratamiento correcto del insomnio y, en concreto, de la utilización de los hipnóticos, se han realizado diversas conferencias de consenso (51–53) y son extensas las recomendaciones en revistas y en libros especializados (54–55), en libros de medicina interna o farmacología (56–62). Por otra parte las fichas técnicas de los productos comercializados incluyen tales recomendaciones.

Los factores que se analizan generalmente son los principios generales en el tratamiento del insomnio, fundamentalmente la elección del tratamiento y, si éste es farmacológico, el tipo de medicamento, su duración, dosis y pauta.

### **3.1. Orientación del tratamiento según el diagnóstico**

Los principios generales de un tratamiento correcto pasan en primer lugar por una caracterización de la alteración del sueño existente y de sus consecuencias diurnas para tratar de establecer el tratamiento con una orientación etiológica siempre que sea posible (54, 62).

Si el insomnio es de tipo *psicofisiológico*, primero se deben tomar medidas higiénicas y, si éstas no se muestran eficaces, se recurrirá a las farmacológicas. Si el insomnio es un síntoma de un *cuadro psiquiátrico*, por ejemplo vinculado a una depresión, esquizofrenia o ansiedad crónica generalizada, el paciente debe recibir la medicación específica. Si es secundario a *trastornos subyacentes* (vgr. dolor, insuficiencia cardíaca) el tratamiento debe incidir sobre la causa, teniendo en consideración en este último caso que si el problema subyacente es una apnea del sueño de tipo central, obstructivo o mixto (el paciente generalmente consulta por dificultades en conciliar el sueño), el tratamiento con hipnóticos está contraindicado, ya que aumentan la frecuencia y la duración de los episodios de apnea durante el sueño.

Asimismo deberían tenerse en cuenta otras enfermedades o circunstancias concomitantes que pueden condicionar la estrategia terapéutica (enfermedades cardiovasculares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, disfunción hepática o renal, edad, consumo de alcohol, embarazo, tipo de actividad laboral, etc.).

Si el tratamiento del insomnio llega a ser farmacológico, se recomienda que sea siempre sintomático, teniendo en cuenta que el insomnio puede agravarse con la retirada del fármaco por la posibilidad de ocasionar insomnio de rebote (51).

### **3.2. Recomendaciones sobre la higiene del sueño**

Existe un consenso amplio a la hora de recomendar las siguientes medidas higiénicas que se formulan para modificar ciertos hábitos que favorecen el insomnio y perjudican su tratamiento en personas insomnes (54, 58, 62). También pueden ser consideradas aunque con alguna reserva como medidas preventivas recomendables a toda la población.

1. Mantener regularidad en las horas de acostarse y de despertarse. Se recomienda levantarse a la misma hora aunque se haya dormido poco, para evitar que se perturbe el sueño la noche siguiente. Este ritmo regular conviene seguirlo incluso en vacaciones. Para la mayoría de las personas, el tiempo que se pasa en la cama por las noches no debería ser más de 8 horas. Un tiempo excesivo en la cama tiende a fragmentar el sueño.

2. No dormir durante el día, evitando las siestas. Sin embargo, las personas que son incapaces de conseguir el sueño adecuado por las noches, como los ancianos o los trabajadores nocturnos, pueden beneficiarse de siestas por las tardes siempre que se hayan proyectado de una forma regular.

3. No beber alcohol por las tardes, ya que el sueño nocturno se vería disminuido.
4. Evitar la cafeína (café, té o bebidas de cola) después del mediodía, ya que la cafeína también perturba el sueño. Limitar el consumo total de cafeína.
5. Evitar las comidas copiosas.
6. No fumar justo antes de acostarse o durante la noche.
7. Hacer ejercicio durante el día y durante las horas de la tarde de forma regular, evitándolo en cambio 3 horas antes de acostarse. Se trata de favorecer una disminución de la actividad progresivamente antes de acostarse.
8. No usar la cama o el dormitorio para actividades que causen estrés.
9. Establecer una rutina relajante para prepararse al sueño. A ser posible, no dedicarse a actividades estresantes o que provoquen preocupación estando cercana la hora de acostarse.
10. Mantener una temperatura confortable en el dormitorio.
11. Mantener el dormitorio oscuro y silencioso, procurando evitar cualquier ruido o luz perturbadores.
12. Determinar cuáles son los hábitos de sueño del paciente y tranquilizarle sobre el hecho de que no se producirá un daño grave por la pérdida de un poco de sueño.

Como es evidente estas medidas son meramente orientativas y deben adaptarse a cada individuo en particular de acuerdo a sus circunstancias personales y preferencias.

Si el insomnio no responde a los consejos del médico ni a las medidas higiénicas indicadas anteriormente y sólo cuando no es posible eliminar o actuar sobre las causas específicas que puede tener el insomnio, puede pensarse en utilizar un medicamento hipnótico (59).

#### 4. HIPNÓTICOS

Se denomina hipnótico a todo medicamento que produce sueño semejante al natural en sus características electroencefalográficas, es decir, un estado de inconsciencia reversible por estímulos sensitivos o sensoriales que producen el despertar (61). El efecto se llama a veces hipnosis, pero el sueño inducido con hipnóticos no se parece al estado pasivo de sugestionabilidad inducido artificialmente, que también se llama hipnosis. El principal uso de los medicamentos hipnosedantes es producir somnolencia y promover el sueño (59). No obstante, como los hipnóticos son depresores centrales no selectivos, la diferencia entre el efecto hipnótico y la anestesia general es una cuestión de grado de intensidad de la acción (61). No se suele emplear un mismo medicamento para ambos efectos, pues es difícil que una sola sustancia presente las dos propiedades (hipnótica y anestésica) en forma adecuada para ser utilizada. Por otro lado, los hipnóticos a dosis menores actuarán como sedantes, por lo que se emplean corrientemente como ansiolíticos. En este caso en la mayoría de las ocasiones sí es posible utilizar el mismo medicamento para ambos efectos, aunque los sedantes que son también hipnóticos se alejan del perfil del tranquilizante ideal, que debería ser calmar la hiperexcitabilidad nerviosa y disminuir la actividad, sin producir tendencia al sueño (59, 61).

De acuerdo con el criterio de diversos grupos de expertos, el *hipnótico ideal* debería reunir las características que se exponen a continuación (58, 61, 62):

1. El efecto hipnótico debe ser predecible.
2. Debe absorberse completa y rápidamente por vía oral para que el comienzo de la acción sea rápido, disminuyendo el período de latencia del sueño.

3. La duración de acción tiene que ser lo suficientemente sostenida (7-8 horas) como para asegurar el sueño durante toda una noche completa evitando los despertares frecuentes o precoces.

4. Es importante que no modifique los tipos y fases normales del sueño, preservando su arquitectura.

5. Una vez pasado el efecto hipnótico, el paciente no debe quedar con un estado de sedación diurna o "resaca" (efecto residual a la mañana siguiente).

6. No debe acumularse.

7. Ha de existir un amplio margen de seguridad entre la dosis hipnótica y la que produce depresión cardio-respiratoria.

8. No debe producir farmacodependencia ni tolerancia.

La investigación en la búsqueda del hipnótico ideal ha llevado al descubrimiento de muchos medicamentos con propiedades hipnóticas, aunque ninguno de ellos pueda considerarse totalmente idóneo. La mayoría de las clasificaciones oficiales de hipnóticos toman en cuenta su estructura química (63-65). A partir de ellas se puede hacer una clasificación más sencilla que permita obtener una visión de todos los hipnóticos utilizados como tales a lo largo del tiempo (*tabla 4*).

#### **4.1. Barbitúricos**

Los barbitúricos han gozado de un largo período de amplio uso como hipnosedantes, pero excepto para algunos usos especializados limitados (59, 62), se han abandonado para el tratamiento del insomnio y se han eliminado de las asociaciones medicamentosas en las que se pretendía que introdujeran una acción sedante (analgésicos, antigripales, etc.) (59). Los principales

Tabla 4. Clasificación de los hipnóticos según su estructura química. En cursiva se muestran los fármacos que han estado comercializados en España en algún momento como hipnóticos, solos o en combinación. Con un asterisco se indican los hipnóticos que han sido retirados en España.

<b>Barbitúricos</b>	<b>Aldehídos</b>	<b>Ciclopirrolonas</b>	<b>Plantas</b>
Pentobarbital	Hidrato de cloral	<i>Zopiclona</i>	<i>Valeriana</i>
<i>Amobarbital*</i>	<i>Cloradolo!</i> *	<b>Imidazopiridinas</b>	<i>Passiflora</i>
Butobarbital	Dicloralfenazona	<i>Zolpidem</i>	<i>Belladona*</i>
<i>Barbital*</i>	Paraldehído	<b>Antihistamínicos H1</b>	<b>Otros</b>
Aprobarbital	<b>Benzodiazepinas</b>	Propiomazina	<i>Clometiazol</i>
<i>Secobarbital*</i>	<i>Flurazepam</i>	Pirilamina	Bromisoval
Talbutal	<i>Nitrazepam</i>	<i>Difenhidramina</i>	Carbromal
Vinilbital	<i>Flunitrazepam</i>	<i>Doxilamina</i>	Escopolamina
Vinbarbital	Estazolam	Feniltoloxamina	Triclofós
<i>Ciclobarbital*</i>	<i>Triazolam</i>	<i>Metapirileno*</i>	Etilclorovinol
Heptabarbital	<i>Lormetazepam</i>	<i>Alimemazina*</i>	<i>Metilpentinol*</i>
Reposal	<i>Temazepam*</i>	<i>Prometazina*</i>	Bromidas
Metohexital	<i>Midazolam</i>	<b>Carbamatos</b>	Apronal
Hexobarbital	<i>Brotizolam</i>	<i>Hexapropimato*</i>	Valnoctamida
Tiopental	<i>Quazepam</i>	<i>Febarbamato</i>	<i>Magnesio</i>
Etalobarbital	<i>Loprazolam</i>	<i>Tibamato*</i>	<i>Tiamina*</i>
<i>Alobarbital*</i>	Doxefazepam	<b>Quinazolinonas</b>	<i>Valtrato*</i>
<i>Fenobarbital</i>	<b>Piperidindionas</b>	<i>Metacualona</i>	<i>Carbamoilaspartato*</i>
<i>Secbutabarbital*</i>	Glutetimida	<i>Nitrometacualona*</i>	<i>Clormezanona*</i>
	Metiprilón		<i>Mepiprazol*</i>
	<i>Piritildiona</i>		

inconvenientes que presentan los barbitúricos para su uso como hipnóticos son: 1) elevada toxicidad en sobredosis (dosis 10–20 veces mayores que las terapéuticas producen una intoxicación grave e incluso muerte por parada respiratoria); 2) su particularidad de estimular el sistema microsomal hepático, con inducción del metabolismo de otros fármacos; 3) tendencia a provocar farmacodependencia, aún cuando sean utilizados durante períodos relativamente cortos de tiempo; 4) rápido desarrollo de tolerancia a su efecto hipnótico, que en general se manifiesta a los 10–20 días de iniciado el tratamiento; y 5) gran alteración de la arquitectura del sueño (61, 62).

Los barbitúricos producen una depresión reversible no selectiva de todos los tejidos excitables, pero particularmente del sistema nervioso central que, según la dosis, puede ir desde la sedación hasta la anestesia general o el coma y aun la muerte por parálisis del centro respiratorio. En concentraciones anestésicas, los efectos directos sobre los tejidos periféricos excitables son débiles y no crean dificultades si la duración de la anestesia no es prolongada; pero si la depresión se extiende, como en la intoxicación aguda por barbitúricos, se producen graves alteraciones de las funciones periféricas, entre ellas las cardiovasculares (59, 61).

#### *4.1.1. Relación estructura–actividad*

Los barbitúricos son sustancias de origen sintético que corresponden químicamente al grupo de los diureídos. Los ureídos son derivados de la urea por unión de esta sustancia con algún ácido orgánico. Cuando la unión se efectúa a través de los dos grupos amínicos de la urea, se obtienen los diureídos o ureídos cíclicos, formando una cadena cerrada. En este caso, el ácido orgánico implicado es el ácido malónico, formándose el ácido barbitúrico o malonilurea. Esta molécula no tiene actividad depresora central, pero si se reemplazan los dos átomos de hidrógeno

en la posición 5 por grupos alquilo, cicloalquilo o arilo adquiere actividad (59, 61). Si aumenta la longitud de la cadena de los grupos alquilos, aumenta la potencia hipnótica hasta el límite de 6 átomos de carbono, disminuyendo después; las cadenas insaturadas (secobarbital), ramificadas (amobarbital, pentobarbital y secobarbital) o alicíclicas, dan lugar a compuestos más vulnerables a la metabolización e inestables por lo que son fácilmente inactivados en el organismo, especialmente en el hígado, y de efectos más fugaces y breves que la de aquellos con cadenas laterales cortas y rectas o que lleven el anillo bencénico estable; si se introducen grupos polares en estas cadenas laterales (hidroxilo, carbonilo, carboxilo, amino), se pierde la liposolubilidad y con ella, la actividad farmacológica (61).

#### *4.1.2. Farmacodinamia*

Los barbitúricos a dosis intermedias provocan un sueño tranquilo (61). El paciente puede ser despertado por diversos estímulos. El comienzo del sueño depende del barbitúrico empleado y está en relación con la duración de la acción; cuanto más corta es ésta, más rápido es el comienzo de la misma. En lo que se refiere a los tipos y fases del sueño, los barbitúricos producen una disminución del período de latencia del sueño, de los períodos de vigilia que pueden presentarse durante la noche, de los períodos del sueño con movimientos oculares rápidos o REM (sueño paradójico) y así del tiempo total de este tipo de sueño, y un aumento del tiempo total de sueño y de los períodos del sueño con movimientos oculares lentos o NREM (sueño ortodoxo), lo que implica mayor profundidad del sueño. Cuando se suprime la administración del medicamento, puede aumentar el tiempo del sueño REM más allá de lo normal, lo que constituye un fenómeno de rebote. Si se ha tomado el barbitúrico durante un tiempo, dicho fenómeno de rebote puede ser

intenso, acompañándose de pesadillas e inquietud, pues el tipo de sueño REM se relaciona con los ensueños (61).

#### *4.1.3. Farmacocinética*

Aunque los barbitúricos se absorben fácilmente por todas las vías de administración, para usos hipnóticos se administran generalmente por vía oral; la vía rectal se ha usado ocasionalmente en lactantes y las vías parenterales (subcutánea o intramuscular) aunque tienen una absorción rápida deben evitarse porque la alcalinidad de los preparados solubles causa dolor, necrosis e irritación en el sitio de inyección (59, 61). Una vez absorbidos, los barbitúricos se fijan a las proteínas plasmáticas, especialmente a la albúmina, en grado variable (59, 61). Desde la sangre pasan a los tejidos, en los que se distribuyen más o menos uniformemente (59, 61). En los barbitúricos de acción más corta, muy liposolubles, la eliminación queda a cargo de los sistemas metabolizadores hepáticos. Los barbitúricos de acción prolongada escapan a la biotransformación hepática y se excretan en gran parte en la orina, lentamente y sin cambios, proceso que dura varios días (59, 61).

#### *4.1.4. Utilidad clínica*

Los barbitúricos, sobre todo butobarbital y fenobarbital, se usan como antagonistas de los efectos indeseables de estimulación del SNC que ejercen diferentes sustancias como la efedrina, dextroanfetamina y teofilina. Fenobarbital y, en ocasiones, tiopental, siguen usándose por su rápido comienzo de acción en el tratamiento de emergencia de convulsiones como las de tétanos,

eclampsia, estado epiléptico, hemorragia cerebral y sobredosis de proconvulsivantes; sin embargo, las benzodiazepinas son generalmente superiores en estos usos. Además, tiopental se emplea en cirugía para la medicación preanestésica y anestesia basal, y con fines diagnósticos, metohexital para identificar focos epilépticos tributarios de tratamiento quirúrgico y amobarbital en narcoanálisis y narcoterapia para identificar determinadas conductas en entrevistas de carácter psiquiátrico. Las dosis anestésicas de barbitúricos atenúan el edema cerebral resultante de cirugía, lesión encefálica o isquemia cerebral, y disminuyen la magnitud del infarto y aumentan la esperanza de vida en estos pacientes (59, 62).

Además, como los barbitúricos aumentan en el hígado la glucuroniltransferasa y la proteína Y que fija la bilirrubina, el fenobarbital se ha usado para tratar la hiperbilirrubinemia y el kernícterus en el recién nacido (59).

#### **4.2. Aldehídos y triclofós**

El hidrato de cloral, la dicloralfenazona y el triclofós sódico (clasificado en el grupo "Otros") son derivados del cloral o 2,2,2-tricloroacetaldehído (los dos primeros son aldehídos halogenados como tales), aldehído alifático halogenado en forma de aceite inestable y desagradable que no se presta para formulaciones farmacéuticas (59, 61, 62). La acción de estas sustancias es semejante a la de los barbitúricos en el EEG aunque no tan intensa, provocando una parálisis descendente no selectiva del sistema nervioso central (59, 61, 62). El *hidrato de cloral* se absorbe fácilmente por todas las vías incluyendo el tracto gastrointestinal (vías bucal y rectal). El hidrato de cloral se reduce en todos los tejidos, incluyendo el cerebro y la sangre (eritrocitos), por la enzima alcoholdehidrogenasa a tricloroetileno. El *triclofós* también se hidroliza rápidamente a

tricloroetileno. El *tricloroetileno* es lo bastante liposoluble como para atravesar por permeabilidad las membranas plasmáticas y entrar en las células de todo el organismo (59). Los dos se excretan en su mayor parte por la orina (59, 61, 66). Los efectos por sobredosis aguda se parecen a los de la intoxicación aguda de barbitúricos (66).

El *paraldehído*, en cambio, es un polímero del acetaldehído, pudiéndose también considerar como un poliéter de estructura cíclica (59). Por vía oral se absorbe rápidamente y a dosis hipnóticas, el 70–80% se metaboliza en el hígado despolimerizándose a acetaldehído, luego es oxidado por la aldehídodehidrogenasa a ácido acético y finalmente se metaboliza a anhídrido carbónico y agua. Casi todo el resto se exhala y una pequeña cantidad se excreta por la orina. El medicamento atraviesa fácilmente la barrera placentaria y también se ha observado cierta demora en la iniciación de los movimientos respiratorios en el neonato después de su administración a la madre durante el parto (59). El uso prolongado de paraldehído puede originar dependencia, especialmente en pacientes con alcoholismo crónico. Sus características son similares a las de los barbitúricos (66).

#### **4.3. Benzodiazepinas, ciclopirrolonas e imidazopiridinas**

Las benzodiazepinas son esencialmente tranquilizantes menores y anticonvulsivantes. Aunque hay algunas que son especialmente hipnóticas a las dosis usuales por vía oral debido a sus características farmacocinéticas, los efectos promotores del sueño son más evidentes cuando éste está alterado debido a ansiedad aguda; en contraste, son menos efectivas para mantener el sueño que es alterado por estímulos externos como las luces y los ruidos (60). Su acción es el resultado de la depresión en la formación reticular ascendente en el sistema nervioso central, y se aproxima

bastante más que los barbitúricos y que otros grupos de hipnóticos a la concepción del hipnótico ideal porque no son depresores generales de las neuronas como aquéllos (59).

En este grupo se van a incluir también a efectos prácticos dos nuevos fármacos químicamente diferentes (62, 67) pero cuyo espectro de propiedades farmacológicas y terapéuticas es muy similar al de las benzodiazepinas. Se trata de zopiclona (ciclopirrolona) y zolpidem (imidazopiridina).

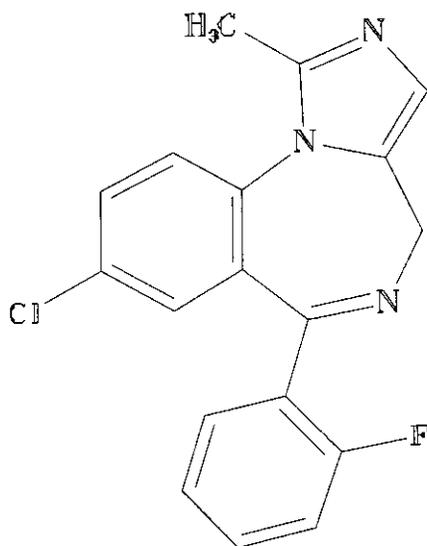
Los efectos de los tres grupos resultan prácticamente siempre de acciones sobre el sistema nervioso central, aún tomando dosis elevadas (59). Como puede esperarse de un depresor general del sistema nervioso central, al aumentar la dosis del medicamento, la sedación llega a inducción del sueño y ésta al estupor, pero como ya se ha reseñado, sin causar verdadera anestesia general, pues casi siempre se conserva el conocimiento y no puede lograrse la relajación suficiente para permitir la cirugía. Para la verdadera anestesia quirúrgica las benzodiazepinas deben combinarse con otros depresores del sistema nervioso central.

En la *tabla 5* se muestran las benzodiazepinas que se encuentran comercializadas en España como hipnóticos. En esta tabla se muestra, además de la estructura química de las distintas sustancias y las presentaciones orales de las mismas. La clasificación entre benzodiazepinas hipnóticas y ansiolíticas es artificial y obedece más a su orientación comercial que a sus características farmacológicas. Sin embargo, desde un punto de vista práctico, no se puede soslayar que la orientación comercial de un medicamento condiciona enormemente su uso real. De ahí que nuestro interés se centre sobre todo en las benzodiazepinas comercializadas como hipnóticos.

Tabla 5. Benzodiazepinas, ciclopirtrolonas e imidazopiridinas comercializadas en España con la indicación principal de hipnótico (64, 68)

- GRUPO I: DURACIÓN DE ACCIÓN ULTRA CORTA

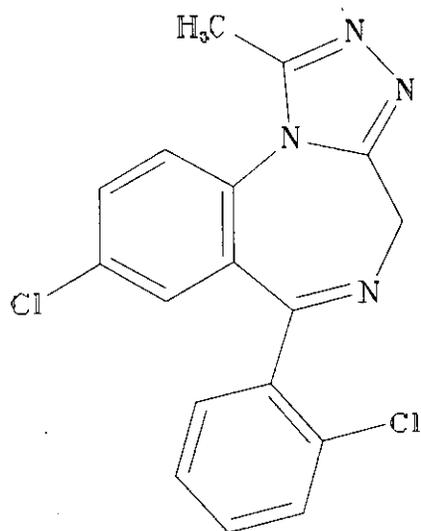
• Midazolam ( $t_{1/2}$ =1'9 horas), maleato



Presentaciones: Comprimidos 75 mg

DDD: 15 mg

• Triazolam ( $t_{1/2}$ =2'6 horas)



Presentaciones: Comprimidos 0'125 mg

Comprimidos 0'25 mg

(retirado en el momento del estudio)

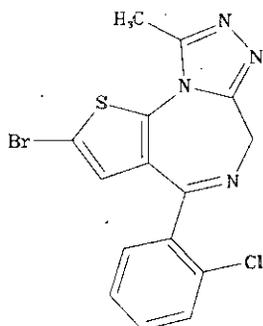
DDD: 0'25 mg

Continúa...

Tabla 5 bis. Benzodiazepinas, ciclopirononas e imidazopiridinas comercializadas en España con la indicación principal de hipnótico (64, 68)

- GRUPO II: DURACIÓN DE ACCIÓN CORTA

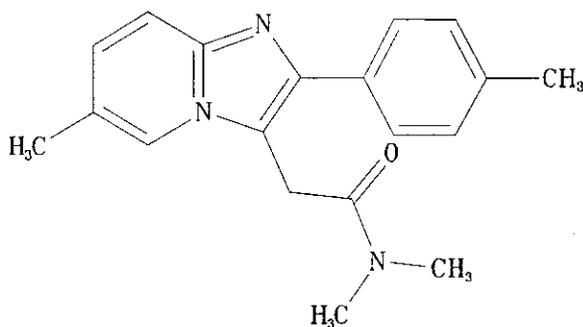
• Brotizolam ( $t_{1/2}$ =5'1 horas)



Presentaciones: Comprimidos 0'25 mg

DDD: 0'25 mg

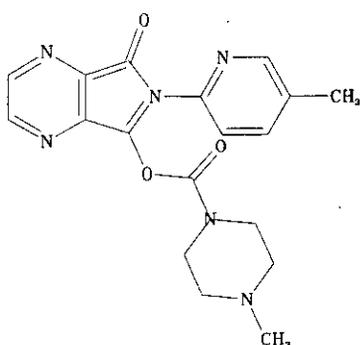
• Zolpidem ( $t_{1/2}$ =5 horas), hemitartrato



Presentaciones: Comprimidos 10 mg

DDD: 10 mg

• Zopiclona ( $t_{1/2}$ =5'3 horas)



Presentaciones: Comprimidos 7'5 mg

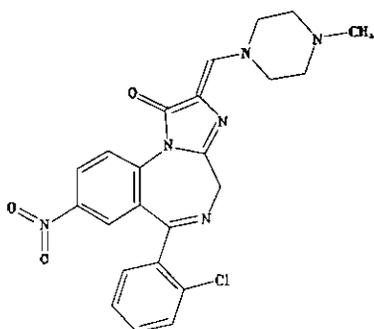
DDD: 7'5 mg

Continúa...

Tabla 5 ter. Benzodiazepinas, ciclopirrolonas e imidazopiridinas comercializadas en España con la indicación principal de hipnótico (64, 68)

- GRUPO III: DURACIÓN DE ACCIÓN INTERMEDIA

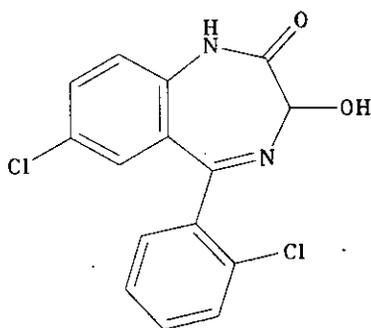
• Loprazolam ( $t_{1/2}$ =8 horas)



Presentaciones: Comprimidos 1 mg

DDD: 1 mg

• Lorazepam ( $t_{1/2}$ =13 horas)



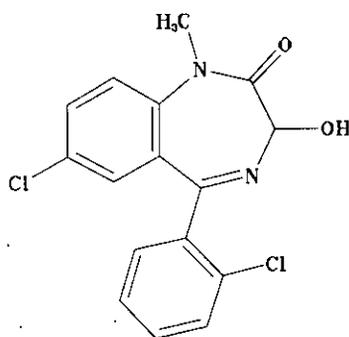
Presentaciones: Solución 1mg/ml

Comprimidos 1 mg

Comprimidos 5 mg

DDD: 25 mg

• Lormetazepam ( $t_{1/2}$ =8-10 horas)



Presentaciones: Comprimidos 1 mg

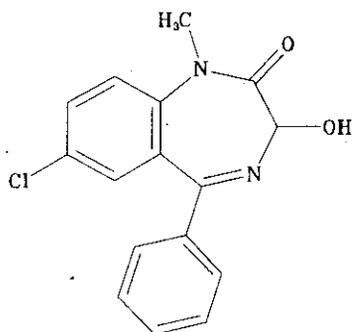
Comprimidos 2 mg

DDD: 1 mg

Continúa...

**Tabla 5 quater. Benzodiazepinas, ciclopirrolonas e imidazopiridinas comercializadas en España con la indicación principal de hipnótico (64, 68)**

• Temazepam ( $t_{1/2}$ =8-12 horas)

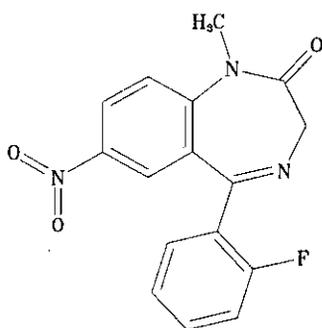


**Presentaciones:** Cápsulas 10 mg

**DDD:** 20 mg

**- GRUPO IV: DURACIÓN DE ACCIÓN INTERMEDIA-LARGA**

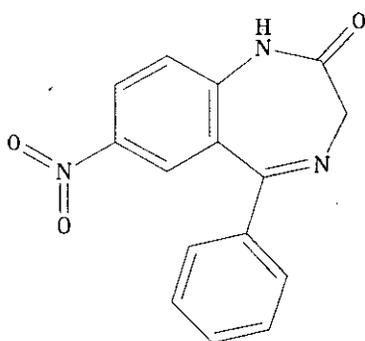
• Flunitrazepam ( $t_{1/2}$ =15 horas)



**Presentaciones:** Comprimidos 2 mg

**DDD:** 1 mg

• Nitrazepam ( $t_{1/2}$ =30 horas)



**Presentaciones:** Comprimidos 5 mg

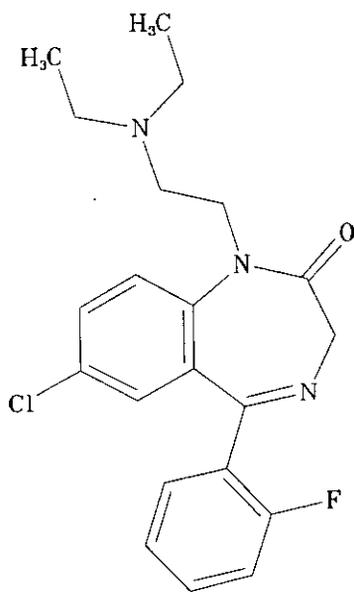
**DDD:** 5 mg

Continúa...

Tabla 5 cinco. Benzodiazepinas, ciclopirononas e imidazopiridinas comercializadas en España con la indicación principal de hipnótico (64, 68)

- GRUPO V: DURACIÓN DE ACCIÓN LARGA

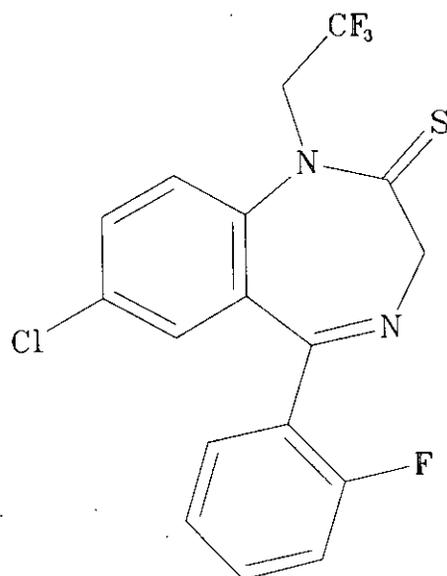
· Flurazepam ( $t_{1/2}$ =40-100 horas), clorhidrato



Presentaciones: Cápsulas 30 mg

DDD: 30 mg

· Quazepam ( $t_{1/2}$ =39 horas)



Presentaciones: Comprimidos 15 mg

DDD: 15 mg

#### 4.3.1. Relación estructura-actividad

Todas son estructuras de origen sintético. El término benzodiazepina alude a la porción de la estructura constituida por un anillo bencénico fusionado con un anillo diazepínico de siete miembros, normalmente una 1,4-diazepina (59). La estructura química de los distintos principios activos va a determinar su potencia como hipnóticos (61). Por ejemplo, el sustituyente 5-arilo aumenta mucho la potencia y todas las benzodiazepinas importantes lo contienen, por lo que casi todas las benzodiazepinas son 5-aril-1,4-benzodiazepina. También la naturaleza química de los sustituyentes en las posiciones 1 a 3 puede variar mucho y comprender anillos triazol o imidazol fusionados en las posiciones 1 y 2. Los grupos que retiran electrones en la posición 7 acrecientan mucho la actividad; los grupos grandes o que liberan electrones en esta posición o los sustituyentes en otras partes del anillo bencénico reducen la actividad (59). Por eso el nitrazepam, con un grupo nitro en la posición 7 del núcleo de la benzodiazepina, resulta más potente que el flurazepam (usado como clorhidrato), de estructura más complicada que la anterior (posee dos halógenos: cloro en vez de nitro en posición 7 y flúor en la cadena lateral fenilo, y además otra cadena lateral amínica en posición 1. El flunitrazepam, que además del grupo nitro en posición 7 tiene flúor en el radical fenilo y un grupo metilo en posición 1, resulta la más potente de las benzodiazepinas hipnóticas (61). Los grupos aceptores de electrones en la posición 2' (orto) del 5-arilo aumentan también la potencia, en tanto que los sustituyentes en otras partes reducen la actividad (59).

#### 4.3.2. Farmacodinamia

Hoy día se acepta en general que la mayoría de las acciones de estos fármacos, si no todas, se deben a la potenciación de la inhibición neural mediada por el GABA. Su mecanismo de acción se ilustra en la *figura 2*. Corrobora este punto de vista el hecho de que los efectos de las benzodiazepinas se reducen o se evitan tratando de antemano con antagonistas del GABA (por ejemplo, bicuculina) o con inhibidores de la síntesis del transmisor (por ejemplo, tiosemicarbazida). Más que a través de un aumento en la liberación de GABA, se cree que las benzodiazepinas potencian las acciones del GABA sobre las neuronas de todos los niveles del neuroeje. Desde que se detectaron y caracterizaron sitios de fijación específicos para las benzodiazepinas, se ha sugerido una íntima asociación molecular entre los sitios de acción del GABA y de las benzodiazepinas y aunque esta hipótesis de potenciación del GABA todavía no da razón completa de todas las acciones terapéuticas de las benzodiazepinas, ofrece un marco de referencia (59), pudiéndose decir que los tres grupos se unen al receptor benzodiazepínico. Sin embargo, las benzodiazepinas y las ciclopironas se fijan simultáneamente, con la misma especificidad y la misma afinidad, sobre los receptores benzodiazepínicos tipos I y II, mientras que las imidazopiridinas se unen más selectivamente al receptor benzodiazepínico tipo I (62, 69, 70).

Los efectos de las benzodiazepinas sobre el EEG en estado de vigilia se parecen a los de los demás hipnosedantes. Se puede observar que disminuye la actividad alfa y aumenta la actividad rápida de bajo voltaje, especialmente de tipo beta. El desplazamiento de actividad se produce más en las áreas frontales y rolándicas que en otras partes del encéfalo y a diferencia de lo que sucede con los barbitúricos, hay poca o ninguna difusión posterior (59). El efecto hipnótico de las benzodiazepinas tiene las siguientes características (61):

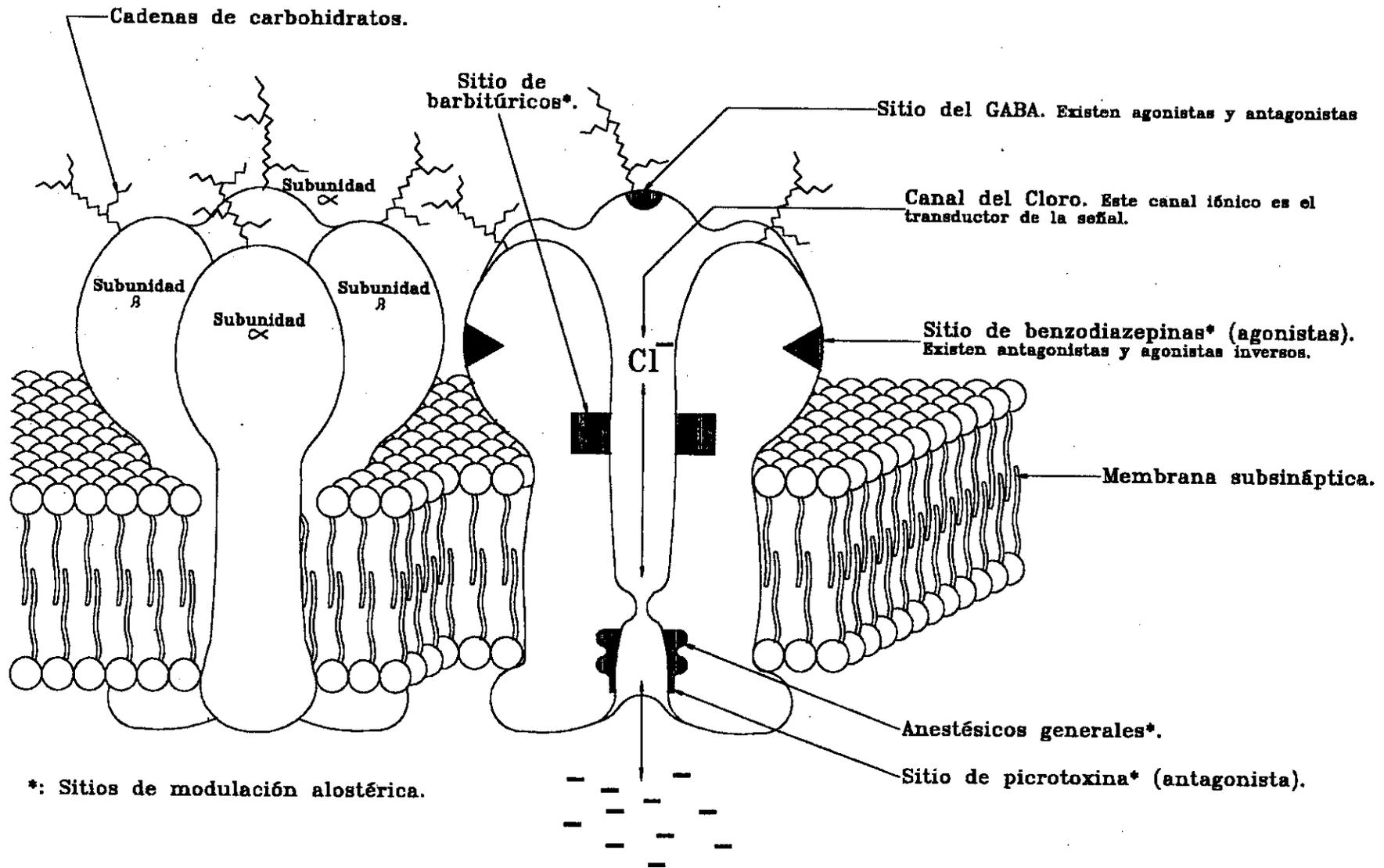


Figura 2. Esquema del receptor GABA<sub>A</sub> y mecanismo de acción de las benzodiazepinas (69, 70)

1. Disminución del período de latencia para el comienzo del sueño NREM.
2. Reducción del número de despertares durante la noche.
3. Aumento del tiempo total de sueño o disminución del tiempo total de vigilia, especialmente a expensas del sueño NREM o sueño de movimientos oculares lentos. La fase REM o sueño de movimientos oculares rápidos puede disminuir algo en número de períodos y duración o incluso aumentar de forma paralela al sueño NREM; en cambio, la latencia para la aparición del primer período REM aumenta de forma significativa. La supresión del fármaco no provoca un fenómeno de rebote del sueño REM tan intenso como el que producen los barbitúricos. Por eso, al despertar el paciente generalmente se encuentra más despejado y con menos sedación durante el día. En relación con las etapas del sueño es necesario hacer una distinción entre los derivados benzodiazepínicos, por un lado, y la zopiclona y el zolpidem por otro (62). Los derivados benzodiazepínicos provocan una disminución de la etapa 1 y una abolición de las etapas 3 y 4 (sueño con ondas lentas), mientras que la etapa 2 del sueño NREM aumenta en forma significativa. La zopiclona y el zolpidem incrementan también la duración de la etapa 2; en cambio, el sueño de ondas lentas, que es el que se encuentra disminuido en los pacientes con insomnio, no sufre ulteriores decrementos durante la administración de zopiclona o zolpidem. Puede concluirse que los derivados benzodiazepínicos inducen un sueño que difiere del fisiológico por la ausencia de las etapas 3 y 4. En cambio, zolpidem y zopiclona respetan más la arquitectura normal del sueño.
4. El efecto suele comenzar entre los 15 y los 30 minutos y la duración de la acción es variable, en función de su vida media y la de sus metabolitos activos.

### 4.3.3. Farmacocinética

Las propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas de las benzodiazepinas influyen mucho sobre su utilidad clínica. Todas tienen altos coeficientes de distribución lípido-agua en la forma no ionizada, pero su lipofilia varía más de 50 veces según la polaridad y la electronegatividad de los diversos sustituyentes (59). En general, todas las benzodiazepinas se absorben por completo por todas las vías, incluyendo el tracto gastrointestinal (61). En la sangre se encuentran combinadas, en una alta proporción que depende de la liposolubilidad de la benzodiazepina, a proteínas plasmáticas, especialmente a la albúmina, alcanzando la concentración máxima en el plasma después de la administración por vía oral en 0'5 a 8 horas según las distintas benzodiazepinas (58, 59). Por ejemplo, el triazolam produce concentraciones plasmáticas máximas en una hora, mientras que el temazepam se absorbe con mayor lentitud y en forma más variable. El flurazepam, que llega a la circulación sistémica en forma de su metabolito activo (desalquilflurazepam) por su rápida biotransformación, y que por lo tanto alcanzará concentraciones máximas sólo en forma de metabolitos activos (el fármaco inalterado es difícilmente detectable en sangre), alcanza la concentración pico en 1 a 3 horas (58). Tras la inyección intramuscular, la absorción de las benzodiazepinas hipnóticas es bastante más imprevisible.

La concentración del medicamento en líquido cefalorraquídeo es similar a la de fármaco libre en plasma (58). Atraviesan la barrera placentaria, pudiéndose encontrar en el feto y recién nacido en concentraciones sanguíneas semejantes a las maternas. También pasan a la leche materna (62).

En el organismo las benzodiazepinas se metabolizan por varios sistemas microsómicos hepáticos (62). La fase I incluye reacciones de oxidación, reducción e hidrólisis con formación de metabolitos, pudiendo alguno de los metabolitos tener actividad farmacológica y transformarse con mayor lentitud que el compuesto original. La duración de acción del fármaco puede depender más de este factor que de la vida media de eliminación del fármaco original. Es el caso de flurazepam, que tiene una vida media en plasma de 2 a 3 horas, pero la de su principal metabolito activo, N-desalquilflurazepam, es de 40 a 100 horas. Ello hace que se acumule durante la administración continuada, de ahí que la eficacia máxima se alcance al cabo de varias noches. Nitrazepam es metabolizado sólo en parte por nitrorreducción a un metabolito aminado seguida de una acetilación, y tiene una vida media de eliminación de unas 30 horas (oscila de 18 a 34, ya que la vía de la acetilación es determinada por factores genéticos en un fenotipo lento y otro rápido), lo que explica efectos residuales durante el día siguiente a su administración (58).

La fase II comprende reacciones de conjugación con el ácido glucurónico. Temazepam, lorazepam y oxazepam presentan metabolización por esta fase (59). Después las benzodiazepinas y sus metabolitos, activos o no, se excretan por la orina (61).

En los ancianos se observan alteraciones de la farmacocinética de los hipnóticos que sufren metabolización por la fase I, lo cual está en parte vinculado a una disminución de la eficiencia funcional del sistema microsomal hepático, responsable de la degradación de estos fármacos (midazolam, triazolam, zopiclona, zolpidem, flunitrazepam y desalquilflurazepam). Todos ellos ven enlentecida su velocidad de inactivación, lo que se traduce en un aumento de su semivida de eliminación plasmática (62). La metabolización de los hipnóticos que se inactivan por conjugación (temazepam, lorazepam y oxazepam) sufre pocos cambios con la edad. La hipoproteïnemia es un hallazgo frecuente en pacientes desnutridos y/o de edad avanzada, que puede llevar a una

disminución de la unión de los hipnóticos con las proteínas plasmáticas, lo que resultará en un incremento de su fracción libre. Como consecuencia, aumentará la incidencia de efectos residuales.

En la práctica clínica el término semivida de eliminación se confunde a veces con el de duración de acción (62). El comienzo de la acción de un hipnótico se vincula con la solubilidad de la forma de presentación, la absorción, el paso al sistema nervioso central y la unión al receptor benzodiazepínico. Cuando se administra una dosis única de un hipnótico con semivida de eliminación breve, los principales determinantes de su comienzo de acción son su grado de absorción y su liposolubilidad. Un derivado con una semivida de eliminación prolongada, como es el caso del desalquilflurazepam, tiene también un comienzo de acción rápido debido a que se absorbe rápidamente y cruza sin dificultad la barrera hematoencefálica. En realidad, la semivida de eliminación de los hipnóticos, en especial de aquellos con una semivida intermedia o prolongada, adquiere relevancia clínica cuando se administran en dosis repetidas y hay posibilidad de acumulación. Los hipnóticos con una fase marcada de distribución (nitrazepam, flunitrazepam) tienen una duración de acción corta en dosis únicas, pero por su lenta eliminación tienden a acumularse progresivamente hasta alcanzar la fase de equilibrio estacionario si las dosis no se espacian lo suficiente. La acumulación por administración prolongada explica la mayor incidencia de efectos residuales al adquirir el fármaco concentraciones sostenidas durante el día.

#### *4.3.4. Efectos adversos*

Tradicionalmente se ha aceptado que los hipnóticos benzodiazepínicos son poco tóxicos y con un índice de seguridad muy elevado, por lo que a las dosis usuales la reacción adversa más común es la somnolencia diurna, que puede estar acompañada de incoordinación, sedación

("resaca" al día siguiente) y ataxia, consecuencia de la depresión sobre el sistema nervioso central (67). Como se ha visto, son las benzodiazepinas de duración de acción más prolongada las que con mayor frecuencia tienen efectos sedantes al día siguiente, alterando principalmente los procesos mentales más finos (especialmente en los ancianos) (62) y ocasionando problemas en la conducción o caídas (67). La importancia de estos efectos es relativa, dependiendo del individuo y de sus circunstancias. Por el contrario, los hipnóticos de acción breve como triazolam presenta pocos efectos residuales al día siguiente pero su uso puede dar como resultado un despertar precoz o insomnio de rebote a la mañana siguiente (60).

Menos frecuentes son vértigo, cefalea, alteración en el habla (disartria), cambios en la libido, temblor, trastornos de la visión (diplopía), retención o incontinencia urinaria, trastornos gastrointestinales, cambios en la salivación, mareo, amnesia anterógrada o trastornos de la memoria reciente (especialmente de lo aprendido o vivido en las primeras 3 horas después de la ingesta) y reacciones de excitación y desinhibición paradójicas, dando lugar a conducta anormal, agresiva u hostil, síntomas de hiperexcitabilidad, ansiedad, agitación, confusión mental, alteraciones afectivas (pánico y depresión) y sonambulismo (62, 66). Hay que señalar que todos los hipnosedantes a dosis preanestésicas deterioran la memoria reciente e interfieren en el establecimiento del trazado de la memoria. Se discute en qué grado la aparición de estas reacciones se debe a la existencia de una personalidad previa alterada; dado que el insomnio es un síntoma a menudo asociado a problemas de personalidad, es preciso vigilar el empleo de hipnóticos en estas circunstancias y, sobre todo, el de aquellos fármacos que parecen inducir reacciones paradójicas con mayor frecuencia (62). La aparición de amnesia anterógrada crea la ilusión ficticia de anestesia previa (59). Raramente se ha referido ictericia, trastornos hematológicos y reacciones de hipersensibilidad.

En administración endovenosa puede haber dolor y tromboflebitis y a dosis altas en administración parenteral puede ocurrir ocasionalmente depresión respiratoria e hipotensión.

#### *4.3.5. Sobredosis*

En sobredosis se puede producir depresión del sistema nervioso central y coma, aunque si sólo se han administrado benzodiazepinas las muertes son muy raras. La toxicidad se potencia si se han combinado con otros medicamentos depresores del sistema nervioso central, como el alcohol. Por eso las benzodiazepinas están contraindicadas en los bebedores y pueden agravar los trastornos del sueño asociados con la toma aguda o crónica de alcohol (60).

#### *4.3.6. Tolerancia*

Después de 1 ó 2 meses de administración continuada se suele desarrollar tolerancia a las benzodiazepinas. Esta tolerancia farmacológica se ha corroborado en el laboratorio para el estudio del sueño y en general es más precoz para el parámetro que traduce una mejoría del trastorno en el mantenimiento del sueño (62) y resulta en la desaparición de los efectos adversos más comunes, especialmente la sedación y la ataxia, y también de la relajación muscular y de los efectos anticonvulsivantes, y en el desarrollo de ansiedad e insomnio de rebote por la tolerancia de dosis excesivas. En cambio, existen estudios que demuestran que zolpidem mantiene su efecto hipnótico después de un año de administración diaria (62).

#### 4.3.7. Síndrome de retirada

El insomnio de rebote también puede ser parte de un síndrome de retirada y preferentemente se manifiesta con los hipnóticos de vida media ultra-corta (midazolam, triazolam); se caracteriza por un incremento de la latencia para el comienzo del sueño, del tiempo total de vigilia y del tiempo de vigilia después del comienzo del sueño, con lo que disminuyen el tiempo total de sueño y la eficiencia de éste (relación entre el tiempo que el paciente permanece en la cama y el tiempo que duerme) (59, 60, 62). Además, el sueño está muy fragmentado y, en el caso del triazolam, junto con el insomnio de rebote, se ha apreciado también ansiedad de rebote. La retirada brusca de un tratamiento con benzodiazepinas de semivida de eliminación breve induce trastornos que en conjunto hacen pensar en un retorno de los síntomas anteriores a la medicación, pero de forma más grave y con características adicionales. La mayor reducción del tiempo total de sueño se observa durante la primera noche de retirada, y en las noches siguientes los valores del tiempo total de sueño tienden a retornar a los niveles observados antes de comenzar el tratamiento (62). El insomnio de rebote observado después de la supresión brusca de la administración de una benzodiazepina con semivida de eliminación intermedia (temazepam, flunitrazepam) es menos frecuente y de grado moderado y cuando se interrumpe el uso de un hipnótico con semivida de eliminación prolongada (flurazepam) aparece con una latencia de 6-8 días y el grado de dificultad para dormir que lo acompaña es menor (62). Además de la semivida de eliminación, en la aparición del insomnio de rebote influyen otros factores como la dosis y la duración previa de la administración del fármaco. El insomnio de rebote puede evitarse en gran medida disminuyendo progresivamente la dosis del hipnótico, de forma escalonada, durante un lapso de 6-10 días (62).

#### 4.3.8. Dependencia física

La dependencia física a las benzodiazepinas es poco frecuente y tiene menor intensidad que la producida por barbitúricos. La dependencia física se manifiesta con un conjunto de síntomas, denominado síndrome de abstinencia, que sobreviene al retirar bruscamente un hipnótico que se ha estado administrando de forma diaria incluso durante períodos de tratamiento relativamente cortos (entre 6 semanas y 6 meses) (62, 67). El síndrome se caracteriza por la aparición de síntomas nuevos, de intensidad variable. Puede persistir, si no se trata, durante varias semanas, y puede sobrevenir después de un tratamiento con dosis terapéuticas, en pacientes dependientes con dosis por encima de las terapéuticas, tras la sustitución de un hipnótico con semivida de eliminación prolongada por otro con semivida de eliminación breve, o por la administración de un antagonista benzodiazepínico, como el flumazenilo (62). La duración del síndrome de abstinencia y su frecuencia también dependen de la semivida de eliminación del hipnótico: en el caso de las benzodiazepinas con semivida prolongada, los síntomas persisten alrededor de 10 días y cuando se trata de derivados con semivida de eliminación breve, los síntomas se mantienen durante 2–3 días; el síndrome se observa con mayor frecuencia al suprimir la administración de hipnóticos benzodiazepínicos con semivida de eliminación breve (62). Se puede lograr una disminución de la intensidad del síndrome de abstinencia reduciendo progresivamente la dosis del fármaco; también se atenúa con el uso simultáneo de imipramina o de carbamazepina durante el período de retirada de la benzodiazepina (62). Los síntomas observados durante el síndrome de abstinencia se han agrupado en cuatro categorías:

- a) frecuentes e inespecíficos: trastornos del sueño, ansiedad, disforia, irritabilidad, dolores musculares, temblor, cefalea, náuseas, pérdida del apetito, adelgazamiento, sudoración y visión borrosa
- b) trastornos de la percepción, de naturaleza cuantitativa: hipersensibilidad a los ruidos, la luz, los olores y los estímulos táctiles y olfatorios
- c) trastornos de la percepción, de naturaleza cualitativa, de tipo cinestésico, óptico, gustatorio, acústico y olfatorio
- d) síntomas heterogéneos: despersonalización, psicosis y convulsiones. Las crisis convulsivas pueden observarse en pacientes que han utilizado hipnóticos con semivida de eliminación breve o prolongada y tras períodos relativamente breves de administración. El uso simultáneo de alcohol etílico o barbitúricos favorece la aparición de convulsiones.

#### *4.3.9. Efectos en el embarazo*

Como se ha indicado anteriormente, las benzodiazepinas atraviesan la barrera placentaria por lo que su administración en el primer trimestre del embarazo se ha asociado con algunas malformaciones congénitas (especialmente hendidura palatina). Se han descrito casos de intoxicación del neonato cuando se han administrado al final del embarazo (66).

#### 4.4. Piperidindionas

La *glutetimida* (3-etil-3-fenil-2,6-piperidinadiona) y el *metiprilón* (3,3-dietil-5-metil-2,4-piperidindiona) son piperidindionas similares (59). La primera se absorbe de forma muy irregular en el tracto gastrointestinal (59). Tiene un alto coeficiente de partición lípido:agua, de modo que por inyección intravenosa penetra rápidamente en el encéfalo y luego se redistribuye. Alrededor de un 50% se fija a proteínas plasmáticas. En ambos medicamentos más del 95% se metaboliza en el hígado. Estos fármacos producen dependencia similar a la de los barbitúricos, y sus reacciones adversas más frecuentes incluyen náuseas, cefalea, visión borrosa, sedación excesiva y otros efectos sobre el sistema nervioso central como ataxia, deterioro en la memoria, excitación paradójica y, ocasionalmente, erupción cutánea (66).

#### 4.5. Antihistamínicos H1

Son los únicos hipnóticos de venta libre que se comercializan en la actualidad junto con algunos extractos de plantas. A pesar de los importantes efectos sedantes que aparecen cuando se utilizan para tratar enfermedades alérgicas, los antihistamínicos no se consideran adecuados para el tratamiento del insomnio por la rápida adquisición de tolerancia (59). Sin embargo, a veces estas dosis producen una importante depresión diurna residual del SNC. La vida media de eliminación de *doxilamina* es de unas 9 horas. Los valores para *pirilamina* y *feniltoloxamina* se desconocen, pero las observaciones clínicas sugieren que pueden ser más largos que los óptimos para los hipnóticos. *Difenhidramina* tiene una vida media de unas 4 horas, lo que depararía una ventaja teórica en lo referente a efectos residuales.

#### 4.6. Quinazolinonas

La *metacualona* es una quinazolinona de origen sintético 2,3-bisustituida (con un lejano parentesco químico con el ácido barbitúrico) depresora del sistema nervioso central que produce, según la dosis, sedación, hipnosis y anestesia general (coma a dosis elevadas, que puede acompañarse de hiperreflexia, hipertonía muscular y mioclonias, a diferencia de lo que sucede con los barbitúricos). También tiene propiedades anticonvulsivantes, antiespasmódicas, antitusígenas (similares a la codeína), anestésicas locales y antihistamínicas leves y también en contraste con los barbitúricos, no produce una intensa depresión respiratoria o cardiovascular aún en los cuadros de intoxicación aguda (59, 61). Puede poseer propiedades tranquilizantes, pero no se ha podido establecer aún si éstas son distintas de sus efectos sedantes (59). Se utiliza la base como tal o como clorhidrato (61). No ofrece ventaja alguna sobre las benzodiazepinas. Su principal inconveniente es la farmacodependencia y problemas de abuso, por lo que ha sido retirada en algunos países, si bien aún se mantiene en España (61, 62, 66). A las dosis usuales produce sueño a los 15–30 minutos, con una duración de 6 a 8 horas y con poca depresión ulterior. A la inversa de lo que ocurre con los barbitúricos, no modifica o modifica poco la duración del sueño REM (sueño paradójico) (61). Cuando se suprime su administración dicha duración no aumenta, no produciéndose fenómeno de rebote, pero la retirada brusca de dosis elevadas puede producir convulsiones tónico-clónicas graves (59, 61).

#### 4.7. Hipnóticos sin clasificar

El *clometiazol* es un tiazol con acciones sedantes, relajantes musculares, hipnóticas y anticonvulsivantes. Su utilidad fundamental es para el tratamiento del delirium tremens y de los síntomas de la abstinencia alcohólica, así como en estados de agitación del anciano, en fases de manía y en cuadros convulsivos (eclampsia) (59, 62). Su estructura química, así como las presentaciones orales como hipnótico se muestran también en la *tabla 5*.

Se desarrolló cuando se observó que la parte pirimidínica de la molécula de la vitamina B<sub>1</sub> o tiamina tenía propiedades convulsivantes en los animales por inyección intravenosa, mientras que la parte tiazólica de la misma molécula tenía propiedades anticonvulsivantes y podía prevenir las convulsiones producidas por la pirimidina (61). Por lo tanto, se tomó el tiazol y por introducción de un átomo de cloro se llegó al clometiazol, de acción más potente que el tiazol y además con propiedades hipnóticas.

Por tanto, el clometiazol es también depresor del sistema nervioso central, con propiedades sedantes a pequeñas dosis, calmando la hiperexcitabilidad nerviosa y produciendo relajación mental (61). A dosis mayores actúa como hipnótico, produciendo un sueño que aparece antes de los 60 minutos, de 6 a 8 horas de duración y con poca depresión o "resaca" posterior a su acción hipnótica. También presenta efectos relajantes musculares y anticonvulsivantes (59).

El clometiazol se absorbe bien por todas las vías y se distribuye por todos los órganos, atraviesa la barrera placentaria, se metaboliza parcialmente y luego se excreta rápidamente en la orina. Por ello tiene una semivida corta (4 horas) (62).

Aunque es un medicamento poco tóxico aún a dosis elevadas, a las dosis usuales puede producir reacciones adversas leves y transitorias (67): estornudos e irritación nasal, irritación

conjuntival, cefalea y, por administración oral, trastornos gastrointestinales como náuseas y vómitos (66). Otras reacciones adversas conocidas para este fármaco incluyen fiebre, tos, aumento en la secreción bronquial, taquicardia y raramente, anafilaxis. A dosis más altas el clometiazol puede causar sedación excesiva y raramente puede ocurrir excitación paradójica o confusión. Si las dosis son excesivas se puede producir coma, depresión respiratoria, hipotensión e hipotermia. Por vía intravenosa puede haber una caída de la presión sanguínea, flebitis y tromboflebitis, y si la infusión es rápida puede resultar en hipotensión y apnea.

Puede producir farmacodependencia al parecer con menor frecuencia que las benzodiazepinas (67), incluida dependencia física (62), por lo que conviene no utilizarlo durante períodos prolongados. Como aquéllas, administrado en monoterapia tiene un índice terapéutico alto y sólo puede darse un desenlace fatal por interacción con el etanol, ya que la acción depresora es potenciada por otros depresores centrales (59, 62).

El *etilclorovinol* es un medicamento hipnosedante de comienzo rápido y de acción breve; también tiene propiedades anticonvulsivantes y relajantes musculares (59).

El *resto de los hipnóticos* comparten muchas de las propiedades de los hipnóticos barbitúricos, incluyendo la posibilidad de provocar efectos graves en caso de sobredosis, la interferencia en el metabolismo de otros fármacos, el riesgo de dependencia fisiológica y la aparición de tolerancia al efecto hipnótico (62).

## 5. FACTORES A CONSIDERAR EN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO CON HIPNÓTICOS

El paciente debe estar informado, previamente a iniciar el tratamiento, de que las alteraciones del sueño pueden repetirse tras la retirada de los fármacos, y es conveniente que el tratamiento farmacológico siga las recomendaciones que se desprenden de las siguientes consideraciones (59, 62):

### 5.1. Características del insomnio

· *Insomnio transitorio* (estrés circunstancial o cambios en el ritmo circadiano por viajes transoceánicos): se puede justificar el uso de hipnóticos según la situación y la personalidad del paciente. A menos que también se requiera sedación diurna, puede bastar un hipnótico de duración de acción corta a dosis bajas durante 1 a 3 noches.

· *Insomnio situacional, a corto plazo o de corta duración* (enfermedad de poca duración, cambio de ocupación o estrés temporal): se puede prescribir un hipnótico si se asesora debidamente al paciente, ya que es en este punto en el que es particularmente importante una buena higiene del sueño. En estas situaciones puede ser útil la acción ansiolítica de las benzodiazepinas. El tratamiento se inicia con una dosis baja del medicamento, con aumentos graduales en caso necesario. Conviene seguir una pauta intermitente de tratamiento; asimismo, deben vigilarse los problemas de acumulación del medicamento en el organismo y la aparición de otras alteraciones del sueño y de tolerancia. La duración del tratamiento no debería ser mayor de 3 semanas. La

retirada del fármaco ha de ser gradual. Se puede consultar algún protocolo para la retirada de las benzodiazepinas (57).

· *Insomnio crónico, a largo plazo o de larga duración*: antes de prescribir un hipnótico hay que descartar otras enfermedades, que bien podrían ser cuadros psiquiátricos (entre un tercio y la mitad de los pacientes), alcoholismo o alteraciones somáticas que pudieran requerir un tratamiento específico, mediante una evaluación exhaustiva desde el punto de vista médico-psiquiátrico. Además de abordar el tratamiento etiológico, para mejorar el cuadro clínico de insomnio, lo más conveniente es comenzar con terapia psicológica, del tipo de técnicas de relajación o de control de estímulos. Si la terapia no es eficaz y hay que usar una benzodiazepina, debe elegirse teniendo en cuenta su farmacocinética (grado de absorción, dosis, eliminación, metabolitos activos e interacciones) en función del grado de latencia y duración del efecto deseados (51, 55). En este caso también se debe seguir una pauta intermitente (p.ej., una de cada 3 noches) y de este modo ir ensayando la posibilidad de interrumpir el tratamiento. La duración total del tratamiento no será mayor de 3 ó 4 meses (51, 55).

El que se prescriba un hipnótico de duración de acción breve o prolongada depende del tipo de la fase del sueño que se encuentre alterada. Si se trata de *insomnio al comienzo del sueño* es más adecuado prescribir un hipnótico de acción corta o ultra-corta. Si es un *trastorno en el mantenimiento del sueño*, es más lógico que la benzodiazepina sea de acción intermedia. No parece muy apropiado prescribir benzodiazepinas de acción larga o ultra-larga, todas con vidas medias mayores del tiempo natural de sueño, salvo que exista un del componente ansioso que convenga tratar (57).

## 5.2. Características del paciente

Es importante considerar algunas características de los pacientes a la hora de instaurar un tratamiento farmacológico para el insomnio (51). Entre ellas cabe destacar la edad. La edad provoca cambios en el patrón del sueño y se asocia a cambios orgánicos y a enfermedades que a su vez originan insomnio o determinan la utilización de otros medicamentos. Los ancianos son especialmente vulnerables a los efectos adversos de las benzodiazepinas debido tanto a razones farmacocinéticas (más lenta metabolización) como farmacodinámicas (mayor sensibilidad). Por eso, se recomienda como norma calcular la mitad de la dosis del adulto para los pacientes mayores de 65 años (60). De igual modo, los niños y jóvenes constituyen casos especiales.

## 5.3. Características del tratamiento

Recientemente un grupo de trabajo internacional de la Asociación Mundial de Psiquiatras ha revisado la eficacia y seguridad de este grupo de medicamentos (53). La conclusión es que no existen diferencias cualitativas en lo que se refiere a su acción hipnótica. En cambio, si hay diferencias en la duración e intensidad de la acción. Este grupo sostiene que las diferencias descritas en la literatura entre distintas benzodiazepinas pueden ser en principio atribuidas a la utilización de dosis no equipotentes. Un grupo de trabajo formado por expertos de todos los países de la Unión Europea (UE), creado también con el objetivo de revisar la eficacia y seguridad de los hipnóticos de acción corta, llegó a la misma conclusión un año más tarde. Las supuestas equipotencias quedan recogidas en la *tabla 6*.

Tabla 6. Dosis equipotentes de algunas benzodiazepinas (53)

Fármaco	DE (mg)
Brotizolam	0'25
Flunitrazepam	1
Midazolam	10
Temazepam	30
Triazolam	0'25
Zolpidem	10
Zopiclona	7'5

No obstante, algunos datos apuntan a que el potencial de tolerancia es menor utilizando los fármacos de vida media más larga, como flurazepam o quazepam. También sugieren que su eficacia no disminuye tras 4 ó 5 semanas de tratamiento, aunque en realidad se requieren más informes que apoyen su eficacia y seguridad pasado este tiempo.

Todos los fármacos estudiados de acción corta e intermedia originan insomnio de rebote, aumentando con la dosis su frecuencia e intensidad. La ansiedad durante el día, está documentada de forma esporádica, mientras que los efectos sobre la memoria dependen de la dosis y de la concentración plasmática del fármaco. Si se administran dosis equipotentes, existe igual posibilidad de amnesia anterógrada. Además, en los pacientes que aunque tomen la medicación no consiguen 8 horas de sueño (ancianos, trabajadores de guardias), hay mayor riesgo de amnesia.

En lo referente a la *dosis* a utilizar, se insiste en comenzar siempre con dosis bajas (por ejemplo, la dosis mínima recomendada) y luego ajustar la dosis y la frecuencia de acuerdo con la respuesta de cada paciente lograr el efecto deseado y evitar las reacciones adversas dependientes de

la dosis (53, 60). En la *tabla 7* se recogen las dosis recomendadas en cada país por las fichas técnicas de las especialidades farmacéuticas con benzodiazepinas (54). Se pueden observar grandes variaciones para algunos principios activos (nitrazepam, flunitrazepam, flurazepam), lo que indica que existe una falta de consenso en cuanto a las dosis adecuadas de cada principio activo.

**Tabla 7. Dosis recomendadas de algunos hipnóticos según las fichas técnicas (1989)**

Fármaco	UK	USA	ESPAÑA	FRANCIA	SUECIA	DDD
Nitrazepam	5 (2'5-5)		5-10 (2'5-5)	5-10 (2'5-5)	2'5-5	5
Flunitrazepam	0'5-1 (0'5)		0'5-4 (0'5-3)	1 (0'5-1)	0'5-1	1
Flurazepam	15 (15)	30 (15)	30			30
Loprazolam	1 (0'5-1)		1-2	1		1
Lormetazepam	0'5-1'5 (0'5)		1 (0'5)	1-2 (1)		1
Temazepam	10-30 (5-15)	30 (15)		10-20 (10)		20
Triazolam	0'250 (0'125)	0'250 (0'125-0'250)	0'250 (0'125-0'250)	0'125-0'250 (0'125)	0'125	0'250
Zopiclona	7'5			7'5 (3'75)		7'5

( ): Dosis recomendadas en ancianos

Se considera muy importante (49) que el tratamiento siga una *pauta* intermitente, teniendo en cuenta, claro está, la eficacia y las reacciones adversas de cada fármaco (54).

En cuanto a la *duración del tratamiento* farmacológico, puede oscilar entre varios días y un mes, pero debe evitarse prolongar el tratamiento más de 3 meses, debido fundamentalmente a que no se ha demostrado la eficacia a largo plazo de estos fármacos, y a posibles riesgos en su uso, especialmente los cambios adaptativos (síndrome de abstinencia, insomnio de rebote y tolerancia),

que convierten la sintomatología en permanente (53). Es mejor repetir el tratamiento si es necesario que continuarlo por más de este tiempo (51).

Se desconoce si todas estas recomendaciones se siguen o no en la práctica médica diaria en España. Tampoco se conoce el impacto de la oferta hipnótica y de su consumo. Ambos aspectos se pueden haber visto influidos por la polémica surgida en torno a una de las benzodiazepinas más consumidas en el mundo, triazolam, hasta que se comenzó a relacionarla con la aparición de reacciones adversas psiquiátricas graves y se introdujeron medidas reguladoras al respecto. Es el capítulo que se describe a continuación.

## **6. LA POLÉMICA SOBRE TRIAZOLAM**

De todo el grupo de las benzodiazepinas hipnóticas, ninguna ha originado un debate internacional sobre su balance beneficio/riesgo tan apasionante y apasionado como triazolam.

El medicamento fue comercializado en Bélgica y Holanda en la década de los 70, en dosis de 1 mg., 0'5 mg. y 0'25 mg. Su perfil se aproximaba al del hipnótico ideal y tuvo enseguida un gran impacto comercial, pero la historia que aquí nos interesa no comienza hasta julio de 1979, momento en que se filtró en la prensa holandesa una prueba de imprenta de un trabajo que un psiquiatra de La Haya, el Dr. Van Der Kroef, había remitido a una revista médica local para su publicación (71). En el trabajo se describían varios casos de pacientes de su consulta que habían sufrido manifestaciones psicóticas asociadas a triazolam (72). Al tratarse de enfermos mentales, fue difícil evaluar la relación causa-efecto, pero la noticia tuvo una gran repercusión social y las autoridades holandesas decidieron retirar el medicamento en todas sus presentaciones.

En otros países el incidente tuvo también repercusión. A partir de entonces la compañía fue comercializando el medicamento sólo en presentaciones de 0'5 y 0'25 mg.

Un año después, el Dr. Graham Dukes, que entonces trabajaba para la autoridad reguladora holandesa, publicó en la prestigiosa serie *Side Effects of Drugs Annual* un artículo restándole importancia al asunto (73).

Entre 1987 y 1989 la compañía retiró también la dosis de 0'5 mg. en Europa y Estados Unidos debido a las frecuentes reacciones adversas de tipo psíquico que se asociaban con esta dosis. Paralelamente, en 1988 se iniciaba un nuevo capítulo de la crónica negra de triazolam que habría de ser también decisivo para la situación administrativa del fármaco. Una mujer norteamericana fue llevada a juicio acusada de haber matado a su madre, pero fue absuelta tras el testimonio de varios médicos que declararon que había cometido el homicidio en un estado de trastorno mental causado por el triazolam. La mujer acabó demandando judicialmente al laboratorio por daños y perjuicios en 1991, aunque finalmente llegaron a un acuerdo privado por el cual la compañía le indemnizaría por un valor de 20 millones de dólares. Durante el proceso legal se reclamó al fabricante la aportación de toda la documentación científica sobre el medicamento. El laboratorio entregó un dossier en el que aparecía un documento titulado "Protocolo 321" que no se había entregado en su totalidad con la solicitud de comercialización del medicamento por un error administrativo, según alegó la compañía. Este documento contenía los resultados de un ensayo clínico realizado en 1972 en internos de un establecimiento penitenciario. El "Protocolo 321" fue el primer ensayo clínico con triazolam realizado por la compañía de 6 semanas de duración (74). En este estudio ya aparecieron, a dosis de 1 mg., alteraciones psiquiátricas, particularmente de conducta paradójica. Este documento fue el detonante del último *affaire* de triazolam.

La Asociación Española de Consumidores a comienzos de 1989 publicó otro artículo que tuvo amplia repercusión en los medios de comunicación, reproduciendo la información que diez años antes habían publicado los periódicos holandeses. Se argumentaba que la propiedad del medicamento para inducir sueño rápidamente y la producción de amnesia con cierta frecuencia lo habían convertido en un auxilio para la comisión de delitos. En el mismo año la asociación americana *Public Citizen* se mostraba en contra de las conclusiones de un comité de expertos de la administración de su país (*Food and Drug Administration -FDA-*), que afirmaba que triazolam no presentaba riesgos para la salud.

Entre tanto, triazolam seguía siendo el hipnótico más utilizado en el mundo y, señálese como dato significativo, en 1990 volvía a ser autorizado en Holanda.

El 20 de enero de 1991 el periódico *New York Times* se hizo eco de nuevo de las reacciones adversas presuntamente asociadas al uso de triazolam. En agosto del mismo año apareció la controvertida historia de triazolam en la portada de la revista *Newsweek* (75) y en octubre la cadena de televisión pública británica *British Broadcasting Corporation* (BBC) preparó un programa titulado "La pesadilla del Halcion", en el cual aparecían ex-reclusos que habían participado en el "Protocolo 321" y se mostraban planos de la prisión (76). En este programa apareció también Graham Dukes, que mostró una actitud diferente respecto al fármaco que la mantenida 11 años antes (73). Inmediatamente, las autoridades sanitarias británicas ordenaron la suspensión del producto por un periodo prorrogable de tres meses; otros países como Noruega siguieron sus pasos (77). Esta medida del Reino Unido situó en una posición incómoda a los demás países comunitarios. La UE contaba ya entonces con el Comité de Especialidades Farmacéuticas (CPMP) y un Grupo de Trabajo en Farmacovigilancia asociado al mismo de carácter permanente. Existía el acuerdo expreso, aunque no la obligación legal, de discutir los asuntos en materia de seguridad de

medicamentos y tomar las decisiones de forma coordinada, para lo cual se había establecido un sistema urgente de comunicación mutua sobre problemas de farmacovigilancia. El Reino Unido utilizó esta red de alerta, pero sólo para comunicar como hecho consumado la retirada de triazolam, a la vez que se entregaba una nota de prensa explicando la medida adoptada. Muchos responsables sanitarios se enteraron de la retirada de triazolam por los periódicos (*Sunday Express*, 6 de octubre de 1991).

El incidente causó un profundo malestar entre las autoridades sanitarias europeas, por lo que el presidente del CPMP, escribió a todos los países miembros solicitando que no se tomaran medidas hasta que el tema fuese discutido por el Comité, que finalmente se reunió el 16 de octubre, asistiendo como observadores varios países, entre ellos Estados Unidos, Canadá y Japón. El Comité concluyó que con la información disponible no se justificaba la retirada del medicamento, aunque propuso tomar dos acciones:

- 1) restringir para todos los hipnóticos el tamaño del envase y cambiar el contenido del prospecto y ficha técnica, especificando las posibles reacciones adversas y la forma adecuada de utilizar el medicamento

- 2) realizar estudios para establecer la relación beneficio/riesgo del triazolam comparándolo con otras benzodiazepinas similares

El CPMP huyó, pues, de una decisión impulsiva y precipitada, que fue aceptada inmediatamente por el laboratorio fabricante de triazolam, anunciando en seguida que reduciría el tamaño de los envases para ajustarlos a tratamientos de 2 ó 3 semanas (78). Pero Francia no aguantó mucho tiempo y en los primeros días de enero de 1992 suspendió de forma cautelar la presentación de 0'25 mg. Pocos días después en España se tomaba la misma decisión (ver apartado 6.1.) En Canadá se recomendó iniciar el tratamiento con dosis de 0'125 mg y se limitó su duración

de 14 a 21 días. Además, el envase de triazolam se redujo a 7 tabletas y en el prospecto y ficha técnica se incluyó información sobre la adecuada utilización del producto y las posibles reacciones adversas. En Estados Unidos el tamaño del envase se redujo a 10 tabletas. En Alemania, en 1992 las autoridades reguladoras (BGA) celebraron una audiencia científica pública para debatir el problema, y una subcomisión de expertos de la BGA elaboró un informe en el que se concluía que los médicos alemanes encontraban muy útil el uso del triazolam como hipnótico, por lo que no se tomaba ninguna medida restrictiva.

Con la noticia aparecida en "El País" en Junio de 1992, en la que se podía leer: "El somnífero Halcion, declarado seguro y eficaz en Estados Unidos", se cerraba por esta vez el debate científico sobre este fármaco aunque no el judicial, pues un grupo de investigación nominado por la FDA concluyó en 1996 que el laboratorio fabricante de triazolam podía haber ocultado información importante sobre la seguridad del fármaco, y recomendó al Departamento de Justicia norteamericano investigar el asunto.

### **6.1. Las tribulaciones de triazolam en España**

Desde su reunión constituyente el 24 de febrero de 1987, la Comisión Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) había tratado los problemas de seguridad relativos al triazolam en varias ocasiones (79). La primera de ellas fue en la reunión celebrada el día 13 de abril de 1989 (80). En ella, tras estudiar los efectos adversos que pueden ir asociados al consumo de este medicamento, se recomendó disminuir la dosis a 0'25 mg. en las especialidades con dosificación de 0'5 mg. También se acordó sugerir la realización de un estudio prospectivo, diseñado por el

laboratorio junto con un técnico de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (DGFPS).

En la siguiente reunión (junio de 1989), la CNFV aprobó una Hoja Informativa en la que había un apartado referente a triazolam (81). En la Hoja quedaba constancia de que el triazolam había sido relacionado con un número relativamente alto de efectos secundarios, incluyendo trastornos del comportamiento como agresividad o incoherencia, amnesia y síntomas de aislamiento, aunque a las dosis usuales (0'25 mg.) la incidencia no parecía mayor que con otras benzodiazepinas. A fin de garantizar un uso seguro del fármaco, la Comisión recomendaba utilizar la dosis mínima eficaz observando las precauciones comunes a todas las benzodiazepinas. Para ello, se ratificaba en la decisión de suprimir las presentaciones de 0'50 mg de triazolam y de realizar un estudio prospectivo sobre el fármaco en las condiciones ya discutidas en la reunión anterior.

El asunto se abordó de nuevo en diciembre de 1990, pero no fue hasta abril de 1991 cuando la CNFV insistió otra vez en la necesidad de realizar un estudio en nuestro país (80). Entretanto el Reino Unido anunciaba la retirada de todas las presentaciones de triazolam. La CNFV se reunió de nuevo el 26 de noviembre de 1991, adoptando la decisión de recomendar a la Delegación Española en el CPMP que defendiera la postura de suspender gradualmente el triazolam del mercado, para quedar retirado en todos sus formatos el 30 de marzo de 1992 (80). Se acordó también elaborar una segunda Hoja Informativa explicando que el motivo principal para la retirada se basaba en una mayor incidencia de reacciones adversas con esta benzodiazepina, y volver a reconsiderar estas propuestas en una próxima reunión, una vez informados de lo acordado por el CPMP.

El 9 de enero de 1992, pocos días después de la decisión francesa, la DGFPS ordenó la suspensión cautelar por un período de 6 meses, de las presentaciones de triazolam con 0'25 mg, permaneciendo en el mercado solamente la dosis de 0'125 en presentaciones de 10 tabletas por

envase. La decisión fue ratificada por la Comisión en la reunión del 30 de enero de 1992. En ese momento, triazolam era el hipnótico más prescrito en España. Una vez terminado el plazo, y coincidiendo con la fecha en la que un grupo de trabajo creado específicamente para estudiar el tema en el ámbito de la UE tendría preparados los informes sobre la evaluación de la relación beneficio/riesgo en los demás hipnóticos de acción corta, se adoptaría una solución definitiva. En esta misma fecha se acordó que se formara otro grupo de trabajo entre los miembros de la Comisión para asesorar a la DGFPS en la última fase del trabajo en la UE y se sugirió la conveniencia de realizar un estudio que pudiera observar el impacto de esta medida reguladora en el patrón de uso de hipnóticos. La CNFV solicitó al Área de Farmacología del Centro Nacional de Farmacobiología (Instituto de Salud Carlos III), a su vez Centro Coordinador del Sistema Español de Farmacovigilancia (CCSEFV), la realización de dicho estudio, en torno al cual se forjó el trabajo que se presenta en esta tesis.

La suspensión de la presentación de 0'25 mg. fue prorrogada por la DGFPS por otro período de 6 meses, y ratificada por la Comisión el 2 de julio de 1992, terminando en enero de 1993. Finalmente vuelve a ser prorrogada hasta julio del mismo año.

En marzo de 1993 se presentaron en la Comisión las conclusiones del grupo de trabajo de la UE creado específicamente para reevaluar la relación beneficio/riesgo de los hipnóticos de acción corta (80). Este grupo había propuesto un texto de prospecto y ficha técnica común para todas las benzodiazepinas de uso hipnótico, con sólo pequeñas modificaciones para algunos principios activos. Sobre esta propuesta se tendría un dictamen definitivo del CPMP en mayo. También se presentaron los resultados preliminares sobre el estudio llevado a cabo por el CCSEFV. El 30 de junio de 1993 la DGFPS acordó retirar definitivamente del mercado las especialidades farmacéuticas que contenían triazolam 0'25 mg.

## **II. PLANTEAMIENTO GENERAL Y OBJETIVOS**

El trabajo que se presenta en esta tesis tiene como objetivo general ofrecer una perspectiva amplia del uso de hipnóticos en España y su evolución a lo largo de los años. Trata de responder a los tres siguientes interrogantes: **qué** hipnóticos se utilizan en España, **cuánto** se utilizan y **cómo** se utilizan. Las dos primeras cuestiones se abordarán desde una perspectiva histórica. El trabajo queda así dividido en tres partes para su exposición.

**Primera parte:** Se analiza la evolución de la oferta de hipnóticos en España desde 1965 a 1996. Sus objetivos específicos son:

1. Identificar qué grupos y qué principios activos han estado presentes en el mercado español con la indicación de hipnótico en el periodo de estudio
2. Evaluar las modificaciones en la oferta de hipnóticos a lo largo del periodo de estudio

**Segunda parte:** Se estudia el uso cuantitativo de los hipnóticos y su evolución desde 1985 a 1995. Sus objetivos específicos son:

1. Analizar el consumo de los diferentes grupos farmacológicos y principios activos utilizados como hipnóticos de prescripción durante el periodo 1985–1995
2. Analizar la evolución del gasto de hipnóticos a cargo del Sistema Público
3. Evaluar el impacto que tuvo la retirada de triazolam 0'25 mg del mercado en el consumo de hipnóticos en España:
  - a) Cómo ha afectado la medida en el consumo global y en el patrón de uso de hipnóticos.
  - b) Qué fármacos han presentado las mayores modificaciones y que presumiblemente se han utilizado para sustituir a triazolam.

4. Secundariamente se comparará la evolución del consumo de hipnóticos con la observada para los otros grupos de psicofármacos en España y con la observada en otros países europeos que utilizan medidas de consumo comparables, tomando como referencia datos publicados

**Tercera parte:** Se ofrece una instantánea del modo cómo se utilizan los hipnóticos en España obtenida a través de un estudio observacional de corte transversal realizado en los meses de abril, mayo y junio de 1992 en una red de 318 oficinas de farmacia distribuidas por todo el país. El estudio en el que se basa esta parte se referirá a lo largo de la tesis de forma abreviada como EUHROF (Estudio de Utilización de Hipnóticos en una Red de Oficinas de Farmacia). Sus objetivos específicos son:

1. Conocer la forma de empleo de los catorce hipnóticos más relevantes entre los disponibles en el mercado español: dosis, pauta y duración de los tratamientos.
2. Establecer qué características presenta la población que utiliza estos fármacos: sexo, edad, nivel de la asistencia sanitaria en el que se realiza la prescripción y tipo de trastorno del sueño para el que se emplean.
3. Estimar qué proporción de pacientes presentan tratamientos de larga duración (>3 meses) e identificar qué variables de las recogidas se asocian con la duración prolongada de los tratamientos.
4. Averiguar si la edad es un factor que influya en la dosis utilizada.
5. Conocer si la edad, el tipo de insomnio o el nivel de la asistencia sanitaria determinan el tipo de hipnótico prescrito.
6. Identificar qué hipnóticos se han utilizado para sustituir a triazolam después de su retirada parcial del mercado español.

### **III. FUENTES DE INFORMACIÓN Y MÉTODOS**

## 1. LA OFERTA DE HIPNÓTICOS EN ESPAÑA Y SU EVOLUCIÓN EN EL PERIODO 1965-1996

La oferta de hipnóticos en España se ha expresado desglosada en monofármacos y asociaciones a dosis fijas. Por *monofármacos* se entienden todas aquellas especialidades o presentaciones con un sólo principio activo en su composición. Por *asociaciones a dosis fijas* o polifármacos se entienden todas aquellas especialidades que tienen más de uno. De ambos tipos se muestra el número de especialidades y presentaciones autorizadas cada año. Para los monofármacos se ha representado también el número de principios activos ofertados. Para los polifármacos no se ha representado el número de principios activos que lo componen para evitar una multiplicidad que sería difícilmente interpretable.

Cada entidad o sustancia activa químicamente diferente se ha considerado un *principio activo*. Los nombres genéricos utilizados son los que aparecen en la lista de denominaciones comunes internacionales (DCI) de principios activos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (82). Por *especialidad farmacéutica* se ha tomado cada nombre comercial autorizado en España y por *presentación* cada uno de los formatos con Código Nacional autorizado y otorgado por la DGFPD en España.

En el caso de que una misma especialidad tuviera presentaciones como monofármacos y como asociaciones a dosis fijas se han considerado como dos especialidades diferentes.

## 1.1. Fuentes de información

### 1.1.1. Identificación de los principios activos

Para identificar los principios activos cuyas especialidades y presentaciones se debían incluir en esta parte del estudio se han utilizado dos fuentes de información: el Banco de Datos del Ministerio de Sanidad y Consumo y la clasificación ATC de la OMS.

Primero se consultó el *Banco de Datos de Medicamentos del Ministerio de Sanidad y Consumo* que está compuesto por diversas bases de datos lógicas de las cuales interesaban tres: ESPES, PACTIV y ECOM (83). Las dos primeras contienen información sobre especialidades y principios activos autorizados en España, respectivamente, pero tienen el inconveniente de que solamente aparecen si están autorizados en el momento de la consulta.

La base de datos ECOM, primordialmente utilizada para obtener datos de consumo, tiene la ventaja de contener información retrospectiva. Por eso se eligió esta última para el estudio. En ECOM se pueden establecer distintos sistemas de consulta (por principio activo, por tipo de envase, por grupo terapéutico, etc.) seleccionando las especialidades y presentaciones que cumplan con los requisitos de selección. El resultado de la consulta, por tanto, siempre son especialidades y presentaciones.

En este caso nos interesaba conocer todas las especialidades y presentaciones comercializadas alguna vez en España con indicación hipnótica. El Banco de Datos del Ministerio sigue la clasificación oficial española de los medicamentos y permite seleccionar especialidades por Grupo Terapéutico, que fue la consulta elegida en este caso.

Según la Orden de 13 de mayo de 1985 los hipnóticos y sedantes conforman el grupo N05B, con la siguiente subclasificación (84):

N05B1. Hipnóticos y sedantes no barbitúricos, solos

N05B2. Hipnóticos y sedantes no barbitúricos, combinaciones

N05B3. Hipnóticos y sedantes barbitúricos, solos

N05B4. Hipnóticos y sedantes barbitúricos, combinaciones

Por la Orden de 13 de octubre de 1989 se modificó el contenido de la anterior, actualizando la clasificación anatómica de medicamentos (65). Desde entonces los hipnóticos y sedantes pertenecen al grupo N05C:

N05C1. Hipnóticos y sedantes barbitúricos

N05C2. Hipnóticos y sedantes benzodiazepínicos

N05C3. Otros hipnóticos y sedantes solos

N05C4. Hipnóticos y sedantes en asociación

En consecuencia, se tomó la primera de las clasificaciones (grupos N05B1, N05B2, N05B3 y N05B4) para encontrar la información acerca de las especialidades hasta 1989 y la segunda (N05C1, N05C2, N05C3, N05C4) para el periodo desde 1989 hasta 1996.

Para el estudio de la oferta de hipnóticos se visualizaron los datos sobre Principios Activos, a fin de conocer qué principio(s) activo(s) contenían la especialidad.

A continuación se consultó la *clasificación ATC de los medicamentos* (63), de la OMS. Se trata de una clasificación de principios activos según criterios anatómicos, terapéuticos y químicos. El grupo terapéutico que corresponde a los hipnóticos es el N05C. En caso de discrepancia entre esta clasificación y la oficial en España en cuanto a la distinción entre hipnóticos y ansiolíticos prevaleció la de la OMS. En la *figura 3* se representa el árbol de decisiones sobre el proceso de identificación y selección de los principios activos, especialidades y presentaciones a incluir en el estudio.

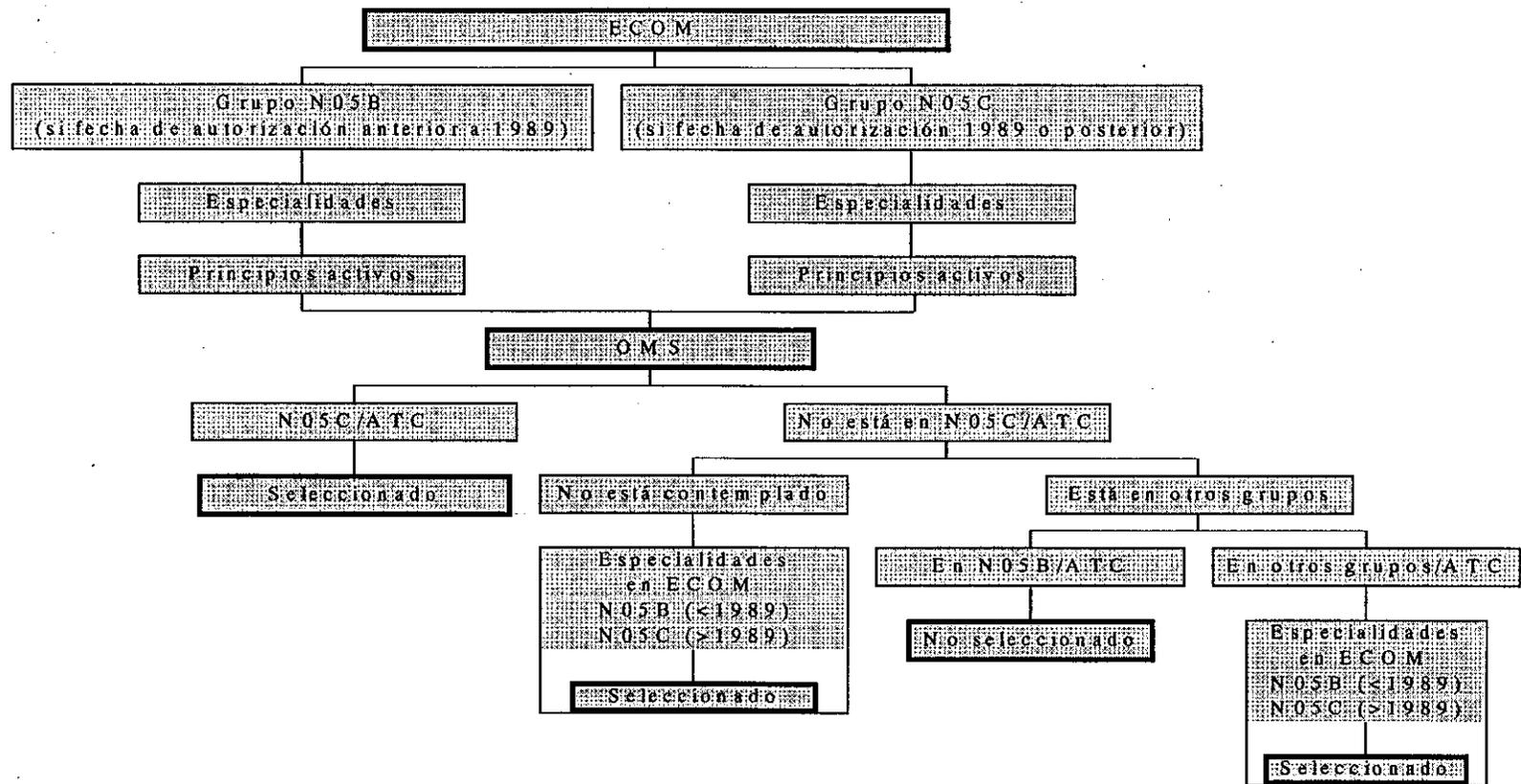


Figura 3. Árbol de decisiones para la identificación y selección de los principios activos, especialidades y presentaciones ofertados

### *1.1.2. Clasificación de los principios activos*

Los principios activos elegidos se clasificaron teniendo en cuenta la clasificación ATC de la OMS (63) de acuerdo a su estructura química. Como en España se habían comercializado como hipnóticos algunos principios activos que no estaban en la clasificación de la OMS, hubo que ampliar y adaptar esta clasificación a la situación española. También se añadieron algunos principios activos nuevos citados en la bibliografía consultada como hipnóticos (59). En total se añadieron 30 nuevos principios activos a los 52 existentes y se crearon 4 nuevos subgrupos: antihistamínicos H1, carbamatos, quinazolinonas y extractos de plantas.

En el grupo de hipnóticos sin clasificar u otros aparecen los principios activos que no han podido ser agrupados en otras categorías de acuerdo a su estructura química.

Las asociaciones a dosis fijas aparecen sólo una vez. Se han clasificado dentro del subgrupo que le corresponde al principio activo hipnótico que contengan según la clasificación de la OMS. Si contiene dos, se han clasificado de acuerdo al principio activo que aparece en primer lugar en la clasificación ATC de la OMS. Si ninguno de los principios activos de la especialidad aparece en esta clasificación, se han seguido los mismos criterios pero respecto a la clasificación modificada expresamente para este trabajo.

### *1.1.3. Identificación de las especialidades y presentaciones*

A continuación se efectuó una nueva consulta a la base de datos ECOM. Para cada principio activo se seleccionaron primero todas sus especialidades y presentaciones que iban a ser incluidas en el estudio y de cada una de ellas se visualizaron las pantallas de registro y situaciones. En la primera de ellas figura la fecha de autorización y registro por parte de la DGFPS. En la

pantalla de situaciones figura la situación del registro de la especialidad y/o presentación en el momento de la consulta, que puede ser alta o baja, y la fecha. También aparece la situación en cuanto a la financiación con cargo a la Seguridad Social y su fecha. Es importante si aparece excluida de financiación por parte de la Seguridad Social, pues entonces se sabrá que se trata de una Especialidad Farmacéutica Publicitaria cuyo consumo no aparecerá en las Bases de Datos del Ministerio de Sanidad y Consumo.

Para la construcción de las figuras se ha tomado la situación del mercado farmacéutico a 31 de diciembre de cada año.

## **1.2. Periodo seleccionado**

Por el carácter retrospectivo y permanentemente actualizada de la base de datos ECOM, no existen limitaciones de tiempo para hacer este estudio. No obstante, para construir las figuras de esta parte del trabajo sobre la evolución de la oferta de hipnóticos en España se ha tomado el periodo 1965–1996 por ser suficientemente significativo. Si hay algún hecho importante ocurrido con anterioridad a 1965, éste se ha señalado convenientemente en el texto.

## **2. EL CONSUMO DE HIPNÓTICOS EN ESPAÑA Y SU EVOLUCIÓN EN EL PERIODO 1985–1995**

### **2.1. Identificación de los medicamentos a estudiar**

Para estudiar el consumo de hipnóticos se han escogido los principios activos, especialidades y sus presentaciones disponibles en el mercado español de 1985 a 1995. Se han

clasificado siguiendo las mismas directrices que para el estudio de su oferta. Se ha calculado el consumo de cada principio activo en todos los años en que ha estado presente en el mercado español.

## **2.2. Fuentes de información**

El consumo se obtuvo de la base de datos ECOM del Ministerio de Sanidad y Consumo, ya descrita en el apartado anterior. El consumo se obtuvo por especialidad, presentación y año, eligiendo ámbito nacional. La información que ofrece ECOM consiste en el número de envases dispensados con cargo a la Seguridad Social de cada una de las especialidades y presentaciones seleccionadas. No incluye el consumo intrahospitalario, el consumo privado o el consumo de medicamentos sin receta o excluidos de la financiación por el Sistema Nacional de Salud. Esta base de datos también proporciona el coste farmacéutico en pesetas corrientes de las especialidades y presentaciones seleccionadas.

## **2.3. Periodo seleccionado**

El periodo de este estudio ha sido el comprendido entre los años 1985 y 1995, que ha sido el periodo disponible en la base de datos ECOM para su consulta durante el tiempo de realización de este trabajo.

#### 2.4. Unidad técnica de medida: la dosis diaria definida (DDD)

Siguiendo las recomendaciones de la OMS (85) en el presente estudio se utiliza la Dosis Diaria Definida (DDD). La DDD se define *como la dosis media diaria de un medicamento cuando se usa en su principal indicación, en el adulto y para una vía de administración determinada* (86). Una de sus principales ventajas es la posibilidad de comparar el uso de un medicamento a lo largo del tiempo en una misma región, independientemente de los formatos comercializados en distintos momentos. Si en el periodo de tiempo estudiado la población de esta región varía, hay que expresar el número de DDD por población (ver apartado 2.4.1.)

Con esta unidad de medida, el objetivo sería obtener cuántas DDD se han dispensado de cada principio activo. Para ello, el primer cálculo a realizar es el encaminado a obtener la cantidad de principio activo que contiene cada envase:

$$PA_{ENV} = N_{FF} \times PA_{FF}$$

$PA_{ENV}$ : Cantidad de principio activo de cada envase

$N_{FF}$ : Número de formas farmacéuticas por envase

$PA_{FF}$ : Cantidad de principio activo en cada forma farmacéutica

A continuación se multiplica por el número de envases vendidos de esa presentación y que nos proporciona la base de datos consultada, obteniendo así la cantidad de principio activo vendido con cada una de las distintas presentaciones del mismo principio activo ( $PA_P$ ):

$$PA_P = N_{ENV} \times PA_{ENV}$$

$PA_p$ : Cantidad de principio activo dispensado con cada presentación

$N_{ENV}$ : Número de envases dispensados

El siguiente paso consiste en sumar las cantidades  $PA_p$  que corresponden al mismo principio activo para obtener la cantidad de principio activo total ( $PA_T$ ):

$$PA_T = \sum PA_p$$

$PA_T$ : Cantidad de principio activo dispensado en total

El número de DDD dispensadas por principio activo se obtiene dividiendo  $PA_T$  por la DDD correspondiente a ese principio activo:

$$N_{DDD} = \frac{PA_T}{DDD}$$

$N_{DDD}$ : Número de DDD dispensadas

Las DDD que se han tomado son las establecidas por la OMS (63). Para los fármacos no incluidos en la OMS se tomó la dosis recomendada por el laboratorio titular de la autorización. En el caso de las asociaciones a dosis fijas se ha tomado la DDD del principio activo utilizado para su clasificación en los distintos subgrupos de hipnóticos.

### 2.4.1. Número de DDD expresado por población

El número de DDD consumidas en un país o región se expresa habitualmente por 1.000 habitantes y día. Se suelen utilizar las siglas DHD. Cuando el consumo es pequeño se ha expresado en DDD/100.000 habitantes/día para evitar dificultad en la comprensión debido a un exceso de decimales.

El número de habitantes en España en cada uno de los años del periodo 1985–1995. Se tomó de las estimaciones del Instituto Nacional de Estadística.

$$DDD / 1.000hab / dia (DHD) = \frac{N_{DDD} \times 1.000}{365 \times N_{hab}}$$

$$DDD / 100.000hab / dia = \frac{N_{DDD} \times 100.000}{365 \times N_{hab}}$$

$N_{hab}$ : Número de habitantes en España en cada año estudiado

La cifra resultante indica la prevalencia de uso de cada fármaco y expresa cuantas de cada 1.000 o 100.000 personas de la población estudiada estarían tomando una DDD del medicamento cada día. Esto no significa que realmente el número de personas resultante estén tomando el medicamento, sino que el consumo sería equivalente al que tendrían dicho número de personas si utilizaran diariamente 1 DDD.

## **2.5. Coste farmacéutico**

El coste obtenido también por ECOM se ha expresado en pesetas corrientes. Se calculó el coste medio de la DDD de hipnóticos consumida en cada año dividiendo el coste total por el número de DDD dispensadas.

## **2.6. Impacto de la medida reguladora sobre triazolam**

### *2.6.1. Identificación de los medicamentos a estudiar*

Se han estudiado las formas orales disponibles en el mercado de todo el subgrupo – Hipnóticos y sedantes benzodiazepínicos (10 principios activos), y de otros tres principios activos más del subgrupo N05C3– Otros hipnóticos y sedantes solos: clometiazol, zolpidem y zopiclona, que suponen una alternativa terapéutica a las benzodiazepinas. También se incluyeron las formas orales de una benzodiazepina con indicación principal ansiolítica en España, pero de la cual existían indicios de su amplia utilización como hipnótico. Se trata de lorazepam, que según la clasificación oficial española (65) está incluido en el grupo N05B– Tranquilizantes. La estructura química de cada una de estas sustancias junto con sus distintas presentaciones se muestran en la *tabla 5*. Estos 14 principios activos estaban contenidos en 33 especialidades farmacéuticas. Todas ellas formaron parte de la investigación.

### *2.6.2. Fuentes de información*

Se ha consultado la base de datos FAR90, también perteneciente al Ministerio de Sanidad y Consumo. Esta base de datos, al igual que ECOM, es el resultado del proceso de facturación de recetas de medicamentos dispensados en Oficinas de Farmacia con cargo a la Seguridad Social y la información que contiene es básicamente la misma pero expresada por meses. En pantalla se visualizan los doce últimos meses con un decalaje de dos respecto al mes en que se realiza la consulta. Ésta se puede realizar para el total de España o por Comunidades Autónomas, y a su vez en número de envases vendidos totales o sólo de pensionistas. Para este trabajo, se eligió ámbito nacional y consumo total.

### *2.6.3. Periodo seleccionado*

Se estudió la evolución del consumo de cada uno de los principios activos desde octubre de 1991 hasta septiembre de 1992. La medida sobre triazolam se adoptó en enero de 1992, por tanto el periodo seleccionado permitía tener 3 meses basales y 9 para estudiar los cambios.

### *2.6.4. Unidad técnica de medida*

Los resultados se expresan en número de DDD totales, puesto que se ha considerado la población en España prácticamente invariable en el transcurso de los meses del estudio. Además el objetivo no era otro sino estudiar el efecto de la suspensión cautelar de las presentaciones de triazolam 0'25 mg. dentro del consumo de medicamentos hipnóticos similares a triazolam exclusivamente en el mercado español y su tendencia y evolución global posteriores.

### **3. CÓMO SE UTILIZAN LOS HIPNÓTICOS EN ESPAÑA. ESTUDIO EUHROF**

#### **3.1. Identificación de los medicamentos a estudiar**

Como para el estudio sobre el impacto de la medida reguladora de triazolam en el consumo de hipnóticos y debido sobre todo a razones logísticas en un trabajo de estas características se estudiaron solamente las formas orales disponibles en el mercado de todo el subgrupo N05C2– Hipnóticos y sedantes benzodiazepínicos (10 principios activos), a los que se añadieron los tres principios activos del subgrupo N05C3– Otros hipnóticos y sedantes solos: clometiazol, zolpidem y zopiclona (*tabla 5*) y lorazepam. En total se trataba de investigar 33 especialidades farmacéuticas que correspondían a 14 principios activos.

#### **3.2. Diseño del estudio**

Este estudio se realizó siguiendo un diseño de corte transversal, basado en una red de Oficinas de Farmacia distribuidas por todo el país.

#### **3.3. Organización**

Se constituyeron dos comités para garantizar la buena marcha del estudio formados por miembros de la Red Española de Atención Primaria (REAP) y personal técnico de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (DGFP) y del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Los componentes de ambos se muestran en el anexo. Sus funciones fueron las siguientes:

### *Comité Científico*

- a) Elaborar y aprobar un protocolo para el estudio
- b) Aprobar las modificaciones que hubiera que hacer en el método o diseño del estudio
- c) Aprobar el informe final de resultados

### *Comité de Seguimiento*

- a) Resolver los problemas planteados durante el estudio con criterios homogéneos
- b) Evaluar los resultados
- c) Elaborar los informes
- d) Sugerir las modificaciones en el método o diseño
- e) Elaborar el informe final

### **3.4. Captación y participación de Oficinas de Farmacia**

Durante el mes de marzo de 1.992 se llevó a cabo una campaña de información organizada por la REAP en toda España. Se celebraron 12 reuniones informativas en los Colegios Oficiales de Farmacéuticos de otras tantas provincias, correspondientes a 10 Comunidades Autónomas diferentes. A ellas asistían farmacéuticos de la zona y también de provincias y Comunidades Autónomas adyacentes. Durante la reunión se exponía la razón de ser del estudio, sus objetivos y la metodología a seguir.

Al final de cada reunión los farmacéuticos interesados en participar rellenaban un formulario de inscripción que se incluye en la *figura 4*. Consta de 5 partes: en la primera se trataba de identificar a la farmacia, para lo que el farmacéutico rellenaba el Código provincial que se utiliza para la facturación a la Seguridad Social y la provincia de ubicación, el teléfono de contacto y el número de fax, si existía. En ese momento los promotores del estudio adjudicaban a cada Oficina de Farmacia un código en el estudio formado por cuatro dígitos: los dos primeros correspondían al código postal de la provincia donde se encontrara la farmacia y los dos últimos eran un número de orden dentro de cada provincia. De esta forma, los códigos no se repetían y la farmacia quedaba perfectamente identificada en el estudio. Este número era también comunicado al farmacéutico que estaba realizando el trámite de inscripción.

La segunda parte del cuestionario contiene un dato demográfico, la población aproximada que cubre asistencialmente la farmacia en cuestión. La tercera parte da idea de la ubicación de la farmacia: la localidad exacta y la variable correspondiente al área. En este estudio se ha considerado "área urbana" a todas las localidades que fueran capitales de provincia y al resto de localidades españolas con población igual o mayor a 25.000 habitantes (87). Las demás localidades se han englobado dentro de la categoría "área rural". Las farmacias urbanas, a su vez, podían ser de tres subcategorías: a) capitales de provincia-centro de la ciudad; b) capitales de provincia-barrio periférico, c) no capitales de provincia. En la siguiente parte del cuestionario, quedaban reflejadas las características de la población atendida por la farmacia: nivel socioeconómico y tipo de ocupación laboral predominante. A continuación, los investigadores de cada farmacia que iban a realizar las encuestas a los pacientes, rellenaban el apartado destinado al nombre y la firma, dando así su consentimiento a participar. Durante la presentación del estudio en las distintas partes de la geografía española, se insistió mucho en la necesidad de que los investigadores del estudio en cada Oficina de Farmacia fueran siempre farmacéuticos/as. Durante el trámite de inscripción también se

**1.- IDENTIFICACION** Cº en el estudio.....

Cº de la SS.....Provincia.....

Teléfono de contacto ...../.....FAX.....

**2.- POBLACION ATENDIDA (nº aprox. habitantes).....**

**3.- UBICACION**

Localidad.....

Area  Urbana centro ciudad

Urbana barrio periférico

Urbana pueblo-ciudad

Rural

**4.- CARACTERISTICAS PREDOMINANTES EN LA POBLACION ATENDIDA**

Nivel socioeconómico

Alto

Medio

Bajo

**Trabajo**

Industrial

Agrícola

Servicios

Otro(indicar).....

**5.- INVESTIGADORES**

**FCO/A RESPONSABLE.....**

**FCOS/AS COLABORADORES.....**

.....

Estoy de acuerdo con las condiciones del estudio y me comprometo a participar en el mismo tal y como se indica en el protocolo respetando las normas éticas de la investigación clínica.

Fdo:.....Fecha:.....

Fdo:.....Fecha:.....

Fdo:.....Fecha:.....

**FIGURA 4. Cuestionario para las farmacias participantes**

recogía la dirección completa de la farmacia participante.

Al término de la ronda de reuniones informativas, 411 farmacias, repartidas por todas las Comunidades Autónomas españolas habían mostrado su intención de participar. Los datos del certificado de inscripción relativos a cada una de las farmacias se codificaron y se grabaron en una base de datos creada en el paquete estadístico SAS, versión 6.03 (88-97).

Se designaron 35 coordinadores de zona. En parte eran titulares de Oficinas de Farmacia que iban a participar en el estudio, y en parte pertenecían a los Centros de Información del Medicamento de los Colegios Oficiales de Farmacéuticos provinciales. Su mayor cercanía a los investigadores permitiría en muchos casos la resolución de los problemas planteados durante el estudio con mayor rapidez.

### **3.5. Periodo de estudio**

El estudio se realizó durante los meses de abril, mayo y junio de 1.992. La recogida de datos se realizó de lunes a viernes, una semana de cada mes, exceptuando los periodos de guardia.

Puesto que las variaciones estacionales no parecían influir de forma apreciable en la dispensación de medicamentos del grupo farmacéutico N con cargo a la Seguridad Social (98), cada farmacia tenía libertad para elegir la semana que estimara más oportuna dentro de cada mes. Por otra parte, se estudió el número semanal de dispensaciones en 13 de las farmacias interesadas en participar y se pudo verificar que éste no había variado significativamente de semana a semana durante los meses de octubre y noviembre de 1991, ni mensualmente a lo largo de este mismo año. Estos hallazgos parecían sugerir que a pesar del carácter intermitente de la recogida de datos, los resultados obtenidos en las semanas de seguimiento podían ser representativos del tiempo de duración del estudio.

### 3.6. Entrevista y hoja de recogida de datos

Cada solicitud de una especialidad farmacéutica de las seleccionadas llevaba aparejada una explicación sobre el estudio que se estaba realizando y se solicitaba su permiso para participar en el estudio. En caso afirmativo se realizaba una entrevista siguiendo el cuestionario estructurado que se adjunta en la *figura 5*.

La Hoja de Recogida de Datos (HRD) se elaboró de tal forma que fuera simple y orientada al posterior análisis de los datos. El cuestionario consistía fundamentalmente en preguntas que podían ser formuladas directamente, fácilmente comprensibles, con la intención de reducir en lo posible diferencias entre distintos entrevistadores. Además, por razones éticas, el paciente debía quedar individualizado pero manteniendo el anonimato para respetar de forma estricta la confidencialidad de sus datos.

Como se puede observar, en la HRD hay dos partes separadas por una línea de puntos. La parte superior es la parte que la farmacia guardaba y que contenía los datos confidenciales, como el nombre y los apellidos del paciente, el número de colegiado del médico que figuraba en la receta o el nombre del farmacéutico dispensador. El resto de los datos del encabezamiento se repiten en la parte inferior de la HRD, que era la que el farmacéutico enviaba al Centro Nacional de Farmacobiología–Área de Farmacología.

En esta parte de la HRD se trataba, en primer lugar, de identificar a la Oficina de Farmacia, al paciente, a la HRD y a la especialidad dispensada antes de comenzar con la entrevista propiamente dicha. Para ello, el farmacéutico debía rellenar el Código identificativo de la farmacia y el número de HRD, que seguiría un orden correlativo. A continuación, se asignaba para cada paciente un Código de Paciente, formado por seis cifras. Las dos primeras eran las dos últimas

**DISPENSACION DE HIPNOTICOS EN FARMACIAS (D.G.F.P.S.-R.E.A.P.-I.S.C. III)**

FARMACIA C<sup>o</sup>.....HRD N<sup>o</sup>.....DISPENSADOR.....Fech. Dispen.....  
PACIENTE C<sup>o</sup>.....Apellidos/Nombre.....  
C<sup>o</sup>Nal Especialidad.....N<sup>o</sup>Coleg.....

**DISPENSACION DE HIPNOTICOS EN FARMACIAS: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS**

Dir. Gral. Farmacia y P.S.-Red Española Atención Primaria-I. Salud Carlos III

FARMACIA C<sup>o</sup>.....HRD N<sup>o</sup>.....PACIENTE C<sup>o</sup>.....Sexo 1. Mujer  
2. Hombre

PRESCRIPCION 1. At. Primaria 2. AP especialista/Hospital 3. Privada  
TRATAMIENTO ACTUAL Fecha dispensación.....  
Especialidad (C<sup>o</sup>Nal.y 3 letras inic.).....

**P.1. ¿Toma este tratamiento porque no puede dormir bien?**

1. Sí (pasar a P.2 y continuar el cuestionario)
2. No sabe (pasar a P.2 y continuar el cuestionario)
3. No (continuar el cuestionario solo si se dispensa triazolam). Si hay comentarios del paciente, especificarlos en OBSERVACIONES.

**P.2. El trastorno del sueño es (pueden marcarse varios problemas a la vez):**

1. Tarda mucho en dormirse
2. Se despierta muchas veces
3. Duerme pocas horas
4. No puede concretarlo

**P.3. Problemas asociados que pueden tener relación con el trastorno del sueño**

1. Toxicomanía
2. Enfermedad (ej. que ocasione dolor)
3. Cambio de horarios (ej. pilotos, ATS...)
4. Trastorno neurológico o psiquiátrico (ej. si toma otros psicofármacos)
5. Problema personal o familiar
6. Otros.....

**P.4. ¿Desde cuando toma este medicamento?:**

1. No sabe
2. primera vez
3. más de 10 días < 1 mes
4. de 1 a 3 meses
5. más de 3 meses
6. más de 1 año

**P.5. ¿Cual es la pauta posológica?**

1. Diario, n<sup>o</sup> unid./día....
2. Intermitente cuando lo necesita, n<sup>o</sup> unid./día....
3. Intermitente pautado, n<sup>o</sup> unid./día....

**P.6. ¿Ha tomado antes Halcion o Novodorm en los últimos 6 meses? (Enseñarle un envase de Halcion y Novodorm).**

1. Sí
2. No
3. No sabe

**P.7. ¿Coinciden los datos del paciente con los de la receta?**

1. Sí
2. No

**P.8. Los datos se han recogido:**

1. Según el paciente (siempre que se pueda)
2. Según la receta (cuando no se hayan podido obtener del paciente)

OBSERVACIONES.....  
.....  
.....

**FIGURA 5. Hoja de recogida de datos**

cifras del año de nacimiento del paciente, y las cuatro siguientes se correspondían con las cuatro últimas que figuraban en su cartilla de la Seguridad Social. Si la receta era de un médico privado, el Código del Paciente estaba formado por las dos últimas cifras del año de nacimiento, seguidas por los dos dígitos del mes y los dos del día de nacimiento. Con estos Códigos de Paciente podíamos conocer su edad automáticamente, la confidencialidad de los datos quedaba garantizada y era improbable que se repitiera el mismo Código para pacientes distintos. A veces no se podía obtener alguno de los datos de la fecha de nacimiento de forma exacta. En este caso, el farmacéutico los rellenaba de forma aproximada, aunque fuera sólo el año. Si el mismo paciente volvía por la farmacia a por la misma especialidad farmacéutica u otra de las incluidas en el estudio se le debía asignar el mismo Código y realizar otra vez la entrevista, y lo mismo sucedía si el paciente acudía a otra farmacia de las participantes en el estudio. Este proceder servía para identificar perfectamente a cada paciente y los distintos medicamentos que había tomado a lo largo del estudio.

A continuación se rellenaban los datos sobre el sexo del paciente y el tipo del médico que efectuó la prescripción del hipnótico por primera vez, no del que figuraba en la receta (interesaba conocer la procedencia real de las prescripciones de hipnóticos), la fecha en la que se realizaba la dispensación, y el Código de la Seguridad Social y las tres letras iniciales del nombre de la especialidad dispensada (con el fin de poder corregir posibles errores de transcripción del número).

La primera pregunta de la entrevista se refería a la indicación del tratamiento. Si la respuesta era "Sí" o "No sabe", se continuaba con el cuestionario. Si la respuesta era "No", no se continuaba a no ser que la especialidad en cuestión fuera de triazolam; no obstante, si había algún comentario del paciente, se podía anotar en el apartado de la HRD destinado a las observaciones.

Los apartados siguientes se dirigían a averiguar el tipo de insomnio que refería la persona: latencia del sueño excesiva, despertares frecuentes o despertar precoz. Había una opción por si el paciente no podía concretar bien su insomnio, y también se podían señalar varios de los problemas

a la vez. La pregunta referente a los problemas relacionados con el insomnio no se debía hacer al paciente sistemáticamente. Sólo se rellenaría si durante la entrevista se ponía de manifiesto algún problema que pudiera tener relación con el trastorno del sueño, bien porque espontáneamente lo refería el paciente, o bien porque el farmacéutico lo pudiera identificar.

Una vez completadas las características del paciente y de la prescripción, se hacía referencia a las características del tratamiento. En concreto se preguntaba sobre la duración del mismo, dividido en cinco intervalos y dejando la posibilidad de contestar "No sabe". También se preguntaba sobre la pauta posológica que seguía el paciente: diaria o intermitente, indicando el número de formas farmacéuticas que se administraban diariamente. En la pauta intermitente había dos posibilidades a señalar: "intermitente cuando lo necesita" o "intermitente pautado".

La última pregunta del cuestionario hacía referencia a la ingesta anterior de triazolam, enseñando al paciente los envases de las especialidades que lo contienen para minimizar el sesgo de memoria (siempre que la especialidad dispensada no fuera también de triazolam). El último apartado a rellenar se refería a la procedencia de los datos. Asumíamos que a veces no iba a ser posible realizar la entrevista al paciente o a la persona que acudiera a la farmacia a retirar la medicación, por lo que se indicó a los farmacéuticos que rellenaran los datos que pudieran de los que figuran en la receta, indicándolo aquí. En el supuesto de rellenar los datos de la receta, el apartado anterior no era necesario cumplimentarlo.

Por cada envase dispensado se rellenaba una HRD, aunque los datos fueran coincidentes.

### **3.7. Desarrollo del estudio**

Antes de comenzar la recogida de datos (abril de 1.992), a finales de marzo, se hizo un envío a las Oficinas de Farmacia interesadas en participar en EUHROF con objeto de informarles y

enviarles los materiales necesarios para comenzar las entrevistas: HRD suficientes para este primer periodo de recogida de datos, bibliografía, y el nombre, dirección y teléfono de su coordinador de zona por si tenían algún problema, duda o sugerencia sobre EUHROF.

A finales de abril y finales de mayo se les envió un sobre con la dirección del Centro Coordinador del estudio y el franqueo necesario con el fin de que las farmacias enviaran las HRD resultado de su recogida de datos. También se les enviaban más HRD por si las necesitaban. A finales de junio, se les incluyeron algunos resultados preliminares de EUHROF y el sobre con el franqueo para el envío de las HRD. Meses más tarde se les envió un informe global con los resultados más relevantes de EUHROF.

### **3.8. Patrón de referencia**

Para la evaluación de las características del uso de hipnóticos en España se utilizaron como patrón de referencia las directrices establecidas por diversas conferencias de consenso (51–53) y por algunas revistas y libros especializados (54–55). Se ha tomado como duración crónica del tratamiento a aquélla superior a tres meses (52).

### **3.9. Tratamiento de los datos**

Las HRD completas llegaban al centro de proceso de datos mensualmente, donde eran revisadas. Para considerar una HRD como válida para su entrada en la base de datos debía contener como mínimo la siguiente información:

1. Identificación de la Oficina de Farmacia: Código de Farmacia
2. Identificación del paciente: Código y sexo del paciente

3. Identificación de la especialidad dispensada: Código Nacional de la Seguridad Social

4. Fecha de dispensación

Cuando los datos remitidos no estaban claros, eran manifiestamente erróneos o permanecían en blanco, se escribía al farmacéutico con el fin de completar la información. Las HRD que no contenían los datos mínimos, eran finalmente rechazadas.

Para evitar tener pacientes duplicados (duplicidades en los Códigos de Paciente) y mantener, consecuentemente, la independencia de las observaciones, se tenía especial cuidado en comprobar los Códigos de Paciente repetidos en HRD que procedían de distintas farmacias. Si el sexo era el mismo y también la provincia de origen, se ha considerado que el paciente era el mismo. En caso de que alguno de estos dos datos adicionales fuera distinto, se consideraban pacientes diferentes en el análisis de los datos. Si el paciente era el mismo y recibía dispensaciones en distintas fechas en la misma o distintas farmacias, en el análisis estadístico se ha considerado para cada paciente la primera de ellas. En el caso de haber varias simultáneas, se ha considerado el fármaco que estuviera tomando con mayor antigüedad.

Una vez que se tenía constancia del número total de dispensaciones distintas para cada paciente a través del número total de HRD con el mismo Código de Paciente, se comprobaba que las características del paciente en cada una de las dispensaciones de todos sus tratamientos eran coincidentes. En caso de duda, se contactaba con el farmacéutico por correo para su aclaración.

### **3.10. Variables incluidas en el estudio**

En la *tabla 8* se muestran las variables incluidas en este estudio transversal y sus diferentes categorías.

Tabla 8 a. Variables de las farmacias incluidas en el estudio

Variables	Tipo	Categorías
<b>Comunidad Autónoma</b>	Categoría	Andalucía, Aragón, Asturias, Baleares, Canarias, Cantabria, Castilla y León, Castilla-La Mancha, Cataluña, Comunidad de Valencia, Extremadura, Galicia, Madrid, Murcia, Navarra, País Vasco y Rioja
<b>Tipo de población</b>	Categoría 1	Centro ciudad, barrio periférico, pueblo-ciudad, rural y no consta
	Categoría 2	Urbana (centro-ciudad, barrio periférico, pueblo-ciudad), rural y no consta
<b>Nivel socioeconómico</b>	Categoría	Alto, medio, bajo, varios y no consta
<b>Tipo de ocupación</b>	Categoría	Sector primario, secundario, terciario, varios y no consta

Tabla 8 b. Variables de los pacientes incluidas en el estudio

Variables	Tipo	Categorías
<b>Edad (años)</b>	Continua	Sin especificar
	Categoría 1	<35, 35-49, 50-64, 65-74, >74 y no consta
	Categoría 2	<65 (adultos), >64 (ancianos) y no consta
<b>Sexo</b>	Categoría	Mujer, hombre y no consta
<b>Indicación del tratamiento</b>	Categoría	Sí, no y no consta
<b>Trastorno del sueño</b>	Categoría	Trastorno en la latencia del sueño, trastorno en el mantenimiento del sueño, ambos y no consta
<b>Procedencia de los datos</b>	Categoría	Paciente, receta, allegados y no consta

Tabla 8 c. Variables de los tratamientos incluidas en el estudio

Variables	Tipo	Categorías
Tipo de prescriptor	Catórica	Atención Primaria, especialista y no consta
Fármaco	Catórica	Midazolam, triazolam, clometiazol, zolpidem, brotizolam, zopiclona, loprazolam, lormetazepam, lorazepam, temazepam, flunitrazepam, nitrazepam, quazepam y flurazepam
Grupo farmacológico	Catórica 1	Ultra-corta, corta, intermedia, larga y ultra-larga
	Catórica 2	Corta (ultra-corta+corta+intermedia) y larga (larga+ultra-larga)
Duración del tratamiento	Catórica	Primera vez, 10 días-1 mes, 1-3 meses, 3 meses-1 año, más de un año y no consta
Pauta posológica	Catórica	Diaria, intermitente cuando lo necesita, intermitente pautada y no consta
Dosis	Continua	Sin especificar
Tratamiento previo con triazolam	Catórica	Sí, no y no consta

Los principios activos de las especialidades hipnóticas incluidas en EUHROF se han agrupado en cinco categorías de acuerdo a la duración de sus efectos mediante administraciones repetidas (tabla 5). Esta clasificación se basa en la de Nicholson (68), con algunas modificaciones:

Grupo I- Acción ultra-corta: midazolam y triazolam

Grupo II- Acción corta: brotizolam, zolpidem, zopiclona y clometiazol

Grupo III- Acción intermedia: lormetazepam, temazepam, loprazolam y lorazepam

Grupo IV- Acción larga: flunitrazepam y nitrazepam

Grupo V- Acción ultra-larga: flurazepam y quazepam

### **3.11. Análisis estadístico**

Todos los cálculos y pruebas estadísticas que se presentan en este trabajo se han realizado con el paquete estadístico SAS; versión 6.04 (99–107).

#### *3.11.1. Estadística descriptiva*

Los resultados de las variables continuas se expresan por su media como medida centralizadora y por la desviación estándar como medida de dispersión. Ocasionalmente, en especial cuando la dispersión es grande, se juzgó de interés ofrecer también los valores mínimo y máximo.

Los resultados de las variables categóricas se expresan en valores porcentuales. Se hallaron sus intervalos de confianza para el 95% (IC95%) de seguridad en la estimación cuando se consideró apropiado.

#### *3.11.2. Análisis bivariantes*

La asociación estadística entre las variables de interés recogidas en el estudio se examinó mediante las pruebas t de Student y análisis de la variancia para variables continuas y mediante la prueba de ji al cuadrado ( $\chi^2$ ) para variables categóricas. Para este último caso, cuando el número de observaciones era de 5 o inferior en alguna de las casillas se aplicó la prueba exacta de Fisher. Se han considerado estadísticamente significativos los valores de  $P < 0.05$ .

### 3.11.3. Análisis multivariantes

Para determinar qué variables de entre las recogidas en el estudio se asociaban de forma independiente con la duración prolongada del tratamiento (definida como >3 meses) y con el grupo farmacológico al que pertenecía el principio activo elegido, se construyeron dos modelos de regresión logística múltiple.

$$\begin{aligned} \text{Duración del tratamiento} = & b_0 + b_1 \cdot \text{Edad} + b_2 \cdot \text{Trastorno} + b_3 \cdot \text{Pauta} + b_4 \cdot \text{Prescriptor} + \\ & + b_5 \cdot \text{Sexo} + b_6 \cdot \text{Área} + b_7 \cdot \text{Fármaco} + b_8 \cdot \text{Dosis} \end{aligned}$$

$$\text{Grupo farmacológico} = b_0 + b_1 \cdot \text{Edad} + b_2 \cdot \text{Trastorno} + b_3 \cdot \text{Prescriptor} + b_4 \cdot \text{Sexo} + b_5 \cdot \text{Área}$$

Formaron parte de los modelos completos todas las variables recogidas en el estudio que se consideraron pertinentes para las preguntas de investigación. En ambos casos se calculó el *Odds Ratio* (OR) y su IC95% para cada variable independiente. En los modelos de regresión logística se cumple que el  $OR_n = e^{b_n}$  siendo  $b_n$  el coeficiente de regresión asociado a cada variable en el modelo. Los coeficientes se estiman por el método de máxima verosimilitud. El OR indica el número de veces en que es más probable la asociación entre la categoría de estudio y la variable dependiente que entre esta última y la categoría contraria, tomada de referencia. Cuando las variables independientes tenían más de dos categorías, se procedió a construir variables *dummy*, tantas como el número de categorías posibles menos 1. Una de estas categorías era tomada como referencia (en el modelo se indica por un OR=1). La significación estadística de cada modelo se valora mediante el cálculo del cociente de verosimilitud (*likelihood ratio*) que se distribuye conforme a una  $\chi^2$  con

$k-1$  grados de libertad, siendo  $k$  el número de términos del modelo (108). La significación estadística de la contribución de cada variable al modelo se determina mediante el test de Wald.

No se procedió a reducciones subsiguientes de los modelos completos.

En las *tablas 9 y 10* se ofrece la codificación de categorías para cada variable.

**Tabla 9. Codificación de las categorías de cada variable para el modelo que explora qué variables se asocian a la duración prolongada del tratamiento**

Variable	Valores
<b>VARIABLE DEPENDIENTE</b>	
Duración del tratamiento	0=<3 meses; 1=>3 meses
<b>VARIABLES INDEPENDIENTES</b>	
Edad (años)	1=35-49 (referencia) 2=<35; 3=50-64; 4=65-74; 5=>74
Trastorno del sueño	1=trastorno en el mantenimiento del sueño (referencia) 2=trastorno en la latencia del sueño; 3=ambos
Pauta posológica	0=intermitente; 1=diaria
Tipo de prescriptor	0=especialista; 1=Atención Primaria
Sexo	0=hombres; 1=mujeres
Tipo de población	0=urbana; 1=rural
Fármaco	1=lormetazepam (referencia) 2=triazolam; 3=clometiazol; 4=loprazolam; 5=lorazepam; 6=flunitrazepam; 7=nitrazepam; 8=flurazepam
Dosis	1=normal (referencia); 2=baja; 3=alta

*Nota:* la categoría que toma el valor=0 en las variables independientes dicotómicas es la categoría de referencia

**Tabla 10. Codificación de las categorías de cada variable en el modelo que explora qué variables se asocian a la prescripción de un hipnótico de duración de acción larga (grupos IV y V)**

Variable	Valores
<b>VARIABLE DEPENDIENTE</b>	
<b>Grupo farmacológico</b>	0=duración corta (I, II y III); 1=duración larga (IV y V)
<b>VARIABLES INDEPENDIENTES</b>	
<b>Edad (años)</b>	0=<65; 1=>64
<b>Trastorno del sueño</b>	1=trastorno en el mantenimiento del sueño (referencia) 2=trastorno en la latencia del sueño; 3=ambos
<b>Tipo de prescriptor</b>	0=Atención Primaria; 1=especialista
<b>Sexo</b>	0=mujeres; 1=hombres
<b>Tipo de población</b>	0=urbana; 1=rural

*Nota:* la categoría que toma el valor=0 en las variables independientes dicotómicas es la categoría de referencia

### 3.12. Estudio piloto

En el mes de febrero, antes de la realización de la campaña informativa a las farmacias sobre el estudio, se realizó un estudio piloto con objeto de examinar la viabilidad del estudio y validar la HRD, anticipando los problemas que se podrían presentar a lo largo del mismo. En el estudio piloto participaron 20 farmacias, todas ellas adscritas a la REAP, de 14 provincias españolas. Tuvo lugar durante la segunda y tercera semana de febrero de 1.992 (días 10 al 23). La recogida de datos se realizó también de lunes a viernes y excluyendo periodos de guardia.

El estudio piloto permitió realizar algunos cambios en la HRD para adecuarla más a sus propósitos, consiguiendo que las preguntas al paciente fueran claras y concisas y que la codificación y carga de los datos fuera un proceso más rápido.

Los datos obtenidos en el estudio piloto no se incluyen en los del estudio principal.

## **IV. RESULTADOS**

**1. LA OFERTA DE HIPNÓTICOS  
EN ESPAÑA Y SU EVOLUCIÓN  
EN EL PERIODO 1965-1996**

## 1.1. Evolución de la oferta de hipnóticos como monofármacos

En la *figura 6* se muestra la evolución de la oferta de principios activos, especialidades y presentaciones existentes en el mercado español desde 1965 a 1996. El número total de principios activos ha oscilado entre 12 y 23 a lo largo del periodo de estudio. Esta aparente estabilidad en el número oculta cambios cualitativos importantes. Los nuevos fármacos que se han ido introduciendo sustituyen a moléculas que se retiraban. Coincidiendo con la retirada de estos fármacos más antiguos hubo un descenso en el número de especialidades y presentaciones, aunque en los últimos años la tendencia es creciente.

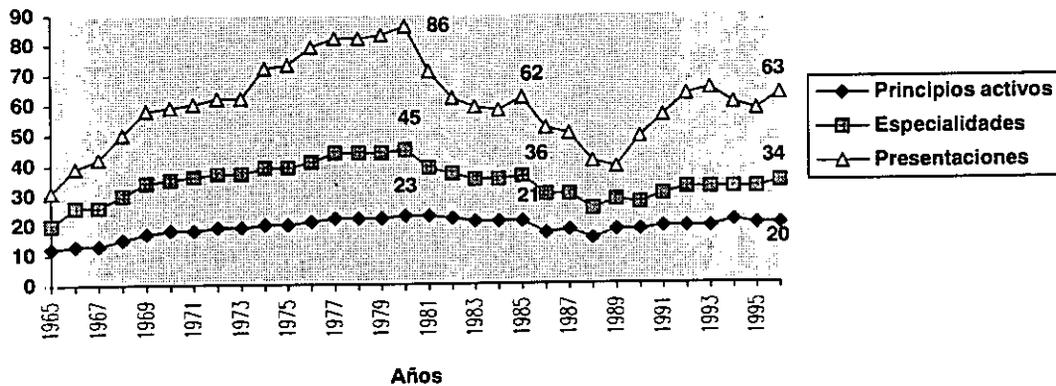


Figura 6. Evolución de la oferta de hipnóticos como monofármacos desde 1965

### 1.1.1. Barbitúricos

Los hipnóticos más antiguos comercializados en España fueron los barbitúricos: fenobarbital se introduce en octubre de 1922, ciclobarbital en octubre de 1932, barbital en agosto de 1935 y amobarbital en junio de 1952. A finales de la década de los sesenta

se alcanzaron los máximos, tanto en número de especialidades como de presentaciones. La oferta se mantiene sin modificaciones hasta 1980, año a partir del cual comienza a declinar. En 1988 se anula la autorización de comercialización de barbital (junio), la de ciclobarbital en 1990 (diciembre) y la de amobarbital en 1995 (mayo), permaneciendo fenobarbital aún en el mercado en especialidades farmacéuticas con la indicación principal de hipnótico (figura 7).

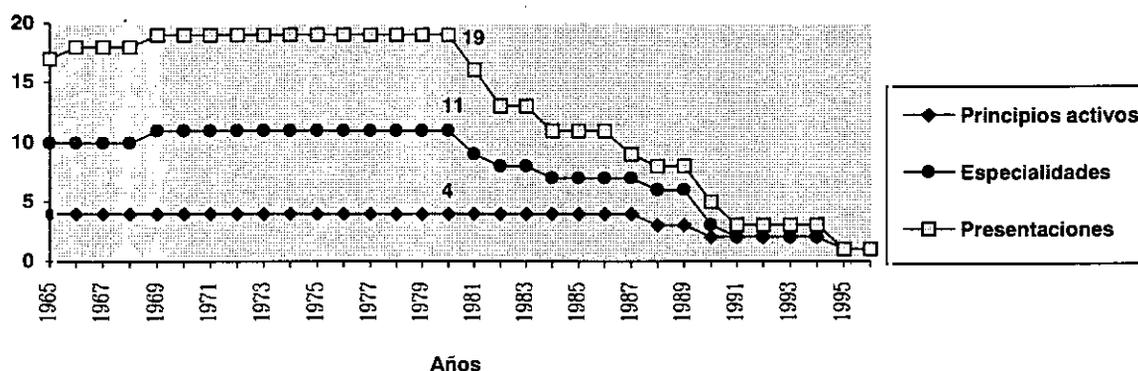


Figura 7. Evolución de la oferta de hipnóticos barbitúricos como monofármacos desde 1965.

### 1.1.2. Aldehídos

De todos los hipnóticos con estructura aldehídica, solamente cloradolol se ha comercializado en España en alguna ocasión. Este fármaco ha estado presente en el mercado nacional durante veinte años, con una sola especialidad de dos presentaciones diferentes desde su autorización de comercialización (junio de 1966) hasta su suspensión definitiva (junio de 1986).

### 1.1.3. Benzodiazepinas

En 1965 sólo estaba comercializada una benzodiazepina con la indicación principal de hipnótico (nitrazepam, autorizada en mayo de 1965), pero desde entonces se han ido autorizando hasta un total de diez (temazepam: diciembre de 1969, flurazepam: junio de 1972, flunitrazepam: abril de 1976, triazolam: noviembre de 1980, lormetazepam: diciembre de 1983, loprazolam: noviembre de 1987, midazolam: mayo de 1989, brotizolam: octubre de 1989, quazepam: noviembre de 1990), siguiendo asimismo una línea ascendente en el número de especialidades y presentaciones (figura 8). En 1993 se alcanzaron los valores máximos con 16 especialidades y 37 presentaciones diferentes.

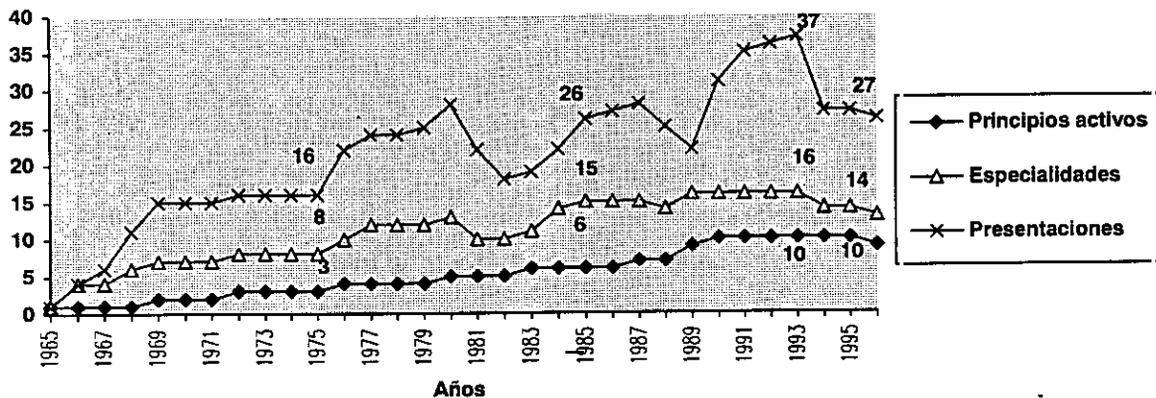


Figura 8. Evolución de la oferta de hipnóticos benzodiazepínicos como monofármacos desde 1965.

### 1.1.4. Ciclopirononas

Zopiclona se autorizó en abril de 1991. En este año contaba con tres especialidades de una sola presentación. El año siguiente, aún contando con el mismo

número de especialidades, la oferta de presentaciones aumentó hasta cinco, situación que se mantiene en la actualidad.

### 1.1.5. Imidazopiridinas

La primera especialidad conteniendo zolpidem se autorizó en diciembre de 1990, con una sola presentación. De manera similar a lo que sucede con zopiclona, el mercado de este producto de reciente comercialización ha aumentado hasta contar con tres especialidades y seis presentaciones en 1996.

### 1.1.6. Antihistamínicos

En octubre de 1960 se comercializó el primer antihistamínico como hipnótico (alimemazina), pero fue anulada la autorización en noviembre de 1983. Posteriormente se han comercializado doxilamina (julio de 1989) y difenhidramina (junio de 1996) como hipnóticos, en forma de especialidades farmacéuticas publicitarias (figura 9).

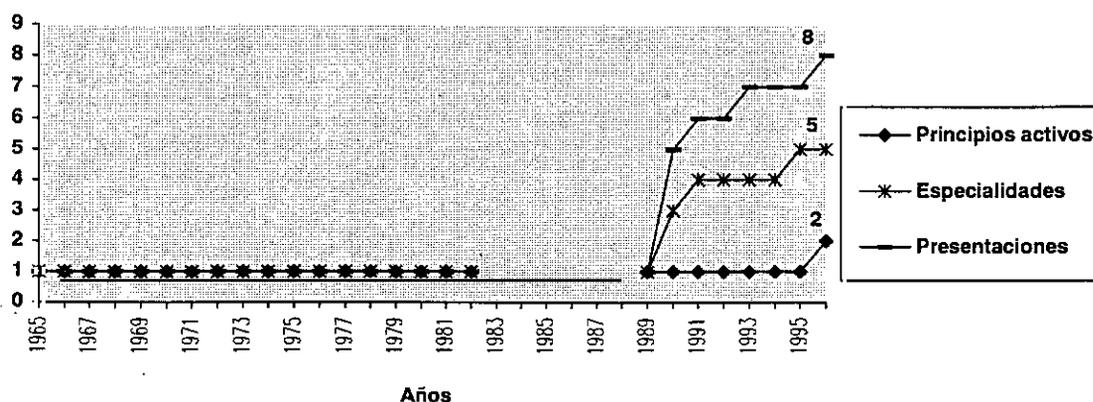


Figura 9. Evolución de la oferta de hipnóticos antihistamínicos como monofármacos desde 1965.

### 1.1.7. Carbamatos

Los tres carbamatos que han existido en España alguna vez con indicación hipnótica son hexapropimato, febarbamato y tibamato (figura 10). Solamente febarbamato continúa en el mercado con esta indicación (desde enero de 1963), mientras que hexapropimato, autorizado en febrero de 1970, fue retirado en octubre de 1986 y tibamato estuvo en el mercado desde marzo de 1965 hasta marzo de 1986. Aunque de esta manera los carbamatos continúan representados en el mercado español, éstos han tenido o tienen una oferta muy limitada, con sólo una especialidad y una presentación cada uno de ellos.

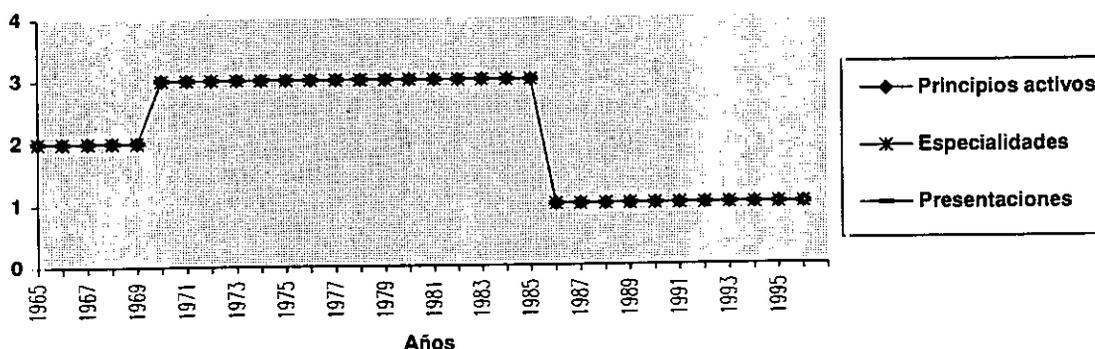


Figura 10. Evolución de la oferta de hipnóticos carbamatos como monofármacos desde 1965.

### 1.1.8. Quinazolinonas

Las quinazolinonas han tenido una presencia nada desdeñable en la oferta de hipnóticos en España. Metacualona (autorizado en noviembre de 1961) llegó a tener 5 especialidades diferentes hasta 1984 con varias presentaciones cada una de ellas. Este

fármaco continúa en el mercado aunque con sólo una especialidad y dos presentaciones.

Nitrometacualona (autorizada en octubre de 1968) fue retirada en 1983 (figura 11).

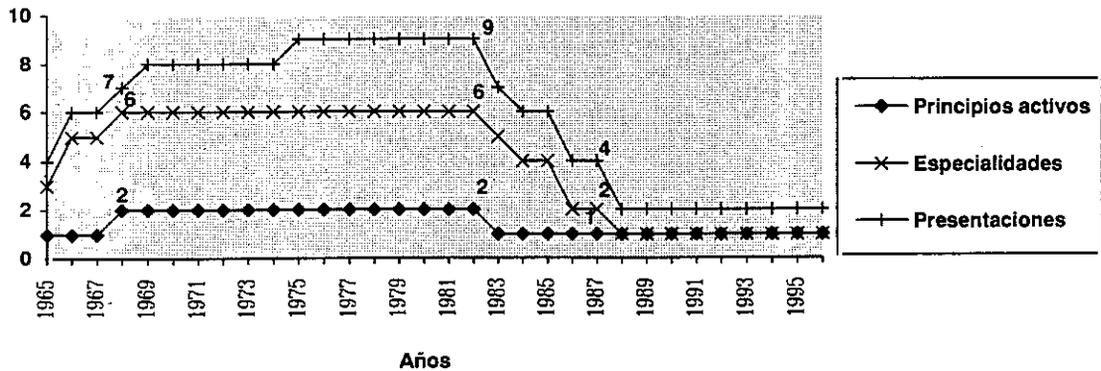


Figura 11. Evolución de la oferta de quinazolinonas hipnóticas como monofármacos desde 1965.

#### 1.1.9. Extractos de plantas

Aunque los extractos de plantas se han utilizado como hiposedantes desde tiempos remotos, su comercialización como especialidades farmacéuticas con un solo extracto es muy reciente (figura 12). Desde 1994 hay especialidades de valeriana y passiflora (todas ellas publicitarias).

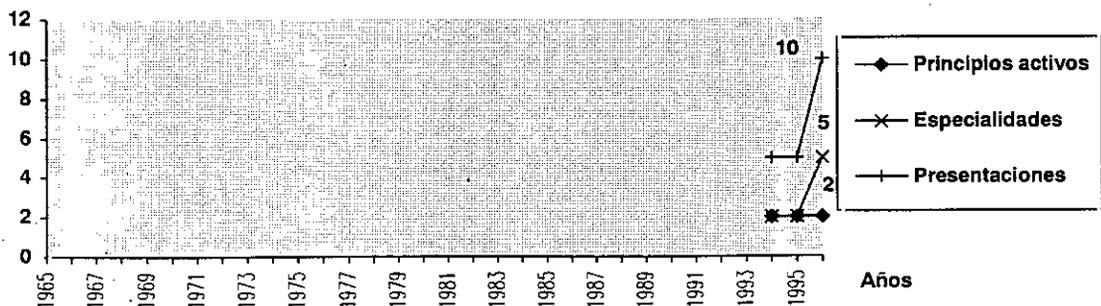


Figura 12. Evolución de la oferta de extractos de plantas hipnóticas como monofármacos desde 1965.

### 1.1.10. Hipnóticos sin clasificar

En este grupo se incluyen varios principios activos de estructura química variada: clometiazol, metilpentinol, sales de magnesio, valtrato, carbamoilaspartato, clormezanona y mepiprazol (figura 13). Sólo clometiazol y las sales de magnesio siguen autorizados como hipnóticos (desde mayo de 1968 y diciembre de 1958, respectivamente), cada uno de ellos con dos presentaciones. El primero se ha promocionado especialmente para su uso en ancianos y el segundo en niños. Metilpentinol ha estado en el mercado desde 1956 hasta 1988, valtrato desde 1969 a 1990, carbamoilaspartato desde 1977 a 1988, clormezanona desde 1961 a 1982 y mepiprazol desde 1974 a 1986, todos ellos con una sola especialidad excepto el último, con dos especialidades y diez presentaciones distintas en total. En 1996 existía aún en el mercado español una combinación de clormezanona y paracetamol para el tratamiento de las lumbalgias. La asociación de clormezanona con alteraciones dermatológicas graves ha provocado su retirada en la mayor parte de los mercados, hallándose en marcha un procedimiento europeo para armonizar la situación del producto en la UE.

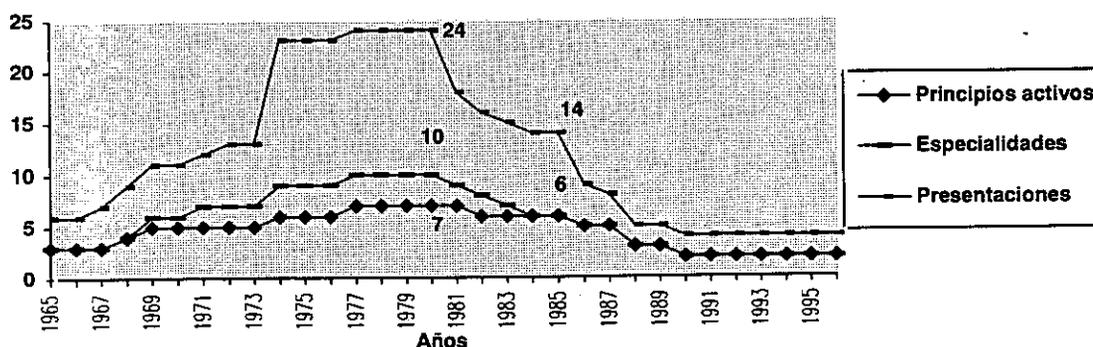


Figura 13. Evolución de la oferta de hipnóticos sin clasificar como monofármacos desde 1965.

## 1.2. Evolución de la oferta de hipnóticos como asociaciones a dosis fijas

Los preparados a dosis fijas de hipnóticos, que contaban con una amplia oferta hasta principios de los años 80, han quedado obsoletos y su número se ha ido reduciendo considerablemente a lo largo del período en estudio pasando de 90 especialidades y 116 presentaciones en 1980 a 7 y 8 en 1996, respectivamente (*figura 14*).

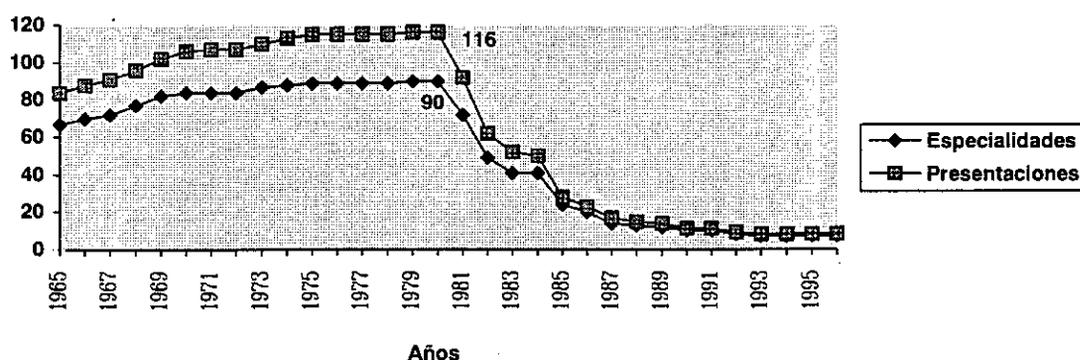


Figura 14. Evolución de la oferta de hipnóticos como asociaciones a dosis fijas desde 1965

### 1.2.1. Asociaciones con barbitúricos

En 1934 se comercializó el primer preparado hipnótico a dosis fijas que contenía barbitúricos. En el año 1980 se alcanza la oferta máxima con un total de 58 especialidades y 74 presentaciones diferentes. En la actualidad quedan en el mercado tres de estas especialidades con cuatro presentaciones diferentes (*figura 15*). Una de ellas es una combinación de secobarbital con hidroxizina y bralobarbital y otra contiene fenobarbital y meprobamato (autorizadas en marzo de 1958 y febrero de 1963, respectivamente). La especialidad con dos presentaciones tiene como principios activos fenobarbital, belladona y ergotamina; ambas fueron autorizadas en febrero de 1952.

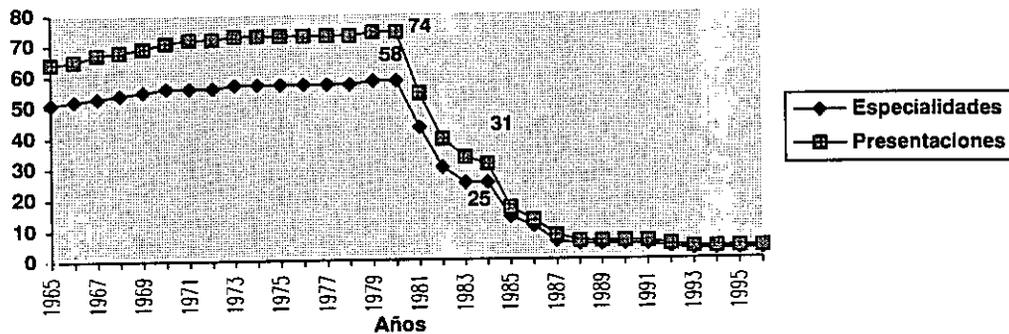


Figura 15. Evolución de la oferta de hipnóticos barbitúricos como asociaciones a dosis fijas desde 1965.

### 1.2.2. Asociaciones con benzodiazepinas

El número de polifármacos conteniendo benzodiazepinas indicados como hipnóticos es muy reducido. Solamente se ha comercializado una especialidad en España, con una presentación. Se comercializó en enero de 1968 y se retiró en marzo de 1990. Se trata de una combinación de nitrazepam, meprobamato y diazepam.

### 1.2.3. Asociaciones con piperidindionas

Entre las piperidindionas únicamente se ha comercializado en España piritildiona, y solamente en asociación, en este caso con el antihistamínico difenhidramina. La especialidad en cuestión (con una sola presentación) salió al mercado en noviembre de 1962 y aún continúa comercializada.

#### 1.2.4. Asociaciones con antihistamínicos

Los antihistamínicos a dosis fijas han estado presentes desde mayo de 1959, fecha en que se comercializó una combinación de metapirileno con piridoxal y mefenoxalona, alcanzando su máximo a mediados de los 70 (*figura 16*). Actualmente sólo queda en el mercado una combinación de doxilamina que se autorizó en 1974.

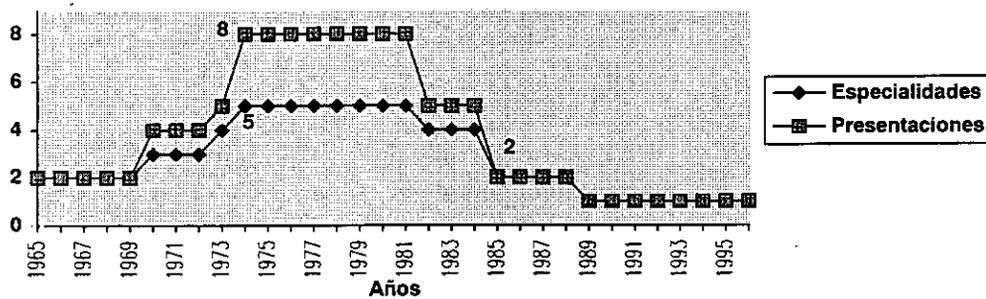


Figura 16. Evolución de la oferta de hipnóticos antihistamínicos como asociaciones a dosis fijas desde 1965.

#### 1.2.5. Asociaciones con extractos de plantas

Las combinaciones de extractos de plantas con indicación hipnótica ha sido bastante amplia, alcanzando sus máximos a finales de los años 70. Ha habido especialidades farmacéuticas no publicitarias con indicación autorizada de hipnóticos que combinaban valeriana, passiflora y belladona, entre sí o con otras sustancias hasta diciembre de 1990, fecha en que se retiró una combinación de valeriana y passiflora con otras sustancias. Ese mismo año se comercializó la única especialidad que queda en el mercado actualmente de este grupo, ya como especialidad farmacéutica publicitaria. Contiene una combinación de valeriana y passiflora (*figura 17*).

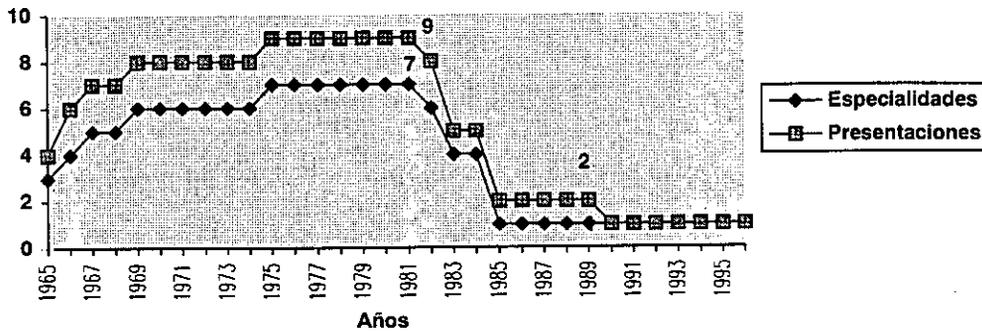


Figura 17. Evolución de la oferta de extractos de plantas hipnóticos como asociaciones a dosis fijas desde 1965.

### 1.2.6. Asociaciones con hipnóticos sin clasificar

El resto de medicamentos hipnóticos son combinaciones de sustancias no clasificadas en los grupos anteriores. Son combinaciones de clometiazol, sales de magnesio y vitaminas entre sí o con otras sustancias, que han ido retirándose del mercado en las sucesivas revisiones de éste a partir de 1980. Solamente queda una de ellas en el mercado, combinación de sales de magnesio y prometazina, que fue autorizada en abril de 1961 (figura 18).

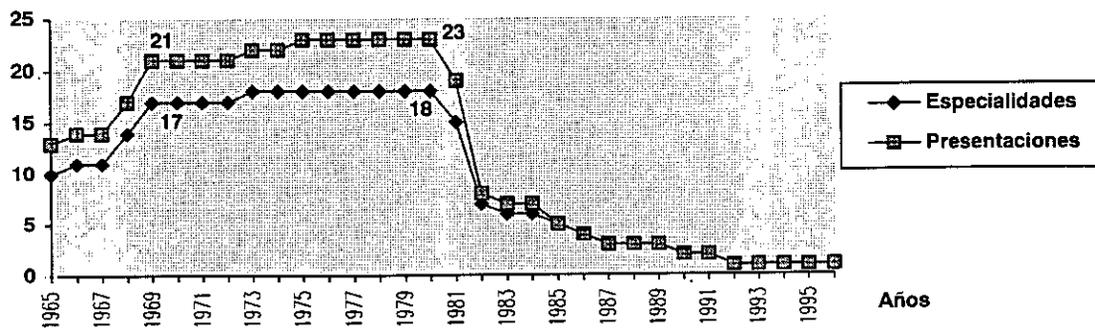
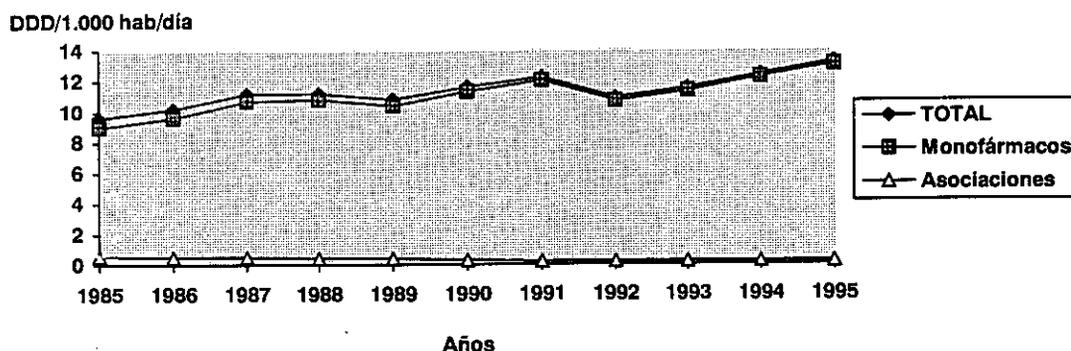


Figura 18. Evolución de la oferta de hipnóticos sin clasificar como asociaciones a dosis fijas desde 1965.

**2. EL CONSUMO DE HIPNÓTICOS  
EN ESPAÑA Y SU EVOLUCIÓN  
EN EL PERIODO 1985-1995**

En la *figura 19* se muestra el consumo total y desglosado en monofármacos y asociaciones del grupo N05C (hipnóticos) en el periodo de estudio. El consumo total ha seguido una tendencia general creciente (de 9'6 DHD en 1985 a 13'2 DHD en 1995), con solamente ligeros descensos en 1989 (10'8 DHD) y 1992 (10'9 DHD). La mayor parte del consumo de hipnóticos corresponde a los monofármacos en todos los años. Su contribución al total ha pasado del 94% en 1985 al 99% en 1995, lo que indica que la contribución de las asociaciones ha sido cada vez más insignificante en el consumo total del grupo.



**Figura 19.** Evolución del consumo de hipnóticos en el periodo 1985-1995

### 2.1. Consumo de hipnóticos como monofármacos

El consumo de los monofármacos hipnóticos ha aumentado de forma progresiva de 9'0 DHD en 1985 a 13'0 DHD en 1995, lo que supone un 44% de incremento (*figura 20*). Después del descenso de 1992, año en el cual se alcanzaron cifras de 10'7 DHD, el consumo total de este subgrupo ha ido creciendo en parte a expensas de alguno de los nuevos grupos (imidazopiridinas), comercializadas en 1990 y que en 1995 representan ya un 16% del total o las ciclopironas, comercializadas en 1991, con el 6%. Otros

grupos, como los hipnóticos sin clasificar tenían un consumo de 3'9 DDD/100.000 hab/día 1985 y en 1995 habían aumentado a 13'3 DDD/100.000 hab/día. Aunque el consumo de benzodiazepinas, líderes del consumo en todos los años en el grupo N05C, aumenta en números absolutos a lo largo de los años en líneas generales, en números relativos han pasado de representar el 97% en 1985 al 77% en 1995. Los aldehídos no se han consumido prácticamente en los dos únicos años en que han estado presentes dentro de este período en el mercado español (sólo cloradolol en 1985 y 1986). El resto de los grupos, con consumos menores, han disminuido tanto en valor absoluto como relativo al total.

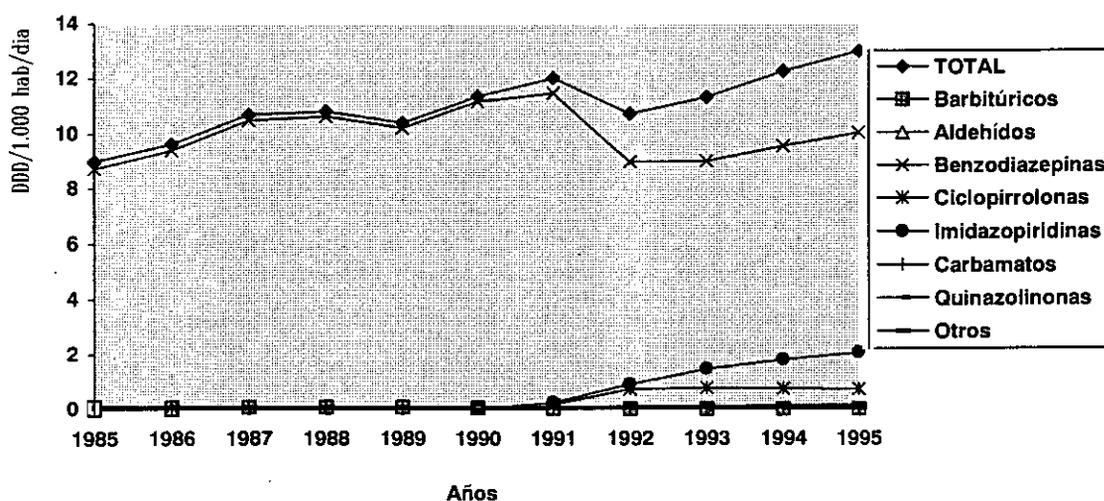


Figura 20. Evolución del consumo de hipnóticos como monofármacos en el periodo 1985–1995. No se incluye el consumo de especialidades con antihistamínicos y extractos de plantas por tratarse de especialidades farmacéuticas publicitarias.

### 2.1.1. Barbitúricos

El consumo de hipnóticos barbitúricos como monofármacos ha descendido de 9'5 DDD/100.000 hab/día en 1985 a 0'1 DDD/100.000 hab/día en 1995 (figura 21). Los principios activos que componen este subgrupo o bien han desaparecido del mercado a lo largo del periodo (barbital en 1988 y ciclobarbital en 1990) o han disminuido notablemente su consumo. Amobarbital prácticamente ya no se consumen (en 1985 era el más consumido, con 7'3 DDD/100.000 hab/día) y fenobarbital sólo representa 0'1 DDD/100.000 hab/día en 1995 (1'2 DDD/100.000 hab/día en 1985).

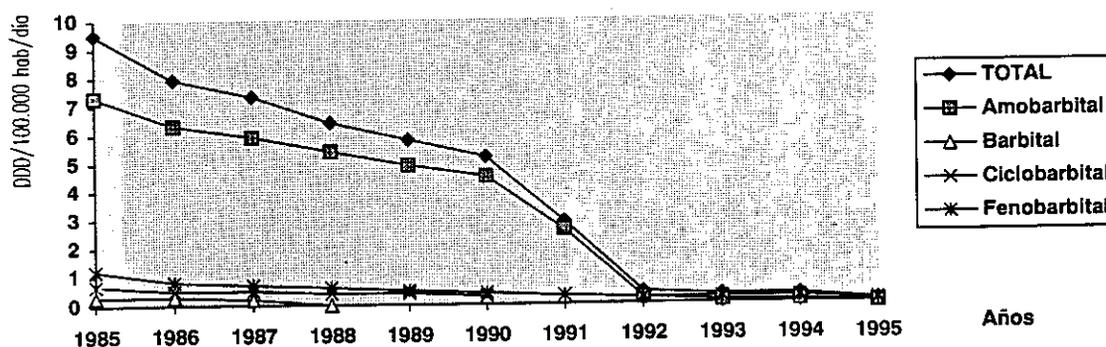


Figura 21. Evolución del consumo de hipnóticos barbitúricos como monofármacos en el periodo 1985-1995. Obsérvese que el consumo se expresa por 100.000 habitantes en tanto que en otras figuras se expresa por 1.000 habitantes.

### 2.1.2. Benzodiazepinas

El consumo total de benzodiazepinas de indicación hipnótica en monofármacos ha aumentado a lo largo del periodo 1985-1995 de 8'7 DHD a 10'0 DHD (figura 22). Su tendencia general creciente se vio interrumpida en 1989 (10'2 DHD) y en 1992 (9'0

DHD). En 1985 la benzodiazepina más consumida era triazolam, con 3'5 DHD, si bien todavía no se habían comercializado las benzodiazepinas más recientes (midazolam, brotizolam, quazepam y loprazolam). El consumo de triazolam siguió aumentando hasta alcanzar 5'2 DHD en 1987. En 1992, año de la retirada de las presentaciones de 0'25 mg. de triazolam, descendió bruscamente a 0'24 DDD/1.000 hab/día (lo que representa un decremento del 95 % respecto a 1991). El consumo de nitrazepam también descendió a lo largo del periodo en un 82%, aunque de forma más escalonada (1985: 0'5 DHD, 1995: 0'1 DHD), y el de flunitrazepam casi 1 DHD (partiendo de un consumo de 3'0 DHD en 1985). Temazepam, que partía de consumos muy bajos (7'8 DDD/100.000 hab/día en 1985) en comparación con las demás benzodiazepinas, ya no se consume y flurazepam, por su parte, se ha mantenido estable en torno a 0'9 DHD. El fármaco cuyo consumo más aumenta en este periodo es lormetazepam: de 0'7 DHD en 1985 a 5'0 DHD en 1995 (591%). Entre las más recientes, la única que alcanza consumos significativos es loprazolam, con 1'2 DHD en 1995.

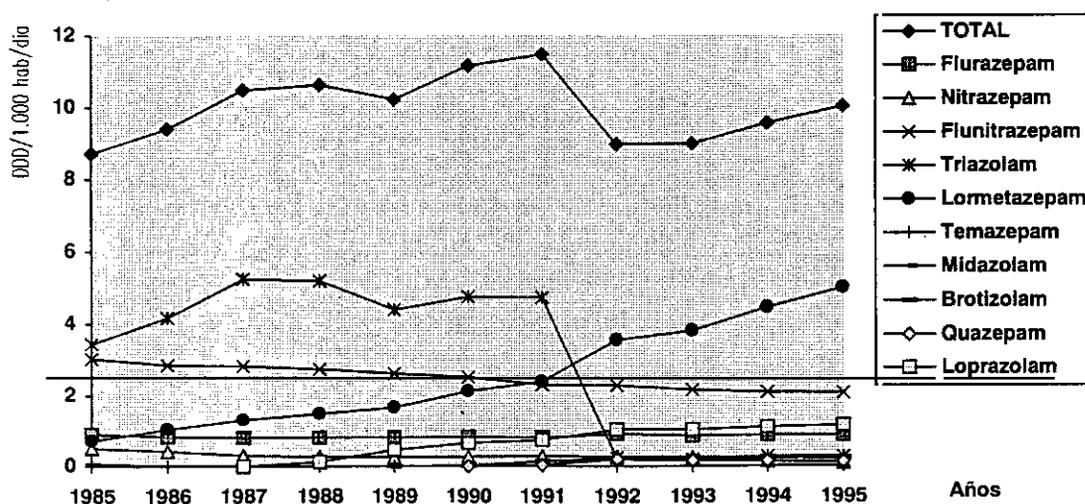


Figura 22. Evolución del consumo de hipnóticos benzodiazepínicos como monofármacos en el periodo 1985-1995.

### 2.1.3. Ciclopirrolonas e imidazopiridinas

Tanto zopiclona (comercializada en 1991) como zolpidem (comercializada en 1990) han aumentado considerablemente su consumo, hasta alcanzar, respectivamente, 72'0 y 205'9 DDD/100.000 hab/día en 1995, si bien el consumo de zopiclona muestra un estancamiento a partir de 1992 (figura 23).

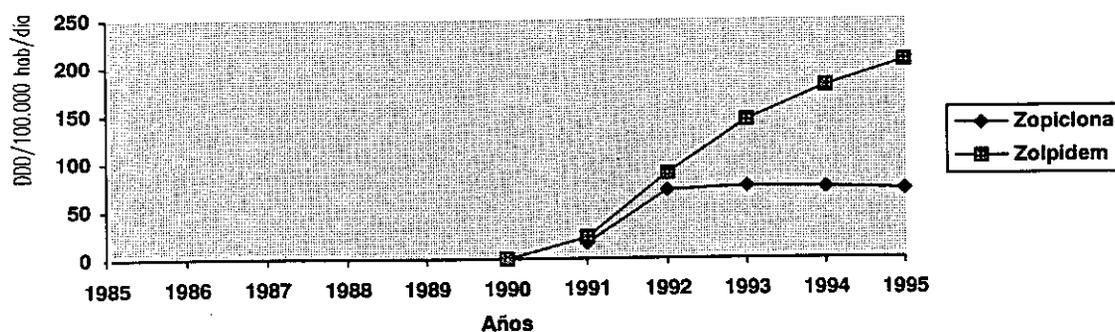


Figura 23. Evolución del consumo de ciclopirrolonas e imidazopiridinas hipnóticas como monofármacos en el periodo 1985-1995. Obsérvese que el consumo se expresa por 100.000 habitantes en tanto que en otras figuras se expresa por 1.000 habitantes.

### 2.1.4. Carbamatos

Febarbamato es el único carbamato que se ha consumido en este periodo (figura 24). Aunque hexapropimato y tibamato también estuvieron en el mercado en 1985 y 1986 sus consumos fueron despreciables. No obstante, el consumo en el año que presentó los valores más altos (1985) éstos fueron muy bajos: 2'6 DDD/100.000 hab/día. En 1995 el consumo se había reducido más de la mitad.

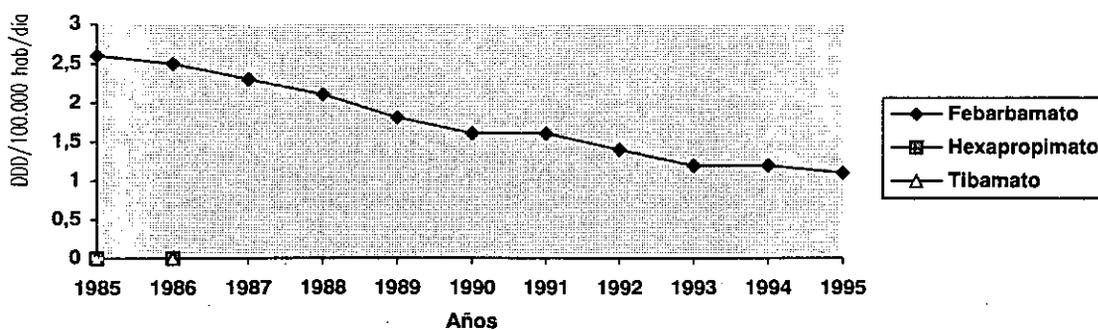


Figura 24. Evolución del consumo de carbamatos hipnóticos como monofármacos en el periodo 1985-1995. Obsérvese que el consumo se expresa por 100.000 habitantes en tanto que en otras figuras se expresa por 1.000 habitantes.

### 2.1.5. Quinazolinonas

La única quinazolinona comercializada como monofármaco algún año del periodo en estudio es metacualona. Su consumo ha disminuido considerablemente, de 12'1 DDD/100.000 hab/día en 1985 a 3'2 DDD/100.000 hab/día en 1995 (figura 25).

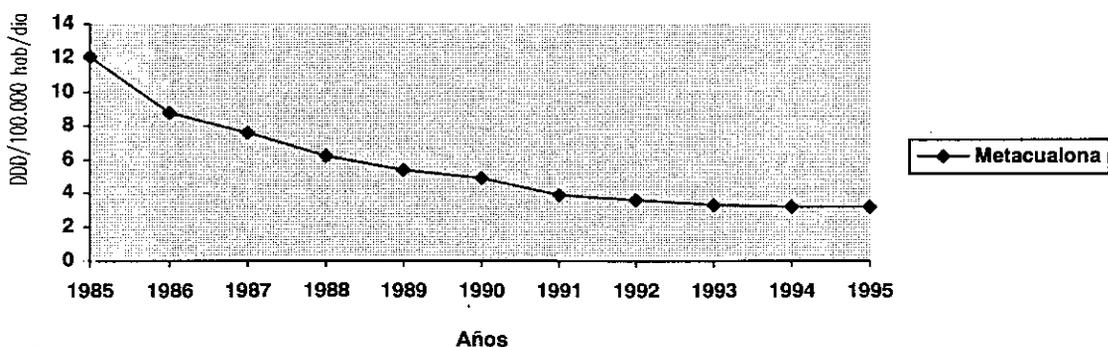


Figura 25. Evolución del consumo de quinazolinonas hipnóticas como monofármacos en el periodo 1985-1995. Obsérvese que el consumo se expresa por 100.000 habitantes en tanto que en otras figuras se expresa por 1.000 habitantes.

### 2.1.6. Hipnóticos sin clasificar

El grupo de hipnóticos sin clasificar ha sufrido un incremento de 3'9 DDD/100.000 hab/día a 13'3 DDD/100.000 hab/día, debido sobre todo al aumento de clometiazol (*figura 26*). Este es el fármaco que más ha contribuido, con un aumento individual de 2'4 DDD/100.000 hab/día a 13'2 DDD/100.000 hab/día. Los demás han disminuido considerablemente (sales de magnesio, de 0'2 DDD/100.000 hab/día a 0'1 DDD/100.000 hab/día) o han desaparecido del mercado (metilpentinol, valtrato, carbamoilaspartato y mepiprazol) en los años englobados en el periodo de estudio.

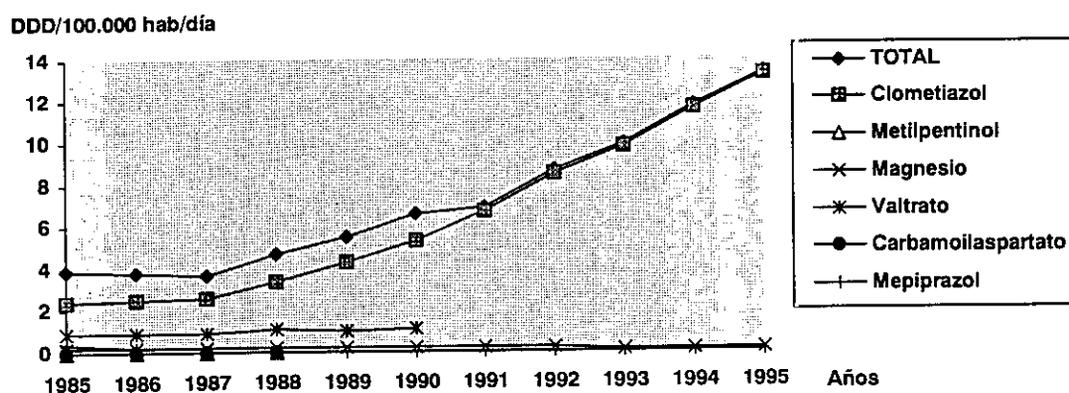


Figura 26. Evolución del consumo de hipnóticos sin clasificar como monofármacos en el periodo 1985-1995. Obsérvese que el consumo se expresa por 100.000 habitantes en tanto que en otras figuras se expresa por 1.000 habitantes.

### 2.2. Consumo de hipnóticos como asociaciones a dosis fijas

El descenso en la oferta de hipnóticos en asociaciones a dosis fijas se acompaña de un descenso en su consumo (*figura 27*). A excepción de las asociaciones con

piperidindionas todos los grupos han disminuido considerablemente, por lo que el total del consumo en este periodo ha disminuido un 70%: de 60'3 DDD/100.000 hab/día a 18'0 DDD/100.000 hab/día.

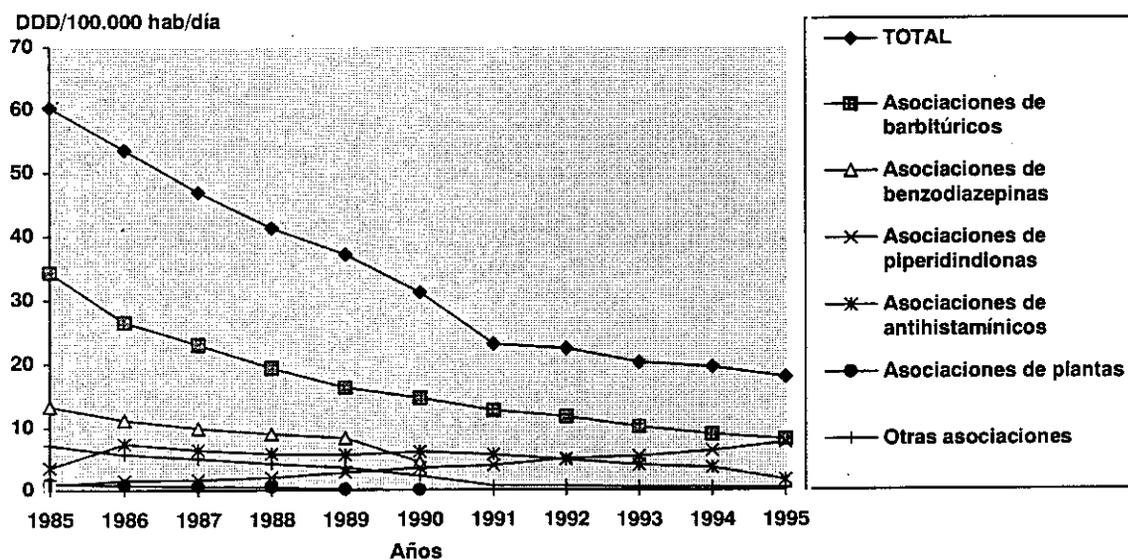


Figura 27. Evolución del consumo de hipnóticos como asociaciones a dosis fijas en el periodo 1985-1995. No se incluye el consumo de especialidades con extractos de plantas desde 1991 por tratarse de especialidades farmacéuticas publicitarias. Obsérvese que el consumo se expresa por 100.000 habitantes en tanto que en otras figuras se expresa por 1.000 habitantes.

### 2.2.1. Barbitúricos

Los hipnóticos con asociaciones de barbitúricos se han consumido más que sus correspondiente monofármacos. El consumo también ha disminuido considerablemente (de 34'4 a 8'2 DDD/100.000 hab/día en el periodo de estudio) (figura 28). Las combinaciones de fenobarbital suponen el 85% del consumo en 1995 de este subgrupo.

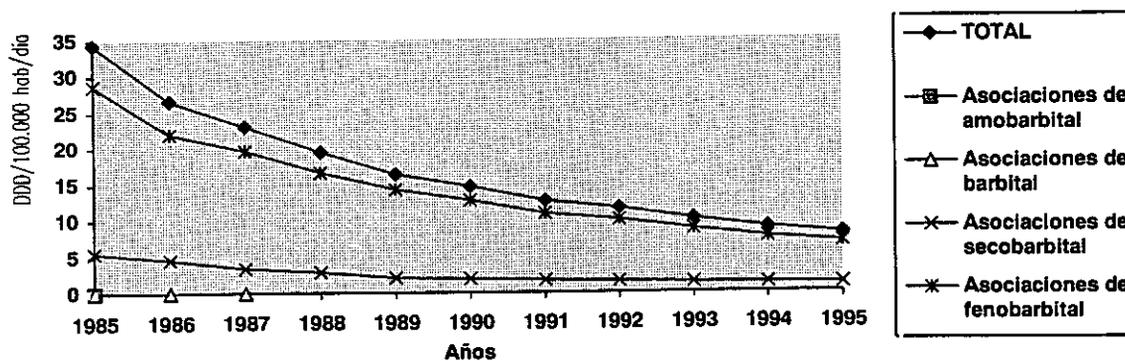


Figura 28. Evolución del consumo de hipnóticos barbitúricos como asociaciones a dosis fijas en el periodo 1985–1995. Obsérvese que el consumo se expresa por 100.000 habitantes en tanto que en otras figuras se expresa por 1.000 habitantes.

### 2.2.2. Benzodiazepinas

En este periodo 1985–1995 sólo se ha comercializado una combinación hipnótica a dosis fijas con benzodiazepinas, hasta 1990, con un descenso gradual en su consumo.

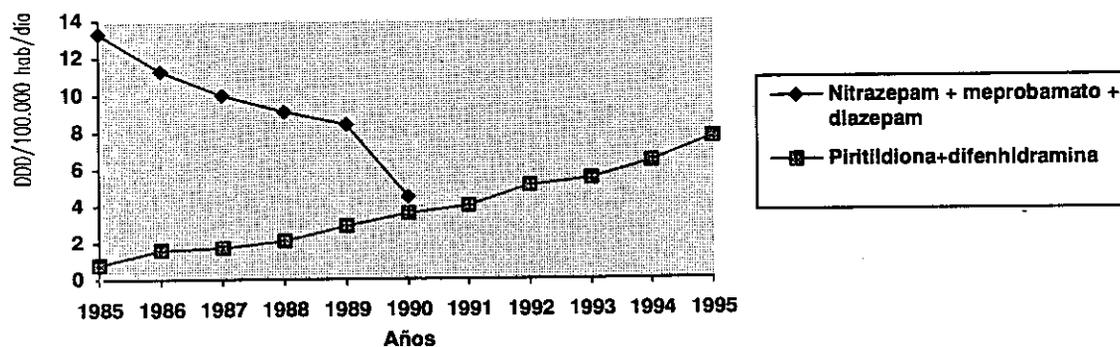


Figura 29. Evolución del consumo de benzodiazepinas y piperidindionas hipnóticas como asociaciones a dosis fijas en el periodo 1985–1995. Obsérvese que el consumo se expresa por 100.000 habitantes en tanto que en otras figuras se expresa por 1.000 habitantes.

### 2.2.3. Piperidindionas

La única especialidad con piperidindionas se ha mantenido durante todo el periodo, aumentando su uso de 0'8 DDD/100.000 hab/día en 1985 a 7'7 DDD/100.000 hab/día en 1995 (figura 29).

### 2.2.4. Antihistamínicos

El consumo de antihistamínicos en asociación también ha descendido considerablemente en estos años: un 53% desde 1985 (3'6 DDD/100.000 hab/día) y un 77% desde su valor máximo, en 1986 (7'5 DDD/100.000 hab/día) (figura 30). Todo este consumo pertenece a las combinaciones con doxilamina.

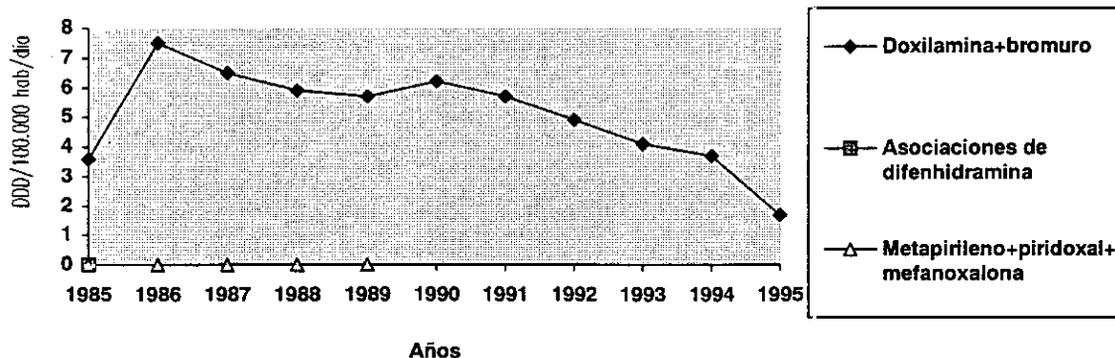


Figura 30. Evolución del consumo de hipnóticos antihistamínicos como asociaciones a dosis fijas en el periodo 1985-1995. Obsérvese que el consumo se expresa por 100.000 habitantes en tanto que en otras figuras se expresa por 1.000 habitantes.

### 2.2.5. Extractos de plantas

Las combinaciones con extractos de belladona sólo han estado en el mercado hasta 1985 y con consumo nulo, por lo que el consumo total de este grupo corresponde al de las combinaciones con valeriana (figura 31). Desde 1991 todas las especialidades comercializadas son especialidades farmacéuticas publicitarias, por lo que no se recogen en la base de datos de medicamentos. El consumo como especialidades de prescripción ha sido siempre pequeño a lo largo del periodo de estudio. El máximo, alcanzado en 1985, era de 1'0 DDD/100.000 hab/día.

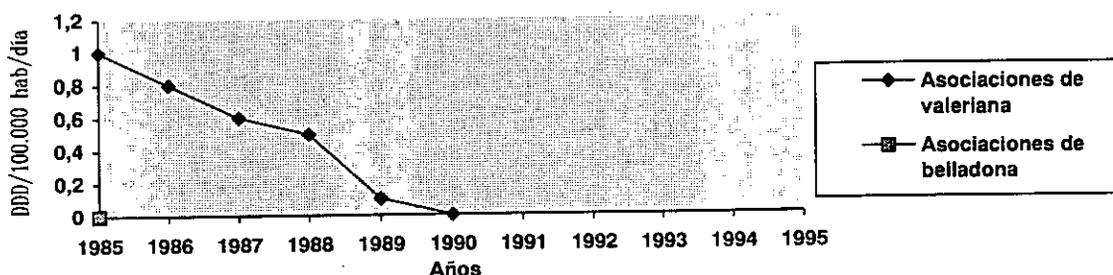


Figura 31. Evolución del consumo de extractos de plantas hipnóticos como asociaciones a dosis fijas en el periodo 1985-1995 en forma de especialidades farmacéuticas de prescripción. Obsérvese que el consumo se expresa por 100.000 habitantes en tanto que en otras figuras se expresa por 1.000 habitantes.

### 2.2.6. Hipnóticos sin clasificar

Las combinaciones con vitaminas (tiamina) se consumían a razón de 5'3 DDD/100.000 hab/día en 1985, en 1992 su consumo era nulo y en 1993 ya se habían retirado del mercado. Las combinaciones de sales de magnesio aun continúan

comercializadas, pero su consumo ha descendido un 79% en este periodo (de 1'9 DDD/100.000 hab/día a 0'4 DDD/100.000 hab/día). El total del grupo de hipnóticos sin clasificar ha descendido un 94% (figura 32).

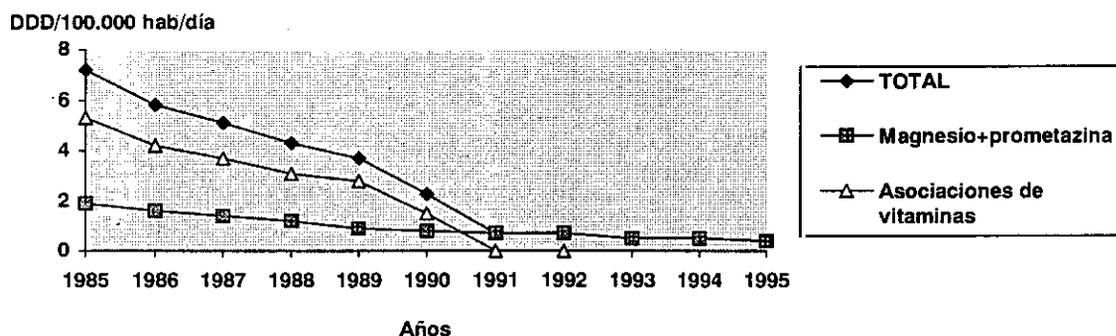


Figura 32. Evolución del consumo de hipnóticos sin clasificar como asociaciones a dosis fijas en el periodo 1985–1995. Obsérvese que el consumo se expresa por 100.000 habitantes en tanto que en otras figuras se expresa por 1.000 habitantes.

### 2.3. Evolución del coste farmacéutico de hipnóticos a cargo del Sistema Nacional de Salud

El coste farmacéutico en pesetas corrientes en el grupo de medicamentos hipnóticos se ha triplicado a lo largo del periodo en estudio. Este aumento ha sido más pronunciado que el experimentado por el consumo. El coste aumenta incluso cuando el consumo disminuye ligeramente en 1992. El incremento medio del consumo en este periodo es de 5'9 millones de DDD y el del coste alcanza 261'4 millones de pts. El coste medio de una DDD consumida de hipnóticos se ha duplicado. El aumento ha sido más acusado de 1991 a 1992 coincidiendo con la retirada de la presentación de 0'25 mg de triazolam y desde entonces permanece prácticamente invariable (alrededor de 20 pts.).

En la *figura 33* se ha representado el consumo en millones DDD y el gasto farmacéutico en millones de pts. de 1985 a 1995. Se ha incluido también el coste medio de la DDD consumida en algunos años, antes y después de la medida reguladora sobre triazolam. En la *figura 34* se representan los incrementos interanuales en el coste medio de la DDD consumida de hipnóticos a lo largo de los años.

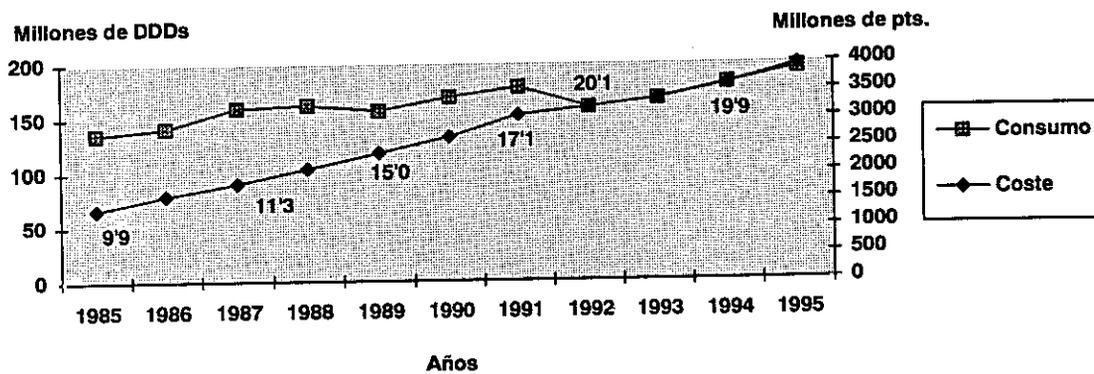


Figura 33. Evolución del consumo y del gasto farmacéutico del grupo de hipnóticos en el periodo 1985-1995. Los números indican el coste medio de la DDD consumida de hipnóticos en pts.

Pesetas

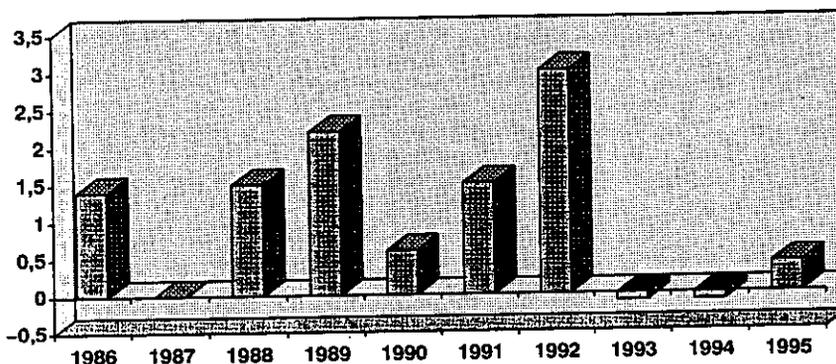


Figura 34. Incremento interanual en el coste medio de la DDD consumida de hipnóticos en el periodo 1985-1995

## 2.4. Impacto de la medida reguladora sobre triazolam

Al comienzo del periodo en estudio (octubre de 1991), triazolam era el medicamento más consumido de todo el grupo N05C (hipnóticos). Pero la medida reguladora tomada en enero de 1992 tuvo un considerable impacto. Como se observa en la *figura 35*, su consumo descendió un 94% desde el periodo octubre–diciembre de 1991 (5'0 millones de DDD) a septiembre de 1992 (0'3 millones de DDD).

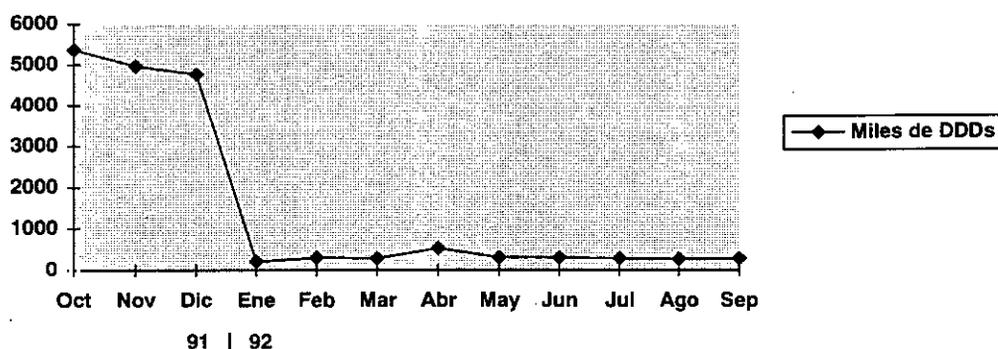


Figura 35. Evolución del consumo de triazolam de octubre de 1991 a septiembre de 1992.

El consumo total del grupo de medicamentos incluidos en esa parte del estudio (benzodiazepinas de indicación hipnótica más lorazepam, zopiclona, zolpidem y clometiazol) sufrió en el mes de enero de 1992 un descenso del 15% respecto al consumo basal (octubre–diciembre de 1991) (*figura 36*), recuperándose de forma progresiva en los meses posteriores: en el mes de julio de 1992 el descenso era de sólo un 4%. Al final del estudio (septiembre de 1992) el consumo era equivalente al consumo tomado como basal.

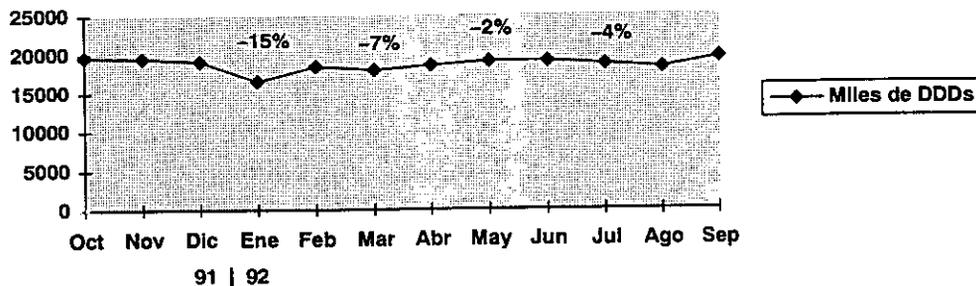


Figura 36. Evolución del consumo total de hipnóticos de octubre de 1991 a septiembre de 1992.

En las *figuras 37 y 38* se muestra la evolución del consumo de cada principio activo en este periodo. El descenso del consumo de triazolam se sucede de un incremento generalizado aunque desigual de los demás hipnóticos. Lorazepam muestra un moderado y constante ascenso a lo largo del periodo de estudio. Lorazepam es el que más aumenta su consumo en términos absolutos a partir de enero de 1992. Sólo quazepam, clometiazol y temazepam se consumían menos que triazolam en septiembre de 1992.

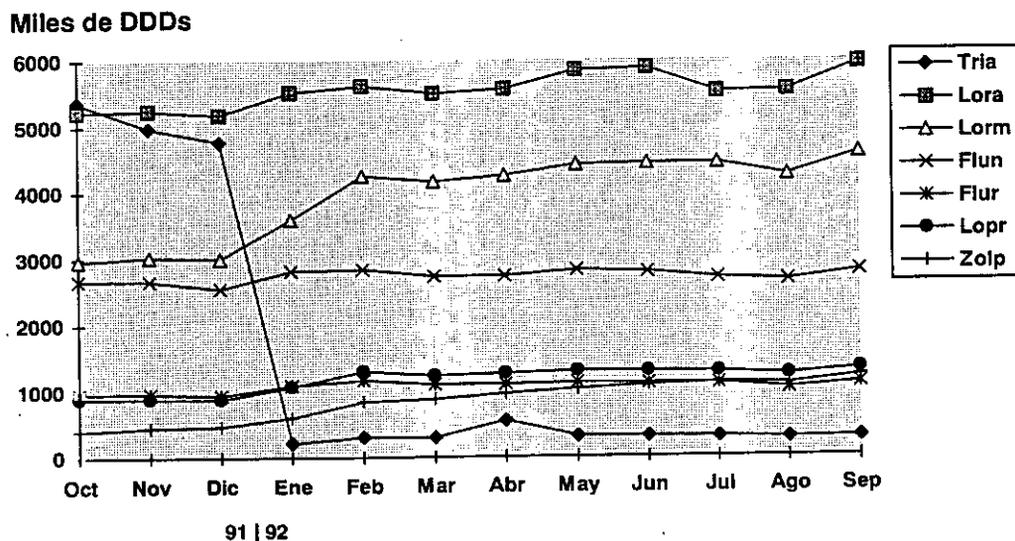


Figura 37. Evolución del consumo para los principios activos con consumo superior a 1 millón de DDD en algún momento del periodo octubre de 1991-septiembre de 1992.

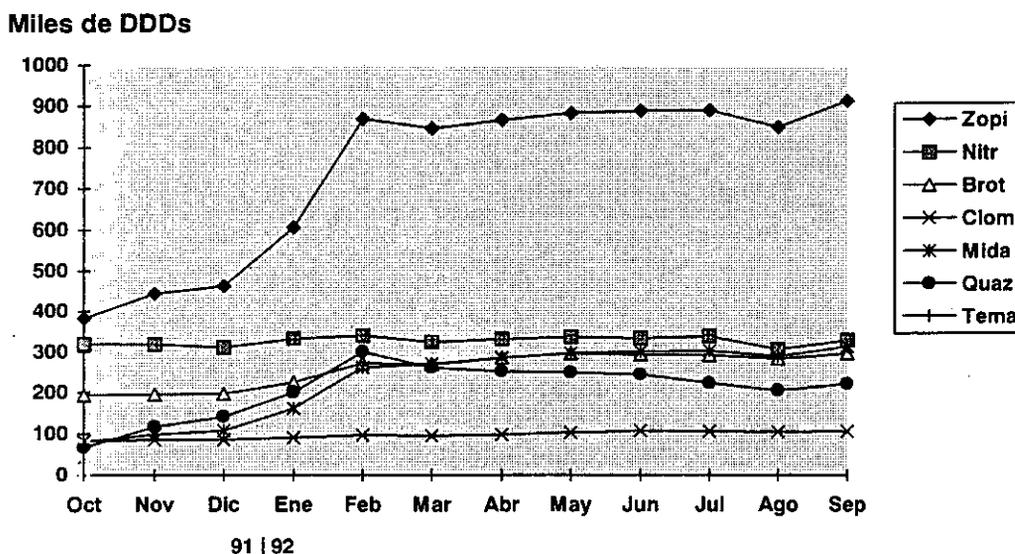


Figura 38. Evolución del consumo para los principios activos con consumo inferior a 1 millón de DDD en algún momento del periodo octubre de 1991–septiembre de 1992

Si se toma como basal la media del consumo en los tres meses previos a la retirada, se puede calcular la variación en DDD utilizadas entre el final del estudio (septiembre de 1992) y el valor basal, para determinar el incremento o decremento en el número de DDD en este periodo. En la *tabla 11* también se muestran el año de comercialización y la DDD de cada principio activo. Los principios activos están ordenados por orden decreciente de la diferencia septiembre–basal. El mayor aumento en términos absolutos corresponde a lormetazepam (53% en términos relativos), que contribuye al incremento total con un 33%, seguido de nuevos principios activos: zolpidem y zopiclona. Su aumento relativo se sitúa en torno al 176 y 113% respectivamente. Algo parecido sucede con midazolam, que triplica su consumo (227%), quazepam (104%) e incluso brotizolam (53%).

Lorazepam sigue su tendencia habitual. Loprazolam, de menor consumo basal que lormetazepam y lorazepam, aumenta sus cifras en un 49% tras la retirada de

triazolam. El resto de principios activos, aunque también contribuyen a equilibrar el consumo total, tienen aumentos menores (clometiazol 24%, flurazepam 16%, flunitrazepam 7%, nitrazepam 4%) y, excepto flunitrazepam, sobre niveles basales bajos.

Tabla 11. Tendencia en el uso de hipnóticos desde el periodo octubre-diciembre de 1991 a septiembre de 1992. Los datos se expresan en miles de DDD. Se ha excluido temazepam por su despreciable consumo. Se toma como basal la media de octubre, noviembre y diciembre de 1991.

Hipnótico	Año comercialización	DDD (mg)	Basal	Enero 1992	Mayo 1992	Septiembre 1992	Septiembre-Basal Incremento
Lormetazepam	1983	1	2994	3588	4412	4581	1587
Zolpidem	1990	10	440	603	1025	1213	773
Lorazepam	1972	2'5	5217	5519	5840	5939	722
Zopiclona	1991	7'5	430	605	882	915	485
Loprazolam	1987	1	887	1070	1291	1316	430
Midazolam	1991	15	96	162	298	314	218
Flunitrazepam	1976	1	2626	2818	2817	2798	172
Flurazepam	1972	30	959	1092	1124	1112	153
Quazepam	1990	15	109	201	250	222	113
Brotizolam	1989	0'25	195	225	298	298	103
Clometiazol	1968	1500	86	92	103	107	22
Nitrazepam	1965	5	317	332	338	329	12
Triazolam	1980	0'25	5037	218	310	290	-4747
<b>TOTAL</b>			19392	16525	18986	19434	42

Estos datos sugieren que las pérdidas en el consumo de triazolam (4'7 millones de DDD) han sido absorbidas por los otros fármacos incluidos en el estudio (sin el consumo de triazolam), que aumentan en conjunto 4'8 millones de DDD (figura 39).

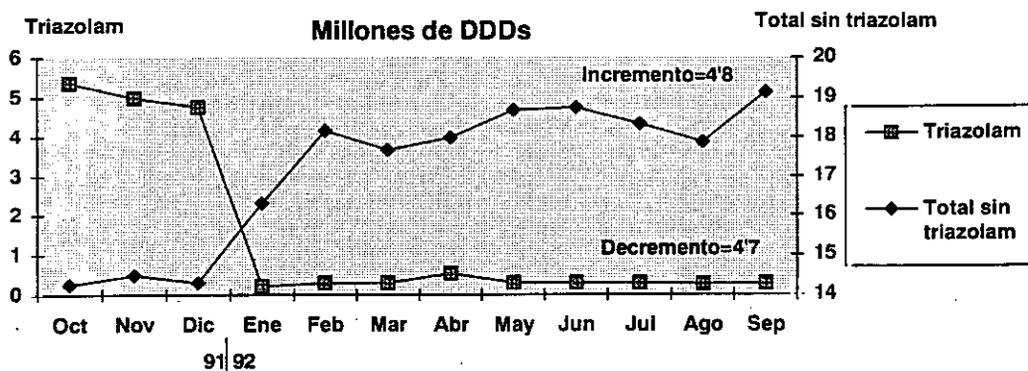


Figura 39. Absorción de las pérdidas de triazolam por el resto de hipnóticos al cabo de un año. El incremento y decremento se han calculado restando al consumo de septiembre de 1992 el valor basal y se expresan en millones de DDD

Si se agrupan los distintos principios activos por grupos farmacológicos (figura 40), el que ve incrementado su consumo de forma más notable respecto al consumo basal (octubre-diciembre 1991) es el de duración de acción intermedia (aumenta de 9'1 millones de DDD a 11'8 millones de DDD; un 30%) y el de duración de acción corta (aumenta de 1'2 a 2'5 millones de DDD; un 120%). El grupo de duración ultra-corta disminuye un 88%, incluyendo el consumo de triazolam: de 5'1 a 0'6 millones de DDD.

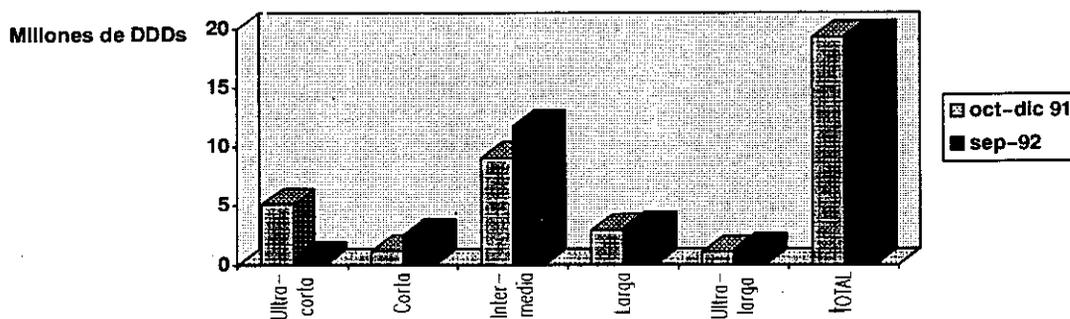


Figura 40. Cambio en el patrón de uso de hipnóticos en España por grupo farmacológico.

En la figura 41 quedan reflejados los aumentos en el consumo de cada grupo respecto del aumento total, eliminando triazolam del grupo que le corresponde (grupo de duración ultra-corta). Todos los grupos aumentan. El grupo que más aumenta en términos relativos y, por tanto, más contribuye al aumento total en el consumo de hipnóticos es el de acción intermedia.

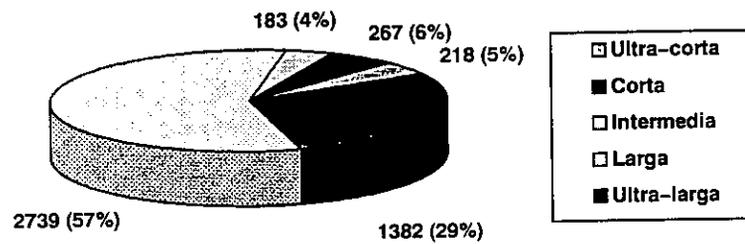
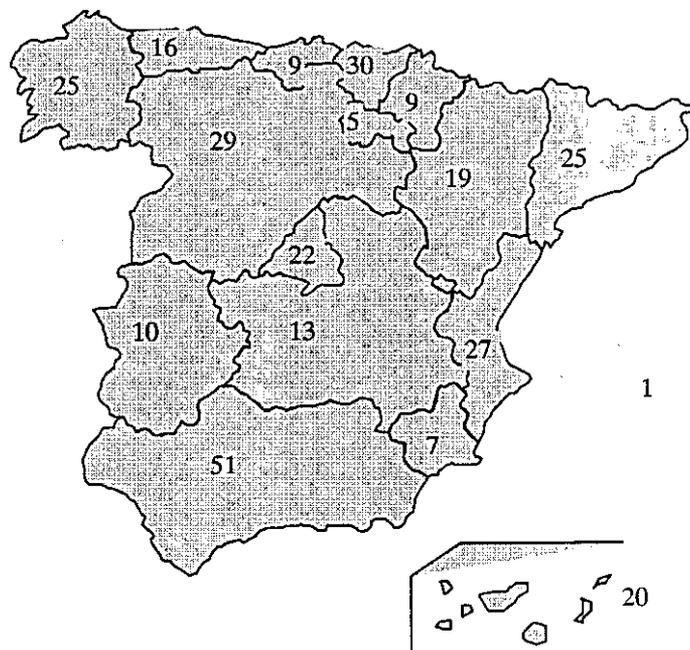


Figura 41. Aumento en el consumo de los distintos grupos de hipnóticos (n=4.789)

**3. CÓMO SE UTILIZAN LOS  
HIPNÓTICOS EN ESPAÑA.  
ESTUDIO EUHROF**

### 3.1. Farmacias participantes

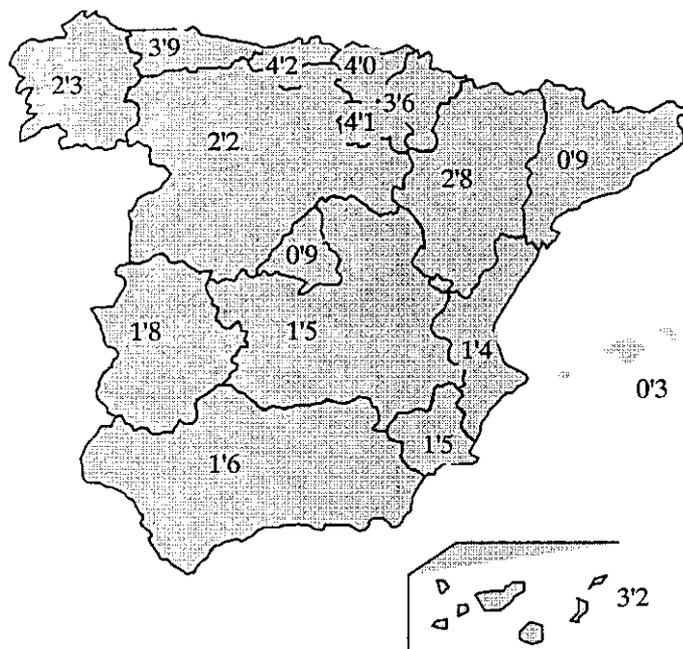
Inicialmente se interesaron en participar en el estudio 411 farmacias, de las cuales 318 incluyeron pacientes al mismo. Estaban distribuidas por todas las Comunidades Autónomas españolas, aunque en número y porcentaje variable según se observa en las *figuras 42 y 43*. La Comunidad Autónoma con mayor número de farmacias participantes es Andalucía, seguida del País Vasco y Castilla-León. Las Comunidades Autónomas con menor número de farmacias participantes fueron Murcia, La Rioja y Baleares.



**Figura 42. Número de Oficinas de Farmacia participantes en cada Comunidad Autónoma**

Las diferencias entre Comunidades Autónomas cuando se relativiza al número de farmacias de cada Comunidad Autónoma son menos llamativas (*figura 43*). La media

(±DE) de los porcentajes de farmacias participantes por Comunidad Autónoma es de 2'4 (±1'3).



**Figura 43. Porcentaje de Oficinas de Farmacia participantes en cada Comunidad Autónoma respecto al total de Oficinas de Farmacia existente. El porcentaje global fue del 1'8%**

La distribución de las 318 farmacias participantes por tipo de población en que se ubican las farmacias se muestra en la *tabla 12*. Aproximadamente la mitad de ellas (164; 52%) se encontraban situadas en localidades de menos de 25.000 habitantes (consideradas genéricamente como rurales) y la otra mitad (154; 48%) en localidades mayores (urbanas). De éstas, la mayoría (125; 81%) estaban en capitales de provincia. El resto (29; 19%) estaban localizadas en zonas urbanas que no correspondían a capitales de provincia.

**Tabla 12. Distribución por tipo de población de las farmacias participantes**

	N. (%)
<b>Urbana</b>	154 (48)
* Capital de provincia	
· Centro ciudad	36 (11)
· Barrio periférico	78 (25)
· No consta	11 (3)
* Pueblo-ciudad	29 (9)
<b>Rural</b>	164 (52)

En la *tabla 13* se muestra el tipo de ocupación predominante de la población residente en la zona atendida por las farmacias participantes. Todos los tipos de población o sectores socioeconómicos se encuentran representados y no se observa ninguno con especial predominancia, si bien el sector secundario muestra un porcentaje algo menor.

**Tabla 13. Distribución de las farmacias participantes por tipo de ocupación de la población atendida según clasificación realizada por los propios titulares de las farmacias**

	N. (%)
<b>Sector primario</b> (agricultura, ganadería y pesca)	70 (24)
<b>Sector secundario</b> (industria)	49 (17)
<b>Sector terciario</b> (servicios)	80 (28)
<b>Varios</b>	89 (31)
<b>No consta</b>	30

Respecto al nivel socioeconómico de la población residente en esa zona, como se observa en la *tabla 14*, más de la mitad se sitúa en un nivel medio. El sector socioeconómico bajo se sitúa inmediatamente después con un 30% de las farmacias participantes.

**Tabla 14. Distribución de las farmacias participantes por nivel socioeconómico de la población atendida según clasificación realizada por los propios titulares de las farmacias**

	N (%)
Nivel alto	7 (2)
Nivel medio	163 (56)
Nivel bajo	88 (30)
Varios	35 (12)
No consta	25

### 3.2. Validación y selección de pacientes

Durante el estudio se recibieron 8.360 HRD. En 7.953 de ellas la información estaba completa y clara, mientras que en las 407 restantes hubo que solicitar información adicional al farmacéutico participante. De estas HRD, se recibió respuesta para 327 (80%), lo que hizo que se pudieran completar finalmente 8.280 HRD. De éstas, se excluyeron 396 HRD porque se referían a especialidades no incluidas en el estudio. La base de datos incluye 7.884 observaciones, el 94% de las HRD recibidas inicialmente (*tabla 15*). Aunque a lo largo de los meses del estudio el porcentaje de HRD válidas aumentaba (y el de dudas disminuía) el número total de HRD enviadas y válidas

descendió. Las 7.884 HRD válidas en la base de datos corresponden a 6.683 pacientes distintos.

**Tabla 15. Datos sobre la participación de las Oficinas de Farmacia**

Mes	HRD enviadas	Dudas	Respuesta (%)	HRD válidas (%)
Abril	2962	154	124 (81)	2746 (93)
Mayo	2927	132	105 (80)	2742 (94)
Junio	2471	121	98 (81)	2396 (97)
<b>TOTAL</b>	<b>8360</b>	<b>407</b>	<b>327 (80)</b>	<b>7884 (94)</b>

En la muestra total de 6.683 pacientes incluidos en el estudio, la media de edad ( $\pm$ DE) fue de 64 ( $\pm$ 16) años. En el 86% de los casos la información se ha recogido directamente del paciente o de personas cercanas a él (tabla 16).

**Tabla 16. Fuentes de información según la indicación**

Indicación	N (%*)	Según paciente (% <sup>†</sup> )	Según allegados (% <sup>†</sup> )	Según receta (% <sup>†</sup> )	No se sabe (% <sup>†</sup> )
Insomnio	5508 (82)	5103 (93)	247 (5)	93 (2)	65 (1)
Otras	412 (6)	149 (36)	10 (2)	21 (5)	232 (56)
No sabe/No consta	763 (11)	159 (21)	63 (8)	518 (68)	23 (3)
<b>TOTAL</b>	<b>6683</b>	<b>5411 (81)</b>	<b>320 (5)</b>	<b>632 (9)</b>	<b>320 (5)</b>

\*: Porcentajes calculados sobre el total de la columna

†: Porcentajes calculados sobre el total de la fila

En este estudio interesa principalmente la información acerca de los pacientes que tomaban el medicamento para dormir (n=5.508), por lo que el resto de los pacientes (n=1.175) se han excluido del análisis. Se excluyeron también 184 pacientes identificados por los farmacéuticos como toxicómanos, debido a que constituyen una subpoblación con características diferenciales muy marcadas respecto el resto. En el apartado 6. se ofrecen datos descriptivos de los pacientes excluidos.

El análisis que se describe a continuación se realizó por tanto con 5.324 pacientes que tomaban el medicamento de interés para dormir.

### 3.3. Procedencia de la información

Se desglosa la fuente de la información en estos pacientes (*tabla 17*). Pocas veces, la mayoría debido a que no era el mismo paciente quien acudía a la farmacia, se tuvo que hacer la entrevista a otra persona cercana al paciente o se tomaron los datos de la receta.

**Tabla 17. Distribución de los pacientes según fuente de recogida de datos**

	N (%)
<b>Según paciente</b>	4933 (93)
<b>Según allegados</b>	250 (5)
<b>Según receta</b>	86 (2)
<b>No consta</b>	55 (1)
<b>TOTAL</b>	5324

### 3.4. Características sociodemográficas de los pacientes

La media de edad ( $\pm$ DE) de los pacientes es de 66 ( $\pm$ 15) años. En la *figura 44* se muestra la distribución por grupos de edad. El 58% son ancianos.

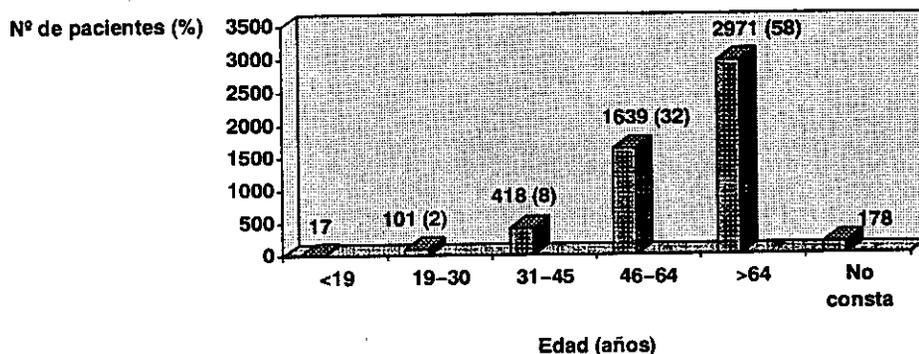


Figura 44. Distribución de los pacientes por grupos de edad

Dos tercios de los participantes son mujeres (*figura 45*). La media de edad ( $\pm$ DE) fue de 66 ( $\pm$ 15) en las mujeres y de 64 ( $\pm$ 15) años en los hombres ( $p < 0'001$ ). El 59% de las mujeres y el 55% de los hombres ( $p = 0'008$ ) eran ancianos.

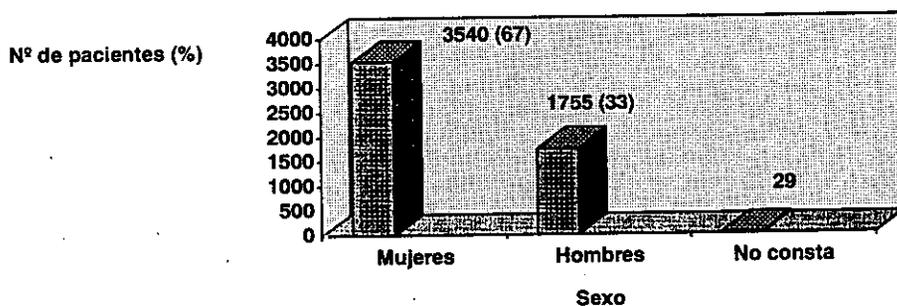


Figura 45. Distribución de los pacientes por sexo

En la *tabla 18* se muestra la distribución en número y porcentaje de mujeres por cada grupo de edad. El porcentaje de mujeres aumenta a medida que se incrementa la edad.

**Tabla 18. Distribución del sexo en cada grupo de edad**

Edad (años)	Mujeres (%)
<35	109 (57)
35-49	367 (65)
50-64	926 (66)
65-74	929 (65)
>74	1094 (72)
No consta	115 (67)

La distribución por áreas de población de los pacientes es semejante a la de las farmacias. Por otra parte, las poblaciones urbanas tienen porcentajes ligeramente inferiores de mujeres (66% vs 68%;  $p=0'153$ ) y de ancianos (55% vs 60%;  $p<0'0005$ ).

**Tabla 19. Distribución de los pacientes por áreas**

	N (%)
<b>Urbana</b>	2567 (48)
* Capital de provincia	
· Centro ciudad	637 (12)
· Barrio periférico	1219 (23)
· No consta	116 (2)
* Pueblo-ciudad	595 (11)
<b>Rural</b>	2757 (52)

### 3.5. Características clínicas de los pacientes

En la *figura 46* se observa que más de la tercera parte de los pacientes refería que su insomnio consistía en dificultad para conciliar el sueño. Otra tercera parte indicaba que su problema residía en el mantenimiento del sueño. El resto corresponde a las combinaciones de ambas.



Figura 46. Distribución de los pacientes por tipo de trastorno del sueño

En la *figura 47* se muestran los tipos de trastorno del sueño desglosados por edad. No se encuentra una asociación consistente o estadísticamente significativa entre el tipo de insomnio y el grupo de edad al que pertenece el paciente ( $p=0'195$ ).

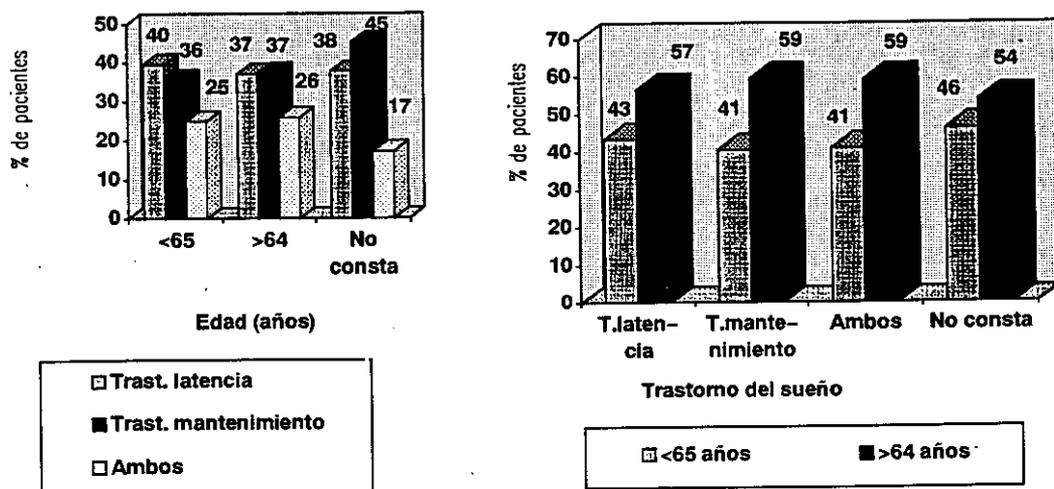


Figura 47. Distribución de los pacientes por tipo de trastorno del sueño y grupos de edad

Sí existe en cambio asociación estadísticamente significativa entre el sexo del paciente y el trastorno que presenta ( $p=0'003$ ), aunque las diferencias son pequeñas (figura 48). En los hombres es más frecuente el insomnio debido a problemas en el mantenimiento del sueño, mientras que entre las mujeres es más frecuente el insomnio de comienzo pero la asociación es poco relevante.

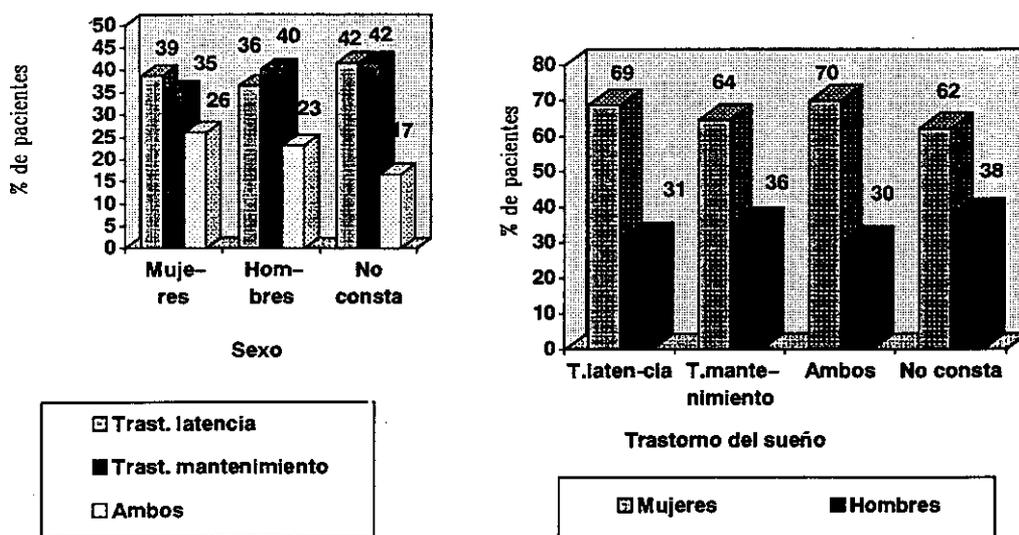


Figura 48. Distribución de los pacientes por tipo de trastorno del sueño y grupos de sexo

Algo parecido sucede entre el tipo de insomnio y la zona o área de residencia del paciente. Las diferencias (aunque no relevantes) se inclinan a favor de un mayor número de trastornos en la latencia del sueño en áreas urbanas, siendo principalmente los trastornos combinados o mixtos (que comparten las dos características: tiempo excesivo de latencia del sueño y dificultad en mantenerlo) más frecuentes en áreas rurales ( $p=0'002$ ).

### 3.5.1. Tipo de médico que inicia el tratamiento

En la *tabla 20* se observa el nivel de atención médica en el que se prescriben hipnóticos por primera vez en pacientes con trastornos del sueño. En la mayoría de los casos se han prescrito por médicos de atención primaria. Los especialistas sólo han contribuido con el 20% de las prescripciones. La proporción de ancianos entre los pacientes tratados por especialistas (44%) es menor que entre los pacientes tratados por médicos generales (62%;  $p < 0.0005$ ). Por sexo no existen diferencias significativas (68% de prescripciones en mujeres por médicos de atención primaria vs 65% por especialistas;  $p = 0.175$ ).

**Tabla 20. Distribución de los pacientes por tipo de médico que inició el tratamiento**

Tipo de médico	N (%) <sup>*</sup>	>64 años (%) <sup>*</sup>	Mujeres (%) <sup>†</sup>
Atención primaria	3898 (80)	2351 (62)	2624 (68)
Especialista	976 (20)	415 (44)	635 (65)
No consta	450	205 (48)	281 (64)

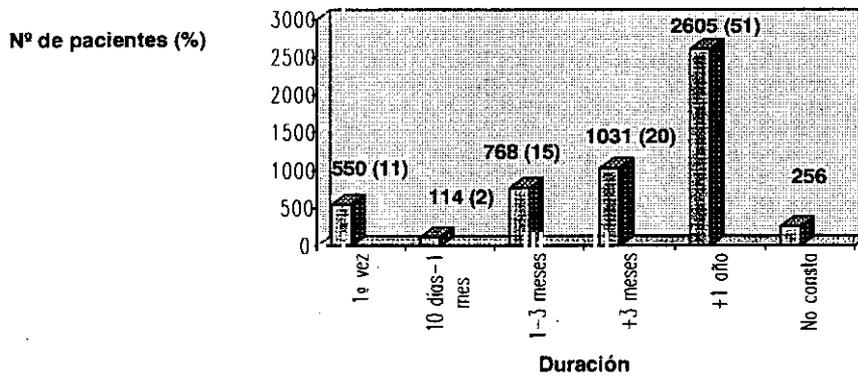
\*. Porcentajes calculados sobre el total de la columna

†: Porcentajes calculados sobre el total de la fila

La dificultad en conciliar el sueño fue ligeramente más frecuente en los pacientes de médicos de atención primaria que en pacientes atendidos por especialistas (39% vs 35%;  $p = 0.058$ ).

### 3.5.2. Duración del tratamiento

El 72% de los pacientes llevaba en tratamiento más de tres meses, que es el límite de tiempo aconsejable para el tratamiento del insomnio con benzodiazepinas y fármacos relacionados y que para efectos analíticos se ha considerado en este estudio como tratamiento crónico o prolongado. No existen diferencias significativas en la duración del tratamiento dependiendo del tipo de médico prescriptor ( $p=0'817$ ) o área de población ( $p=0'246$ ).



**Figura 49. Distribución de los pacientes por duración del tratamiento**

En la *figura 50* se observa el porcentaje de pacientes con tratamientos prolongados según el grupo de edad y el sexo. En mujeres y en hombres a medida que aumenta la edad son más frecuentes los tratamientos prolongados. Es dudosa la significación del alto porcentaje de pacientes jóvenes con tratamientos prolongados debido al escaso número de pacientes. El 76% de los ancianos presentan tratamientos de larga duración con hipnóticos, respecto al 66% de los adultos. La duración del tratamiento y la edad muestran una asociación estadísticamente significativa que se mantiene en ambos sexos ( $p<0'001$ ). Por el contrario, no existe asociación entre el sexo y la duración del

tratamiento (67% de mujeres entre los que llevan en tratamiento tres o más meses vs 66% de mujeres entre los restantes;  $p=0'568$ ).

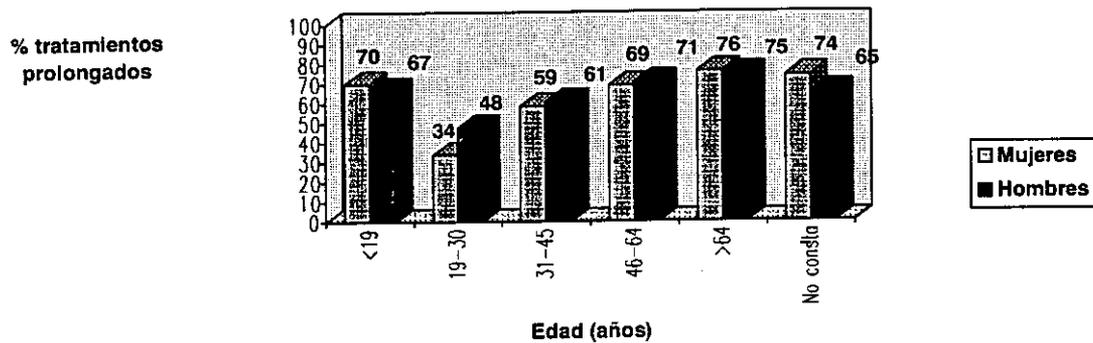


Figura 50. Porcentaje de pacientes en tratamiento prolongado (> 3 meses) para cada grupo de edad y sexo

El tipo de insomnio y la duración del tratamiento muestran una asociación estadísticamente significativa ( $p<0'001$ ). El 77% de los pacientes con dificultad en conciliar el sueño llevaban en tratamiento más de 3 meses, frente al 68% de los que tenían problemas en mantener el sueño. La asociación estadística se mantiene tanto en los adultos ( $p=0'002$ ) como en los ancianos ( $p<0'001$ ) y en los pacientes en los que no constaba la edad.

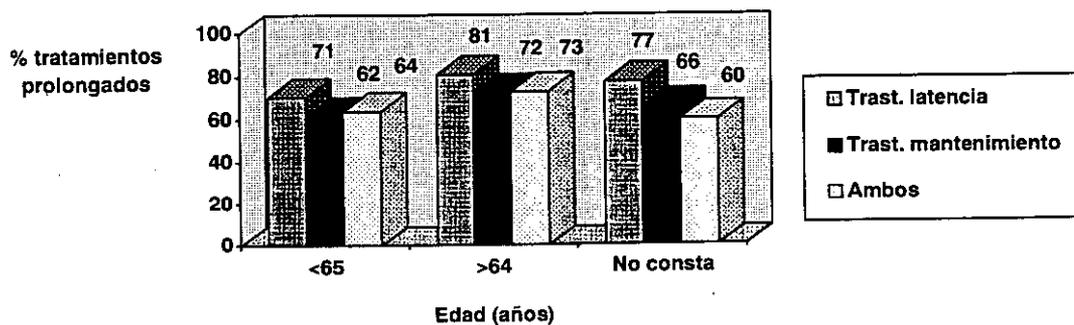


Figura 51. Porcentaje de pacientes en tratamiento prolongado para cada grupo de edad y tipo de trastorno del sueño

### 3.5.3. Pauta posológica

En la *tabla 21* se observa que lo más frecuente es utilizar el medicamento a diario. La pauta posológica no está relacionada con el tipo de médico (88% de pautas diarias entre generalistas vs 87% entre especialistas;  $p=0'072$ ), el sexo del paciente (67% de mujeres entre los de pauta diaria vs 69% entre los de pauta intermitente;  $p=0'345$ ) o el tipo de insomnio (86% de pacientes con pauta diaria entre los que tienen trastorno en la latencia vs 87% entre los de trastorno en el mantenimiento;  $p=0'020$ ). La pauta diaria es ligeramente más frecuente entre los pacientes ancianos que entre los adultos (90% vs 86%;  $p<0'001$ ).

**Tabla 21. Distribución de los pacientes por pauta posológica**

<b>Pauta</b>	<b>N: (%)*</b>	<b>&gt;64 años: (%)†</b>	<b>Mujeres: (%)*</b>
<b>Diaria</b>	4608 (88)	2626 (59)	3052 (67)
<b>Cuando se necesita</b>	516 (10)	231 (47)	356 (69)
<b>Intermitente pautada</b>	113 (2)	65 (61)	72 (64)
<b>No consta</b>	87	49 (61)	60 (70)

\*: Porcentajes calculados sobre el total de la columna

†: Porcentajes calculados sobre el total de la fila

### 3.5.4. Tipo de hipnótico utilizado

Los hipnóticos de acción intermedia representan un 59%. Los de acción corta y ultra-corta son un 24% y los de acción larga y ultra-larga un 17%. Esta distribución no se modifica por sexo, edad y tipo de insomnio. Los grupos IV y V se prescriben con más frecuencia por especialistas que por médicos de Atención Primaria (22% vs 16%;  $p < 0.001$ ).

Tabla 22. Perfiles de uso de cada hipnótico

Grupo	Hipnótico	N. (%)	% Mujeres	% >64 años	% Atención		% Nuevos tratamientos	% Pauta diaria
					Primaria	prolongado*		
I	Midazolam	169 (3)	71	61	91	(39)	23 <sup>+</sup>	89
	Triazolam	454 (9)	67	65 <sup>+</sup>	83	86 <sup>+</sup>	5 <sup>+</sup>	88
II	Clometiazol	104 (2)	57 <sup>+</sup>	72 <sup>+</sup>	63	58 <sup>+</sup>	16	90
	Zolpidem	192 (4)	72	53	79	(41)	26 <sup>+</sup>	89
	Brotizolam	110 (2)	72	54	85	(37)	20 <sup>+</sup>	85
	Zopiclona	263 (5)	71	55	84	(39)	22 <sup>+</sup>	90
III	Loprazolam	394 (7)	69	62	84	72 <sup>+</sup>	11	88
	Lormetazepam	1124 (21)	66	62 <sup>+</sup>	83	75 <sup>+</sup>	10	88
	Lorazepam	1625 (31)	68	53 <sup>+</sup>	78	80	8 <sup>+</sup>	88
IV	Flunitrazepam	399 (8)	56	57	72	87 <sup>+</sup>	6 <sup>+</sup>	91
	Nitrazepam	76 (1)	56	68	76	94 <sup>+</sup>	3 <sup>+</sup>	85
V	Quazepam	87 (2)	73	59	74	(26)	35 <sup>+</sup>	87
	Flurazepam	327 (6)	67	51 <sup>+</sup>	77	82	8	84 <sup>+</sup>
<b>TOTAL (IC 95%)</b>			67 (66-68)	58 (57-59)	80 (79-81)	80 (79-81)	11 (10-12)	88 (87-89)
<b>N</b>		5324 (100)	5295	5146	4874	3599	5068	5237

IC: Intervalo de confianza

\*: Para el cálculo de los porcentajes no se han tenido en cuenta los pacientes que han tomado triazolam recientemente y para los cálculos totales se han excluido los principios activos de reciente comercialización, indicados entre paréntesis.

<sup>+</sup>:  $p < 0.05$

### 3.5.5. Perfiles de uso de los diferentes hipnóticos

El número de pacientes por cada principio activo se muestra en la *tabla 22*. Esta tabla está ordenada por grupos farmacológicos. El hipnótico más prescrito en este conjunto de pacientes es el lorazepam, con un tercio de los pacientes, seguido de lormetazepam (ambos de duración de acción intermedia). A mayor distancia figuran triazolam, flunitrazepam y loprazolam. Los principios activos con menor número de prescripciones son brotizolam, clometiazol, quazepam y nitrazepam. No hubo ninguna dispensación de temazepam. Se puede observar que la distribución en esta parte del trabajo coincide a grandes rasgos con las del consumo para cada uno de estos hipnóticos en la parte del estudio referente a datos de consumo. Quizá una de las mayores diferencias se encuentra precisamente en el caso de triazolam. Mientras en este estudio su nivel de prescripción le sitúa en una proporción del 9% de dispensaciones, las cifras reales de consumo de mayo de 1992 situaban al fármaco con un 2% de dispensaciones respecto al total del subgrupo de benzodiazepinas hipnóticas más lorazepam, zopiclona y zolpidem.

El perfil de uso individual de cada hipnótico es bastante similar al global. No obstante, se puede observar cierta asociación entre los distintos principios activos y el tipo de médico que los prescribe, el grupo de edad y el sexo de los pacientes o la pauta posológica que estos siguen (*tabla 22*). Clometiazol es el principio activo más particular. Este presenta una mayor proporción de prescripciones por médicos especialistas y de pacientes ancianos, y menor proporción de mujeres. Además de clometiazol otros como triazolam, loprazolam, lormetazepam y nitrazepam también presentan mayor proporción de ancianos que el total. Por el contrario, flurazepam tenía la menor proporción de ancianos y la mayor de pautas posológicas intermitentes. Otro principio activo con menor proporción de ancianos es lorazepam, que además presenta una mayor

prescripción por médicos especialistas (lo mismo que nitrazepam, quazepam y flurazepam) y menos tratamientos nuevos que la mayoría de fármacos hipnóticos incluidos. Triazolam, flunitrazepam, nitrazepam y flurazepam también presentan menor proporción de tratamientos instaurados recientemente, y midazolam, zolpidem, brotizolam, zopiclona y quazepam más tratamientos por vez primera que el total del grupo. Flunitrazepam y nitrazepam tienen los menores porcentajes de mujeres en la muestra. Flunitrazepam, además, es más prescrito por facultativos especialistas. Los hipnóticos que presentan una mayor proporción de prescripciones por médicos generales son en este orden midazolam, brotizolam, zopiclona, loprozolam, lormetazepam y triazolam.

El estudio de la duración del tratamiento es más apropiado si se eliminan todos aquellos pacientes en tratamiento con alguno de los hipnóticos de reciente introducción en el mercado (a partir de 1989), pues éstos presentarán menores porcentajes de duración del tratamiento prolongada debido a este motivo. Estos fármacos son: brotizolam, midazolam, quazepam, zolpidem y zopiclona. También conviene eliminar a todos aquellos pacientes que se sabe han tomado triazolam en los seis meses previos al estudio y han cambiado posteriormente de tratamiento, ya que estos pacientes tendrán también duraciones de tratamiento menores. El porcentaje de tratamientos prolongados, una vez eliminados los pacientes anteriormente citados, es del 80%. En la *figura 52* se muestran los porcentajes de pacientes en tratamiento de larga duración para cada principio activo, dividido en dos grupos de edad y en total, ordenados según la vida media de cada fármaco. Clometiazol tiene la menor proporción de tratamientos de larga duración en todos los casos, seguido por loprozolam y lormetazepam, y las mayores corresponden a triazolam, flunitrazepam y nitrazepam. En general, se observa una tendencia a una mayor proporción de tratamientos prolongados a medida que aumenta la vida media del

fármaco. Este porcentaje es siempre mayor para los ancianos que para el resto de pacientes.

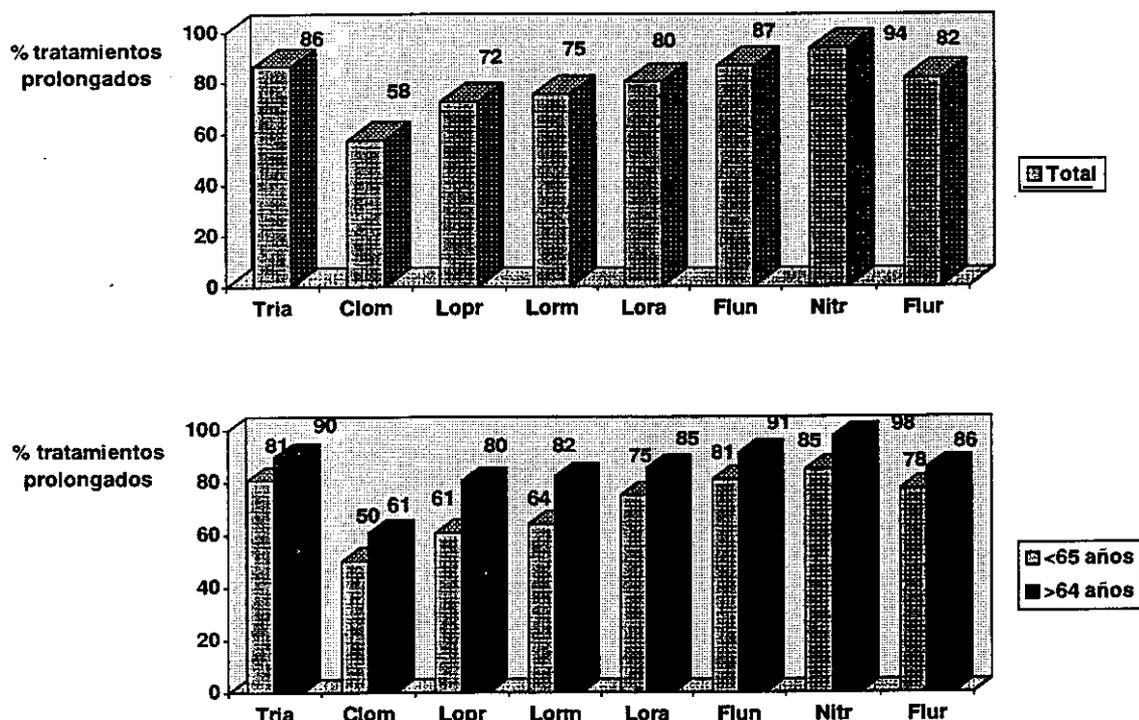


Figura 52. Porcentaje de pacientes en tratamiento prolongado (> 3 meses) para cada principio activo ordenados según vida media, por grupo de edad y en total. Se han excluido los pacientes en tratamiento con principios activos de reciente introducción en el mercado y los pacientes que han tomado triazolam en los 6 meses anteriores al estudio y han cambiado posteriormente de tratamiento (1.521) (n=3.599)

### 3.5.6. Dosis utilizadas

En la *tabla 23* se muestra la dosis media que tomaban los pacientes por principio activo, incluyendo la DDD y la dosis disponible en el mercado a efectos comparativos. Se han establecido dos grupos de pacientes (adultos y ancianos) debido a la conveniencia

Tabla 23. Dosis medias por grupo de edad. Se han eliminado todos los pacientes sin información acerca de su edad o de la dosis (n= 531), por tanto los cálculos se hacen sobre un total de 4.793 pacientes.

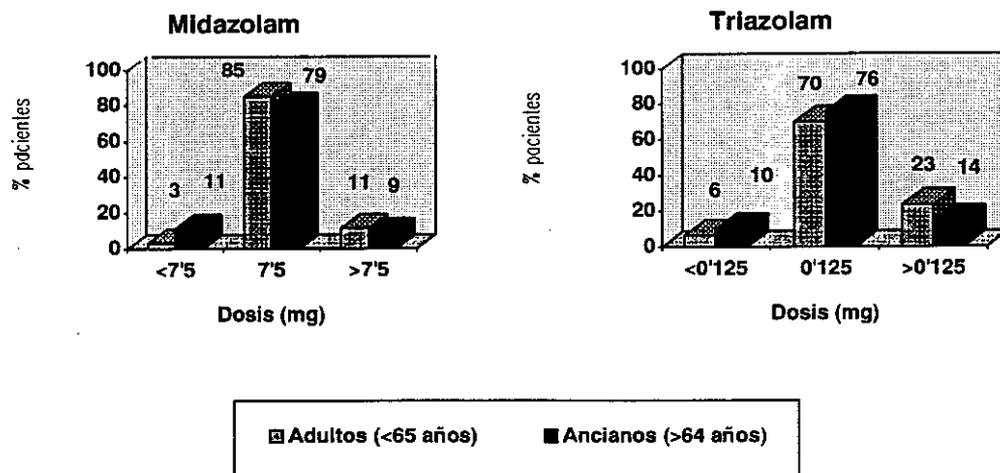
Grupo	Hipnótico	DDD (mg)	Dosis disponible (mg)	Grupo de edad*	Dosis media diaria (DE)	Rango	N
I	Midazolam	15	75	Adultos	8'2 (2'4)	3'75-15'00	61
				Ancianos	7'6 (2'1)	3'75-15'00	97
	Triazolam	0'250	0'125	Adultos	0'151 (0'068)	0'031-0'500	141
				Ancianos	0'138 (0'058)	0'031-0'625	265
II	Clometiazol	1500	192	Adultos	354'8 (167'4)	192-768	23
				Ancianos	349'2 (162'7)	192-960	69
	Zolpidem	10	10	Adultos	9'9 (2'7)	5-20	78
				Ancianos	9'5 (3'1)	5-30	91
	Brotizolam	0'250	0'250	Adultos	0'260 (0'075)	0'125-0'500	45
				Ancianos	0'245 (0'069)	0'125-0'500	54
	Zopiclona	7'5	7'5	Adultos	7'9 (2'4)	3'75-22'50	106
				Ancianos	7'5 (1'9)	3'75-15'00	128
III	Loprazolam	1	1	Adultos	1'0 (0'4)	0'375-2'500	131
				Ancianos	1'0 (0'2)	0'375-2'000	222
	Lormetazepam	1	1, 2	Adultos	1'3 (0'6) <sup>†</sup>	0'375-4'000	378
				Ancianos	1'2 (0'5) <sup>†</sup>	0'250-4'500	630
	Lorazepam	2'5	1, 5, solución al 0'1%	Adultos	1'7 (1'8) <sup>†</sup>	0'25-15'00	686
				Ancianos	1'4 (1'1) <sup>†</sup>	0'50-15'00	794
IV	Flunitrazepam	1	2	Adultos	2'1 (0'9) <sup>†</sup>	0'5-7'0	157
				Ancianos	1'9 (0'6) <sup>†</sup>	0'5-4'0	204
	Nitrazepam	5	5	Adultos	5'6 (1'6)	5'0-10'0	21
				Ancianos	5'2 (1'3)	2'5-10'0	43
V	Quazepam	15	15	Adultos	14'9 (5'2)	3'0-30'0	34
				Ancianos	15'3 (4'3)	7'5-30'0	44
	Flurazepam	30	30	Adultos	32'0 (8'5)	15-90	145
				Ancianos	32'0 (10'6)	15-120	146

\*: Adultos: <65 años; Ancianos: ≥65 años

†: p<0'05

de utilizar dosis diferentes en cada uno de ellos. No existen diferencias significativas entre la dosis media utilizada por los adultos y la utilizada por los ancianos. En ambos casos la dosis media se aproxima a la dosis por forma farmacéutica.

En la *figura 53* se ha construido un diagrama de barras para cada fármaco en el que se expresa la distribución de los pacientes en función de la dosis y según su grupo de edad. Excepto en el caso de clometiazol, se observa como la mayoría de los pacientes, adultos o ancianos, toman la dosis disponible en el mercado por forma farmacéutica. No es frecuente que los ancianos tomen dosis menores que los adultos o, en mayor medida que éstos, dosis pequeñas o la mitad de la disponible por forma farmacéutica.



**Figura 53 a.** Distribución de los pacientes en función de la dosis y según su grupo de edad en los principios activos de duración de acción ultra-corta. Los puntos de corte representados en abscisas coinciden con la(s) dosis disponible(s) en el mercado

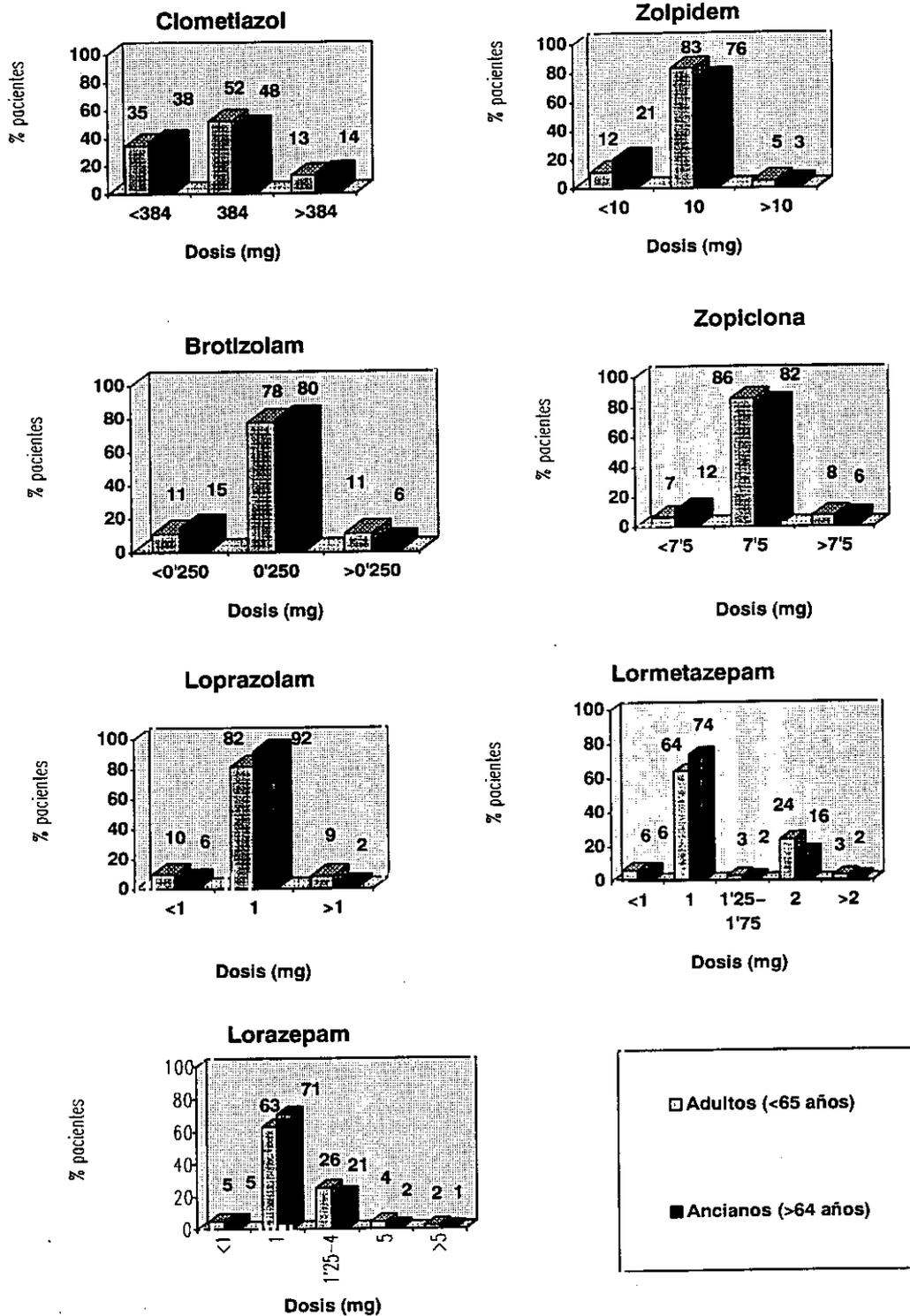


Figura 53 b. Distribución de los pacientes en función de la dosis y según su grupo de edad en los principios activos de duración de acción corta e intermedia. Los puntos de corte representados en abscisas coinciden con la(s) dosis disponible(s) en el mercado, excepto en el caso de clometiazol, para el que se ha tomado la dosis indicada para problemas de insomnio (384 mg.)

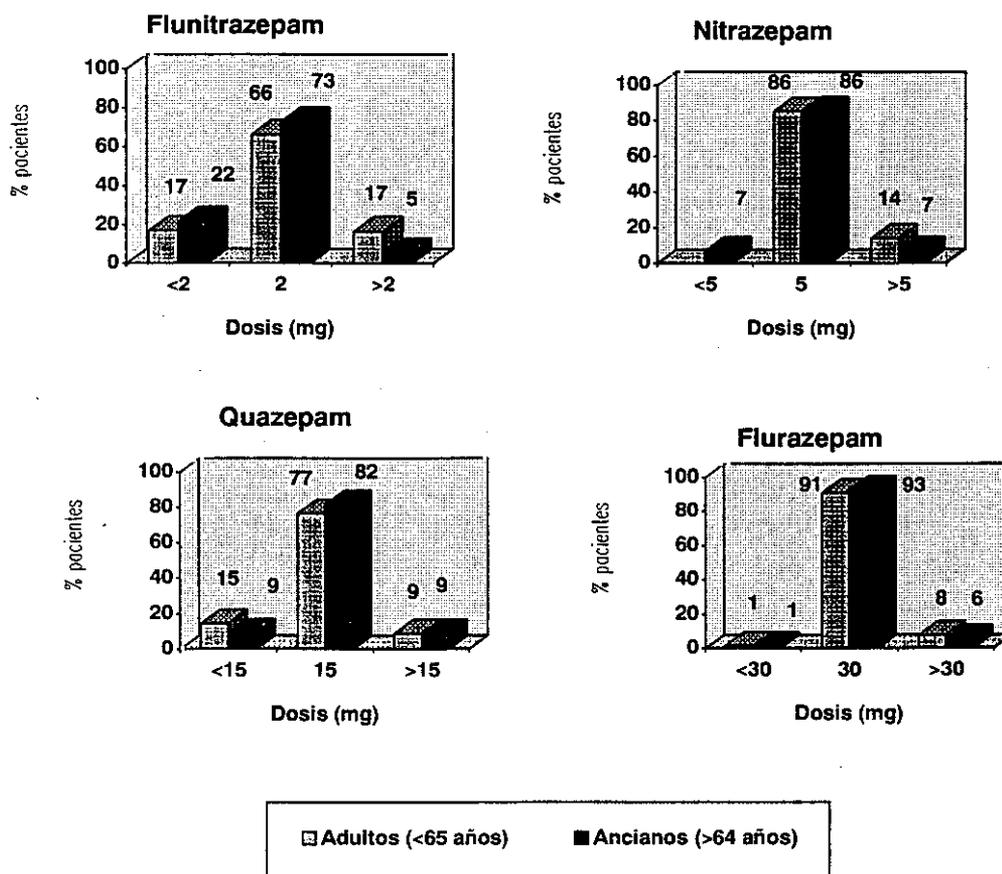


Figura 53 c. Distribución de los pacientes en función de la dosis y según su grupo de edad por cada principio activo de duración de acción larga y ultra-larga. Los puntos de corte representados en abscisas coinciden con la(s) dosis disponible(s) en el mercado.

El 72% de adultos y el 78% de ancianos toman al día la dosis disponible por forma farmacéutica. En el 39% de adultos y el 40% de ancianos la dosis utilizada coincide con la DDD. En la interpretación de estos datos es preciso tener en cuenta que en 8 de los 13 medicamentos estudiados, la DDD coincide con la dosis disponible. En los medicamentos en que éstas no coinciden (clometiazol, flunitrazepam, lorazepam, midazolam y triazolam), el 68% de adultos y el 72% de ancianos toma la dosis disponible y sólo el 6 y el 5%, respectivamente, toman la DDD. Si se excluye

clometiazol, fármaco en el que la DDD fijada no es para problemas de insomnio, los porcentajes permanecen prácticamente iguales.

Estos datos sugieren que la costumbre es tomar "una píldora para dormir". En la *tabla 24* se muestra con más claridad este hecho. Solamente el 13% de los adultos y el 15% de los ancianos fraccionan la dosis lo que sugiere que la mayoría de los ancianos están sobredosificados.

No hay diferencias significativas de las dosis por sexo, ni por tipo de médico, excepto en lorazepam y zopiclona, en los que los especialistas utilizan dosis ligeramente mayores. En el primer caso la media de dosis de los médicos de atención primaria es de 1'4 mg., frente a 1'7 mg. de los facultativos especialistas ( $p=0'0027$ ). Para zopiclona las medias son 7'6 frente a 8'7, respectivamente ( $p=0'0113$ ). Para midazolam y zopiclona hay una relación estadísticamente significativa pero escasamente relevante entre la dosis y la duración del tratamiento. Midazolam presenta una dosis media de 7'5 mg. entre los pacientes que llevan en tratamiento menos de tres meses y 8'3 mg. entre los que llevan más de este tiempo ( $p=0'0399$ ). Para zopiclona las medias de dosis son 7'4 mg. y 8'0 mg., respectivamente ( $p=0'0399$ ). La dosis y la pauta posológica muestran asociación para lorazepam, lormetazepam, triazolam y zolpidem. Las dosis son mayores con pautas diarias. En el caso de lorazepam la dosis media es de 1'5 mg. para los pacientes que toman el medicamento diariamente y 1'2 mg. para los demás ( $p=0'0082$ ). Para lormetazepam las dosis medias se sitúan en 1 mg. y 1'2 mg ( $p=0'0007$ ), respectivamente. Triazolam tiene una dosis media de 0'145 mg. para los pacientes con pauta diaria, 0'115 mg. para los pacientes que toman el medicamento cuando lo necesitan y 0'122 mg. para los que siguen una pauta intermitente ( $p=0'0127$ ). Por último, las dosis de zolpidem en cada uno de estos tres grupos son de 9'8, 8'3 y 5 mg. respectivamente ( $p=0'0353$ ).

Tabla 24. Formas farmacéuticas por grupo de edad (n=4.793).

Grupo	Hipnótico	Grupo de edad*	Una píldora			Total	
			Dos o más píldoras enteras	Fraciones	N (%)		
I	Midazolam	Adultos	52 (85)	6 (10)	3 (5)	61	
		Ancianos	77 (79)	4 (4)	16 (16)	97	
	Triazolam	Adultos	99 (70)	25 (18)	17 (12)	141	
		Ancianos	201 (76)	31 (12)	33 (12)	265	
II	Clometiazol	Adultos	8 (35)	14 (61)	1 (4)	23	
		Ancianos	26 (38)	40 (58)	3 (4)	69	
	Zolpidem	Adultos	65 (83)	3 (4)	10 (13)	78	
		Ancianos	69 (76)	2 (2)	20 (22)	91	
	Brotizolam	Adultos	35 (78)	3 (7)	7 (16)	45	
		Ancianos	43 (80)	3 (5)	8 (15)	54	
	Zopiclona	Adultos	91 (86)	7 (7)	8 (8)	106	
		Ancianos	105 (82)	5 (4)	18 (14)	128	
	III	Loprazolam	Adultos	107 (82)	6 (5)	18 (14)	131
			Ancianos	204 (92)	2 (1)	16 (7)	222
Lormetazepam		Adultos	334 (88)	8 (2)	36 (10)	378	
		Ancianos	570 (90)	8 (1)	52 (9)	630	
Lorazepam		Adultos	462 (67)	139 (20)	85 (12)	686	
		Ancianos	578 (73)	166 (21)	80 (6)	794	
IV	Flunitrazepam	Adultos	104 (66)	26 (17)	27 (17)	157	
		Ancianos	149 (73)	11 (5)	44 (22)	204	
	Nitrazepam	Adultos	18 (86)	2 (10)	1 (4)	21	
		Ancianos	37 (86)	2 (5)	4 (9)	43	
V	Quazepam	Adultos	26 (76)	2 (6)	6 (18)	34	
		Ancianos	36 (82)	2 (4)	6 (14)	44	
	Flurazepam	Adultos	132 (91)	8 (5)	5 (3)	145	
		Ancianos	136 (93)	7 (5)	3 (2)	146	
TOTAL	Adultos		1533 (76)	249 (12)	224 (11)	2006	
		Porcentaje medio (DE)	77 (12)	9 (6)	13 (10)		
	Rango	35-91	2-61	3-18			
	Ancianos		2231 (80)	283 (10)	273 (10)	2787	
		Porcentaje medio (DE)	79 (12)	6 (5)	15 (12)		
	Rango	38-93	1-58	2-22			

\*: Adultos: < 65 años; Ancianos: ≥ 65 años

### 3.5.7. Factores asociados a la duración prolongada de tratamiento

En la *tabla 25* se ofrecen los resultados de la regresión logística múltiple realizada para investigar qué variables sociodemográficas, clínicas o relativas al uso del fármaco se asociaban de forma independiente con la prolongación excesiva de los tratamientos. Los pacientes de 50 años o más, los que padecen dificultad para conciliar el

**Tabla 25. Modelo de regresión logística que relaciona distintas variables con la duración prolongada (>3 meses) de los tratamientos (n= 2.690). Se han excluido 1.521 pacientes que estaban en tratamiento con principios activos de reciente introducción en el mercado o que habían tomado triazolam en los meses anteriores al estudio, cambiando después de tratamiento.**

Variable	OR (IC 95%)*	Variable	OR (IC 95%)*	Variable	OR (IC 95%)*
<b>Edad (años)</b>		<b>Trastorno del sueño</b>		<b>Hipnótico</b>	
<35	0'70 (0'42-1'17)	T. latencia	1'43 (1'13-1'81)	Triazolam	2'29 (1'46-3'58)
35-49	1	T. mantenimiento	1	Clometiazol	0'40 (0'21-0'76)
50-64	2'20 (1'60-3'02)	Ambos	1'08 (0'84-1'39)	Lormetazepam	1
65-74	2'89 (2'00-4'15)	<b>Tipo de médico</b>		Loprazolam	0'80 (0'55-1'15)
>74	3'04 (2'11-4'38)	Atención primaria	0'96 (0'75-1'22)	Lorazepam	1'36 (1'06-1'75)
<b>Sexo</b>		<b>Dosis</b>		Flunitrazepam	2'60 (1'62-4'16)
Mujeres	1'08 (0'88-1'34)	Baja	0'97 (0'62-1'50)	Nitrazepam	12'31 (1'65-91'75)
<b>Tipo de población</b>		Normal	1	Flurazepam	1'57 (1'02-2'40)
Rural	1'25 (1'03-1'53)	Alta	1'16 (0'88-1'54)	<b>Pauta</b>	
				Diaria	1'07 (0'78-1'45)

$$\chi^2(19) = 169'6; p = 0'0001$$

\*: OR=Odds ratio. Refleja la intensidad de la asociación entre la variable dependiente y la independiente controlando por todas las demás. Para cada variable independiente se ha tomado una categoría de referencia cuyo OR obviamente es igual a 1, y que no aparece en el caso de variables con sólo dos categorías. Si el OR<1 la fuerza de la asociación disminuye con respecto a la categoría de referencia. Si OR>1, la fuerza de la asociación aumenta. IC=Intervalo de confianza del OR

sueño como trastorno principal y los que toman nitrazepam, flunitrazepam y triazolam presentan una asociación más fuerte con los tratamientos prolongados que el resto, después de ajustar por las demás variables. El sexo, la pauta de tratamiento, el tipo de médico o la dosis no parecen estar asociados con la duración prolongada del tratamiento.

### 3.5.8. Factores asociados al grupo farmacológico del hipnótico

En la *tabla 26* se expone el modelo de regresión logística que se realizó para conocer qué factores sociodemográficos (edad, sexo y área de población) y clínicos (tipo de médico y tipo de insomnio) determinaban la elección de un hipnótico de acción larga (grupos farmacológicos IV y V) respecto a los demás. Que se trate de un especialista o de varón son las únicas variables que predisponen a la elección de un hipnótico de acción larga. El tipo de trastorno del sueño, el área y la edad no parecen influir en la elección.

**Tabla 26. Modelo de regresión logística que relaciona distintas variables con el grupo farmacológico (n=4.154)**

Variable	OR (IC 95%)*	Variable	OR (IC 95%)*
<b>Edad</b>		<b>Tipo de médico</b>	
>64	0'99 (0'83-1'17)	Especialista	1'48 (1'21-1'80)
<b>Trastorno del sueño</b>		<b>Sexo</b>	
Trastorno en la latencia del sueño	1'04 (0'86-1'26)	Hombres	1'32 (1'12-1'56)
Trastorno en el mantenimiento del sueño	1'00	<b>Tipo de población</b>	
Ambos	1'01 (0'82-1'25)	Rural	1'02 (0'86-1'20)

$$\chi^2(6) = 25'6; p = 0'0003$$

Véase pie de *tabla 25*

### 3.5.9. Tratamiento previo con triazolam

Otro objetivo era investigar sobre el tratamiento previo con triazolam y el posterior cambio a otro de los hipnóticos incluidos en el estudio (*tabla 27*). De los pacientes incluidos en el análisis (n= 5.324), 1.455 habían recibido tratamiento con triazolam alguna vez en los 6 meses anteriores al estudio. En este subgrupo el 63% eran ancianos. De ellos, 422 seguían en tratamiento con triazolam y 1.033 (el 71%) habían cambiado a otro tratamiento, normalmente al hipnótico que tomaban en la actualidad. Los que seguían con triazolam no se diferenciaban en sus características demográficas principales de los que habían cambiado a otro hipnótico. En ellos había un 66% de mujeres, un 66% de pacientes ancianos y un 82% de prescripciones realizadas por médicos de atención primaria.

Hay una mayor frecuencia de prescripción de hipnóticos de reciente introducción en el mercado en los pacientes que han cambiado a triazolam que en los pacientes totales si bien los fármacos de duración de acción intermedia son los más empleados para sustituir al tratamiento con triazolam, sobre todo lormetazepam, con casi un tercio de prescripciones. Le siguen lorazepam con la mitad de dispensaciones que lormetazepam (14%), loprazolam y zopiclona (ambos con un 11%). El 31% de los pacientes han cambiado a hipnóticos parecidos a triazolam, es decir, de duración de acción ultra-corta o corta (grupos I y II).

Se observa una moderada asociación entre el grupo farmacológico al que pertenece el hipnótico que toman los pacientes en la actualidad como sustitución de triazolam y su edad: los ancianos cambiaron con mayor frecuencia a hipnóticos de duración de acción

ultra-corta y corta (los grupos I y II totalizan un 34%) que los adultos (grupos I y II: 27%; p=0'020).

**Tabla 27. Distribución y perfil de los principios activos utilizados para sustituir a triazolam (n=1.033)**

Grupo	Hipnótico	N (%)	% Mujeres	% >64 años	% Atención Primaria	% Trastorno	
						latencia	mantenimiento
I	Midazolam	77 (7)	71	68	88	36	31
II	Clometiazol	23 (2)	83	79	74	27	47
	Zolpidem	72 (7)	68	61	79	43	35
	Brotizolam	42 (4)	73	70	92	22	25
	Zopiclona	111 (11)	73	67	86	29	34
III	Loprazolam	111 (11)	71	63	88	38	35
	Lormetazepam	288 (28)	66	63	81	33	40
	Lorazepam	149 (14)	67	52	74	39	30
IV	Flunitrazepam	59 (6)	54	46	70	40	31
	Nitrazepam	9 (1)	67	56	38	25	50
V	Quazepam	31 (3)	74	70	84	33	30
	Flurazepam	61 (6)	70	53	85	44	40
<b>TOTAL (N)</b>		<b>1033</b>	<b>68 (1028)</b>	<b>61 (998)</b>	<b>81 (959)</b>	<b>35 (934)</b>	<b>35 (934)</b>

### 3.6. Pacientes no incluidos en el estudio

#### 3.6.1. Pacientes sin insomnio

La muestra de pacientes que refirieron estar tomando el medicamento para otra indicación distinta del insomnio son un total de 412. La media de edad ( $\pm$ DE) es de 54 ( $\pm$ 18) años, siendo menor que la de pacientes totales. La distribución de los pacientes por grupos de edad se muestra en la *figura 54* y por sexo en la *figura 55*. El grupo de edad más representado es el de 46 a 64 años, seguido de los ancianos. La proporción de mujeres es el doble que la de varones. En la *tabla 28* se observa la distribución de pacientes que no toman el medicamento para dormir por tipo de médico y fármaco. Los hipnóticos fueron prescritos para problemas no relacionados con el insomnio por médicos de generales en un 56% y por médicos especialistas en un 44%. El hipnótico más prescrito fue lorazepam. A continuación figuran clometiazol, flunitrazepam y lormetazepam. No ha habido ninguna dispensación de midazolam.

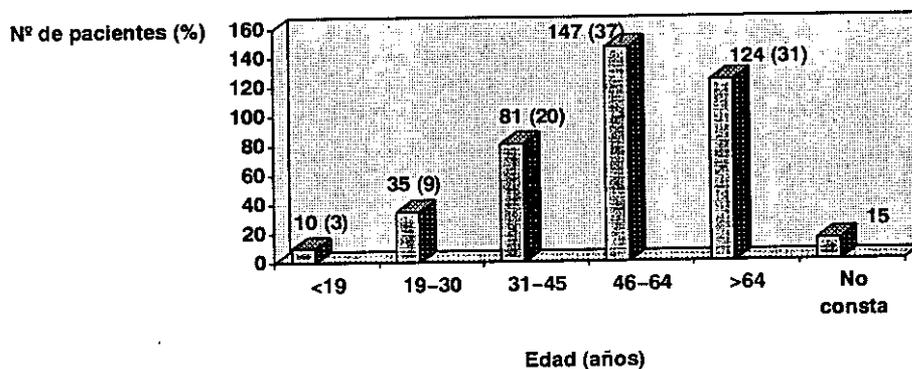


Figura 54. Distribución por edad de los pacientes que no toman el medicamentos para el insomnio (n=412)

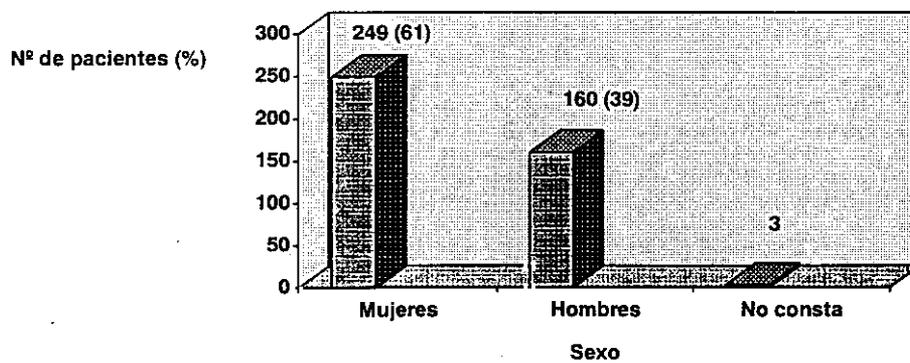


Figura 55. Distribución por sexo de los pacientes que no toman el medicamentos para el insomnio (n=412)

Tabla 28. Características principales de los pacientes que no toman el medicamento para el insomnio (n=412)

Tipo de médico	N (%)	Principio activo	N (%)
Atención primaria	191 (56)	Lorazepam	318 (77)
Especialista	149 (44)	Clometiazol	30 (7)
No consta	72	Flunitrazepam	22 (5)
		Lormetazepam	12 (3)
		Loprazolam	7 (2)
		Nitrazepam	7 (2)
		Brotizolam	4 (1)
		Zolpidem	4 (1)
		Quazepam	3 (1)
		Triazolam	2
		Zopiclona	2
		Flurazepam	1

### 3.6.2. Pacientes no clasificados

En este estudio 763 pacientes desconocían la indicación del hipnótico que solicitaban. La media de edad ( $\pm$ DE) fue de 64 ( $\pm$ 17), que se acerca a la media correspondiente a los pacientes totales. En las *figuras 56 y 57 y tabla 29* se pueden observar el resto de datos descriptivos de este grupo de pacientes: distribución por grupos de edad y sexo, tipo de médico que realiza la prescripción y principio activo dispensado. Más de la mitad son ancianos y las dos terceras partes son mujeres. La prescripción era realizada en su mayor parte por médicos generales. Lorazepam aparece a la cabeza de los principios activos prescritos, seguido de lormetazepam y flunitrazepam.

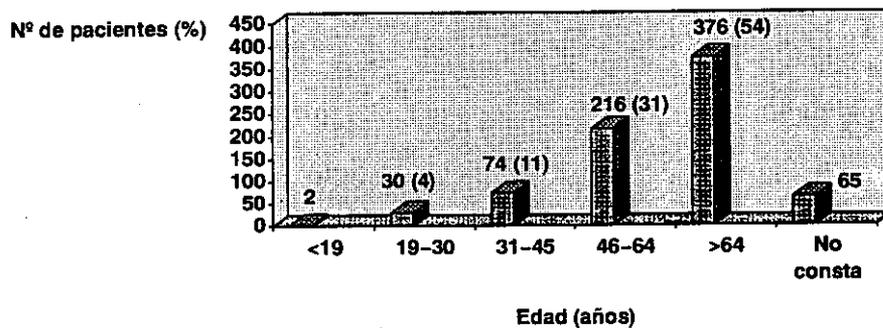


Figura 56. Distribución por edad en los pacientes que no conocen la indicación del hipnótico (n=763)

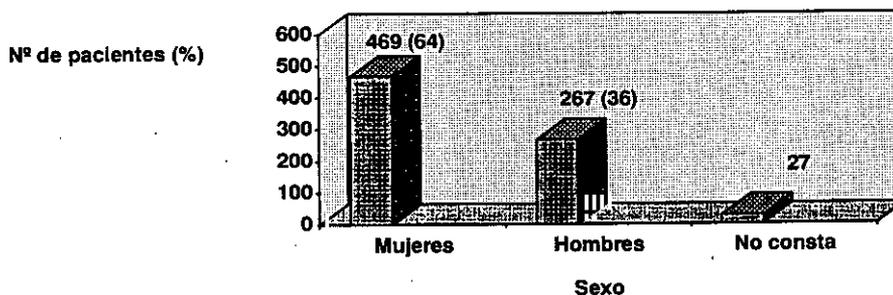


Figura 57. Distribución por sexo en los pacientes que no conocen la indicación del hipnóticos (n=763)

**Tabla 29. Características principales de los pacientes que no conocen la indicación del hipnótico (n=763)**

Tipo de médico		Principio activo	
	N (%)		N (%)
Atención primaria	547 (90)	Lorazepam	267 (35)
Especialista	58 (10)	Lormetazepam	137 (18)
No consta	158	Flunitrazepam	77 (10)
		Triazolam	45 (6)
		Loprazolam	42 (6)
		Zopiclona	36 (5)
		Clometiazol	35 (5)
		Flurazepam	29 (4)
		Zolpidem	29 (4)
		Brotizolam	20 (3)
		Midazolam	19 (2)
		Nitrazepam	14 (2)
		Quazepam	13 (2)

### 3.6.3. Pacientes con sospecha de toxicomanía

En las Oficinas de Farmacia se identificaron un total de 184 pacientes toxicómanos, a través del propio paciente o bien por sospecha del farmacéutico. Sus características demográficas son muy diferentes de las del resto de pacientes, por lo que se decidió no incluirlos en la muestra final, aunque estuvieran tomando el hipnótico para el insomnio. Se trataba de un grupo de pacientes más jóvenes que los incluidos en el análisis final de

los datos, pues su media de edad ( $\pm$ DE) fue de 35 años ( $\pm$ 15). Predominan los varones (86%) y no hay diferencias respecto al tipo de médico prescriptor: 57% Atención Primaria vs 43% médico especialista. El principio activo con mayor número de prescripciones es flunitrazepam, con un 56%. Lormetazepam, lorazepam y clometiazol le siguen a mayor distancia. Todos los principios activos están representados, con la excepción de nitrazepam.

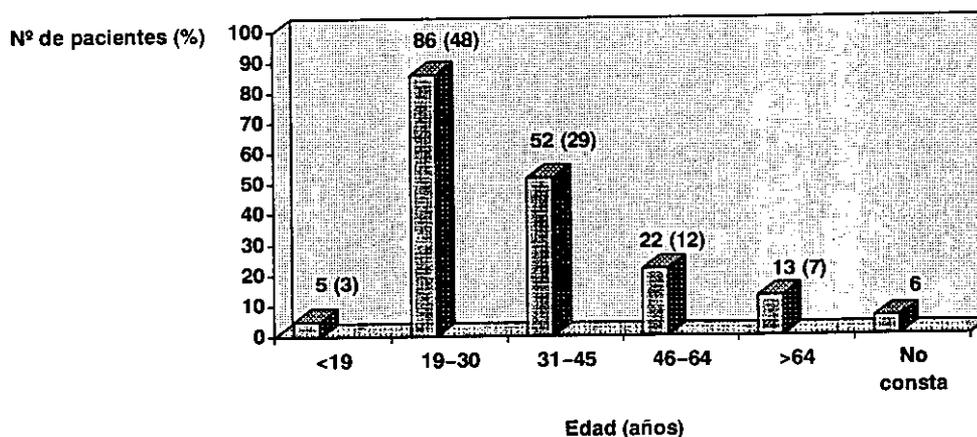


Figura 58. Distribución de los pacientes toxicómanos por edad (n=184)

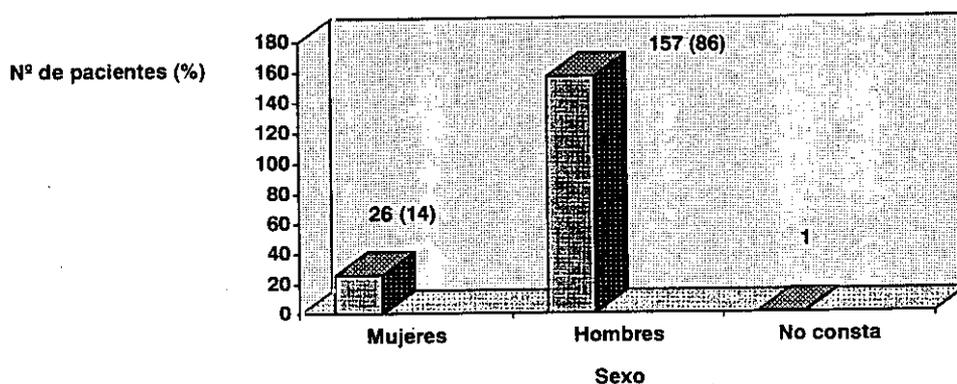


Figura 59. Distribución de los pacientes toxicómanos por sexo (n=184)

**Tabla 30. Características principales de los pacientes toxicómanos (n=184)**

<b>Tipo de médico</b>	<b>N (%)</b>	<b>Principio activo</b>	<b>N (%)</b>
Atención primaria	89 (57)	Flunitrazepam	103 (56)
Especialista	66 (43)	Lormetazepam	24 (13)
No consta	29	Clometiazol	14 (8)
		Lorazepam	13 (7)
		Loprazolam	6 (3)
		Flurazepam	4 (2)
		Triazolam	4 (2)
		Zolpidem	4 (2)
		Zopiclona	4 (2)
		Brotizolam	3 (2)
		Quazepam	3 (2)
		Midazolam	2 (1)

## **V. DISCUSIÓN**

El presente estudio se realizó para conocer la utilización de hipnóticos en España desde tres puntos de vista: su oferta, su consumo y su utilización cualitativa. Tanto la oferta como el consumo se han abordado de forma evolutiva. La oferta ha experimentado un cambio consistente hacia parámetros más racionales con la desaparición progresiva de hipnóticos obsoletos, tanto monofármacos como asociaciones a dosis fijas. El consumo muestra un incremento lento y progresivo a expensas básicamente de las benzodiazepinas y derivados. La medida reguladora adoptada sobre triazolam apenas produjo un descenso transitorio del consumo global pero, en cambio, ha modificado el patrón de uso de hipnóticos, adquiriendo un predominio patente los hipnóticos de acción intermedia. Los datos de utilización cualitativa indican que el uso dista de ser apropiado.

## **1. LA OFERTA DE HIPNÓTICOS EN ESPAÑA Y SU EVOLUCIÓN EN EL PERIODO 1965-1996**

Los hipnóticos antiguos (barbitúricos, aldehídos, metilpentinol, valtrato, carbamoilaspártato, clormezanona, mepiprazol) se han sustituido por otros más novedosos. El papel de sustituto correspondió primero a las benzodiazepinas, pero recientemente han surgido nuevas estructuras (más benzodiazepinas, zopiclona y zolpidem) o se han redescubierto otras (antihistamínicos, extractos de plantas), que hacen que la oferta de hipnóticos en España muestre una evolución cualitativa. El número de especialidades y presentaciones autorizadas como hipnóticos en combinaciones a dosis fijas ha descendido hasta su práctica desaparición. Este descenso fue especialmente marcado en los primeros años de la década de los ochenta.

## 1.1. Retirada de medicamentos

El aspecto más destacado de esta parte del estudio es la retirada de la mayoría de las asociaciones a dosis fijas. El máximo número de especialidades y presentaciones de asociaciones a dosis fijas autorizadas se alcanzó en 1980. Solamente de barbitúricos en asociación llegó a haber 58 especialidades con 74 presentaciones en este año. Desde entonces el número fue descendiendo, habiéndose retirado en total 82 especialidades que corresponden a 111 presentaciones diferentes. En concreto se han retirado la mayoría de las asociaciones con barbitúricos, antihistamínicos, extractos de plantas y sales de magnesio y todas las de benzodiazepinas, clometiazol y tiamina. La progresiva desaparición de las asociaciones es un indicador de una mayor racionalidad de la oferta. Las asociaciones a dosis fijas tienen un mayor riesgo de interacción y con ellas es más difícil adecuar la dosis de los principios activos en asociación a las necesidades de cada paciente. No obstante, todavía existen algunos barbitúricos en el mercado en asociación, asociaciones de piperidindionas (piritildiona con difenhidramina) y sales de magnesio en asociación, todos ellos comercializados antes de 1963.

Aunque en 1995 hay más principios activos comercializados que en 1965, desde 1980 la tendencia es descendente por la retirada de algunos de los principios activos más antiguos que permanecían en el mercado. Los monofármacos que se han retirado del mercado han sido la mayoría de los barbitúricos (sólo queda fenobarbital en el mercado), carbamatos, quinazolinonas y sales de magnesio y todas las especialidades de cloradolol, metilpentinol, valtrato, carbamoilaspartato, clormezanona y mepiprazol.

A pesar de esta evolución global favorable, se puede observar que permanece inexplicablemente en el mercado una especialidad con fenobarbital como hipnótico en solución hidroalcohólica, varias asociaciones de barbitúricos y una especialidad que

combina piritildiona y difenhidramina, esta última de consumo nada despreciable (77 DDD/100.000 hab/día) y con una tendencia ascendente. En febrero de 1996 la CNFV propuso una adecuación en la composición de esta última especialidad, sugiriendo la retirada de piritildiona que se juzgaba asociada a un riesgo importante de agranulocitosis, pero hasta el momento no se ha llevado todavía a efecto.

Las retiradas de estos fármacos durante los años 80 se pueden explicar parcialmente como consecuencia de la fase III del Prosereme (109–111). Prosereme es el acrónimo del *Programa Selectivo de Revisión de los Medicamentos*, iniciado en 1983 por la DGFPS, cuyo objetivo principal era revisar la oferta de medicamentos en España aplicando criterios basados en los conocimientos científicos más actualizados. Por lo tanto, el programa pretendía efectuar una evaluación gradual de la oferta de los medicamentos, de acuerdo a las prioridades sanitarias, para conseguir que los medicamentos disponibles en el mercado tuvieran una relación beneficio/riesgo favorable. Este Programa ha constado de cinco fases. La tercera, que entró en vigor en marzo de 1985, tenía los siguientes objetivos:

a) retirar del mercado diferentes tipos de asociaciones a dosis fijas no justificables desde un punto de vista científico y con una relación beneficio/riesgo desfavorable, con especial mención de las asociaciones de psicofármacos, así como algunos principios activos con las mismas características.

b) facilitar la prescripción racional de los psicotropos

c) reducir el riesgo derivado del abuso de medicamentos

En esta fase del Prosereme se retiraron un total de 238 especialidades y 364 sufrieron un cambio o adecuación en la composición.

La mayoría de las especialidades hipnóticas retiradas se adaptan a esta descripción por tratarse de principios activos que han quedado obsoletos por su estrecho

margen terapéutico, el riesgo de presentar interacciones farmacológicas, su potencial de abuso y otros problemas. También se retiraron algunas especialidades que contenían solamente un principio activo.

En esta situación se podían encontrar, entre los barbitúricos, barbital, ciclobarbital y las combinaciones de amobarbital, que se retiraron del mercado entre 1985-1990, aunque amobarbital como monofármaco hipnótico se ha mantenido hasta 1995. Fenobarbital, sólo o en asociación, todavía se mantiene como hipnótico en el mercado, así como una asociación de secobarbital, hidroxizina y bralobarbital.

También cloradolol, metilpentinol, valtrato, carbamoilaspartato y mepiprazol se retiraron del mercado entre 1986 y 1990, y las combinaciones con benzodiazepinas, algunos antihistamínicos (difenhidramina y metapirileno), carbamatos (hexapropimato y tibamato) y extractos de plantas (belladona) y tiamina entre 1985 y 1992.

De todas formas, la influencia del Prosereme es parcial. Algunos fármacos se empiezan a retirar del mercado antes de 1985 (la pendiente descendente se hace muy acusada a partir de los máximos que se alcanzan alrededor de 1980), otros no se retiran hasta 1992 (apartado anterior) o, incluso, permanecen en el mercado.

La influencia del Prosereme en algunas de las retiradas tardías (ciclobarbital y valtrato en 1990 y las combinaciones de tiamina en 1992) es bastante dudosa y con seguridad cabe atribuirle a razones comerciales. Sus consumos eran lo suficientemente pequeños como para no interesar comercialmente al laboratorio titular. Ciclobarbital tenía un consumo de 0'4 DDD/100.000 hab/día en 1989 y un coste total a cargo de la Seguridad Social de unas ochocientas mil pesetas ese mismo año. En el caso de valtrato, su consumo era de 1'0 DDD/100.000 habitantes/día el año anterior al de su retirada, lo que suponía unos dos millones de pesetas, pero el consumo de las combinaciones de

tiamina era prácticamente nulo en 1991 y suponía solamente unas doscientas mil pesetas al año.

A principios de los años 80, antes de la fase III del Prosereme se percibe ya una disminución en la oferta de hipnóticos. Se puede suponer que los laboratorios empezaron a retirar desde 1981:

a) algunas de las presentaciones menos vendidas de cada especialidad o principio activo. Aunque por las limitaciones de la base de datos ECOM no se conoce el consumo de los medicamentos con anterioridad al año 1985, su consumo posteriormente tampoco es muy elevado, luego algunas de sus presentaciones no debían tener un interés comercial suficiente. Esto sucedió con principios activos como amobarbital, fenobarbital, metacualona, metilpentinol, sales de magnesio y mepiprazol que desde este año empiezan a disminuir en gran medida su oferta como monofármacos, y de todos los barbitúricos, difenhidramina, valeriana, belladona, sales de magnesio y tiamina como polifármacos.

b) los principios activos antiguos que ya no ofrecían ventajas terapéuticas. Entre los monofármacos, las presentaciones hipnóticas de clormezanona se retiraron en 1982 y alimemazina y nitrometacualona se retiraron en 1983. Entre los polifármacos, las combinaciones de secbutabarbital, prometazina, y clometiazol en 1982, y las de passiflora en 1983.

En estos casos, la función de la revisión de mercado posterior fue solamente la de retirar algunos fármacos que estaban de todas formas destinados a desaparecer, pues ninguno de ellos se consumía en cantidades suficientes o representaban una necesidad terapéutica.

El impacto de esta revisión de mercado ya fue estudiado por otros investigadores (111), si bien el objeto de estudio no era la oferta de fármacos sino la intoxicación aguda medicamentosa. El impacto del Prosereme relativo a este indicador es también limitado, ya que la disminución de casos de intoxicación aguda medicamentosa por barbitúricos empezó antes del comienzo del Prosereme. Estos resultados son bastante concordantes con los nuestros e indican que, aunque el valor del Prosereme está fuera de duda, su incidencia sobre los problemas principales de los medicamentos es limitada por los siguientes motivos:

a) ha incidido en las especialidades farmacéuticas de composición más incorrecta, pero que en su mayoría eran escasamente utilizadas

b) quedan por revisar numerosas especialidades de composición injustificada o con una relación beneficio riesgo desfavorable, algunas de las cuales tienen consumos todavía relevantes

c) en algunas de las especialidades a las que se ha aplicado un cambio de formulación obligatoria, la composición continúa siendo cuestionable

Se necesitan más revisiones de mercado que ayuden a mejorar el uso de los hipnóticos en España.

## **1.2. Introducción de nuevos fármacos**

Tal vez el papel del Prosereme sí ha sido importante en cuanto al cambio de concepto del medicamento psicotropo, sobre todo en la pérdida de protagonismo de las asociaciones a dosis fijas frente a sustancias más novedosas comercializadas como monofármacos. No sólo la oferta global de las asociaciones a dosis fijas disminuye, sino también la oferta de todos sus subgrupos y, aunque desde 1980 la oferta de

monofármacos también ha descendido, se han introducido muchos principios activos innovadores y de mejor relación beneficio/riesgo. Es el caso de las benzodiazepinas.

### *1.2.1. Benzodiazepinas y sustancias relacionadas*

La primera benzodiazepina que se autorizó en España como hipnóticos fue nitrazepam en 1965. Desde entonces se han ido introduciendo benzodiazepinas en el mercado español hasta el año 1990 (quazepam). Las ventajas de las benzodiazepinas frente a otros hipnóticos quedan claramente expuestas en la introducción de esta tesis. Las sustancias relacionadas con ellas (ciclopirrolonas e imidazopiridinas) también son muy recientes (zopiclona: 1991; zolpidem: 1990), lo que implica una evolución no sólo cuantitativa sino también cualitativa del mercado. Pero estos fármacos no están exentos de problemas. Necesitan manejarse con corrección para obtener de ellos todas sus ventajas terapéuticas y evitar los inconvenientes. Si se consumen o no en su justa medida y se utilizan correctamente son aspectos que se tratarán en las sucesivas partes de este trabajo.

### *Dosis de benzodiazepinas*

Las dosis comercializadas de los medicamentos muchas veces se eligen con cierta arbitrariedad, como ha señalado Herxheimer (112), por dos motivos principales: 1) suele haber una preferencia por comercializar la dosis que será máximamente efectiva para ayudar a la penetración comercial del fármaco; 2) por otra parte, la selección de las dosis está sujeta a una cierta "magia" de los números de tal manera que se suelen elegir cifras redondas. Por esta razón se han dado casos de:

a) fármacos "menguantes" comercializados a dosis que tuvieron que ser reducidas posteriormente, o en los que se han tenido que introducir dosis mucho menores de las inicialmente comercializadas: atenolol, captopril, enalapril

b) fármacos comercializados a dosis mayores de las que convendría utilizar: digoxina, fludrocortisona, estrógenos y progestágenos

c) fármacos que necesitan administrarse a dosis mayores de las comercializadas, como la tiroxina.

Pero no se necesita cambiar de grupo terapéutico. Sin ir más lejos, entre los propios hipnóticos nos encontramos con casos de estos tres tipos. El propio triazolam es un típico caso "a". Debido a las sucesivas medidas reguladoras adoptadas sobre triazolam, su oferta ha cambiado sustancialmente desde su autorización en España en presentaciones de 0'5 mg. por comprimido, ya retiradas, hasta las actuales de 0'125 mg., primero de 10 comprimidos solamente y ahora de 30. La historia de este medicamento, en España y en el mundo, ya ha quedado expuesta en la introducción de este trabajo.

Flurazepam y flunitrazepam son los prototipos de las situación "b". Flurazepam está comercializado solamente en cápsulas de 30 mg. y su DDD también es de 30 mg. Si tomamos la DDD como dosis diaria recomendada para el adulto y la mitad de la DDD para el anciano, siguiendo las directrices internacionales revisadas, un anciano insomne que intentara tomar la dosis adecuada para él tendría que ingeniárselas para dividir una *cápsula* y su contenido en dos partes iguales (¡). En vista de que ésto es imposible tal vez el médico decidiera cambiar al anciano de hipnótico. Si optara por prescribirle flunitrazepam debido a que se comercializa en *comprimidos*, la situación no sería mucho más favorable. Flunitrazepam se comercializaba hasta abril de 1997 en presentaciones de 2 mg. La DDD hipnótica es 1 mg., de lo que se deduce que en este caso incluso los adultos hubieran tenido que dividir el comprimido en dos, y nuestro insomne anciano, tal

vez incluso con algún componente tembloroso o problema visual dada su edad, en cuatro partes (j). Esta oferta no adaptada a las necesidades de los pacientes conduce a situaciones de sobredosificación con el incremento del riesgo de sufrir reacciones adversas. En los ancianos en particular, esta situación puede ser muy peligrosa porque la sedación excesiva favorece las caídas y por tanto aumenta el riesgo de fractura de cadera, riesgo que se ve aumentado por el hecho de que flunitrazepam y flurazepam son de vida media larga o ultra-larga.

El resto de hipnóticos, excepto triazolam, que ahora se encuentra comercializado a la mitad de la DDD, que es 0'25 mg., y midazolam, que ya se introdujo en el mercado solamente en especialidades que contienen también la mitad de la DDD, deben ser divididos por los ancianos en dos partes si quieren tomar la dosis adecuada para ellos, al menos como dosis inicial. Midazolam tal vez sería un caso de fármaco tipo "c" para los adultos, aunque tener que ingerir dos comprimidos es una incomodidad, en cualquier caso es menor que la derivada de su división.

Aunque la OMS no lo clasifica como hipnótico sino como ansiolítico, tal vez convenga reseñar el caso de lorazepam. Su DDD como ansiolítico es de 2'5 mg. pero en España no está comercializado a esa dosis; solamente hay presentaciones de 1 y 5 mg. Conseguir la dosis en principio recomendada con cualquiera de las dos presentaciones resulta también difícil, aunque existe una solución al 0'1% para su administración en gotas con la que se puede conseguir la dosificación exacta que el paciente necesite.

En el caso de triazolam todavía queda la duda y controversia sobre la dosis que realmente debiera estar en el mercado, o incluso si lo debería estar el propio fármaco. Una reciente reevaluación sobre triazolam considera las reacciones adversas que el fármaco presenta de tal magnitud como para que no estuviera comercializado (113). Se trata sobre todo de reacciones adversas psiquiátricas graves que aparecen incluso a la

dosis de 0'25 mg. (la dosis recomendada para el adulto y la que realmente se considera eficaz en este grupo de población) después de una sola administración: deterioro de la memoria/amnesia y otros deterioros cognitivos, ansiedad diurna e insomnio por la mañana temprano (que se asimilaría a lo que en este trabajo se ha denominado despertar precoz). Después de la retirada del fármaco es habitual el empeoramiento del sueño o insomnio de rebote. Los autores no creen que la relación beneficio/riesgo de triazolam mejore por disminuir la dosis, por acortar su uso (a este respecto los envases de 30 comprimidos se redujeron a 10, aunque luego se han vuelto a comercializar en España) o por recomendar su uso intermitente. Sobre lo que no parece haber duda es que a la dosis que ahora está comercializada en España (0'125 mg.) si bien es eficaz y más segura para el anciano, carece de eficacia demostrada en el adulto.

### *1.2.2. Otras sustancias*

Un papel diferente juegan los antihistamínicos y extractos de plantas. A la vez que se produce el descenso en la oferta de sus antiguas especialidades de asociaciones a dosis fijas, van apareciendo en monofármacos, muchas veces como Especialidades Farmacéuticas Publicitarias, no cubiertas por el Sistema Nacional de Salud y de las que es difícil conocer su consumo. En este caso sí puede hablarse de una modernización o adecuación de la fórmula, eliminando todas aquellas sustancias peligrosas o inútiles de los preparados a dosis fijas. Sus propiedades hipnóticas se conocen desde hace tiempo y ahora, con el resurgir de estas sustancias en especialidades solas, sin asociaciones, parecen redescubrirse.

## *Antihistamínicos*

Los antihistamínicos comercializados en la actualidad como monofármacos hipnóticos en España son doxilamina (cuatro especialidades) y difenhidramina (una especialidad), y doxilamina en asociaciones a dosis fijas (una especialidad). Además, una de las asociaciones con barbitúricos (secobarbital), contiene hidroxizina y la única asociación con piperidindionas en el mercado (piritildiona), contiene difenhidramina. En Estados Unidos hay en la actualidad una amplia selección de fármacos de este tipo comercializados para prescripción sin receta (OTC) (114), aunque en este caso mayor para difenhidramina. En concreto existen una especialidad con doxilamina como monofármaco y quince con difenhidramina también sola. Además hay ocho especialidades con difenhidramina y paracetamol en combinación para el alivio del insomnio debido a dolores leves, combinación que no existe en España. Las presentaciones comercializadas en Estados Unidos contienen dosis semejantes a las presentaciones españolas; entre 12'5 y 25 mg. para doxilamina por comprimido y entre 25 y 50 mg. para difenhidramina. Como estas sustancias no están incluidas en los listados ATC de la OMS (63), no existe una DDD establecida para ellas y parece difícil imaginar que la dosis recomendada por el fabricante no se adapte a la contenida en las presentaciones. También es interesante señalar que en 1987 existían en Estados Unidos fármacos hipnóticos OTC con pirilamina, sola o en combinación o paracetamol y ácido acetilsalícilico (115), combinación que nunca ha existido en España (pirilamina nunca se ha comercializado aquí en ninguna de sus formas) y que ya han desaparecido del mercado norteamericano, por lo que éste también ha sufrido un cambio cuali y cuantitativo.

Se ha realizado una búsqueda en la base de datos MEDLINE sobre ensayos clínicos realizados con difenhidramina y doxilamina en pacientes insomnes. Se han encontrado dos, de diseño doble ciego, realizados en Atención Primaria (116, 117). En uno de ellos, realizado con difenhidramina y controlado con placebo, participaron 111 pacientes con insomnio leve a moderado (116). Se siguió un diseño cruzado, de dos semanas duración, de forma que todos los pacientes recibían difenhidramina y placebo durante una semana cada uno. La dosis diaria de difenhidramina fue de 50 mg. al acostarse. Los resultados indicaron que difenhidramina mejoraba varios parámetros del sueño, incluida la latencia del sueño, en un grado significativamente mayor que el placebo. Además, los pacientes en tratamiento con difenhidramina se sentían más descansados a la mañana siguiente y preferían difenhidramina a placebo, a pesar de que experimentaban más efectos adversos.

En otro estudio parecido realizado con doxilamina (117) se observa también una superioridad estadísticamente significativa de doxilamina frente a placebo para el tratamiento del insomnio en pacientes de Atención Primaria. Los autores concluyen que normalmente, los fármacos OTC tienen efectos menores sobre la mejora del sueño que fármacos como las benzodiazepinas, por lo que se recomiendan sobre todo como una aproximación inicial o temporal al tratamiento farmacológico de los trastornos del sueño. Si los resultados del tratamiento no son suficientemente buenos o el insomnio no desaparece, se recomienda consultar al médico.

Por lo tanto, puede estar justificada la existencia de tales especialidades para algunos casos de insomnio. Las especialidades que contienen antihistamínicos en asociaciones a dosis fijas, en cambio, carecen de justificación y deberían desaparecer del mercado.

## *Extractos de plantas*

Sobre las plantas medicinales hay mucha menos información. De valeriana, también denominada hierba de los gatos, se utiliza normalmente el rizoma y raíces desecados (118). La planta se ha venido usando desde hace 1.000 años como tranquilizante y calmante en casos de nerviosismo e histeria (119). En 1990 las autoridades sanitarias alemanas indicaron que la valeriana es un tratamiento efectivo para la inquietud y trastornos del sueño resultantes de nerviosismo. Está comercializada en muchos países europeos como medicamento OTC (120). Se desconoce el impacto que ha podido tener este comunicado de las autoridades alemanas para el resurgir de esta sustancia en España, ya que sus especialidades hipnóticas como monofármaco se han comercializado a partir de 1994. No se conocen efectos adversos significativos o contraindicaciones. Como muchas plantas, tiene el problema de la contaminación microbiana (121).

Passiflora, de la que se utilizan las sumidades floridas o fructificadas, se ha ganado también cierta reputación como agente calmante y sedante (122). En Estados Unidos no se reconoce como un medicamento seguro y/o eficaz y en 1978 la FDA prohibió su utilización en preparaciones sedantes (123), pero es ingrediente de muchas especialidades que se utilizan en Europa como tales (122). También las autoridades sanitarias alemanas han aprobado su indicación para situaciones de nerviosismo (120), si bien su valor específico como hipnótico está mucho menos estudiado.

Se cree que valeriana presenta una mayor eficacia que passiflora, pero la oferta de especialidades comercializadas en Gran Bretaña, por ejemplo, es mayor para passiflora (124). En España sucede al revés: sólo hay una especialidad de passiflora, con una presentación, frente a cuatro especialidades y nueve presentaciones en total de valeriana.

La utilidad de estos dos remedios tradicionales es dudosa dado que su eficacia no se ha demostrado mediante ensayos clínicos, y su presencia en el mercado español como especialidades farmacéuticas es por tanto cuestionable.

Aunque ya retirada en España, se puede hacer una breve reseña sobre la belladona o solano furioso, del que se utilizan las hojas secas o sumidades floridas o fructificadas y la raíz seca (125). Aunque la belladona estimula el SNC, el efecto es seguido de depresión, teniendo por lo tanto efectos sedantes. Posee muchos efectos secundarios derivados de otras acciones en el sistema nervioso y por ello no es un medicamento aceptado en la actualidad por los países occidentales. Es muy común como adulterante de otras preparaciones de extractos de plantas (121, 126). En España ha estado comercializada hasta 1985, el mismo año de la puesta en marcha de la fase III del Prosereme.

## **2. EL CONSUMO DE HIPNÓTICOS EN ESPAÑA Y SU EVOLUCIÓN EN EL PERIODO 1985-1995**

A lo largo del periodo de estudio se ha registrado un aumento progresivo del uso de hipnóticos. Conviene situar este aumento en el contexto del uso de otros psicofármacos, del uso de hipnóticos en otros países, y particularmente de las benzodiazepinas. Se discute el aspecto del aumento del coste y paralelamente el impacto de la medida reguladora de triazolam.

## 2.1. Evolución del consumo total y de los distintos subgrupos de hipnóticos en el periodo 1985-1995

En los últimos diez años se ha producido una evolución de sentido ascendente en el consumo de hipnóticos en España, con un 38% de incremento, a expensas fundamentalmente de los hipnóticos monofármacos. Ya se han comentado las características que hacen que los monofármacos sean preferibles a las asociaciones a dosis fijas como hipnóticos. El hecho de que éstas últimas se consuman muy poco (aunque el consumo tal vez esté infraestimado porque se ha expresado según la DDD del hipnótico que forma parte de la asociación y en asociación se suelen emplear dosis diarias menores que de monofármacos) y de que la tendencia sea además descendente es esperable y positiva.

Entre los monofármacos, solamente las benzodiazepinas, ciclopirrolonas e imidazopiridinas tienen consumos significativos. Las primeras presentan altibajos durante todo el periodo de estudio, aunque se observa un perfil ascendente y son el subgrupo más consumido de todos los estudiados en este trabajo durante todos los años. Zolpidem se consume en mayor medida que zopiclona, y además, mientras el consumo de éstas se ha estabilizado, el de zolpidem sigue aumentando de forma progresiva.

Los demás subgrupos de monofármacos tienen unos consumos muy pequeños y con la única excepción de los hipnóticos sin clasificar, presentan tendencias descendentes. Aunque amobarbital ha sido el monofármaco hipnótico barbitúrico más consumido durante muchos años, a lo largo del periodo de estudio (1985-1995) apenas registra un consumo en cantidades significativas. El consumo total de barbitúricos fue en 1995 de 0'1 DDD/100.000 hab/día. Los carbamatos y quinazolinonas también tienen consumos descendentes y escasos. Los hipnóticos sin clasificar siguen una tendencia

ascendente principalmente debido a clometiazol, aunque el consumo total del grupo (13'3 DDD/100.000 hab/día en 1995) y de clometiazol en particular (13'2 DDD/100.000 hab/día) no sea elevado.

Entre las asociaciones a dosis fijas, ninguna se consume en cantidades significativas y todas descienden, excepto la combinación de piritildiona y difenhidramina que cada vez se consume más. Entre las asociaciones con barbitúricos, las de mayor consumo siguen siendo las de fenobarbital.

El hecho de que algunas asociaciones a dosis fijas y monofármacos obsoletos se consuman cada vez menos aunque continúen en el mercado es muy positivo y sugiere que hay una mayor racionalidad en la prescripción de hipnóticos.

Diferente tratamiento merece el hecho de que la prescripción de hipnóticos haya aumentado. Mientras que el cambio en el perfil del uso de hipnóticos es esperanzador, no se puede afirmar que un aumento en el consumo de medicamentos sea un indicador de mejora sanitaria si no se demuestra alguno de estos tres aspectos que tienen relación todos ellos con el desarrollo económico y social del país en los últimos años: a) que la prevalencia de la enfermedad haya sufrido algún incremento, b) que la población atendida haya aumentado, o c) que existiera cierto grado de infratratamiento. Veamos cada una de ellas.

a) La prevalencia del insomnio puede haber aumentado debido a las condiciones de vida de la población cada vez más estresantes y ansiogénicas y al envejecimiento de la población con el aumento de la esperanza de vida, sus dos principales factores de riesgo.

b) La segunda opción es especialmente importante por la metodología utilizada y puede explicar, al menos parcialmente, el aumento en el consumo de hipnóticos. Como se conoce, los datos que se manejan en este estudio incluyen sólo el consumo a través del

Sistema Nacional de Salud. Aunque el consumo en DHD está ajustado por población, ésta ha sido siempre la población total en España en cada uno de los años del periodo en estudio y no la atendida por el Sistema Nacional de Salud, debido a que no se sabe con exactitud. Se supone que con la generalización de la Asistencia Sanitaria pública en España en los últimos años la población atendida por el sistema público ha aumentado en términos relativos más que la población total española. Además, en la sanidad pública la asistencia psiquiátrica se ha aproximado al ciudadano. Hay datos que sugieren que solamente el 33% de los pacientes insomnes comunican a los profesionales sanitarios sus problemas con el sueño (17). Esta situación puede haber cambiado y ser ahora un mayor número de pacientes con insomnio los que acuden al médico.

c) Si en 1985 existía infratratamiento del insomnio no es fácil de dilucidar. Tomando como prevalencia del insomnio el 30% de la población general (32, 41) (ver Introducción) y la población española en 1985 según las estimaciones del Instituto Nacional de Estadística de 38.473.418 habitantes, se puede deducir que unas 11.542.025 personas en España padecerían insomnio, al menos de carácter transitorio. Nuestros resultados de consumo indican que 9'6 personas de cada 1.000 han tomado el equivalente a una DDD de hipnótico cada día de 1985 en España. Referido al total a la población española serían unas 369.345 personas las que habrían tomado hipnóticos durante todo el año 1985 que sólo es el 3% de todas las personas insomnes. Esta aproximación sin embargo no parece apropiada porque si bien el tratamiento crónico con hipnóticos es muy prevalente (véase EUHROF) difícilmente todos los pacientes consumirían el medicamento durante todo el año. Por ello conviene hacer estimaciones de pacientes en tratamiento considerando duraciones medias menores. Considerando una duración media de tratamiento inferior, tres meses, habrían estado en tratamiento con hipnóticos 1.477.380, lo que aún resulta ser solamente un

12% de todos los insomnes. En 1995 la situación habría cambiado algo: la primera estimación sería de un 4% de tratados y la segunda un 18%.

Estas estimaciones tienen, no obstante, algunas limitaciones. Se trata de estimaciones groseras que en ningún modo se pueden asimilar al consumo real del fármaco. No todo lo dispensado se consume. Además, la interpretación de los aspectos cuantitativos del consumo es difícil por la imposibilidad de determinar un nivel óptimo de consumo y por tratarse de un trastorno para el que se recomiendan primero medidas higiénicas—no farmacológicas de las que se desconoce si los médicos las recomiendan o no, en qué proporción, y en cuántos pacientes resultan eficaces. Tal vez es cierto que los hipnóticos, atendiendo a la comparación entre las cifras de prevalencia de la enfermedad y las de consumo, estén infrautilizados en el conjunto de la población española, pero hay que fijar también la atención en los aspectos cualitativos, ya que algunos datos sugieren que con este infratratamiento de la población puede coexistir un sobretatamiento individual. Por último, hay que señalar la posibilidad de que se estén utilizando para tratar problemas de insomnio algunos fármacos no incluidos en este grupo de medicamentos. Lorazepam es una benzodiazepina de indicación ansiolítica que se decidió incluir en el estudio EUHROF al suponer que se estaba utilizando en gran medida para el tratamiento del insomnio. El estudio corroboró esta suposición, y alimentó la de que pueden existir otras sustancias en la misma situación, que no fueron estudiadas por razones logísticas. Si es apropiado o no tratar el insomnio con sustancias no definidas como hipnóticas por las distintas clasificaciones manejadas es una cuestión importante. Si las sustancias son ansiolíticas, no parece un error de prescripción si se emplean las dosis adecuadas y sobre todo si se trata de benzodiazepinas. Es sabido que éstas son clasificadas como hipnóticas o ansiolíticas por razones desconocidas como no sean las puramente comerciales. Desde luego la clasificación no se hace atendiendo a la vida media de la sustancia, como lo demuestra el hecho de que existan benzodiazepinas de vida media corta,

intermedia y larga tanto dentro de las de indicación hipnótica como de las de indicación ansiolítica, de manera que se puede estar utilizando una benzodiazepina de vida media corta pero "ansiolítica", como bentazepam o clotiazepam, para dormir, lo que podría ser más apropiado que utilizar benzodiazepinas de vida media mayor de 8 horas pero consideradas "hipnóticas", como flurazepam, nitrazepam o quazepam. De hecho, hay alguna clasificación de medicamentos que no distingue entre hipnóticos y ansiolíticos (64), aunque no se han utilizado aquí. En el caso de lorazepam, la ausencia de metabolitos activos y su duración de acción relativamente corta (8–25 horas de vida media) posiblemente sean características que entren en juego en la selección de este fármaco.

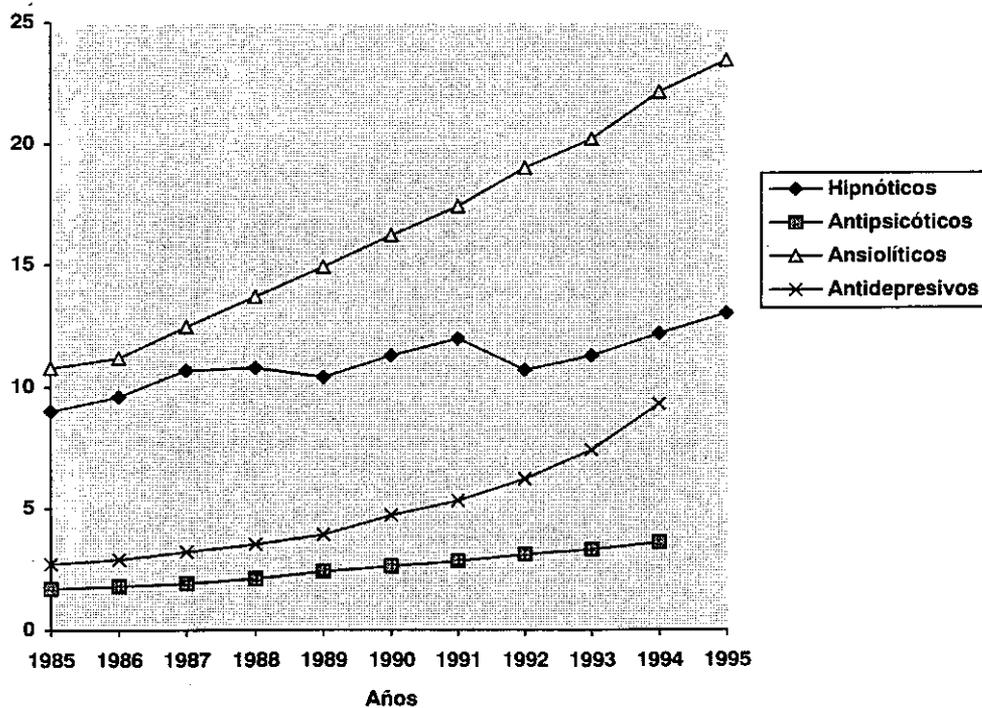
### *2.1.1. El consumo de hipnóticos en relación con el consumo de otros psicofármacos en España*

En la clasificación ATC de la OMS existen otros grupos terapéuticos cuyo consumo es interesante conocer como referencia para evaluar el consumo de hipnóticos. Se trata de los antipsicóticos (N05A), ansiolíticos (N05B) y antidepresivos (N06A). Se han realizado varios trabajos sobre consumo de estos psicofármacos en España y su evolución a lo largo de distintos años con la misma metodología que la que se presenta en este trabajo.

La evolución del consumo de estos tres grupos y de los hipnóticos se observa en la *figura 60*. No se han incluido en ningún grupo las asociaciones a dosis fijas. En 1985 el consumo global de psicofármacos de estos grupos terapéuticos en España a cargo del sistema público fue de 15'2 DHD. En 1994, el consumo había ascendido a 35'0 DHD, lo que supone un incremento del 131%. En valores absolutos el grupo que más creció fue el de ansiolíticos, que es el de mayor consumo en todo el periodo. En 1985 ansiolíticos e

hipnóticos eran los dos subgrupos que más se consumían, con valores muy similares y alejados de antidepresivos y antipsicóticos. Pero el grupo de antidepresivos es el que exhibió un mayor crecimiento relativo y se ha situado ya muy cerca de los hipnóticos, que han crecido en mucha menor medida que los ansiolíticos (127, 128). Los antipsicóticos presentan el consumo más reducido y estable.

DDD/1.000 hab/día



**Figura 60. Evolución del consumo de los principales grupos de psicofármacos en el periodo 1985–1995. No se incluyen las asociaciones a dosis fijas. El consumo de antipsicóticos y antidepresivos para 1995 no se conocía en el momento de realizar estos estudios**

El consumo de antipsicóticos (N05A) en 1985 a cargo del Sistema Nacional de Salud era de 1'7 DHD (127). Las fenotiazinas constituían el subgrupo mayoritario acaparando un 50% del consumo total. Entre ellas, las piperidínicas destacaban con 0'4

DHD mientras que las alifáticas presentaban el consumo más bajo: 0'1 DHD. A lo largo de la década el grupo de antipsicóticos ha crecido un 109%, con incrementos generalizados y más o menos homogéneos de todos los subgrupos y la única excepción de los tioxantenos, que entre los años 1988 y 1993 llegaron a tener consumos despreciables. Es destacable la evolución experimentada por las butirofenonas.

En 1985, el consumo de ansiolíticos en España a través del sistema público fue de 10'8 DHD, a expensas fundamentalmente de las 16 benzodiazepinas existentes entonces en el grupo (127). A lo largo del periodo de estudio el consumo se incrementó de forma lineal en 11'4 DHD (106%). Este incremento, sin embargo, no ha sido uniforme. Además, el consumo de ansiolíticos no benzodiazepínicos ha sido en términos relativos poco importante. Sin embargo, presenta algunos datos de cierto interés. Llama la atención, por ejemplo, que todavía se sigan consumiendo carbamatos, aunque en niveles bajos (en torno a 0'1 DHD), pero en cualquier caso poco justificables.

El consumo de antidepresivos monofármacos a través del sistema público fue de 2'7 DHD en 1985 (127, 128). En ese momento el subgrupo de antidepresivos tricíclicos clásicos era el más utilizado y representaba el 59% del consumo total. Los antidepresivos de segunda generación contribuían con 1'1 DHD. El consumo de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) en ese año era muy escaso. A lo largo de la década los antidepresivos incrementaron su uso de forma progresiva en un 247% hasta alcanzar 9'3 DHD. El incremento fue más marcado a partir de 1990. Todos los subgrupos contribuyeron al incremento en mayor o menor medida, pero la introducción de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) a partir de 1987 fue sin duda el elemento más determinante de la tendencia ascendente del grupo N06A. El aumento del consumo de ISRS ha sido ciertamente espectacular. En 1993 los ISRS superaban al subgrupo de antidepresivos tricíclicos clásicos. En 1994 el consumo de

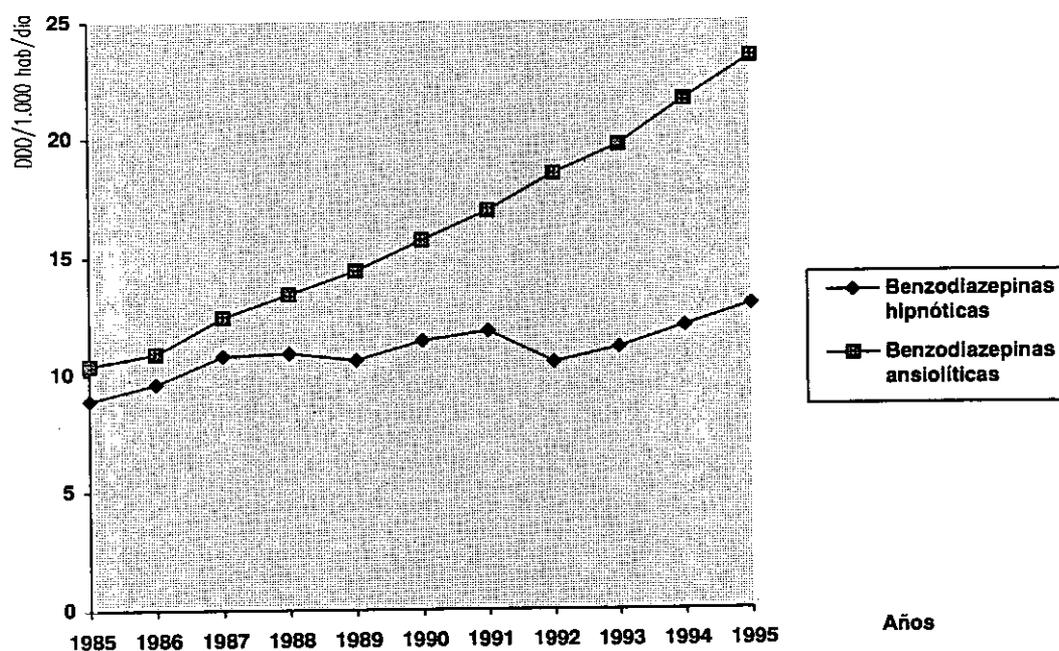
ISRS era de 4'7 DHD, lo que suponía el 51% del consumo total de antidepresivos monofármacos en ese año (antidepresivos tricíclicos 29%)y explicaba el 71% del crecimiento experimentado por el grupo N06A en toda la década. De todas formas, el impacto de la introducción de los ISRS sobre el uso de los demás subgrupos de antidepresivos parece más bien escaso, en la medida en que no se han alterado sus tendencias de uso a partir de 1988-1989. El consumo de antidepresivos tricíclicos no sólo no cae sino que exhiben un crecimiento estable. Es muy posible, sin embargo, que dicho incremento sea en parte explicado por la utilización de dosis superiores y una mayor duración de los tratamientos. En este caso, el usuario mayoritario de ISRS corresponde a un tipo de paciente que antes de la aparición de este subgrupo no recibía tratamiento con fármacos antidepresivos.

Para explicar este crecimiento generalizado, aunque irregular, del consumo de psicofármacos en España, queda patente que el mayor acceso de la población a la asistencia psiquiátrica pública con la creación de los Centros de Salud Mental es un factor a tener en cuenta muy importante. Este aumento en el consumo de psicofármacos hay que situarlo, no obstante, en un contexto generalizado de aumento en el consumo de casi todos los grupos de fármacos en España (129).

#### *El consumo de benzodiazepinas hipnóticas en relación con el consumo de otras benzodiazepinas en España*

Dentro del grupo de los ansiolíticos el subgrupo de mayor interés para este estudio es el de las benzodiazepinas. Como ya se ha explicado, algunas de las benzodiazepinas ansiolíticas podrían estar utilizándose para tratar problemas de insomnio. Su consumo junto con el de las benzodiazepinas hipnóticas (que incluyen

zopiclona y zolpidem) en el periodo 1985–1995 se representa en la *figura 61*, sin incluir las asociaciones a dosis fijas. Las benzodiazepinas ansiolíticas son prácticamente las responsables del consumo total del grupo N05B, al igual que las benzodiazepinas hipnóticas del N05C. Por lo tanto, el aumento del consumo de las benzodiazepinas ansiolíticas es semejante al aumento que sufren los ansiolíticos en general mientras que el consumo de benzodiazepinas hipnóticas, aunque también aumenta, está mucho más estabilizado.



**Figura 61. Evolución del consumo de las benzodiazepinas en el periodo 1985–1995, incluyendo zopiclona y zolpidem. No se incluyen las asociaciones a dosis fijas**

El número de principios activos aumentó de 16 a 18 para las benzodiazepinas ansiolíticas en el periodo de estudio, pero el número de especialidades descendió de 55 a 47 (130). Cabe recordar aquí que el subgrupo de benzodiazepinas hipnóticas presenta incrementos en ambos: en el número de principios activos, de 6 a 12, y en el número de

especialidades, de 13 a 19. El consumo de benzodiazepinas era de 19'3 DHD en 1985, aumentando progresivamente y alcanzando 36'3 DHD en 1995 (aumento del 88%), con un incremento medio ( $\pm$ SD) anual de 1'6 ( $\pm$ 0'8) DHD. Esta tendencia sólo se vio interrumpida en 1992, año de la retirada de las presentaciones de triazolam 0'25 mg. que hasta el momento era la benzodiazepina más consumida. Las benzodiazepinas ansiolíticas aumentan en mayor medida que las hipnóticas. Independientemente del subgrupo en el que estén clasificadas, las de vida media intermedia tienen incrementos mayores que las demás. A este respecto nuestro estudio discrepa de otro realizado en 1987, en el que se afirmaba que, debido a la presión comercial, las benzodiazepinas de tiempo de vida media más corto eran las que más aumentaban su consumo (131). Tal vez, después de la larga experiencia con triazolam, las compañías farmacéuticas han decidido promocionar sustancias de diferentes propiedades farmacológicas.

Las que más aumentan son alprazolam (+4'8 DHD), lormetazepam (+4'3 DHD), lorazepam (+4'2 DHD) y clorazepato (+1'8 DHD); estas cuatro sustancias representaban el 13% de la oferta de benzodiazepinas en el mercado pero el 60% de su consumo en 1995. Otras con aumentos significativos son bromazepam y ketazolam entre las ansiolíticas y zolpidem, zopiclona y loprazolam entre las hipnóticas. El uso de las benzodiazepinas más tradicionales se estabilizó (diazepam, flurazepam) o disminuyó (flunitrazepam, nitrazepam, clordiazepóxido).

El hecho de que dos de las benzodiazepinas con mayor uso en nuestro país en 1995 (lorazepam y alprazolam), tengan un alto potencial de abuso (132) es un hallazgo preocupante y puede reflejar una falta de concienciación y/o conocimiento de los médicos españoles a este respecto. Este aumento del uso de benzodiazepinas con alto potencial de abuso tampoco es nuevo (131). Por lo tanto, aunque el aumento del consumo de psicofármacos puede ser un indicador positivo, hay que tener mucho

cuidado para no alcanzar en un futuro niveles de consumo alarmantes de sustancias de gran poder adictivo, máxime cuando en la mayoría de las ocasiones no se están utilizando de la forma más adecuada. Se precisarían medidas administrativas y una mayor formación crítica a los médicos, especialmente a los de Atención Primaria que son sus principales prescriptores.

### *2.1.2. El consumo de hipnóticos en España en relación con el de otros países*

En la *figura 62* se representa el consumo de medicamentos hipnóticos en España y en los países nórdicos, Australia y datos puntuales de Alemania, Reino Unido, Italia y Francia en el año 1992 (133–145). El consumo de hipnóticos en España ha estado y sigue estando en 1995 muy por debajo del consumo los demás países, a pesar de que en muchos de ellos los consumos tengan una tendencia descendente y en cambio sea ascendente la seguida en España. Las tendencias que han seguido los distintos países sobre el consumo de hipnóticos también han sido variadas: Dinamarca, Islandia y Noruega han disminuido su consumo, Finlandia y Australia han aumentado, y Suecia e Islas Faroe se han mantenido estables. Apenas se dispone de datos de los países europeos más próximos geográfica y culturalmente. Francia en 1992 tenía un consumo de los más elevados entre los países incluidos, similar al de Dinamarca. En ese mismo año, también Alemania, Italia y Reino Unido con 17'4, 19'7 y 22'3 DHD, respectivamente, tenían consumos superiores a los de España, que eran de 10'9 DHD. Australia con 10'8 y 11'7 DHD respectivamente en 1987 y 1988, es el único país que ha tenido consumo similar al nuestro en estos años, pero ha aumentado posteriormente. Después disminuye debido a la aplicación de medidas para reducir su consumo.

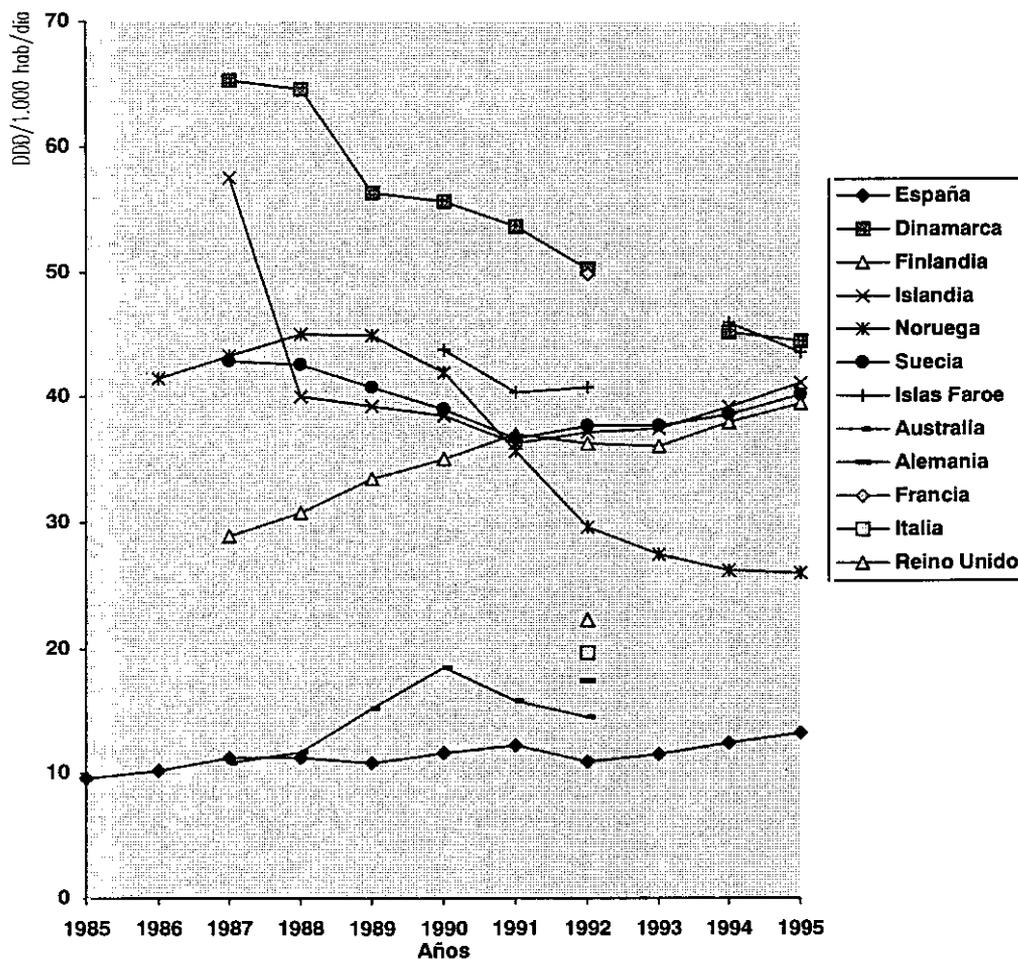


Figura 62. Evolución del consumo de hipnóticos en varios países en el periodo 1985–1995. Los datos relativos a Dinamarca de 1994 y 1995 y los de España de todos los años no incluyen el consumo intrahospitalario. Los datos de Dinamarca, Finlandia, Islandia y Suecia de 1985 y 1986, los de Noruega de 1985, los de Islas Faroe hasta 1990 y en 1993 y los de Dinamarca en 1993 no están disponibles. Los datos de Australia sólo están disponibles de 1987 a 1992 y los de Alemania, Francia, Italia y Reino Unido en 1992

El consumo de psicofármacos en general, y de hipnóticos en particular, ha sido siempre menor en España que en otros países. Ya en 1981, en un estudio realizado con hipnóticos se describió una situación parecida (146). En aquella ocasión se atribuyó la diferencia de consumo entre los demás países y España a la presencia de hipnóticos en España que no se tenían en cuenta para el cálculo del consumo. Se trataba sobre todo de

asociaciones a dosis fijas que se utilizaban como hipnóticos, y que entonces se consumían en gran cantidad. Las causas deben ser ahora diferentes puesto que además de que estos fármacos ya prácticamente no se consumen, en este estudio se han incluido y las diferencias se mantienen. No obstante, la tendencia en España es creciente mientras que en muchos otros países actualmente el consumo se ha estabilizado o disminuye.

### *El consumo de hipnóticos benzodiazepínicos en España en relación con el de otros países*

Si nos fijamos solamente en los hipnóticos benzodiazepínicos, responsables de la mayor parte del consumo de hipnóticos en España, y lo comparamos con los de aquellos países de los que disponemos de datos (*figura 63*) (133–144), se observa que en España el consumo ha aumentado ligeramente en el periodo 1985–1995. En los demás países, en los últimos años el consumo desciende de forma más consistente que en la figura anterior (*figura 62*). Incluso en el caso de Finlandia, cuyo consumo global de hipnóticos aumentaba en este periodo, el consumo de benzodiazepinas disminuye. Esto solamente puede ser debido al aumento del consumo de sustancias hipnóticas distintas de las benzodiazepinas que no se han incluido aquí: ciclopirrolonas e imidazopiridinas. Se ha constatado que mientras el consumo de zopiclona y zolpidem prácticamente no influye en el perfil de uso de hipnóticos en España (133–144), es importante en los demás países, sobre todo en Finlandia, que es la que más ve alterada su tendencia de uso sin estas sustancias. Esta puede ser la consecuencia más directa de la mala prensa y restricciones en el uso de benzodiazepinas que se han impuesto en los países nórdicos en los últimos años.

DDD/1.000 hab/día

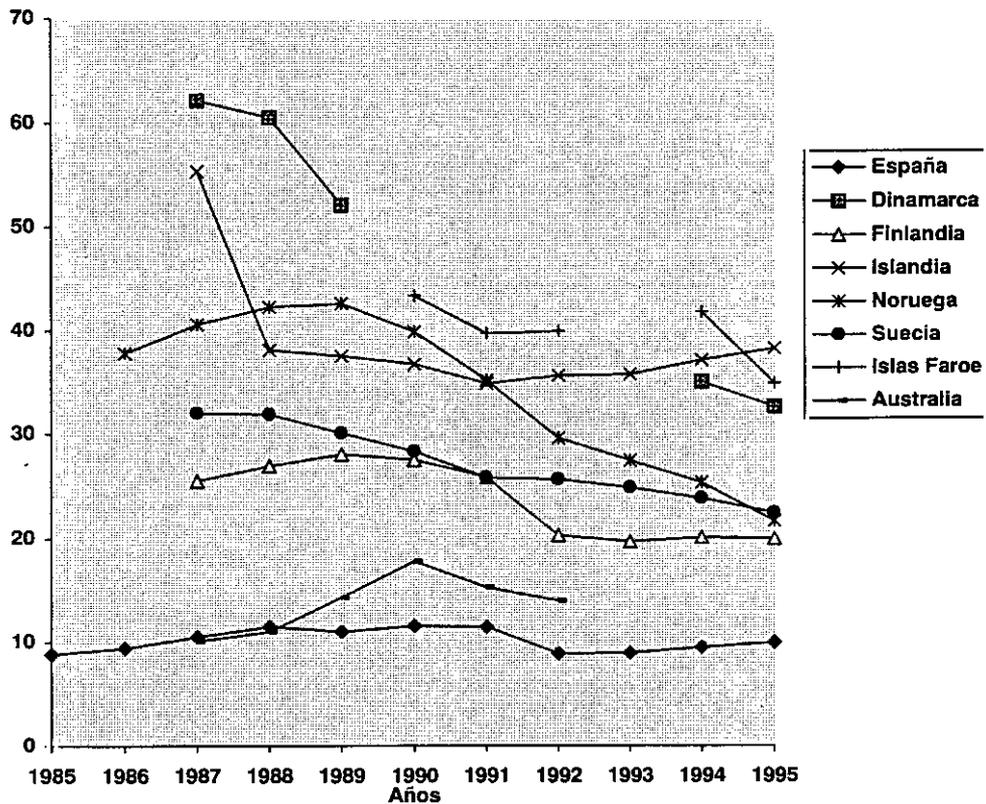


Figura 63. Evolución del consumo de hipnóticos benzodiazepínicos en varios países en el periodo 1985-1995. Los datos relativos a Dinamarca en 1994 y 1995 y los de España de todos los años no incluyen el consumo intrahospitalario. Los datos de Dinamarca, Finlandia, Islandia y Suecia de 1985 y 1986, los de Noruega de 1985, los de Dinamarca de 1990 a 1993 y los de Islas Faroe hasta 1990 y en 1993 no están disponibles. Los datos de Australia sólo están disponibles de 1987 a 1992

A pesar de esta disminución del consumo en otros países y el aumento en España, en el consumo de benzodiazepinas hipnóticas aún hay grandes diferencias. Entre los países nórdicos, el de menor consumo en 1995 es Finlandia, y sin embargo con 20'0 DHD dobla exactamente el consumo de España en ese año (10'0 DHD). El consumo de benzodiazepinas ansiolíticas, en cambio, ha experimentado un crecimiento más marcado y en 1995 prácticamente se había equiparado con el de los países nórdicos (127, 130).

Hay otros estudios sobre el consumo de benzodiazepinas en diferentes países. En la mayoría de los países de los que se dispone de información el consumo de benzodiazepinas está disminuyendo. En un trabajo sobre el consumo total de benzodiazepinas en Brasil, se encontró que éste, después de mostrar un perfil ascendente desde 1984 a 1988, había disminuido de 23'0 DHD en 1988 a 18'5 DHD en 1989 (147), probablemente debido a la retirada de los compuestos antidistónicos con benzodiazepinas que se dispensaban, con un gran número de ventas, como ansiolíticos OTC. En Brasil la benzodiazepina más consumida era diazepam, tal vez por ser la más barata y más conocida en este país. Este estudio es también importante porque nos da cifras de consumo total de benzodiazepinas facilitadas en su mayoría por la industria farmacéutica sobre otros países: Turquía 2'4 DHD en 1990, Túnez 2'3 DHD en 1990, Chile 24'1 DHD en 1986, antigua Checoslovaquia 19'3 DHD en 1982, España 24'4 DHD en 1986 (ligemente mayor que las cifras que se manejan en este estudio -20'5 DHD-, seguramente debido a que incluyen el consumo intrahospitalario y privado), Estados Unidos 22'9 DHD en 1985 y Hungría 68'0 DHD en 1987. Hay otro estudio realizado en Italia, también sobre el consumo total de benzodiazepinas, en el que se observa que éste había descendido un tercio desde 1986 a 1991, si se excluían las combinaciones (148). Sobre Australia, aparte de los datos que figuran en la gráfica también hay un estudio sobre consumo total de benzodiazepinas, en el que se muestra un descenso continuado por tercer año consecutivo de 1990 (34'0 DHD) a 1993 (26'5 DHD) (149). Este descenso es evidente para todas las benzodiazepinas, independientemente de su vida media, sean ansiolíticas o hipnóticas, lo que es consecuente con los datos presentados en la gráfica anterior sobre benzodiazepinas hipnóticas. Otros investigadores también australianos aseguran que este consumo tiene un perfil descendente (150).

Merece la pena pensar en la razón que determina que las tendencias del consumo de los países estudiados sea opuesta a la española. La explicación puede residir en el nuevo planteamiento público y profesional del papel de las benzodiazepinas en el manejo de la ansiedad y, por supuesto, del insomnio, según las últimas directrices internacionales que insisten en la conveniencia de utilizar primero medidas no farmacológicas y sobre la utilización de hipnóticos durante periodos cortos de tiempo, que advierten y conciencian de los peligros de las benzodiazepinas y que instan a utilizar dosis menores en los ancianos.

Parece que sólo las medidas reguladoras importantes tienen impacto en este país, y no las recomendaciones o las publicaciones internacionales (151). Como se va a discutir a continuación, la medida reguladora sobre triazolam ha tenido gran impacto sobre su consumo, y sobre el patrón de hipnóticos, así como sobre el coste total en fármacos hipnóticos, que cambió al ser diferente el precio de los fármacos que se usaron para sustituirle.

## **2.2. Evolución del coste farmacéutico de hipnóticos a cargo del Sistema Nacional de Salud**

El coste de los medicamentos hipnóticos a través del Sistema Nacional de Salud expresado en pesetas corrientes se ha incrementado tres veces en el periodo 1985–1995. El coste farmacéutico total en España aumentó 3/4 veces en el mismo periodo (152), lo que significa que el gasto en este grupo ha aumentado de forma paralela al gasto total en medicamentos. No obstante, aunque el consumo de hipnóticos ha crecido, no representa un aumento equivalente al del coste. Expresado en DHD el crecimiento del consumo ha sido del 38% y el coste en cambio ha aumentado un 196%. Esta discrepancia se debe a

que el coste medio de la DDD consumida, valor que podría asimilarse al coste del tratamiento con hipnóticos en un paciente para un día, se ha duplicado.

En 1995 el coste de los medicamentos hipnóticos ha sido de 3.947 millones de pesetas, y una DDD consumida de hipnótico tiene un valor de 20'3 pts, si solamente se tienen en cuenta las benzodiazepinas hipnóticas. Si se tiene en cuenta lorazepam el coste aumenta a 5.432 millones de pesetas, pero el precio de la DDD consumida disminuye a 18'6 pts.

El primer factor es que en este grupo se han ido comercializando prácticamente a ritmo constante durante todo el periodo de estudio medicamentos nuevos, que normalmente tienen un precio de salida al mercado mayor que el de los medicamentos que ya están comercializados. Entre las benzodiazepinas, loprazolam se comercializó en 1987, midazolam y brotizolam en 1989 y quazepam en 1990. Además, zopiclona se autorizó en 1991 y zolpidem en 1990, con un consumo ascendente desde entonces. Las benzodiazepinas hipnóticas más tradicionales como flunitrazepam, flurazepam, nitrazepam, lormetazepam, temazepam o triazolam tienen un precio medio en el mercado por DDD en 1995 de entre 9 y 49 pts., mientras que para estas nuevas sustancias varía entre 22 y 306 pts., por lo que la oferta de hipnóticos se ha encarecido considerablemente, tratándose en su mayoría de medicamentos que contribuyen en gran medida al total del consumo del grupo de hipnóticos.

Otro factor a tener en cuenta es la retirada del mercado de la presentación de 0'25 mg. de triazolam. Triazolam fue sustituido por hipnóticos más caros. El mayor incremento en el precio de la DDD consumida de hipnótico se observa justo en 1992 respecto a 1991, año en que el aumento es de unas 3 pts. frente a un incremento medio anual de 1 pts. Además, en los años posteriores a 1992 el coste medio de la DDD consumida se mantiene, debido a que no aparecen medicamentos nuevos en el mercado.

Cabe también ahora cuestionarse si el gasto de benzodiazepinas es excesivo. En 1995 supone un coste de unos cuatro mil millones de pesetas, que no es muy elevado si se tiene en cuenta el coste de más de cien mil millones de pesetas en ese mismo año para el grupo de antihipertensivos. Mientras que una DDD consumida de hipnótico tiene un coste medio de unas 20 pts., el de los antihipertensivos es de 69 pts. (151). Estos datos sugieren las siguientes consideraciones:

a) A pesar de que el coste medio de una DDD consumida de hipnótico se ha duplicado en los últimos 10 años, sigue estando por debajo del valor de otros fármacos. La causa reside en que los hipnóticos tradicionales era fármacos muy baratos y su contribución al consumo es todavía muy relevante.

b) Los nuevos hipnóticos tampoco son medicamentos excesivamente caros.

c) Aunque es imposible determinar el nivel óptimo de consumo, se puede establecer que para un problema de prevalencia igual o inferior (hipertensión=20-30%), el coste de su tratamiento en la población en España es 27 veces mayor, con un impacto considerable en el gasto público. Aunque la comparación no es muy apropiada ya que el tratamiento de la hipertensión previene mucha morbilidad y mortalidad, las diferencias son muy llamativas.

### **2.3. Impacto de la medida reguladora sobre triazolam**

El uso de triazolam descendió un 94% en enero de 1992 respecto a la línea basal (octubre-diciembre 1991), y continuó estable en niveles muy bajos en los meses posteriores. De forma concomitante a este descenso se produjo un aumento generalizado en el uso de otros hipnóticos. En septiembre de 1992, el uso de triazolam había descendido 4'7 millones de DDD desde la línea basal y el uso de los demás

medicamentos había aumentado en la misma medida, compensando las pérdidas de consumo de triazolam.

Como resultado de las medidas sobre triazolam, también la tendencia de incremento anual de consumo de hipnóticos de 1985 a 1991 se vio interrumpida en 1992, pero de forma transitoria ya que en los años posteriores siguió aumentando y en 1994 el consumo anual se había recuperado completamente. En términos cuantitativos, por tanto, el impacto de la medida reguladora ha sido más bien pequeño, pero en términos cualitativos el cambio ha sido notable. La mayor parte de las pérdidas de triazolam han sido absorbidas no por hipnóticos de acción corta o ultra-corta sino por hipnóticos de duración de acción intermedia: lormetazepam, lorazepam y loprazolam. Este cambio en el patrón de uso de hipnóticos puede tener varias lecturas. Una de ellas es que el cambio se explique por razones meramente comerciales: han crecido más los que mejor posicionados estaban en el mercado antes de producirse la retirada de triazolam 0'25 mg. La otra es que el cambio obedezca a razones más profundas: los hipnóticos de acción corta o ultra-corta en general podrían haber quedado impregnados del descrédito de triazolam, se podría estar observando a estos hipnóticos como más inseguros; los hipnóticos de acción intermedia podrían ahora estar más cerca que los de acción corta del perfil del hipnótico ideal, al menos en la percepción del médico. Evidentemente estas dos lecturas no son incompatibles y pueden haberse fecundado mutuamente.

El episodio de triazolam se ha analizado desde muy diversos planos: el científico, el comercial, el social, el mediático, el jurídico... (75, 76, 113, 153). Recientemente Salvador-Carulla (154) lo ha examinado desde una perspectiva novedosa: la psicológica o psicosocial. Este autor sostiene que triazolam ha sido víctima de alguno de los efectos psicosociales, que son, por otra parte, muy habituales con los psicofármacos. Triazolam en concreto es un caso típico en el que se han dado cita muchos, sino todos, los efectos

que inciden en las pautas de prescripción de los fármacos. Los efectos descritos son el efecto CNN (*media effect* o efecto de los medios de comunicación de masas), el efecto avestruz (cuando se conoce de forma precisa y detallada los efectos secundarios y las contraindicaciones de un fármaco, el médico elige otro producto sobre el que no hay suficiente información y en esto juega con ventaja), el efecto del predicador (sobre la influencia de las opiniones de los expertos, por el papel jugado por Kales) y el efecto del chivo expiatorio (en condiciones de estigmatización de un grupo farmacológico, un solo producto puede ser foco de las críticas y ser retirado, aun cuando sus características no difieran sustancialmente de las del resto de la familia). Estos efectos pueden ir incluso más allá y tener también una fuerte repercusión en las autoridades reguladoras o en la política de medicamentos.

### **3. CÓMO SE UTILIZAN LOS HIPNÓTICOS EN ESPAÑA. ESTUDIO EUHROF.**

En las secciones precedentes se ha descrito y discutido qué hipnóticos hay disponibles, cuánto se utilizan y cómo han evolucionado ambos con el tiempo. La mayoría de los estudios de utilización de medicamentos que se realizan, tanto en España como en el mundo, no van más allá por la carencia de fuentes de información fácilmente disponibles. El estudio de utilización de hipnóticos que nos habíamos propuesto hacer hubiera quedado muy incompleto si no obteníamos información sobre **cómo** se estaban utilizando. En pocos grupos de medicamentos se podría juzgar esta dimensión tan importante como en el de hipnóticos, habida cuenta que la seguridad de estos medicamentos depende de un modo crítico del modo cómo se utilizan. Las diversas directrices sobre uso de estos medicamentos que se han publicado a lo largo de los años

son un indicador de esta preocupación y constituyen el patrón de referencia con el que se ha evaluado la utilización de hipnóticos en España.

Con estas consideraciones *in mente* se realizó un estudio basado en una amplia red de Oficinas de Farmacia. Esta aproximación apenas se ha utilizado con anterioridad dentro o fuera de nuestras fronteras, pero se vislumbraba que para este tipo de medicamentos podría tener una enorme potencialidad.

### **3.1. Consideraciones metodológicas**

La principal ventaja de estudiar el uso y los determinantes del uso de los hipnóticos desde Oficinas de Farmacia es que no interfiere con los hábitos de prescripción de los médicos, evitándose sesgos de selección. Esta ventaja no se ve disminuida por el hecho de que sea el farmacéutico y no el médico quien recoja la información debido a la facilidad de identificar los trastornos del sueño y el uso de los hipnóticos por el mismo paciente.

Por razones logísticas y de viabilidad del estudio las farmacias fueron seleccionadas en función del interés del farmacéutico en participar en el estudio. No se hizo por tanto un muestreo probabilístico. Esta es la principal limitación de EUHROF. No hay, por tanto, garantías de que la muestra de pacientes seleccionada sea representativa de la población española. No obstante, debe señalarse que se procuró que todas las Comunidades Autónomas estuvieran incluidas y que hubiera participación de farmacias de áreas urbanas y rurales. Por otra parte, parece poco probable que la farmacia condicione el uso que se realiza de hipnóticos. Los pacientes fueron seleccionados de forma sistemática. Este proceso sólo estuvo condicionado por el horario de las propias farmacias.

Conviene señalar, no obstante, que la representatividad rigurosa no era un objetivo primordial de este estudio, cuya pretensión básicamente era identificar desviaciones gruesas de las recomendaciones internacionales sobre el uso de hipnóticos en nuestro país.

El cuestionario se elaboró de tal manera para reducir en lo posible la variabilidad del entrevistador. Era simple, cerrado y con preguntas que la mayoría de las veces podían ser formuladas directamente según estaban escritas.

Aproximadamente el 20% de los sujetos entrevistados no fueron incluidos en el estudio. Evidentemente, aquéllos que no tomaban el hipnótico para dormir no eran elegibles para el análisis definitivo; el hecho de que más del 75% de éstos tomaran lorazepam sugiere que podían estar en tratamiento para la ansiedad. Los sujetos que no conocían para qué tomaban el medicamento tenían un perfil bastante similar en cuanto a edad, sexo y medicamento utilizado que los finalmente incluidos, por lo que no es posible hablar de algún sesgo de selección. Por último, los toxicómanos (grupo que incluye a los alcohólicos) fueron excluidos por conformar un grupo muy específico y diferente del resto. No es descartable que pueda haber existido un error de mala clasificación ya que, como esta característica era identificada por el farmacéutico, alguno de estos pacientes podría haber pasado desapercibido para el farmacéutico y ser incluido en el análisis final.

Hay relativamente pocos estudios de utilización cuantitativa de hipnóticos benzodiazepínicos, y bastantes menos de metodología comparable a la de EUHROF. En la *tabla 31* se ofrece una perspectiva de los trabajos revisados. Muchos de estos estudios no tienen como objetivo primario el estudio de la utilización de hipnóticos, sino que son estudios de prevalencia del insomnio o de prevalencia del uso de hipnóticos. Lo normal, por otra parte, es que se incluya una diversidad de fármacos: benzodiazepinas hipnóticas

y ansiolíticas, antidepresivos, psicofármacos en general, y puede ser difícil extraer los datos comparativos de interés sobre benzodiazepinas hipnóticas solamente. Normalmente en este trabajo se mencionan todos estos estudios indicando el grupo de fármacos del que se habla. También se incluyen estudios sobre benzodiazepinas ansiolíticas solamente, al tratarse de grupos de sustancias farmacológicamente iguales, o sobre ansiolíticos totales, pero entre ellos las benzodiazepinas son los fármacos más ofertados y consumidos en España (127) y en otros países (155, 156).

### **3.2. Características sociodemográficas de los pacientes**

#### *3.2.1. Edad y sexo*

En este estudio se observa que los subgrupos predominantes entre los usuarios de hipnóticos son las mujeres y los ancianos. Estas dos son las características o variables que más influyen el uso de hipnóticos, pues a diferencia de otras, aparecen unánimemente relacionadas en todos los estudios en los que se han incluido. En el estudio trans-nacional de Balter, Levine y Manheimer (157) encontraron resultados parecidos: en casi todos los países el porcentaje de mujeres que habían usado estos medicamentos alguna vez en el último año era aproximadamente el doble que el de los hombres, y también el porcentaje de usuarios entre las personas de 45 años o más era mayor en todos los países. Otro hallazgo curioso de este estudio es el hecho de que la actitud general de la población hacia los ansiolíticos suele tener más prejuicios entre los no usuarios que entre los que alguna vez han utilizado estos medicamentos en todos los países, aunque con grandes diferencias entre los distintos países. Balter y cols. (158) publicaron posteriormente los mismos datos incluyendo además Suiza y Estados Unidos

**Tabla 31. Principales estudios de utilización de hipnóticos**

Investigadores, año	Tamaño de la muestra	Población de estudio	Lugar	Fármacos incluidos
Clift, 1972	102	Pacientes insomnes	Manchester	Hipnóticos
Parry y cols., 1973	2.552	Pacientes ambulatorios	Estados Unidos	Psicofármacos
Balter, Levine y Manheimer, 1974	15.471	General, >15 años	Países europeos	Ansiolíticos/hipnóticos
Karacan y cols., 1976	1.967	General, ≥18 años	Florida	Hipnóticos
Hesbacher y cols., 1976	1.190	Pacientes tratados	Pennsylvania	Psicofármacos
Skegg, Doll y Perry, 1977	36.280	Pacientes ambulatorios	Inglaterra	Todos los fármacos
Uhlenhuth, Balter y Lipman, 1978	735	General, 18-64 años	California	Ansiolíticos
Mellinger y cols., 1978	2.552	General, 18-74 años	Estados Unidos	Psicofármacos
Murray y cols., 1981	5.833	General	Londres	Psicofármacos
Petursson y Lader, 1981	16	≥1 año en tratamiento	Londres	Benzodiazepinas
Khan, Hornblow y Walshe, 1981	87	>6 meses en tratamiento	Nueva Zelanda	Benzodiazepinas
Williams, Murray y Clare, 1982	153	Pacientes tratados	Londres	Psicofármacos
Cottler y Robins, 1983	2.993	General	Estados Unidos	Psicofármacos
Williams, 1983	153	Pacientes tratados	Londres	Psicofármacos
Balter y cols., 1984	19.328	General, >18 años	Países europeos y USA	Ansiolíticos/hipnóticos
Jones y cols., 1984	1.695	Pacientes tratados	Inglaterra	Psicofármacos
Mellinger, Balter y Uhlenhuth, 1984	3.161	General, 18-79 años	Estados Unidos	Ansiolíticos
Mellinger, Balter y Uhlenhuth, 1985	3.161	General, 18-79 años	Estados Unidos	Hipnóticos
Wells y cols., 1985	4.007	General, 18-64 años	Estados Unidos	Psicofármacos
Bridges-Webb, Mant y Britt, 1985	192	Pacientes tratados	Sydney	Psicofármacos
Nolan y O'Malley, 1988	450	Pacientes tratados	Irlanda	Benzodiazepinas
Lyndon y Russell, 1988	771	Pacientes >18 años	Australia	Benzodiazepinas
Isacson y Haglund, 1988	15.915	General, 18-84 años	Suecia	Psicofármacos
Rodrigo, King y Williams, 1988	64	≥1 año en tratamiento	Londres	Benzodiazepinas
Beardsley y cols., 1988	57 millones	Visitas, ≥15 años	Estados Unidos	Psicofármacos

**Tabla 31 bis. Principales estudios de utilización de hipnóticos**

Investigadores	Tamaño de la muestra	Población	País	Medicamentos
Morgan y cols., 1988	1.020	≥65 años	Nottingham	Hipnóticos
Mant y cols, 1988	104	Pacientes tratados	Sydney	Psicofármacos
Dunbar, Perera y Jenner, 1989	4.148	General	Gran Bretaña	Benzodiazepinas
Vázquez-Barquero y cols., 1989	1.223	General, ≥17 años	Cantabria	Psicofármacos
Lockwood y Berbatis, 1990	Total	General	Australia	Psicofármacos
Shorr y Bauwens, 1990	554	Prescripciones	Wisconsin	Benzodiazepinas hipnóticas
King y cols., 1990	64	≥1 año en tratamiento	Londres	Benzodiazepinas
Shorr, Bauwens y Landefeld, 1990	326	Pacientes tratados	Wisconsin	Benzodiazepinas hipnóticas
Swartz y cols., 1991	3.798	General, >18 años	Carolina del Norte	Benzodiazepinas ansiolíticas
Weyerer y Dilling, 1991	1.536	General, >15 años	Baviera	Psicofármacos
Isacson y cols., 1992	19.926	General	Suecia	Benzodiazepinas
Olfson y Pincus, 1994	27.936	General, ≥18 años	Estados Unidos	Benzodiazepinas
Magrini y cols., 1996	2.803	Pacientes, ≥18 años	Italia	Benzodiazepinas
Simon y cols., 1996	240.946	General, ≥18 años	Estados Unidos	Benzodiazepinas

y los resultados fueron parecidos. También en el estudio de Karacan y cols. (8) se obtuvo que el uso de hipnóticos es mayor entre las mujeres y entre los ancianos, pero no se asocia con la raza, el estatus socioeconómico o el estado marital. En el estudio de Wells y cols. (159) se encontró que la edad y el sexo tenían un efecto significativo en la probabilidad de uso de hipnóticos y ansiolíticos y que el efecto de la ciudad de residencia o del estatus socioeconómico era mucho menor, controlando por otros factores importantes. La importancia de este estudio reside en que se trata solamente de pacientes adultos (se han excluido los ancianos), por lo que el efecto del sexo y la edad se

mantiene aún "controlando" el efecto de los más mayores. Nolan y O'Malley (160) llevaron a cabo un estudio metodológicamente comparable al nuestro (aunque más pequeño), en el que se trataba de entrevistar a pacientes en Oficinas de Farmacia representativas de Irlanda para investigar la prescripción y las actitudes de los pacientes sobre el uso, en este caso, de cualquier benzodiazepina. La prevalencia del uso de benzodiazepinas aumentó diez veces desde la edad de 20 años hasta los 70 años, y siempre fueron mayores para las mujeres. Lyndon y Russell (161) encontraron también que la prevalencia de uso de benzodiazepinas aumenta con la edad. Dunbar, Perera y Jenner (162) encontraron una proporción de 2:1 para las mujeres en un estudio sobre patrones de uso de benzodiazepinas y también más frecuencia de uso entre los ancianos. En el estudio de Swartz y cols. (163) se concluyó que la prevalencia de uso de benzodiazepinas ansiolíticas aumenta con la edad y entre las mujeres, y también entre las personas de raza blanca, los que han alcanzado menor nivel educativo y los separados o divorciados, tanto en análisis bivariantes como en el de regresión logística. Olfson y Pincus (164) llevaron a cabo otro estudio y encontraron que el uso de benzodiazepinas se podía predecir por factores sociodemográficos: raza blanca, sexo femenino, mayor de 64 años y parado, y también por factores farmacológicos: uso de antidepresivos. Magrini y cols. (148) observaron los mismos resultados: la prevalencia de uso de benzodiazepinas la semana anterior a la entrevista es de un 5% para los hombres y de un 12% para las mujeres. En los ancianos (mayores de 64 años) la prevalencia de uso aumenta: 9% para los hombres y 25% para las mujeres. Controlando por las demás variables, también los parados y jubilados utilizaban más benzodiazepinas. En el estudio de Simon y cols. (165) también la prevalencia de uso de benzodiazepinas fue mayor en las mujeres y aumentaba de forma constante con la edad. Cottler y Robins (166) realizaron un estudio sobre el uso de distintos psicofármacos, en el que se incluyó el hipnótico flurazepam, y también

obtuvieron resultados semejantes, no sólo con flurazepam, sino también con las otras dos benzodiazepinas incluidas (diazepam y clordiazepóxido) y con algunos de los demás psicofármacos incluidos (amitriptilina y tioridazina): más del doble de usuarias que de usuarios, y menor uso en las personas más jóvenes en todos en general. Precisamente flurazepam es el hipnótico que en EUHROF presenta menor porcentaje de ancianos, aunque éstos siguen siendo los usuarios mayoritarios con un 51% de pacientes. Estos hechos refuerzan la idea de que el uso de hipnóticos está más extendido entre los ancianos. Jones y cols. (167) encontraron también mayor número de prescripciones para las mujeres y para los ancianos respecto a la población general.

Tal vez la prevalencia de uso de todos los grupos de psicofármacos en general sea mayor entre las mujeres y aumente con la edad. Muchos estudios han corroborado esta idea, por ejemplo el estudio de Bridges-Webb, Mant y Britt (168) o el realizado por Isacson y Haglund (169), utilizando un registro de prescripciones. En él encontraron que los factores demográficos y socioeconómicos son muy importantes para el uso de psicofármacos, de manera que la edad, el sexo, el estado marital, el nivel socioeconómico y la distancia al Centro de Salud tenían efectos independientes y significativos sobre el uso de estos medicamentos. La edad era un factor de gran importancia, pues la proporción de usuarios fue más de diez veces mayor entre los individuos de 75 a 84 años que entre los de 18 a 34 años. Además, el uso de psicofármacos era el doble de frecuente en las mujeres que en los hombres. Las diferencias respecto al estado marital y nivel socioeconómico eran menores, excepto en algunos grupos como los hombres de 35 a 44 años desempleados, los hombres divorciados de 45 a 64 años y las mujeres solteras de 35 a 44 años, con mayores niveles de uso todos ellos. Weyerer y Dilling (170) encontraron que la tasa de consumo de psicofármacos entre las mujeres resultó ser el triple que la de los hombres, aumentando

con la edad. No encontraron ningún patrón importante relacionado con la clase social. En otro estudio, llevado a cabo por Parry y cols. (171), se observó que la prevalencia de uso de psicofármacos en el último año antes de la entrevista era de un 13% entre los hombres y de un 29% entre las mujeres. También encontraron diferencias parecidas a las de este estudio en nivel de uso por edad, e incluso por región del país. En otro estudio, Lockwood y Berbatis (172) se obtuvieron el mismo resultado: el uso de estos medicamentos es mayor en las mujeres que en los hombres, y aumenta con la edad. Este perfil se mantiene incluso aunque el nivel de consumo total varíe, pero cambia la distribución de uso de los distintos grupos de medicamentos (hipnóticos incluidos) según la región del país.

Aunque en EUHROF no se ha investigado específicamente por regiones, se puede afirmar que el uso de hipnóticos en las áreas urbanas no presenta diferencias relevantes del que se registra en las áreas rurales. No obstante, las poblaciones urbanas en EUHROF tienen porcentajes ligeramente inferiores de mujeres y de ancianos y la distribución de los trastornos del sueño tampoco es la misma, factores que hay que tener en cuenta en las comparaciones con estudios realizados en áreas rurales, como el de Lyndon y Russell (161) o el de los españoles Vázquez-Barquero y cols. sobre patrones del uso de psicofármacos (173). También ellos observaron que las mujeres tenían una tasa mayor de uso de psicofármacos que los hombres (11% vs 3%).

Incluso, aunque con menores diferencias, se puede afirmar que, en general, el uso de la mayoría de los grupos de medicamentos en Atención Primaria está más extendido entre las mujeres y entre los ancianos. En un estudio realizado por Skegg, Doll y Perry (174) se encontró que el 54% de sus pacientes varones habían recibido al menos una prescripción en un año, frente al 66% de las mujeres. Estas proporciones aumentaban con la edad. Precisamente, el grupo de medicamentos más prescrito, con una proporción del

20%, fueron los psicofármacos, de forma que el 10% de los hombres y el 21% de las mujeres habían recibido al menos un psicofármaco en el último año. Dentro de los psicofármacos el subgrupo más prescrito fue el de los antidepresivos, con una proporción global del 11%.

Este patrón de mayor nivel de utilización de fármacos en general por las mujeres y los grupos de mayor edad y de psicofármacos en particular, sobre todo hipnóticos y ansiolíticos, puede ser explicado por la conjugación de dos factores simultáneos: 1) ser subgrupos de población con mayor prevalencia de trastornos psiquiátricos como ansiedad o insomnio en este caso (8, 9, 32, 173, 175), y 2) ser subgrupos que acuden o demandan más atención médica. Estudios realizados en España (17, 173) y en otros países (163, 172) soportan estas explicaciones, aunque cuando se controla por la morbilidad y el número de consultas anuales al médico de Atención Primaria, al menos las diferencias en el sexo permanecen (170). La identificación de subgrupos de población con alta prevalencia de uso es muy importante, pues estos subgrupos son los que, a su vez, pueden tener también mayor riesgo de sufrir los efectos indeseables de los medicamentos (148, 172).

### *3.2.2. Perfiles de uso de algunos hipnóticos*

El alto porcentaje de ancianos entre los usuarios de clometiazol cabe atribuirlo a la promoción especial hecha por la compañía en España para la utilización del fármaco en este grupo de edad. La utilización de hipnóticos en ancianos puede ser muy problemática. Se recomienda, por ejemplo, no utilizar flurazepam en ancianos por su larga duración de acción y la posibilidad de acumulación (176) y es interesante señalar que flurazepam tiene la menor proporción de ancianos en nuestra muestra. Triazolam, en

cambio, tiene una de las proporciones más altas de usuarios ancianos. Por lo tanto, parece que en estos dos casos el médico prescriptor ha tenido en cuenta la duración de acción del hipnótico y la edad del paciente para seleccionar el hipnótico adecuado. Pero estos ejemplos puntuales son engañosos ya que en nuestro estudio no existe una asociación clara entre el grupo farmacológico del hipnótico prescrito y la edad de los pacientes (véase *tabla 26*).

En el estudio de Nolan y O'Malley (160) también se encontró que la elección de benzodiazepina, hipnótica o ansiolítica, en los ancianos solía ser inapropiada. Shorr y Bauwens (177) querían determinar si triazolam, al ser de vida media corta, se usaba preferentemente en ancianos, que ellos definieron como mayores de 69 años, y si las dosis de triazolam y flurazepam eran menores en este grupo de pacientes. Encontraron que la experiencia del médico prescriptor era un determinante mucho más fuerte que la edad del paciente a la hora de escoger un hipnótico u otro, pues los médicos en periodo de especialización prescribían flurazepam el doble que los de plantilla, independientemente de la edad del paciente, lo que sugiere que algunos médicos escogen la benzodiazepina sin aplicar principios farmacológicos. En EUHROF los especialistas en general prescriben más hipnóticos de acción larga y ultra-larga que los médicos generales y en cambio la edad no muestra un efecto significativo.

### **3.3. Características clínicas de los pacientes**

#### **3.3.1. Tipo de insomnio**

En nuestra muestra los dos principales tipos de insomnio se distribuyen equitativamente, lo que es acorde con la prevalencia de estos trastornos en la población

española (17). Diversos estudios sostienen que en los ancianos son más frecuentes los trastornos en el mantenimiento del sueño que los trastornos en su tiempo de latencia (42). En EUHROF no se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa entre el tipo de trastorno del sueño y el sexo, la edad o el tipo de hipnótico. La no asociación entre el tipo de trastorno y el grupo farmacológico del hipnótico es en cierto modo sorprendente, debido a que parece más racional prescribir hipnóticos de acción corta para los pacientes con dificultades en conciliar el sueño que para los que tienen problemas en mantenerlo.

### *3.3.2. Tipo de médico que inicia el tratamiento*

En la mayoría de los casos las prescripciones de hipnóticos fueron iniciadas por médicos de Atención Primaria en todos los medicamentos estudiados. Este no es un hallazgo extraño. En 1976 Hesbacher y cols. (178) describieron ya el hecho de que cada vez se prescribían más psicofármacos por parte de los médicos de Atención Primaria. Posteriormente, Beardsley y cols. (179) encontraron un mayor número total de prescripciones de psicofármacos realizadas por generalistas que por psiquiatras, excepto litio. Estos dos grupos de médicos solamente se diferenciaban en que los de Atención Primaria prescribían un mayor porcentaje de ansiolíticos que los psiquiatras, y los psiquiatras prescribían antidepresivos en mayor proporción. Otra diferencia para cualquier psicofármaco prescrito es que los psiquiatras normalmente acompañaban a la prescripción un diagnóstico psiquiátrico, y los médicos generales no (179, 180). A lo largo de los años es de suponer que los médicos generalistas se han ido familiarizando con los psicofármacos. El hecho de que las nuevas sustancias sean cada día más seguras y sencillas de manejar ha influido con seguridad en este resultado.

La mayoría de los estudios presentados aquí se han realizado en Atención Primaria. Algunos de los resultados de estos estudios podrían no ser comparables al estudio EUHROF. El tipo de médico se asocia en EUHROF con la edad, el tipo de trastorno del sueño y con el tipo de hipnótico utilizado: la proporción de prescripciones de especialistas para los hipnóticos de acción larga (grupos IV y V) y clometiazol es algo mayor. Esta asociación permanece en la regresión logística, después de ajustar por otros factores relevantes como la edad, y puede reflejar el hecho de que los pacientes atendidos por especialistas tienen una mayor proporción de insomnio crónico o de otros trastornos asociados (p. ej. ansiedad), para los que se prefieren normalmente los hipnóticos de acción larga (181). Otra explicación alternativa puede residir en la mayor concienciación de los especialistas que los médicos de Atención Primaria sobre el riesgo de dependencia de los hipnóticos de acción corta (181).

### *3.3.3. Pauta posológica*

La mayoría de los pacientes de la muestra del estudio EUHROF tomaban el hipnótico diariamente. No se encontraron diferencias relevantes en la pauta entre los diferentes hipnóticos, excepto para flurazepam que tenía la proporción más alta de pautas intermitentes. El amplio uso de las pautas diarias contrasta con las recomendaciones internacionales para el tratamiento del insomnio, que insisten en la necesidad de usar pautas intermitentes para reducir el potencial de dependencia de las benzodiazepinas, aunque la dependencia también depende de la dosis y sobre todo, de la duración del tratamiento (51, 162, 182–188). Los prescriptores de flurazepam parecen estar más concienciados de alguna manera ante este problema, pero es muy preocupante el hecho

de que los ancianos tengan incluso una proporción menor que los adultos de pautas intermitentes.

#### *3.3.4. Duración del tratamiento*

Las tres cuartas partes de los pacientes llevaban más de tres meses en tratamiento y la mitad más de un año. Otros estudios realizados en diferentes países han obtenido resultados que apuntan en la misma dirección. Nolan y O'Malley (160) observaron que en Irlanda la duración media de los tratamientos era de 2'5 años (rango 0-25) y el 66% de los pacientes llevaban en tratamiento más de un año. Aunque no investigan la utilización de pautas diarias o intermitentes, sí observan que el 22% de los pacientes estaba tomando dosis menores que las prescritas y el 8% mayores. En el estudio de Lyndon y Russell (161) realizado en Australia, el 82% de los pacientes llevaba en tratamiento más de 6 meses. Isacson y cols. (189) también observaron una alta prevalencia de usos prolongados en Suecia: casi el 70% continuaban utilizando la benzodiazepina durante el primer año de seguimiento, el 56% durante el segundo año y un tercio después de los ocho años. Estas duraciones tan prolongadas de tratamiento pueden ser debidas a la inclusión en estos estudios de benzodiazepinas ansiolíticas.

Esta situación generalizada contrasta claramente con la recomendación de no prolongar el tratamiento con hipnóticos más de cuatro semanas porque el desarrollo de tolerancia y dependencia después de este período invierte la relación beneficio/riesgo de los hipnóticos (51, 148, 182). Nolan y O'Malley (160) curiosamente encontraron que el 97% de los pacientes encontraban el tratamiento con benzodiazepinas eficaz para el tratamiento de la ansiedad o el insomnio. Lyndon y Russell (161) encontraron signos sugerentes de algún grado de dependencia psicológica en más del 50% de los usuarios.

Khan, Hornblow y Walshe seleccionaron pacientes que llevaban en tratamiento con benzodiazepinas más de 6 meses (184). El mayor porcentaje de pacientes correspondía a mujeres ancianas o de mediana edad, muchas de ellas con enfermedades crónicas. La duración media de tratamiento era de 3 años y 7 meses. También encontraron que el pertenecer a un nivel socioeconómico bajo se relaciona de forma positiva con el uso de benzodiazepinas. El 17% de los usuarios de benzodiazepinas habían sufrido algún fenómeno de retirada, de distinta gravedad, cuando habían intentado suspender el tratamiento, por lo que seguían con él. Alrededor del 39% de los usuarios estaban utilizando dosis mayores de las prescritas inicialmente, aunque esto puede estar más bien relacionado con el fenómeno de tolerancia que también aparece tras periodos de tiempo de uso prolongados (la dependencia también se ha descrito utilizando dosis normales -185-187). Por el diseño transversal del estudio no se puede conocer si los pacientes habían decidido aumentar las dosis y por esta causa habían adquirido dependencia al medicamento o si, por utilizar el medicamento durante largo tiempo habían adquirido tolerancia y así la necesidad de aumentar las dosis del medicamento, o una combinación de ambas. Petursson y Lader (183) ensayaron la retirada del tratamiento con benzodiazepinas en pacientes dependientes a ellas a dosis usuales, de forma gradual, mediante un ensayo controlado con placebo y doble ciego. Todos los pacientes experimentaron algún síndrome de retirada, desde ansiedad y disforia a cambios afectivos y perceptivos moderados, incluyendo trastornos del sueño y del apetito y pérdida de peso notable, en el momento de retirar el medicamento. Los síntomas habían disminuido considerablemente de 2 a 4 semanas después. También a dosis normales Dunbar, Perera y Jenner (162) encontraron dificultades o problemas al intentar dejar el tratamiento con benzodiazepinas, sobre todo si el paciente tenía más de 45 años y/o llevaba consumiendo benzodiazepinas más de 12 meses. King y cols. (190)

encontraron que los pacientes que llevaban en tratamiento con benzodiazepinas más de un año no se ajustaban al estereotipo del consumidor o persona que abusa de estas sustancias que muchas veces aparece en los medios de comunicación, relacionado con situaciones de toxicomanía. El 58% había intentado alguna vez dejar de tomar benzodiazepinas, pero al menos un año después de iniciar el tratamiento; de hecho, en el momento de la entrevista el 50% quería dejar de tomar el fármaco. Sorprendentemente, la mayoría no conocía la actitud de su médico, es decir, si éste deseaba que continuara o no.

Otros estudios no han descrito duraciones de tratamiento tan largas como EUHROF, Nolan y O'Malley (160), Lyndon y Russell (161) o Isacson y cols. (189). Por ejemplo, en el estudio de Mellinger, Balter y Uhlenhuth (32) de 1985 sobre prevalencia y factores que determinan el insomnio y su tratamiento se encontró que lo más típico y habitual era utilizar el fármaco durante periodos muy breves de tiempo, incluso uno o dos días (165, 168). En el estudio trans-nacional de Balter y cols. (158) realizado en 11 países incluyendo España, el 28% de los pacientes llevaba más de 3 meses en tratamiento, una cifra mucho menor que la encontrada en nuestro estudio. Hay un gran número de diferencias en el diseño del estudio, en el periodo de tiempo seleccionado, en el tamaño de la muestra y en el tipo de medicamentos estudiados entre EUHROF y este estudio que pueden explicar la diferencia de resultados. En primer lugar, en el estudio de Balter y cols. los ancianos representan solamente un 18% de los usuarios, siendo la edad un factor muy ligado a la duración del tratamiento, y además hay un sesgo de memoria importante a tener en cuenta al preguntar por el uso previo de medicamentos, especialmente importante en los ancianos.

Generalizando hacia los psicofármacos en general, Mant y cols. (191) encontraron que el 45% de los pacientes estuvieron 2 meses en tratamiento, el 17%

cuatro meses y el 15% seis meses y en el trabajo de Williams, Murray y Clare (192) solamente el 20% de los pacientes estaban recibiendo el fármaco 6 meses después de la primera prescripción, si bien tal vez estos estudios no sean comparables al incluir pacientes en tratamiento con hipnóticos, ansiolíticos y antidepresivos. De todas formas, dado el carácter puntual del insomnio susceptible de ser tratado con hipnóticos y el carácter más crónico de la ansiedad y la depresión (los trastornos principalmente susceptibles de ser tratados con ansiolíticos y antidepresivos, respectivamente), cabría esperar encontrar duraciones de tratamiento más largas que si se hubieran incluido insomnes sólo, como en EUHROF. Lo que sí resulta coincidente entre este estudio y el nuestro es el incremento de los tratamientos prolongados con la edad de los pacientes. También estaban relacionadas otras variables incluidas en este estudio, a saber: uso previo de psicofármacos, altos niveles de morbilidad psicológica y entre las mujeres, problemas sociales percibidos por el médico como tales. Con los mismos datos anteriores, posteriormente Williams (193) aplicó técnicas de análisis de supervivencia para determinar los factores que influyen la duración del tratamiento. Se construyó un modelo logístico que fuera capaz de describir y predecir la duración del tratamiento, y de nuevo se observó que el uso previo de otros psicofármacos, los problemas sociales y la conducta del médico eran determinantes. También encontraron que cuanto mayor era la duración del tratamiento, menor probabilidad existía de terminarlo, que dice mucho acerca del desarrollo de dependencia y del peligro de utilizar algunos psicofármacos por periodos de tiempo demasiado prolongados.

### *Factores asociados a la duración prolongada del tratamiento*

En el estudio EUHROF, después de ajustar por otros factores, la *edad* resultó ser la variable que presentaba la asociación más fuerte y consistente con los tratamientos prolongados. En los pacientes de 74 o más años, la probabilidad de duración prolongada del tratamiento fue tres veces mayor que en los pacientes de mediana edad, por lo que la edad puede considerarse un marcador de riesgo relevante para el tratamiento crónico. Morgan y cols. (194) encontraron que el 73% de los ancianos que tomaban hipnóticos llevaban más de un año tomando estos medicamentos, y el 25% más de 10 años. Dunbar, Perera y Jenner (162) obtuvieron también una elevada proporción de ancianos que cronifican su tratamiento con hipnóticos, más acusado entre las mujeres, asociación que no se ha encontrado en nuestro estudio ni en el de Isacson y cols. (189) que también encuentran la edad y el uso previo de benzodiazepinas como determinantes para alargar el tratamiento, y no el sexo del paciente. En el estudio de Rodrigo, King y Williams (195) se encontró que la mayoría de los pacientes que llevaban en tratamiento con benzodiazepinas más de un año eran mayores de 40 años. Shorr, Bauwens y Landefeld (196) observaron que sólo el 41% de las prescripciones eran de 30 dosis o menos (para los hipnóticos normalmente se puede asimilar una dosis con un día de tratamiento) mientras que el 27% eran de 180 dosis o más. El 36% de las prescripciones para pacientes mayores de 64 años eran de 180 o más dosis, comparado con el 24% de las de los pacientes entre 45 y 64 años y el 16% para los pacientes menores de 45 años. Realizaron también un análisis multivariante controlando por otras variables y la fuerza de la asociación entre la edad y la duración del tratamiento incluso aumentó. Aunque la prescripción en Estados Unidos es muy diferente a la española, este resultado nos da idea de la situación de riesgo en la que se encuentran los ancianos que toman benzodiazepinas

hipnóticas, ya que la utilización prolongada de benzodiazepinas en el anciano está asociada con efectos adversos graves y la prescripción de grandes cantidades de estos fármacos permite esta prolongación del tratamiento. Los ancianos pueden ser particularmente susceptibles a los efectos acumulativos de las benzodiazepinas y al desarrollo de dependencia (148, 165). Los cambios fisiológicos del patrón del sueño con la edad y lógicamente, la presencia frecuente de enfermedades concomitantes pueden explicar la alta prevalencia de los tratamientos prolongados con hipnóticos en los ancianos (197), además de los factores socioeconómicos (44).

En EUHROF no se encontró asociación entre el *tipo de médico* y la duración del tratamiento. En otros estudios, en cambio, sí se ha observado. Simon y cols. (165) encontraron que la duración del tratamiento aumentaba cuando las prescripciones eran realizadas por psiquiatras. Esta asociación seguramente refleja el hecho de que los psiquiatras tratan trastornos más graves y, tal vez, más duraderos, que los médicos de Atención Primaria, y no se apoya en un desconocimiento del psiquiatra del potencial de dependencia de las benzodiazepinas.

La dificultad en conciliar el sueño aparece asociada en la regresión logística con la duración del tratamiento prolongada, después de controlar por todas las demás variables de interés. Clift (198) encontró que el *tipo de trastorno del sueño* era muy importante: en este caso todos los pacientes que llevaban más de un año en tratamiento tenían un tipo de trastorno del sueño que se podría denominar mixto, y los trastornos en el tiempo de latencia del sueño eran más típicos del resto, lo que no es coherente con los resultados de EUHROF. Esta discrepancia de resultados puede deberse al pequeño tamaño muestral del estudio realizado por Clift (102 pacientes).

Curiosamente, el *sexo* del paciente no presenta asociación con la duración prolongada de los tratamientos en EUHROF ni en los estudios revisados. Aunque la

prevalencia del uso de hipnóticos es el doble en las mujeres que en los hombres, una vez que ya son usuarios de hipnóticos tienen el mismo riesgo de cronificar sus tratamientos. En el estudio trans-nacional de Balter y cols. (158) se encontró que en todos los países estudiados los factores determinantes del uso de ansiolíticos y sedantes son relativamente independientes de los parámetros que influyen en la duración del tratamiento. Isacson y cols. (189) observaron también que después de 3 ó 4 años de utilización de benzodiazepinas, el 90% de los usuarios continuaban consumiéndolas, independientemente de sus características.

En EUHROF no se ha encontrado asociación entre la utilización de *pautas* diarias y la duración de tratamiento prolongada, controlando por las demás variables en la regresión logística, aunque la proporción de pacientes que utilizan el medicamento todos los días y llevan en tratamiento más de 3 meses alcanza el 63%. En Italia (148) las cifras parecen ser semejantes: el 56% de las personas expuestas a benzodiazepinas llevaban tomándolas diariamente más de 6 meses, y entre los ancianos el porcentaje era del 70%, si bien las dosis medias diarias eran relativamente bajas: el 61% de los que las tomaban menos de 6 meses y el 51% de los que las llevaban utilizando diariamente durante más de seis meses tomaban menos de la mitad de una DDD al día. En otros estudios el porcentaje no es tan grande (165). Por ejemplo, en el estudio de Uhlenhuth, Balter y Lipman (199), entre las personas que habían usado alguna vez estas sustancias en el último año en curso, alrededor del 50% las había tomado diariamente durante una semana o más. Se desconocen las cifras para periodos de tiempo más largos. En el estudio trans-nacional de Balter y cols. (158) el patrón predominante en los países incluidos en el estudio (España entre ellos) era la pauta diaria, efectivamente, pero en 10 de los 11 países con duraciones de tratamiento menores de 3 meses. En otros estudios del mismo grupo de investigadores (Mellinger, Balter y Uhlenhuth -32, 200-) se encontró

que entre los pacientes que tomaban hipnóticos, lo más frecuente era utilizar el fármaco diariamente durante dos semanas como mucho, y solamente el 11% de los usuarios de hipnóticos lo utilizaban diariamente durante un año o más. El uso de ansiolíticos diariamente durante un año o más era relativamente raro: el 15% de los usuarios de ansiolíticos, aumentando también con la edad y, por supuesto, con la presencia de otros trastornos emocionales o somáticos crónicos. No influía el sexo del paciente, pues aunque encontraron más mujeres que hombres, la proporción respecto a los usuarios normales de ansiolíticos se mantenía.

Otra cuestión muy interesante es si el *tipo de hipnótico* prescrito puede conducir a duraciones de tratamiento excesivas. Una vez eliminados los pacientes en tratamiento con hipnóticos recientemente comercializados, porque tienen menos probabilidad de llevar mucho tiempo en tratamiento, o los pacientes que habían tomado triazolam recientemente (en los 6 meses previos a la entrevista) y habían cambiado a otro hipnótico de los incluidos en el estudio, se observa que los usuarios de triazolam, flunitrazepam y sobre todo nitrazepam tenían significativamente mayores porcentajes de tratamientos largos que los de los demás medicamentos. El modelo de regresión logística mostró que los pacientes en tratamiento con estos fármacos tenían de 2 a 12 veces mayor probabilidad de asociarse a tratamientos prolongados que los usuarios de lormetazepam, ajustando por otras variables. Investigando también si el tipo de benzodiazepina puede determinar duraciones de tratamiento largas, Isacson y cols. (189) encontraron resultados negativos, pero Simon y cols. (165) vieron en cambio que la utilización de algunas benzodiazepinas como lorazepam, alprazolam y clonazepam se asocia a duraciones largas de tratamiento, lo que puede estar ligado a su mayor potencial de abuso (201). Es muy sorprendente el hecho de que Clift (198) no encontrara diferencias en el desarrollo

de farmacodependencia entre amilobarbital y nitrazepam. Precisamente ésta es la benzodiazepina más ligada a los tratamientos prolongados en EUHROF.

Otro hallazgo interesante del estudio de Clift (198) es que un factor importante en la prevención de la dependencia era la revisión del tratamiento por parte del médico y sus consejos al paciente después de la primera prescripción. En los trabajos de Williams y de Mant y cols. con psicofármacos en general se obtuvo este mismo resultado (191, 193), pero no en el de Mellinger, Balter y Uhlenhuth con ansiolíticos (200), en los que la mayoría de los usuarios crónicos de estos fármacos estaban siendo controlados por sus médicos a intervalos razonablemente frecuentes. La explicación que se ofrece en este último caso es que se trataba en todos los casos de pacientes con grandes problemas, psíquicos o físicos, que no podían dejar de tomar esta medicación. De estos datos se desprende otra recomendación importante: una vez instaurado el tratamiento nunca se debe dejar al paciente el control del mismo, sino que debe ser revisado por parte del médico a intervalos razonablemente frecuentes. Además, Mant y cols. (191) también describieron el efecto del tipo de medicamento, la edad del paciente y el nivel de estudios para alargar el tratamiento con psicofármacos.

### *3.3.5. Tipo de hipnótico utilizado*

El patrón de uso en líneas generales es coherente con el obtenido en el estudio de consumo de hipnóticos para el año 1992: hay un predominio de los grupos de benzodiazepinas de duración de acción intermedia, seguidos de flunitrazepam y flurazepam y de las sustancias más novedosas zopiclona y zolpidem.

La benzodiazepina más representada en nuestra muestra de pacientes es lorazepam, con 1.625 prescripciones (31%), seguida de lormetazepam con 1.124 (21%).

A continuación se sitúa triazolam, que, aunque sólo cuenta con el 9% de las prescripciones totales, está situado en un lugar que aparentemente no le correspondería si se tienen en cuenta las cifras de consumo en DHD en estos mismos meses (abril-junio de 1992). Esto puede ser explicado en parte por la situación de comercialización de triazolam en estas fechas. Mientras que su DDD es de 0'25 mg. y así se han calculado las cifras de su consumo en DHD, en España ya se habían retirado las presentaciones con esta dosificación y solamente estaba comercializado en comprimidos de 0'125 mg. De hecho, las dosis medias utilizadas de triazolam son 0'151 mg. para los adultos y 0'138 mg. para los ancianos. Esto puede llevar apareado una infraestimación del consumo de triazolam al haber considerado que se está consumiendo a una dosis superior a la existente en el mercado.

### 3.3.6. Dosis utilizadas

No hay diferencias relevantes entre las dosis medias utilizadas por los ancianos y los adultos. Este resultado sugiere la falta de adecuación de las dosis utilizadas a la edad del paciente (176), lo cual es muy preocupante. Si en otros grupos poblacionales la utilización de dosis elevadas puede traer consigo problemas importantes de dependencia, los ancianos, grupo especialmente sensible, tiene además el riesgo de confusión y sedación excesiva, que derivan particularmente en caídas y fracturas de cadera. Nolan y O'Malley también encontraron que en Irlanda es frecuente la ingesta de dosis grandes de benzodiazepinas en los ancianos (160), pero no Dunbar, Perera y Jenner en Gran Bretaña (162). Tampoco Shorr y Bauwens (177) encontraron en su estudio de Wisconsin (Estados Unidos) dosis inadecuadas, sino que a los ancianos se les prescribían normalmente dosis menores que a los adultos de triazolam y flurazepam, lo que indicaba

que los médicos reducen las dosis apropiadamente cuando prescriben a ancianos. Este último estudio se ha realizado en 1990, cuando ya las benzodiazepinas habían sido puestas en entredicho y se habían publicado algunas recomendaciones sobre el tratamiento del insomnio.

Con la excepción de clometiazol, las dosis utilizadas por los pacientes de nuestra muestra normalmente son las que están disponibles en el mercado. Esto indica que el patrón más común, independientemente de la edad, es tomar un comprimido o cápsula al día, sin dividirlos o tomar más de uno. Valgan como ejemplo que tres cuartas partes de ancianos, entre los tratados con flunitrazepam, tomaban 2 mg. (1 comprimido), que es cuatro veces la dosis recomendada para ellos, mientras que los pacientes adultos en tratamiento con midazolam estaban tomando 7'5 mg. (también un comprimido), que es la dosis recomendada para los ancianos y la mitad de la de los adultos. La estrecha relación entre la dosis utilizada y la disponible en el mercado lleva a pensar que la disponibilidad de dos presentaciones diferentes para cada principio activo (al menos una para los adultos y otra para los ancianos) podría contribuir a un mejor ajuste individual de la dosis.

### *3.3.7. Otras características clínicas de los pacientes*

Uhlenhuth, Balter y Lipman (199) observaron que las personas que más uso de ansiolíticos e hipnóticos presentan son aquellas que, lógicamente, tienen más trastornos y disfunciones psicológicas graves, y no simplemente estrés situacional. Este resultado es concordante con lo encontrado en otros estudios. Mellinger y cols. (202) encontraron que el nivel de uso de psicofármacos es mayor con este tipo de trastornos, sobre todo si existe más de uno, bien sea mujer o anciano el usuario. Al mismo resultado llegaron

Murray y cols. (203): el consumo de psicofármacos en general, sin prácticamente diferencias entre ellos (ansiolíticos, hipnóticos y antidepresivos) es más elevado si hay otros problemas de salud. También el consumo fue mayor para las mujeres que para los hombres, independientemente del nivel de salud. Williams, Murray y Clare (192) observaron que los pacientes en tratamiento con ansiolíticos, antidepresivos o hipnóticos se caracterizan por una extensa morbilidad física y psicológica. En el estudio de Wells y cols. el estado de salud física y mental tenían también efectos muy significativos en el uso de hipnóticos y de ansiolíticos, independientemente de los factores sociodemográficos más importantes: edad y sexo (159). En otro estudio, realizado por Rodrigo, King y Williams (195) encontraron que casi un tercio de los pacientes que utilizan benzodiazepinas durante periodos prolongados tienen depresión y entre un tercio y la mitad alguna enfermedad física. En el estudio español de Vázquez-Barquero y cols. (173) también se encontró una gran relación entre el uso de psicofármacos y la existencia de enfermedades, físicas y/o mentales. Lo mismo sucede en el estudio de Swartz y cols. (163): el uso se asocia con los diagnósticos de enfermedades mentales y con los sucesos negativos de la vida. En el estudio de Weyerer y Dilling (170) también se encontró que la mayor tasa de consumo de psicofármacos se sitúa entre los que sufren trastornos psiquiátricos, pero restaba importancia a otro tipo de enfermedades porque la tasa no aumentaba si además tenían algún otro trastorno físico, de manera que muy pocos de los sanos o de los que padecían otras enfermedades tomaban psicofármacos. En el estudio de Olfson y Pincus (164) sobre benzodiazepinas, los factores de salud mental (ansiedad) y salud general son también muy importantes. Este aspecto de la relación entre el nivel de uso y la presencia de enfermedades concomitantes o problemas graves, tan presente en la literatura y tan relacionado con el uso de hipnóticos no ha sido convenientemente estudiado en EUHROF pues, aunque estaba incluido en la HRD, no era una pregunta

para hacer directamente al paciente y solamente se rellenaba si se ponía de manifiesto durante la conversación (información que podía estar muy sesgada) o era conocida o notada por el farmacéutico en el momento de la entrevista. Esta información no se ha utilizado en la explotación de los datos, excepto para el caso de los toxicómanos, caso en el que la información facilitada por el farmacéutico ha servido para eliminarlos del análisis principal de los datos. Queda por dilucidar al respecto si los pacientes con más problemas en la vida, incluidos los de salud, son los que con mayor probabilidad van a recibir tratamiento con benzodiazepinas o el tratamiento con estos medicamentos, muchas veces inadecuados, les hace desarrollar problemas posteriores distintos de la indicación para la cual se prescribió el medicamento, sobre todo en el grupo de usuarios a largo plazo.

### *3.3.8. Tratamiento previo con triazolam*

En la mitad de los pacientes que habían tomado triazolam alguna vez en los seis meses previos a la entrevista el hipnótico elegido para sustituirle era de acción intermedia, mientras que los de duración de acción corta y ultra-corta representaban solamente un tercio a pesar de que son más parecidos farmacocinéticamente. Este cambio a hipnóticos de acción intermedia es coherente con el patrón observado en el estudio de consumo y puede reflejar el hecho de que los médicos españoles hayan relacionado los problemas de seguridad de triazolam como ligados a su corta vida media y por extensión a las sustancias farmacocinéticamente parecidas.

No se encontraron diferencias significativas de edad, sexo, tipo de médico o tipo de trastorno del sueño entre los pacientes que cambiaron de triazolam a otro hipnótico y los que se mantuvieron en tratamiento con triazolam después de la medida reguladora.

Tampoco existen diferencias relevantes en cuanto a sexo, tipo de médico o tipo de insomnio entre los pacientes que cambiaron de triazolam a hipnóticos de duración de acción intermedia o larga (grupos III, IV y V) y los que cambiaron a otros hipnóticos de duración de acción corta (grupos I y II), pero sí las hay por grupos de edad: los ancianos cambian en mayor medida que los adultos a hipnóticos de vida media corta, reflejando tal vez una mayor confianza del médico hacia este subgrupo de hipnóticos en los ancianos por su menor posibilidad de acumulación.

### **3.4. Recomendaciones y posibles medidas**

La utilización de hipnóticos en nuestro país es irracional. Esta situación requiere un esfuerzo colectivo para corregirla y mejorarla. Proponemos que se adopten las siguientes medidas:

1) Adaptar la oferta de medicamentos y presentaciones a las necesidades sanitarias. Estas medidas deben ser principalmente reguladoras del mercado farmacéutico, esforzándose por introducir las presentaciones con las dosis adecuadas a la principal indicación del fármaco en distintos subgrupos de población, adecuando la composición en otras y llevando a cabo revisiones de mercado periódicas

2) Formación e información al profesional sanitario. Se debe procurar que la información sobre seguridad de los medicamentos llegue puntual y fielmente al profesional sanitario, y también es fundamental establecer revisiones de las fichas técnicas de los productos comercializados. Es importante que el médico tenga conocimiento de las directrices internacionales. En esta línea podría ser muy positiva la elaboración de una guía para el tratamiento del insomnio en España, utilizando alguna de las técnicas de consenso disponibles.

3) Educación e información al paciente. Es preciso educar al paciente de las ventajas y riesgos derivados de la utilización de medicamentos. Nadie mejor que él sabe lo que está dispuesto a tolerar, y en caso de un efecto indeseable el paciente es el primero en conocerlo para tomar las medidas oportunas. A este respecto, se debería revisar y mejorar la información contenida en los prospectos de los hipnóticos comercializados. Convendría organizar campañas para promover el buen uso de hipnóticos. Los médicos tienen una responsabilidad importante en esta tarea. Los farmacéuticos de Oficina de Farmacia tienen también una gran labor en este sentido, previniendo el mal uso de hipnóticos o identificándolo cuando exista y colaborando en todo momento con el médico.

## **VI. CONCLUSIONES**

1. La mayoría de los hipnóticos farmacológicamente anticuados por su perfil de reacciones adversas y su estrecho margen terapéutico han sido retirados, en particular las asociaciones a dosis fijas, aunque todavía quedan algunos en el mercado español cuya relación beneficio/riesgo es claramente desfavorable para el tratamiento del insomnio.
2. Además de las benzodiazepinas, ciclopirrolonas e imidazopiridinas el mercado actual de hipnóticos en España está ocupado por otros fármacos: antihistamínicos y extractos de plantas, que pueden ser una alternativa en determinadas circunstancias. Los antihistamínicos son útiles en pacientes con insomnio leve o moderado de corta duración.
3. El consumo de hipnóticos en los últimos once años en España ha aumentado un 38%, a expensas sobre todo del consumo de monofármacos, especialmente benzodiazepinas, ciclopirrolonas e imidazopiridinas, muchos de los cuales no existían al principio del periodo de estudio.
4. La prevalencia de uso de hipnóticos en España está muy por debajo de la prevalencia del insomnio. Este dato sugiere que una gran proporción de sujetos con insomnio no utiliza medidas farmacológicas para su tratamiento, bien porque utilice otras alternativas o simplemente no utilice ninguna. El hecho de que el uso de hipnóticos en España sea muy inferior al de otros países de nuestro entorno, corrobora esta conclusión.
5. El coste total en medicamentos hipnóticos ha crecido más que su consumo, aunque su aumento es equivalente al del coste global de medicamentos en España. El coste medio de la Dosis Diaria Definida consumida de hipnóticos se ha duplicado en el periodo

1985–1995 debido a la mayor presencia en el consumo de nuevos medicamentos más caros que los anteriores.

6. La medida reguladora sobre triazolam ha tenido un gran impacto en su consumo, descendiendo un 94% respecto al consumo basal. Las pérdidas de consumo de triazolam fueron absorbidas en pocos meses por el resto de hipnóticos, en especial por los de duración de acción intermedia, lo que ha consolidado un cambio cualitativo en el patrón de uso de hipnóticos en España.

7. El uso de hipnóticos en España no se ajusta a los principios de un tratamiento correcto: la duración del tratamiento es excesiva, la pauta de utilización es diaria y no se individualizan las dosis según la edad. Estas características están en clara contradicción con las recomendaciones internacionalmente aceptadas.

8. El tipo de hipnótico que se selecciona no parece estar determinado ni por la edad del paciente, ni por el tipo de trastorno del sueño (latencia o mantenimiento).

9. El estudio en Oficinas de Farmacia demuestra el valioso papel que éstas pueden jugar como fuente de datos en farmacoepidemiología.

10. En definitiva, los datos aportados en este estudio sugieren que junto a una infrautilización poblacional de hipnóticos: hay muchos pacientes con insomnio que no reciben tratamiento, coexiste una sobreutilización individual de los mismos: se utilizan durante más tiempo del aconsejable, en pautas diarias, y en los ancianos a dosis superiores a las recomendadas. Esta situación reclama un esfuerzo colectivo para

implantar medidas de tipo regulador (mercado farmacéutico), formativo (profesionales sanitarios) e informativo (pacientes), que corrijan la situación actual.

## **VII. BIBLIOGRAFÍA**

1. Dement WC. Introduction. En: Chokroverty S, ed. *Sleep disorders medicine*. Stoneham: Butterworth-Heinemann, 1994; 1-3
2. Walsh J, ed. *Sleep disorders medicine*. Rochester, MN: Association of Professional Sleep Societies, 1986
3. Dement W. A personal history of sleep disorders medicine. *Clin Neurophysiol* 1990; 7: 17-47
4. McGhie A, Russell SM. The subjective assessment of normal sleep patterns. *J Ment Sci* 1962; 108: 642-54
5. Hammond EC. Some preliminary findings on physical complaints from a prospective study of 1,064,004 men and women. *Am J Public Health* 1964; 54: 11-23
6. Tune G. Sleep and wakefulness in 509 normal adults. *Br J Med Psychol* 1969; 42: 75-80
7. Johns MWW, Egan P, Gay TJ y cols.. Sleep habits and symptoms in male medical and surgical patients. *Br Med J* 1970; 509-12
8. Karacan J, Thornby JJ, Anch M y cols.. Prevalence of sleep disturbance in a primarily urban Florida county. *Soc Sci Med* 1976; 10: 239-44
9. Bixler EO, Kales A, Soldatos CR y cols.. Prevalence of sleep disorders in the Los Angeles Metropolitan Area. *Am J Psychiatry* 1979; 136: 1257-62

10. Institute of Medicine, ed. *Sleeping pills, insomnia and medical practice*. Washington, DC: National Academy of Sciences, 1979
11. Coleman RM, Roffwarg HP, Kennedy SJ y cols.. Sleep-wake disorders based on a polysomnographic diagnosis. A national cooperative study. *JAMA* 1982; 247: 997-1003
12. Coleman RM. Diagnosis, treatment and follow-up of about 8000 sleep/wake disorder patients. En: Guilleminault C, ed. *Sleep/Wake Disorders: Natural History, Epidemiology and Long-Term Evaluation*. New York: Raven Press, 1983; 87-97
13. Gislason T, Almqvist M. Somatic diseases and sleep complaints: An epidemiological study of 3201 Swedish men. *Acta Med Scand* 1987; 221: 475-81
14. Czeisler CA, Richardson GS, Martin JB. Disorders of sleep and circadian rhythms. En: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AS, Root RK, eds. *Principles of internal medicine*. Mc Graw-Hill Inc, 1991; 209-17
15. Shapiro CM, Dement WC. Impact and epidemiology of sleep disorders. *BMJ* 1993; 306: 1604-7
16. Aldrich MS. Cardinal manifestations of sleep disorders. En: Kryger MN, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia: WB Saunders, 1989; 313-19

17. Rhône-Poulenc Rorer S.A, ed. *Insomnio 2.000. Estudio prospectivo Delphi. Libro blanco.* Madrid: Rhône-Poulenc Rorer S.A., 1992
18. Laird DA. The sleep habits of 509 men of distinction. *Amer Med* 1931; 37: 271-5
19. Nordic Council on Medicines, ed. *Nordic Statistics on Medicines 1990-1992 (NLM Publication No 34).* Uppsala, Suecia: Nordiska Läkemedelsnämnden, 1993
20. Thorpy MJ. Classification of sleep disorders. En: Chokroverty S, ed. *Sleep disorders medicine.* Stoneham: Butterworth-Heinemann, 1994; 1-3
21. Diagnostic Classification Steering Committee, ed. *The International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual.* Rochester, Minn: American Sleep Disorders Association, 1990; 259-80
22. Instituto Nacional de la Salud, ed. *Clasificación Internacional de Enfermedades. 9ª Revisión. Modificación Clínica.* Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1988
23. Hauri PJ, Esther MS. Insomnia. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 869-82
24. Poirier G, Montplaisir J, Lebrun A y cols.. HLA antigens in narcolepsy and idiopathic hypersomnolence. *Sleep* 1986; 9: 153-8

25. Walsh JK, Hartman PG, Kowall JP. Insomnia. En: Chokroverty S, ed. *Sleep disorders medicine*. Stoneham: Butterworth-Heinemann, 1994; 1-3
26. Karacan I, Thornby JI, Williams RL. Sleep disturbance: A community survey. En: Guilleminault C, Lugaresi E, eds. *Sleep/Wake Disorders: Natural History, Epidemiology, and Long-Term Evolution*. New York: Raven Press, 1983; 37-60
27. Gallup Organization, ed. *Sleep in America*. Princeton, NJ: The Gallup Organization, 1991
28. Kales A. Sleep and its disorders. En: Wyngaarden JB, Smith LII, Bennett JC, eds. *Textbook of medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1992; 2063-7
29. Welstein L, Dement WC, Redington D y cols.. Insomnia in the San Francisco Bay area: A telephone survey. En: Guilleminault C, Lugaresi E, eds. *Sleep/Wake Disorders: Natural History, Epidemiology, and Long-Term Evolution*. New York: Raven Press, 1983; 73-85
30. Angst J, Vollrath M, Koch R, Dobler-Mikola A. The Zurich Study -VII. Insomnia: Symptoms, classification and prevalence. *Eur Arch Psychiatry Neuro Sci* 1989; 238: 285-93
31. Johnson LC, Spinweber CL. Quality of sleep and performance in the Navy: A longitudinal study of good and poor sleepers. En: Guilleminault C, Lugaresi E, eds. *Sleep/wake disorders: natural history, epidemiology, and long-term evolution*. New York: Raven Press, 1983; 13-28

32. Mellinger GD, Balter MB, Uhlenhuth EH. Insomnia and its treatment: prevalence and correlates. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 225–32
33. Ford DE, Kamerow DB. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders: An opportunity for prevention. *JAMA* 1989; 262: 1479–84
34. Mendelson WB, Garnett D, Gillin JC y cols.. The experience of insomnia and daytime and nighttime functioning. *Psychiatr Res* 1984; 12: 235–50
35. Sugerman JL, Stern JA, Walsh JK. Daytime alertness in subjective and objective insomnia: some preliminary findings. *Biol Psychiatry* 1985; 20: 741–50
36. Mendelson WB, Garnett D, Linnoila M. Do insomniacs have impaired daytime functioning? *Biol Psychiatry* 1984; 19: 1261–3
37. Linnoila M, Erwin CW, Logue PE. Efficacy and side effects of flurazepam and a combination of amobarbital and secobarbital in insomniac patients. *J Clin Pharmacol* 1980; 20: 117–23
38. Addison RG, Thorpy MJ, Roehrs TA y cols.. Sleep/wake complaints in the general population. *Sleep Res* 1991; 20: 112
39. Santamaría J, Tolosa E. Trastornos del sueño. En: Farreras P, Rozman C, eds. *Medicina interna*. Barcelona: Ediciones Doyma, 1992; 1374–9

40. Balter MB, Uhlenhuth EH. *Personal communication*
41. Kales A, Soldatos CR, Kales JD. Sleep disorders: insomnia, sleep walking, night terrors, nightmares, and enuresis. *Annals of Internal Medicine* 1987; 106: 582-92
42. Liljenberg B, Almqvist M, Hetta J, Roos BE, Agren H. Age an the prevalence of insomnia in adulthood. *Eur J Psychiat* 1989; 3: 5-12
43. Weyerer S, Dilling H. Prevalence and treatment of insomnia in the Community: results from the Upper Bavarian field study. *Sleep* 1991; 14(5): 392-8
44. Quera-Salva MA, Orluc A, Goldenberg F, Guilleminault C. Insomnia and use of hypnotics: study of a French population. *Sleep* 1991; 14(5): 386-91
45. Bixler EO, Kales A, Soldatos CR. Sleep disorders encountered in medical practice: A national survey of physicians. *Behav Med* 1979; 6: 1-6
46. Coleman RM, Zarcone VP, Redington DJ y cols.. Sleep-wake disorders in a family practice clinic. *Sleep Res* 1980; 9: 192
47. Martin C, Zarcone V, LaBarber G y cols.. Insomnia as presented to the private practice of a general physician. *Sleep Res* 1979; 8: 201

48. American Psychiatric Association, ed. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders. DSM-III-R*. Washington: American Psychiatric Association, 1987
49. Chokroverty S. An approach to a patient with sleep complaints. En: Chokroverty S, ed. *Sleep disorders medicine*. Stoneham: Butterworth-Heinemann, 1994; 1-3
50. Gillin JC, Byerley WF. Drug therapy: The diagnosis and management of insomnia. *N Engl J Med* 1990; 322: 239-48
51. Consensus Conference. Drugs and insomnia. The use of medications to promote sleep. *JAMA* 1984; 251: 2410-4
52. Borbély AA, Akerstedt T, Benoit O, Holsboer F, Oswald I. Hypnotics and sleep physiology: a consensus report. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1991; 241: 13-21
53. Report of The World Psychiatric Association. *Task force on sedative-hypnotics*. 1992
54. Opinions and recommendations from the group. In: National Board of Health and Welfare Drug Information Committee, ed. *Workshop. Treatment of sleep disorders*. Sweden 1988; 183-92
55. Mant A, Bearpark H. Management of insomnia. *Australian Prescriber* 1990; 13: 51-4

56. Crook TH, Kupfer DJ, Hoch CC, Reynolds ChF III. Treatment of sleep disorders in the elderly. En: Meltzer HY, ed. *Psychopharmacology: the third generation of progress*. New York: Raven Press, 1987; 1159–65
57. Hypnotics and anxiolytics. In British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, ed. *British National Formulary*. Bath: The Bath Press, 1991; 123–31
58. Hollister LE. Enfermedades psiquiátricas. En: Avery GS, ed. *Farmacología. Clínica y terapéutica*. Barcelona: Salvat, 1983; 980–1039
59. Harvey SC. Hipnóticos y sedantes. En: Goodman A, Goodman LS, Rall TW, Murad F, eds. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 1986; 334–63
60. Smith CM. Fármacos ansiolíticos. En: Smith CM, Reynard AM, eds. *Farmacología*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1993; 273–97
61. Litter M. Hipnóticos y sedantes. En: Litter M, ed. *Farmacología*. Buenos Aires: El Ateneo, 1980; 265–91
62. Monti J. Fármacos hipnóticos. En: Flórez J, ed. *Farmacología humana*. Barcelona: Masson-Salvat Medicina, 1992; 399–406
63. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, ed. *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification index*. Oslo: 1992

64. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, ed. *Catálogo de Especialidades Farmacéuticas*. Madrid: 1995
65. Orden de 13 de octubre de 1989 por la que se modifica el contenido del anexo I de la Orden de 13 de mayo de 1985 por la que se actualiza la clasificación anatómica de medicamentos. Madrid: BOE, 1989
66. Reynolds JEF. Anxiolytic Sedatives Hypnotics and Neuroleptics. En: Reynolds JEF, ed. *Martindale. The extra pharmacopoeia*. Londres: The Pharmaceutical Press, 1993; 564–623
67. Laverty R. Hypnotics and sedatives. En: Dukes MNG, ed. *Meyler's side effects of drugs*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV, 1992; 93–104
68. Nicholson AN. Hypnotics. Their place in therapeutics. *Drugs* 1986; 31: 164–76
69. Enna SJ, Möhler H.  $\gamma$ -Aminobutyric acid (GABA) receptors and their association with benzodiazepine recognition sites. En: Meltzer HY, ed. *Psychopharmacology: the third generation of progress*. New York: Raven Press, 1987; 265–72
70. Haefely W. Benzodiazepines, benzodiazepine receptor, and endogenous ligands. En: den Boer JA, Sitsen JMA, ed. *Handbook of depression and anxiety. A biological approach*. New York: Marcel Dekker Inc, 1994; 573–607

71. Anónimo. El caso Halción. *Panorama Actual del Medicamento* 1991; 15: 544-6
72. Van Der Kroef C. Reactions to triazolam. *Lancet* 1979; ii: 526
73. Dukes MNG. The van der Kroef syndrome. En: Dukes MNG, ed. *Side effects of drugs annual*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1980; V-IX.
74. Oswald I. Safety of triazolam. *Lancet* 1991; 338: 516-7
75. Cowley G, Springen K, Iarovici D, Hager M. Sweet dreams or nightmare? *Newsweek* 1991; 8: 38-44
76. BBC1 Panorama programme "The Halcion nightmare", el 14 de octubre de 1991
77. Gerson M. The final episode of the triazolam saga? *Prescrire International* 1992; 1: 31-4
78. García AG. Enseñanzas del caso Halcion. *Noticias médicas* 1992; 3472: 10
79. Alvarez C, Olalla JF. Comisión Nacional de Farmacovigilancia: organización y actividades desarrolladas, 1987-1991. En: de Abajo FJ, Madurga M, Olalla JF, Palop R, eds. *La Farmacovigilancia en España*. Madrid: Instituto de Salud Carlos III, 1992; 101-13
80. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. *Acuerdos de la Comisión Nacional de Farmacovigilancia*. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1987-1993

81. Comisión Nacional de Farmacovigilancia, ed. *Hoja Nº 2*. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, junio 1989
82. World Health Organization, ed. *International nonproprietary names (INN) for pharmaceutical substances*. Génève: WHO, 1992
83. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, ed. *Bases de datos de medicamentos de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios*. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1989
84. Anexo I de la Orden de 13 de mayo de 1985 por la que se actualiza la clasificación anatómica de medicamentos. Madrid: BOE, 1985
85. Dukes MNG, ed. *Drug utilization studies. Methods and uses*. Finlandia: World Health Organization Europe, 1993
86. Prieto I. Indicadores para el estudio del consumo de medicamentos. En: Insalud, ed. *Estudios de utilización de medicamentos II*. Madrid: Insalud, 1991; 17-21
87. Ministerio para las Administraciones Públicas, ed. *Mapa de España*. Instituto Geográfico Nacional, 1986

88. SAS Institute Inc, ed. *SAS Language and Procedures: Syntax, Version 6*. Cary, NC: SAS Institute Inc, 1990
89. SAS Institute Inc, ed. *SAS/FSP User's Guide, Release 6.03*. Cary, NC: SAS Institute Inc, 1988
90. SAS Institute Inc, ed. *SAS/AF User's Guide, Release 6.03*. Cary, NC: SAS Institute Inc, 1988
91. SAS Institute Inc, ed. *SAS/ASSIST Software: Your Interface to the SAS System, Version 6*. Cary, NC: SAS Institute Inc, 1990
92. SAS Institute Inc, ed. *Guía Introductoria al SAS, Version 6*. Cary, NC: SAS Institute Inc, 1989
93. SAS Institute Inc, ed. *SAS Procedures Guide, Release 6.03*. Cary, NC: SAS Institute Inc, 1988
94. SAS Institute Inc, ed. *SAS Language Guide for Personal Computers, Release 6.03*. Cary, NC: SAS Institute Inc, 1988
95. SAS Institute Inc, ed. *Fundamentals of the SAS System (Version 6) Course Notes*. Cary, NC: SAS Institute Inc, 1990
96. Miron T, ed. *SAS Software Solutions: Basic Data Processing*. Cary, NC: SAS Institute Inc, 1993

97. Aster R, Seidman R, ed. *Professional SAS Programming Secrets*. Blue Ridge Summit: Windcrest/McGraw-Hill, 1991
98. Herrero MD, Prieto I. Evolución y estacionalidad en el consumo de medicamentos en el período 1980-1986. *Inf Ter Segur Soc* 1987; 11: 133-8
99. Littell RC, Freund RJ, Spector PC, ed. *SAS System for Linear Models*. Cary, NC: SAS Institute Inc, 1991
100. Cody RP, Smith JK, ed. *Applied Statistics and the SAS Programming Language*. Englewood Cliffs: Prentice-Hall, 1991
101. SAS Institute Inc, ed. *SAS Technical Report P-201, Changes and Enhancements to SAS Software for Personal Computers*. Cary, NC: SAS Institute Inc, 1990
102. Freund RJ, Littell RC, ed. *SAS System for Regression*. Cary, NC: SAS Institute Inc, 1986
103. SAS Institute Inc, ed. *SAS Technical Report P-200, SAS/STAT Software: CALIS and LOGISTIC Procedures*. Cary, NC: SAS Institute Inc, 1990
104. SAS Institute Inc, ed. *SAS/STAT User's Guide*. Cary, NC: SAS Institute Inc, 1988
105. SAS Institute Inc, ed. *General Linear Models: Practical Applications Course Notes*. Cary, NC: SAS Institute Inc, 1989

106. Schlotzhauer SD, Littell RC, ed. *SAS System for Elementary Statistical Analysis*. Cary, NC: SAS Institute Inc, 1987
107. SAS Institute Inc, ed. *SAS Technical Report P-179, Additional SAS/STAT Procedures, Release 6.03*. Cary, NC: SAS Institute Inc, 1988
108. Hosmer DW, Lemeshow S, eds. *Applied logistic regression*. New York: John Wiley & Sons, 1989
109. Institut Català de la Salut. Prosereme. *Butlletí d'informació terapèutica* 1989; 3: 29-32.
110. Institut Català de la Salut. Prosereme. *Butlletí d'informació terapèutica* 1991; 5: 41-2.
111. Cirera Ll, Porta M, Monteis J, Cami J. Trends in acute drug poisoning in the Hospital del Mar (Barcelona), and the Relative Impact of Prosereme, Spain's drug review program. *Journal of Pharmacoepidemiology* 1995; 4: 3-19
112. Herxheimer A. How much drug in the tablet? *Lancet* 1991; 337: 346-8
113. Kales A, Vgontzas AN, Bixler EO. A reassessment of triazolam. *International Journal of Risk & Safety in Medicine* 1996; 9: 7-27

114. Sewester CS, Threlkeld DS, Olin BR y cols, ed. *Drug facts and comparisons*. St. Louis, MO: Wolters Kluwer Company, 1994: 273e–f
115. Sewester CS, Threlkeld DS, Olin BR y cols, ed. *Drug facts and comparisons*. St. Louis, MO: Wolters Kluwer Company, 1987: 273e
116. Rickels K, Morris RJ, Newman H y cols.. Diphenhydramine in insomniac family practice patients: a double–blind study. *J Clin Pharmacol* 1983; 23: 235–42
117. Rickels K, Ginsberg J, Morris RJ y cols.. Doxylamine succinate in insomniac family practice patients: a double–blind study. *Current Therapeutic Research* 1984; 35: 532–40
118. Claus EP, Tyler VE. Aceites volátiles. En: Claus EP, Tyler VE, ed. *Farmacognosia*. Buenos Aires: Librería El Ateneo Editorial, 1968: 164–210
119. Tyler VE. Valerian. En: Tyler VE, ed. *The honest herbal. A sensible guide to the use of herbs and related remedies*. New York: Pharmaceutical Products Press, 1993: 315–17
120. *Bundesanzeiger*. Colonia: May 15, 1985; March 6, 1990
121. De Smet PAGM. Toxicological outlook on the quality assurance of herbal remedies. En: De Smet PAGM, Keller K, Hänsel R, Chandler RF, ed. *Adverse effects of herbal drugs*. Berlín: Springer–Verlag, 1992: 1–72

122. Tyler VE. Passion flower. En: Tyler VE, ed. *The honest herbal. A sensible guide to the use of herbs and related remedies*. New York: Pharmaceutical Products Press, 1993: 237–8
123. *Federal Register* 1978; 43: 25578
124. Tyler VE. Nervous system disorders. En: Tyler VE, ed. *Herbs of choice. The therapeutic use of phytomedicinals*. New York: Pharmaceutical Products Press, 1994: 117–34
125. Claus EP, Tyler VE. Alcaloides. En: Claus EP, Tyler VE, ed. *Farmacognosia*. Buenos Aires: Librería El Ateneo Editorial, 1968: 238–315
126. Tyler VE. Burdock. En: Tyler VE, ed. *The honest herbal. A sensible guide to the use of herbs and related remedies*. New York: Pharmaceutical Products Press, 1993: 63–4
127. De Abajo FJ, Alonso MP, Rayón P y cols.. Uso de psicofármacos en España, 1985–1994. En: Otero FJ, Santamaría B, Badía X y cols., ed. *Farmacoeconomía y psicofarmacología*. Madrid: Ediciones Doyma, 1995: 37–52
128. Alonso MP, De Abajo FJ, Martínez JJ y cols..Evolución del consumo de antidepresivos en España. Impacto de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. *Med Clin* 1997; 108: 161–6
129. Martín Arias LH. *Estudio del consumo de medicamentos en Castilla y León y en España. 1981–1990*. Tesis doctoral. Valladolid: Universidad de Valladolid, 1992

130. Rayón P, Montero D, Santamaría B y cols.. Benzodiazepine consumption in Spain. *Eur J Clin Pharmacol* 1997 (en prensa)
131. Gené J, Soler M, Blay C y cols.. ¿Consumimos muchas benzodiazepinas? *Med Clin* 1987; 89: 240-3
132. Sellers EM, Ciraulo DAA, Du Pont R y cols.. Alprazolam and benzodiazepine dependence. *J Clin Psychiatry* 1993; 54 (10): 64-77
133. Nordic Council on Medicines, ed. *Nordic statistics on medicines 1981-1983*. Uppsala: NLN, 1986
134. Nordic Council on Medicines, ed. *Nordic statistics on medicines 1987-1989*. Uppsala: NLN, 1990
135. Nordic Council on Medicines, ed. *Nordic statistics on medicines 1990-1992*. Uppsala: NLN, 1993
136. Nordic Council on Medicines, ed. *Nordic statistics on medicines 1993-1995*. Uppsala: NLN, 1996
137. Sundhedsstyrelsen og DIKE, ed. *Medicinbrug i Danmark 1987-1992*. Copenhagen: Stougaard Jensen, 1993

138. National Agency for Medicines, ed. *Finnish statistics on medicines 1993*. Helsinki: Kelan omatarvepaino, 1994
139. Sigfússon E, Magnússon E, ed. *Notkun lyfja 1989–1993*. Rit: Heilbrigdis-og tryggingamálaráðuneytisins, 1993
140. Norsk Medisinaldepot, ed. *Legemiddelforbruket i Norge 1986–1990*. Oslo: NMD, 1991
141. Norsk Medisinaldepot, ed. *Legemiddelforbruket i Norge 1989–1993*. Oslo: NMD, 1994
142. Nordenstam I, Wennberg M, Kristoferson K, ed. *Svensk Läkemedels–Statistik 93*. Estocolmo: Apoteksbolaget, 1994
143. Department of Health, Housing and Community Services, ed. *Australian statistics on medicines 1991*. Canberra: Australian Government Publishing Service, 1992
144. Commonwealth Department of Human Services and Health, ed. *Australian statistics on medicines 1992*. Canberra: Australian Government Publishing Service, 1994
145. Lecomte T, Paris V, ed. *Consommation de pharmacie en Europe, 1992*. París: CREDES, 1994

146. Laporte JR, Capellá D, Gisbert y cols.. The utilization of sedative-hypnotic drugs in Spain. En: Tognoni G, Bellantuono C, Lader M, eds. *Epidemiological impact of Psychotropic drugs*. Amsterdam: Elsevier/North-Holland Biomedical Press, 1981: 137-49
147. Nappo S, Carlini EA. Preliminary finding: consumption of benzodiazepines in Brazil during the years 1988 and 1989. *Drug and Alcohol Dependence* 1993; 33: 11-7
148. Magrini N, Vaccheri A, Parma E y cols.. Use of benzodiazepines in the Italian general population: prevalence, pattern of use and risk factors for use. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 50: 19-25
149. Mant A, McManus P. Benzodiazepine use -continuing to fall. *The Medical Journal of Australia* 1994; 161: 454
150. Tiller JWG. Reducing the use of benzodiazepines in general practice. Explain the likely duration of treatment (short) before prescribing the first dose. *BMJ* 1994; 309: 3-4
151. Prieto M, De Abajo FJ, Montero D, Martín-Serrano G, Madurga M, Palop R. Uso de antihipertensivos en España, 1985-1995. *Med Clin* (en prensa)
152. Iñesta A. La prestación farmacéutica en el Sistema Nacional de Salud. Madrid: Escuela Nacional de Sanidad, 1996. Documento docente

153. Jonas JM. Idiosyncratic side effects of short half-life benzodiazepine hypnotics: fact or fancy? *Human Psychopharmacology* 1992; 7: 1-11
154. Salvador-Carulla L, Leonseguí I. Efectos psicosociales en farmacología: ¿algo más que una anécdota? *Med Clin* 1995; 105: 464-9
155. Mellinger GD, Balter MB, Uhlenhuth EH. Anti-anxiety agents: duration of use and characteristics of users in the USA. *Curr Med Res Opin* 1984; 8 (4): 21-36
156. Müller-Oerlinghausen B. Prescription and misuse of benzodiazepines in the Federal Republic of Germany. *Pharmacopsychiatry* 1986; 19: 8-13
157. Balter MB, Levine J, Manheimer DI. Cross-national study of the extent of anti-anxiety/sedative drug use. *The New England Journal of Medicine* 1974; 290: 769-74
158. Balter MB, Manheimer DI, Mellinger GD y cols.. A cross-national comparison of anti-anxiety/sedative drug use. *Curr Med Res Opin* 1984; 8 (4): 5-20
159. Wells KB, Kamberg C, Brook R y cols.. Health status, sociodemographic factors, and the use of prescribed psychotropic drugs. *Med Care* 1985; 23: 1295-306
160. Nolan L, O'Malley K. Patients, prescribing and benzodiazepines. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 35: 225-9

161. Lyndon RW, Russell JD. Benzodiazepine use in a rural general practice population. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 1988; 22: 293–8
162. Dunbar GC, Perera MH, Jenner FA. Patterns of benzodiazepine use in Great Britain as measured by a general population survey. *British Journal of Psychiatry* 1989; 155: 836–41
163. Swartz M, Landerman R, George LK y cols.. Benzodiazepine anti-anxiety agents: prevalence and correlates of use in a Southern community. *American Journal of Public Health* 1991; 81: 592–6
164. Olfson M, Pincus HA. Use of benzodiazepines in the community. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1235–40
165. Simon GE, VonKorff M, Barlow W y cols.. Predictors of chronic benzodiazepine use in a health maintenance organization sample. *J Clin Epidemiol* 1996; 49: 1067–73
166. Cottler LB, Robins LN. The prevalence and characteristics of psychoactive medication use in a general population study. *Psychopharmacology Bulletin* 1983; 19: 746–50
167. Jones L, Simpson D, Brown AC y cols.. Prescribing psychotropic drugs in general practice: three year study. *BMJ* 1984; 289: 1045–8
168. Bridges-Webb C, Mant A, Britt H. Long-term psychotropic drug prescribing for general practice patients. *Family Practice* 1985; 2: 238–40

169. Isacson D, Haglund B. Psychotropic drug use in a Swedish community –the importance of demographic and socioeconomic factors. *Soc Sci Med* 1988; 26: 477–83
170. Weyerer S, Dilling H. Psychiatric and physical illness, sociodemographic characteristics, and the use of psychotropic drugs in the community: results from the Upper Bavarian field study. *J Clin Epidemiol* 1991; 44: 303–11
171. Parry HJ, Balter MB, Mellinger GD y cols.. National patterns of psychotherapeutic drug use. *Arch Gen Psychiatry* 1973; 28: 769–83
172. Lockwood A, Berbatis CG. Psychotropic drugs in Australia: consumption patterns. *The Medical Journal of Australia* 1990; 153: 604–11
173. Vázquez–Barquero JL, Díez JF, Peña C y cols.. Patterns of psychotropic drug use in a Spanish rural community. *British Journal of Psychiatry* 1989; 155: 633–41
174. Skegg DCG, Doll R, Perry J. Use of medicines in general practice. *BMJ* 1977; 1: 1561–3
175. Gabe J, Lipshitz–Phillips S. Evil necessity? The meaning of benzodiazepine use for women patients from one general practice. *Sociology of Health and Illness* 1982; 4: 201–9
176. Thompson TL, Moran MG, Nies AS. Psychotropic drug use in the elderly (first of two parts). *The New England Journal of Medicine* 1983; 308: 134–8

177. Shorr RI, Bauwens SF. Effects of patient age and physician training on choice and dose of benzodizepine hypnotic drugs. *Arch Intern Med* 1990; 150: 293-5
178. Hesbacher P, Rickels K, Rial WY y cols.. Psychotropic drug prescription in family practice. *Comprehensive Psychiatry* 1976; 17: 607-15
179. Beardsley RS, Gardocki GJ, Larson DB y cols.. Prescribing of psychotropic medication by primary care physicians ans psychiatrists. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 1117-9
180. Olfson M, Klerman GL. Trends in the prescription of psychotropic medications: the role of physician specialty. *Med Care* 1993; 31: 559-64
181. Allen RM. Tranquillizers and sedative/hypnotics: appropriate use in the elderly. *Geriatrics* 1986; 41: 75-88
182. Rickels K. Are benzodiazepines overused and abused? *Br J Clin Pharmac* 1981; 11: 71S-81S
183. Petursson H, Lader MH. Withdrawal from long-term benzodiazepine treatment. *BMJ* 1981; 283: 643-5
184. Khan A, Hornblow AR, Walshe JWB. Benzodiazepine dependence: a general practice survey. *New Zealand Medical Journal* 1981; 94: 19-21

185. Marks J. The benzodiazepines. An international perspective. *Journal of Psychoactive Drugs* 1983; 15: 137–49
186. Woods JH, Katz JL, Winger G. Use and abuse of benzodiazepines. Issues relevant to prescribing. *JAMA* 1988; 260: 3476–80
187. Uhlenhuth EH, De Wit H, Balter MB y cols.. Risks and benefits of long–term benzodiazepine use. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1988; 8: 161–7
188. Du Pont RL. Abuse of benzodiazepines: the problems and the solutions. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1988; 14 (1): 17–42
189. Isacson D, Carsjö K, Bergman U y cols.. Long–term use of benzodiazepines in a Swedish community: an eight–year follow–up. *J Clin Epidemiol* 1992; 45: 429–36
190. King MB, Gabe J, Williams P y cols.. Long term use of benzodiazepines: the views of patients. *British Journal of General Practice* 1990; 40: 194–6
191. Mant A, Duncan–Jones P, Saltman D y cols.. Development of long term use of pshychotropic drugs by general practice patients. *BMJ* 1988; 296: 251–4
192. Williams P, Murray J, Clare A. A longitudinal study of psychotropic drug prescription. *Psychological Medicine* 1982; 12: 201–6

193. Williams P. Factors influencing the duration of treatment with psychotropic drugs in general practice: a survival analysis approach. *Psychological Medicine* 1983; 13: 623–33
194. Morgan K, Dallosso H, Ebrahim S y cols.. Prevalence, frequency, and duration of hypnotic drug use among the elderly living at home. *BMJ* 1988; 296: 601–2
195. Rodrigo EK, King MB, Williams P. Health of long term benzodiazepine users. *BMJ* 1988; 296: 603–6
196. Shorr RI, Bauwens SF, Landefeld CS. Failure to limit quantities of benzodiazepine hypnotic drugs for outpatients: placing the elderly at risk. *The American Journal of Medicine* 1990; 89: 725–32
197. Prinz PN, Vitiello MV. Sleep loss in aging. En: Vellas B, Albarede JL, eds. *Sleep disorders and insomnia in the elderly*. París: Serdi Publisher, 1993: 55–68
198. Clift AD. Factors leading to dependence on hypnotic drugs. *BMJ* 1972; 3: 614–7
199. Uhlenhuth EH, Balter MB, Lipman RS. Minor tranquilizers. Clinical correlates of use in an urban population. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35: 650–5
200. Mellinger GD, Balter MB, Uhlenhuth EH. P176. prevalence and correlates of the long-term regular use of anxiolytics. *JAMA* 1984; 251: 375–9

201. Sellers EM, Ciraulo DA, Du Pont R y cols.. Alprazolam and benzodiazepine dependence. *J Clin Psychiatry* 1993; 54 (10): 64–77

202. Mellinger GD, Balter MB, Manheimer DI y cols.. Psychic distress, life crisis, and use of psychotherapeutic medications. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35: 1045–52

203. Murray J, Dunn G, Williams P y cols.. Factors affecting the consumption of psychotropic drugs. *Psychological Medicine* 1981; 11: 551–60

## **VIII. ANEXO**

## **PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO EUHROF**

**COMITE CIENTIFICO:** ALVARELLOS ML (REAP), ALVAREZ C (DGFPS), DE ABAJO FJ (ISCIII), DEL BARRIO H (REAP), GONZALEZ JA (REAP), MADURGA M (ISCIII), OLALLA JF (DGFPS), RAYON P (ISCIII), SEBASTIAN M (REAP), SERRANO-CASTRO M (ISCIII)

**COMITE DE SEGUIMIENTO:** ALVAREZ C (DGFPS), DEL BARRIO H (REAP), RAYON P (ISCIII), SERRANO-CASTRO M (ISCIII)

**FARMACEUTICOS:** ABURTO A (VIZCAYA), AGUADO ML (MADRID), ALBA J (CASTELLON), ALCOCER MC (ZARAGOZA), ALCOLEA MD (CORDOBA), ALDEANUEVA P (GUADALAJARA), ALTEMIR FA (HUESCA), ALVARELLOS ML (MADRID), ALVAREZ JG (CADIZ), ALVAREZ MD (ASTURIAS), ALVAREZ DE TOLEDO MF (ASTURIAS), AMAR MC (LA CORUÑA), ANCIN MP (LA RIOJA), ANDUAGA MR (GUIPUZCOA), ANGOITIA A (VIZCAYA), ARAIZ MP (NAVARRA), ARAMBURU E (VIZCAYA), ARCELUS C (GUIPUZCOA), ARNAL R (ZARAGOZA), ARRESE B (NAVARRA), ARRONDO MF (NAVARRA), ASENSIO AM (ASTURIAS), ATENZA JA (MURCIA), AVIÑO MD (VALENCIA), AZNAREZ E (NAVARRA), BARTRINA A (GERONA), BASSONS MT (BARCELONA), BELLOSO I (S. C. TENERIFE), BELLOSO MF (JAEN), BENITEZ A (ZAMORA), BERMEJO C (MADRID), BERNARDEAU E (VALENCIA), BERNARDO MI (ASTURIAS), BIEL MM (GERONA), BLANCO E (LAS PALMAS), BLANCO MJ (ASTURIAS), BLANCO-RAJOY C (LA

CORUÑA), BLANCHART M (BARCELONA), BONETA MJ (ZARAGOZA), BONMATI A (GERONA), BORREGO JL (CANTABRIA), BOTE JA (CACERES), BUENO MS (ALICANTE), BUSTINDUY MC (MADRID), CABALLERO R (HUELVA), CABELLO MJ (ALMERIA), CACERES A (BADAJOZ), CALABUIG ML (GUIPUZCOA), CALVO ME (SORIA), CAMACHO RM (CORDOBA), CAÑABATE M (JAEN), CARDELUS MC (GERONA), CANO F, CASADO E (VIZCAYA), CASTELLOT M (NAVARRA), CASTILLO M (JAEN), CATALAN J (ZARAGOZA), CENTELLES S (VALENCIA), CEREZO MA (SORIA), COBIAN B (LA CORUÑA), COMAS MR (ASTURIAS), CONDE S (JAEN), CORTIJO I (CANTABRIA), CREIS J (CIUDAD REAL), CHERP I (MADRID), DAGO AM (ASTURIAS), DE CABO C (MADRID), DE MIGUEL E (BADAJOZ), DEL AMO O (LA CORUÑA), DEL CAMPILLO R (VIZCAYA), DEL POZO C (VALLADOLID), DELSO MJ (SORIA), DIAZ JM (LAS PALMAS), DIAZ M (SORIA), DIAZ MJ (ASTURIAS), DIAZ DE CERIO R (ALAVA), DIEZ A (VALLADOLID), DOMENECH J (VALLADOLID), DORTA MM (S. C. TENERIFE), DURAN MS (MADRID), ECHARRI MR (VIZCAYA), ECHEVESTE JM (GUIPUZCOA), ERAUSKIN JM (GUIPUZCOA), ERITJA R (BARCELONA), ESNAL P (GUIPUZCOA), ESPEJO J (ALMERIA), ESTEBAN L (VALLADOLID), ETCHABERRY F (ALAVA), EYARALAR T (ASTURIAS), FAJAS MA (BARCELONA), FANDIÑO ML (LA CORUÑA), FERNANDEZ T (ZARAGOZA), FERNANDEZ RODRIGUEZ A (CANTABRIA), FERNANDEZ SUAREZ A (MADRID), FERNANDEZ TENDERO A (CORDOBA), FERNANDEZ DE SANMAMED JM (LA CORUÑA), FERRAROS M (GERONA), FONS E (VALENCIA), FONTANA A (MALAGA), FORNOS JA (PONTEVEDRA), FUENTES S (S. C. TENERIFE), FUERTES C (ALAVA), GALA AM (ZARAGOZA), GALAN FJ (BADAJOZ), GARATE S (NAVARRA),

GARCIA E (VALLADOLID), GARCIA M (ALMERIA), GARCIA ME (CORDOBA),  
GARCIA MF (VALLADOLID), GARCIA MJ (SORIA), GARCIA MM (VALLADOLID),  
GARCIA I, GARCIA GARCIA J (BADAJOZ), GARCIA GOMEZ MC (MADRID),  
GARCIA LEON J (MURCIA), GARCIA ORTIZ J (ALICANTE), GARCIA PRAT MC  
(HUELVA), GARCIA DE VICUÑA B (VIZCAYA), GARCIA DEL POZO MJ  
(VALLADOLID), GARCIA-LOZANO F (CIUDAD REAL), GARMENDIA MJ  
(GUIPUZCOA), GARZAS MA (CIUDAD REAL), GASCON MP (BARCELONA),  
GAVILAN A (GRANADA), GIL V (VALENCIA), GIMENEZ E (ALBACETE), GOLVANO  
MA (VIZCAYA), GOMEZ L (BADAJOZ), GOMEZ-MONEDERO RM (MALAGA),  
GOMEZ-PANTOJA JM (BADAJOZ), GONZALEZ A (ASTURIAS), GONZALEZ J  
(JAEN), GONZALEZ MT (S. C. TENERIFE), GRACIA MC (SORIA), GRANADOS C  
(JAEN), GRELA MI (LA CORUÑA), GUERRERO P (MURCIA), HEBRERO E  
(ZAMORA), HERNANDEZ L (ZARAGOZA), HERNANDEZ MA (BARCELONA),  
HERNANDEZ MR (VALENCIA), HERVAS MT (JAEN), HONRUBIA F (ALBACETE),  
HUARTE PM (ZARAGOZA), IBAÑEZ E (ALMERIA), IBAÑEZ J (PALENCIA),  
IGLESIAS A (VALLADOLID), JARA P (MADRID), JIMENEZ J (ZARAGOZA), JIMENEZ  
JJ (ALMERIA), JORDANA R (BARCELONA), JUAN AM (ALICANTE), LAHOZ MI  
(ZARAGOZA), LASO MP (ZARAGOZA), LESTON R (LA CORUÑA), LINAZA I  
(VIZCAYA), LISO MJ (NAVARRA), LOPEZ FM (HUELVA), LOPEZ I (ASTURIAS),  
LOPEZ JA (AVILA), LOPEZ JL (ALICANTE), LOPEZ MA (ALICANTE), LOPEZ P (LA  
CORUÑA), LOPEZ R (S. C. TENERIFE), LOPEZ DE OCARIZ MM (ALAVA), LORENZO  
MS (LA CORUÑA), LUCENA G (CORDOBA), LLAVONA AM (ASTURIAS), MAGRO JA  
(MADRID), MAINAR AM (ZARAGOZA), MALDONADO MT (MADRID), MALE ML

(LAS PALMAS), MANCHADO E (BADAJOZ), MANSILLA ME (ALBACETE), MARTI RM (VALENCIA), MARTIN M (CANTABRIA), MARTIN MJ (PALENCIA), MARTINEZ E (MURCIA), MARTINEZ F (JAEN), MARTINEZ ME (CANTABRIA), MARTINEZ S (MURCIA), MARTINEZ GUILLEN M (HUELVA), MARTINEZ PIERRUGUES M (MALAGA), MAS DE XAXARS I (GERONA), MASCIAS M (MADRID), MATA A (CIUDAD REAL), MATEO J (VIZCAYA), MATEO R (MADRID), MAYOL C (BALEARES), MEDIR R (GERONA), MENDIOLA CF (LA RIOJA), MERCADE MM (BARCELONA), MIAS M (BARCELONA), MIR N (GERONA), MIRALLES E (CANTABRIA), MOLINA MC (SORIA), MONTALVA V (VALENCIA), MONTAÑO C (CADIZ), MONTES JJ (BADAJOZ), MORALES A (S. C. TENERIFE), MORALES MF (LAS PALMAS), MORALES MP (LAS PALMAS), MORALES RM (S. C. TENERIFE), MORENO D (HUELVA), MORI C (ASTURIAS), MORON MD (VIZCAYA), MOTA FJ (HUELVA), MOZO V (CADIZ), MUÑIZ C (HUELVA), NAVARRO G (MADRID), NEGRILLO JM (JAEN), NIETO JF (VALLADOLID), NUÑEZ JA (VIZCAYA), NUÑEZ JM (SORIA), ORDIERES E (VIZCAYA), ORTIZ M (SALAMANCA), ORTIZ T (MADRID), PABLO MC (ZARAGOZA), PAREDES FJ (HUELVA), PARIZA M (VIZCAYA), PEÑA M (GUIPUZCOA), PERAL MJ (CANTABRIA), PEREZ C (VALENCIA), PEREZ E (MURCIA), PEREZ M (LA CORUÑA), PERXAS MA (GERONA), PIERA DE CIURANA R (GERONA), PITA F (LA CORUÑA), PLA MA (GERONA), PLANA F (ALICANTE), PLANO C (ZARAGOZA), PORRAS JM (CUENCA), PRESSER E (VIZCAYA), PRIOR MC (LA RIOJA), QUESADA MD (JAEN), QUESADA P (CORDOBA), QUINTELA B (PONTEVEDRA), RAMIREZ C (ALBACETE), RAMIREZ R (LA RIOJA), RAPADO L (CANTABRIA), REVIEJO MA (LA CORUÑA), RIAÑO C (VALLADOLID), RIOBOO P

(LA CORUÑA), RIOS MP (ZARAGOZA), RIVEIRO V (LA CORUÑA), RIVERA F (HUELVA), RODRIGUEZ JL (LA CORUÑA), RODRIGUEZ MJ (MADRID), RODRIGUEZ ML (GRANADA), RODRIGUEZ P (MADRID), RODRIGUEZ CAMARERO AM (PONTEVEDRA), RODRIGUEZ FERNANDEZ AM (AVILA), RODRIGUEZ FUERTES M (S. C. TENERIFE), RODRIGUEZ GARCIA M (ASTURIAS), RODRIGUEZ LOPEZ A (JAEN), RODRIGUEZ REVUELTA A (HUELVA), RODRIGUEZ VAZQUEZ A (GRANADA), RODRIGUEZ DE VERA C (S. C. TENERIFE), ROMAY MS (LA CORUÑA), ROS C (VALENCIA), ROSPIDE T (CIUDAD REAL), ROUCO M (LA CORUÑA), RUIZ A (ALICANTE), RUIZ JA (VIZCAYA), RUIZ JM (ALBACETE), RUIZ DE LOPE E (ALICANTE), RULL L (BARCELONA), SAAVEDRA C (S. C. TENERIFE), SADA JL (NAVARRA), SAENZ DE JUBERA M (LA RIOJA), SALA M (BARCELONA), SALAR L (VALENCIA), SALCEDO DE MINGO J (MADRID), SALESA MM (BADAJOZ), SANCHEZ LF (MALAGA), SANCHEZ R (HUELVA), SANROMAN P (LAS PALMAS), SANTOS A (LA CORUÑA), SANZ A (PALENCIA), SANZ MC (SORIA), SARASOLA MP (GUIPUZCOA), SARA VIA JJ (CORDOBA), SEBASTIAN M (GUADALAJARA), SEGARRA A (CASTELLON), SELVA I (GERONA), SEPULVEDA F (CADIZ), SERVER MA (ALICANTE), SOCIAS MC (CADIZ), SOLANA MA (ZARAGOZA), SOLER E (BARCELONA), SOTO M (MURCIA), SOUTO C (LA CORUÑA), SUAREZ JL (LAS PALMAS), SUAREZ ML (S. C. TENERIFE), SUAREZ RM (ASTURIAS), TENA R (VALENCIA), TORRENT E (GERONA), TORRES L (S. C. TENERIFE), URBISTONDO MD (NAVARRA), URBON A (HUESCA), USACH P (VALENCIA), VALDES E (PONTEVEDRA), VALDES MT (LA CORUÑA), VALEN MV (ZARAGOZA), VALENCIA A (CADIZ), VALIDO T (LAS PALMAS), VALLCANERA JL (VALENCIA), VASCO F

(MADRID), VAZQUEZ C (LEON), VERA MA (HUELVA), VERDU MT (ALICANTE),  
VERGARA M (ALICANTE), VIAR MA (MADRID), VICENTE AM (CANTABRIA),  
VIDAUR J (GUIPUZCOA), VILLAR M (GRANADA), VILLAZON AR (ASTURIAS),  
ZAMBALAMBERRI B (MADRID), ZAPATA F (ALMERIA), ZULAIKA I (GUIPUZCOA).

**COORDINADORES DE ZONA:** ALONSO ME, ALVAREZ F, BENITEZ E,  
BERNARDEAU E, BLANCO L, BOTE JA, COBIAN B, CREIS J, DEL BARRIO H, DIAZ  
M, DONCEL AJ, ESPEJO J, EYARALAR T, GARCIA C, GARCIA P, GASCON MP,  
GAVILAN A, GRANDIO C, HUARTE PM, JIMENEZ P, LARRAÑAGA B, LOPEZ M,  
MARTIN A, MARTINEZ MP, MAYOL C, MORON MD, MUÑOZ MC, PEREZ JA, PEREZ  
MP, PIERA DE CIURANA R, POZUELO C, RODRIGUEZ A, SAIZ P, SEBASTIAN M,  
VALENCIA A.

Presidente:

Dr. Alfonso Moreno González

Vocales:

Dr. Alfonso Cornejo B. Pando

Dr. Dolores Montero Coronado

Dr. Fernando de Aledo

Secretario:

Dr. Paloma Ojeda Melero

Reunido, en el día de hoy, el Tribunal que al  
margen se expresa, para juzgar esta tesis doctoral,  
acordó por Unanidad calificarla

con Apto "Cum Laude"

Madrid, 10 de Julio de 1999

El Secretario del Tribunal:

