



Estudio de utilización de benzodiacepinas y análogos en el tratamiento del insomnio en una Unidad de Ortogeriatría hospitalaria

IÑIGO SÁNCHEZ MONASTERIO

5º curso del Grado de Farmacia UPV-EHU

Director: Sergio Barrondo Lacarra

Co-directora: Esther Laso Lucas

Índice

1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVO	3
3. DESARROLLO	3
3.1. Tipo de estudio y muestra.....	3
3.2. Variables estudiadas	4
3.2.1. Valoración del grado de dependencia funcional.....	4
3.2.2. Valoración cognitiva y clínica	4
3.2.3. Tratamiento farmacológico.....	5
3.2.4. Análisis estadístico	7
3.3. RESULTADOS	8
3.3.1. Selección de la población.....	8
3.3.2. Descripción población.....	9
3.3.3. Prevalencia de consumo de hipnóticos.....	11
3.3.4. Estado funcional (IB) y cognitivo (GDS y MEC-35).....	13
3.3.5. Polimedicación	15
3.3.6. Estudio post-hospitalización	16
4. DISCUSIÓN.....	16
5. CONCLUSIONES	18
6. BIBLIOGRAFÍA	19
7. ANEXOS	22

Índice de abreviaturas

ABVD: Actividades básicas de la vida diaria

ANOVA: Analysis of variances

CEIm-E: Comité de ética de la investigación de medicamentos de Euskadi

CI: Consentimiento informado

DI: Duración del ingreso

ET: Error típico

GDS: Global deterioration scale

IB: Índice de barthel

IC: Intervalo de confianza

MEC-35: Mini examen cognoscitivo

OR: Odds ratio

P. ACT: Principios activos

P. A: Printzipio aktiboa

RAM: Reacciones adversas a medicamentos

REM: Rapid eye movement

RIC: Rango intercuartil

SD: Desviación estándar

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

TCC: Terapia cognitivo conductual

Resumen

Objetivo: Los ancianos con una fractura de cadera son especialmente vulnerables presentando un aumento del riesgo de caídas, que asociado a benzodiazepinas podría ser aún mayor. El objetivo es analizar la prevalencia y características de los hipnóticos y valorar si la hospitalización puede influir en el inicio o interrupción del tratamiento.

Desarrollo: Estudio retrospectivo realizado en 188 pacientes de una Unidad Orto geriátrica (2020). Se recogió el tratamiento hipnótico crónico, el estado funcional y cognitivo, polifarmacia (≥ 5 p.act.) y hiperpolifarmacia (≥ 10 p.act.). La población se estudió en 5 momentos asistenciales.

El 56,4% de los pacientes tomaban benzodiazepinas en domicilio con una duración de 11,35(RIC 9) años y solo 16 (15,1%) presentaban insomnio diagnosticado. Ser mujer (OR 6,9 CI95%; 2,8-16,9), la edad, la polimedicación y una mayor dependencia fueron factores de riesgo para tomarlas en domicilio. Tomar estos hipnóticos en el ingreso no generó una mayor recuperación y los tratamientos iniciados al alta se mantuvieron durante al menos 6 meses. Se generó una reducción de la dosis media al alta de 0,357mg ($p=0,012$).

Conclusiones: Pese a que no hay relación entre la hospitalización y el inicio/interrupción de benzodiazepinas, este tratamiento no se modificará los siguientes meses al ingreso, por lo que si se inicia se cronificará. Ser mujer, la edad, la polifarmacia y una mayor dependencia son factores de riesgo para tomar benzodiazepinas. A lo largo del ingreso la adecuación farmacoterapéutica multidisciplinar junto con la correcta conciliación al alta podría lograr reducir las dosis y evitar la cronificación de estos tratamientos.

Laburpena

Helburua: aldakako haustura duten adinekoak bereziki zaugarriak dira eta erorketak izateko arrisku handia dute, are gehiago bentzodiazepinak kontsumitzen badituzte. Ikerketa honen helburua hipnotikoen prebalentzia eta ezaugarriak aztertzea da, ospitaleratzeak tratamenduaren hasieran edo etetean eragina izan dezakeen ebaluatzeaz gain.

Garapena: 2020. urtean Unitate Ortogeriatrico batean zeuden 188 pazienterekin egindako atzera begirako ikerketa. Tratamendu hipnotiko kronikoa, egoera funtzionala eta kognitiboa, polifarmazia (≥ 5 p.a.) eta hiperpolifarmazia (≥ 10 p.a.) jaso ziren. Biztanleria 5 arreta unetan aztertu zen.

Gaixoen %56,4k bentzodiazepinak hartzen zituen etxean 11,35 (IQR 9) urteko iraupenarekin eta 16k soilik (%15,1) zuten insomnioa diagnostikatua. Emakumea izatea (OR 6,9 CI% 95; 2.8-16.9), adina, polifarmazia eta menpekotasun funtzionala izan ziren etxean bentzodiazepinak hartzeko arrisku faktoreak. Ospitalizazioan zehar, hipnotiko horiek ez zuten gaitasun funtzionala berreskuratzen lagundu eta altan hasitako tratamenduak gutxienez 6 hilabetez mantendu ziren. Bentzodiazepinen batez besteko dosia 0,357mg-ko ($p = 0,012$) murriztu zen.

Ondorioak: ospitaleratzearen eta bentzodiazepinak hasi edo etetearen artean loturarik aurkitu ez den arren, tratamendu hau ez da aldatuko altaren ondorengo hilabeteetan, beraz, hasiz gero kronikoa bihurtuko da. Esan bezala, emakumea izatea, adina, polifarmazia eta mendekotasun handiagoa bentzodiazepinak hartzeko arrisku faktoreak dira. Ospitalizazio osoan zehar, diziplina anitzeko egokitzapen farmakoterapeutikoak eta alta kontziliazioak dosia murriztu eta tratamendu horien kronifikazioa ekidin dezakete.

Abstract

Objective: The elderly with a hip fracture are especially vulnerable, presenting an increased risk of falls, which, associated with benzodiazepines could be even higher. The objective is to analyse the prevalence and characteristics of hypnotics and assess whether hospitalization can influence the start or stop of treatment.

Development: Retrospective study carried out in 188 patients from an Orthogeriatric Unit in 2020. Were collected chronic hypnotic treatment, functional and cognitive status, polypharmacy (≥ 5 active principles) and hyperpolypharmacy (≥ 10 active principles). The population was studied at 5 times of care.

56.4% of the patients took benzodiazepines at home with duration of 11.35 (IQR 9) years and only 16 (15.1%) had diagnosed insomnia. Being a woman (OR 6.9 CI95%; 2.8-16.9), age, polypharmacy and greater dependence were risk factors for taking them at home. Throughout the admission, these hypnotics did not generate a better recovery and the treatments started at discharge were maintained for at least 6 months. Thanks to the hospitalisation the mean dose at discharge was reduce in 0.357mg ($p = 0.012$).

Conclusions: Although there is no relationship between hospitalization and the initiation or interruption of benzodiazepines, this treatment will not be modified the following months after admission, so if it is started it will become chronic.. Sex, age, polypharmacy, and increased dependence are risk factors for taking benzodiazepines. Throughout the admission, the multidisciplinary pharmacotherapeutic adecuation together with the correct conciliation at discharge could reduce the dose and avoid the chronification of these treatments.

1. INTRODUCCIÓN

La dificultad para conciliar, mantener el sueño o lograr un sueño reparador se denomina insomnio.¹ Este trastorno del sueño es más prevalente en ancianos que en la población más joven. Se estima que entre el 30-48% de la población anciana sufren síntomas mientras que sólo están diagnosticados entre el 12-20% de los casos. Los problemas a la hora de mantener el sueño son los más prevalentes, seguidos de los problemas de conciliación y del sueño no reparador.² Se considera que el insomnio se encuentra infradiagnosticado pero sobretratado farmacológicamente, debido a que la mayoría de hipnóticos tienen una relación beneficio/riesgo muy baja.³

Las benzodiazepinas y análogos son los fármacos más frecuentemente utilizados para el tratamiento del insomnio. Estos fármacos son depresores del sistema nervioso que promueven la relajación física y mental mediante su acción gabaérgica: son moduladores alostéricos positivos del receptor GABA_A.

El receptor GABA_A presenta 5 subunidades transmembrana (2 alpha, 2 beta y 1 gamma) con un canal de cloruro en el centro. El lugar de unión de las benzodiazepinas y análogos está formado por la porción extracelular de las subunidades alpha y gamma. Al unirse, se genera un cambio conformacional del poro central permitiendo la entrada de iones cloruro e hiperpolarizando la neurona, lo que reduce su frecuencia de disparo de potenciales.⁴ Tanto las benzodiazepinas (Lorazepam, lormetazepam) como los análogos de benzodiazepinas (Zolpidem, zaleplon...) presentan este mecanismo de acción. Se estima que del total de prescripciones de benzodiazepinas, el 25% son por insomnio.⁵ Entre la población anciana, hasta un tercio consumen benzodiazepinas y el 54% de ellos lo hace diariamente.⁶

Los criterios Beers recomiendan evitar el uso de los fármacos del tipo benzodiazepínico en la población anciana, debido a los grandes riesgos asociados a su consumo: aumentan el riesgo de delirium, caídas, fracturas y deterioro cognitivo. Pese a que presentan indicación para trastornos del comportamiento del sueño REM, no se recomiendan para el tratamiento del insomnio en ancianos.⁷ Según el estudio TILDA, el uso de benzodiazepinas presentó una relación significativa con caídas (OD 1,40; 1,08-1,82; valor de p 0.012).⁸

Por otro lado el uso de estos medicamentos de forma crónica se encuentra contraindicado debido a que no han demostrado eficacia pero sí riesgos.¹ Además, varios estudios defienden que los usuarios de benzodiazepinas a largo plazo

presentan un sueño más pobre que los pacientes no tratados, presentando diferencias significativas en la calidad del sueño tras un año de tratamiento.⁹⁻¹¹ Por todo ello, los criterios STOPP-START consideran inadecuada una duración de tratamiento superior a 4 semanas debido al riesgo de sedación prolongada, confusión, caídas y accidentes de tráfico.¹²

Como alternativas farmacológicas en población anciana se pueden usar antidepresivos a bajas dosis (trazodona y mirtazapina), antihistamínicos H₁ (difenhidramina y doxilamina), antipsicóticos atípicos a dosis bajas (quetiapina) y melatonina. La alternativa más segura es la melatonina ya que no presenta efectos psicomotores ni genera inestabilidad. Sin embargo su evidencia científica es escasa. La Terapia Conductual Cognitiva (TCC) debería ser el pilar fundamental del tratamiento del insomnio en pacientes ancianos. Esta alternativa no farmacológica es más eficaz que el tratamiento farmacológico pero debido a su elevado coste, la falta de profesionales entrenados y el tiempo que exige, la farmacoterapia sigue siendo la estrategia más utilizada.³

Los ancianos que han sufrido un acontecimiento ortogeriátrico son una población especialmente vulnerable ya que presentan un aumento del riesgo de caídas y de fracturas, así como una alta tasa de complicaciones médicas. La mitad de estos pacientes no alcanza su nivel funcional previo y su tasa de mortalidad en el primer año alcanza el 20%.¹³ De hecho, en los 3 primeros meses tras un acontecimiento de este tipo, el riesgo de mortalidad es de 5 a 8 veces mayor. Este riesgo persiste a lo largo del tiempo, siendo mayor la mortalidad en hombres.¹⁴ Asimismo, el 17% de estos pacientes es institucionalizado durante el primer año.¹³

Existe un aumento considerable de consumo de benzodicepinas y antidepresivos el primer año tras una fractura de cadera.^{13,15} Un estudio de casos-control concluyó que un ingreso hospitalario reciente aumenta el riesgo de una nueva prescripción de benzodicepina en ancianos. Además, los ancianos más polimedicados son los que presentan mayor riesgo de una nueva prescripción.¹⁶

Ilustración 1. Influencia de la hospitalización en la polifarmacia.^{17,18}



El ingreso hospitalario se puede considerar una oportunidad para adecuar tratamientos crónicos como los hipnóticos. El farmacéutico junto con otros sanitarios puede ser un factor decisivo en la adecuación farmacoterapéutica de estos pacientes. En un estudio de cohortes prospectivo realizado en un hospital de Israel, el ingreso hospitalario se consideró un factor significativo en el inicio y en la interrupción del tratamiento.¹⁹

El riesgo de caídas y fracturas se encuentra aumentado en los pacientes tras una fractura de cadera. La asociación del uso de benzodiazepinas y análogos podría aumentar aún más el riesgo de padecerlas. Pese a todo ello, estos fármacos siguen siendo el tratamiento de elección para el insomnio sin tener en cuenta la fragilidad de la población que se trata.

El objetivo principal de este estudio es analizar la prevalencia y características del tratamiento hipnótico en el paciente anciano que ingresa en una Unidad de Ortogeriatría, y relacionar su consumo en diferentes momentos asistenciales: en domicilio, al alta tras intervención quirúrgica (Hospital de agudos de tercer nivel), tras el ingreso en Unidad de Ortogeriatría (Hospital de media estancia), prescripción al alta y a los seis meses.

2. OBJETIVO

Definir a la población junto con analizar la prevalencia y características del tratamiento con benzodiazepinas y análogos en diferentes momentos asistenciales, y valorar si la hospitalización puede ser un factor determinante en el inicio y/o interrupción del tratamiento con estos fármacos.

Como objetivos secundarios, estudiar la prevalencia de uso de diferentes grupos farmacológicos y principios activos para el insomnio y la tasa de diagnóstico de insomnio en pacientes tratados. Analizar además el impacto de la hospitalización en la polifarmacia así como si los cambios de tratamiento se mantienen en el tiempo. Por otro lado establecer los factores de riesgo asociados al uso de benzodiazepinas previo al ingreso hospitalario y la posible relación entre dosis de hipnóticos y la valoración de dependencia funcional y de estado cognitivo.

3. DESARROLLO

3.1. Tipo de estudio y muestra

Estudio descriptivo retrospectivo que incluyó a todos los pacientes que ingresaron en la Unidad de Ortogeriatría de un Hospital de media estancia para rehabilitación por

fractura osteoporótica mayor. La duración del estudio fueron 12 meses desde enero a diciembre 2020). Tomar benzodicepinas y/o análogos el día del ingreso y tener acceso a su historia clínica fueron criterios de inclusión. Se incluyeron 224 pacientes que cumplían estos criterios. La población seleccionada se estudió en 5 momentos asistenciales: domicilio, hospital de agudos, hospital de media estancia, alta a domicilio y a los 6 meses.

3.2. Variables estudiadas

La recogida de datos se realizó a partir de la historia electrónica de los pacientes. Se obtuvieron edad, sexo, duración y motivo del ingreso, destino al alta, rehospitalizaciones, caídas previas y post-ingreso, así como diferentes variables relacionadas con la clínica con el fin de describir la muestra.

3.2.1. Valoración del grado de dependencia funcional

La población a estudiar era derivada de un hospital de agudos tras una fractura de cadera, por lo que generalmente presentaron un declive funcional acusado. Por ello la gran mayoría de estos pacientes presentaron una dependencia moderada o grave al ingreso en el hospital de media estancia.

El grado de dependencia se evaluó a través de un cuestionario de funcionalidad, el Índice de Barthel (IB). Este índice puede utilizarse para evaluar la funcionalidad y la capacidad de realizar las Actividades básicas de la vida diaria (ABVD) en los ancianos. Las ABVD evaluadas en este cuestionario son la capacidad de comer de forma autónoma, continencia de esfínteres, traslados cama-silla, higiene personal, etc.²⁰ Además, el IB presenta una asociación significativa con edad, género, dependencia así como con la morbi- mortalidad.²¹

Los resultados del Índice de Barthel van de 0 a 100 puntos, considerándose:

- Un valor de 0 a 20 se define como dependencia total.
- Un valor de 21 a 35 se define como dependencia grave.
- Un valor de 35 a 55 se define como dependencia moderada.
- Un valor de 55 a 80 se define como dependencia leve.
- Un valor mayor de 80 se define como independencia.

3.2.2. Valoración cognitiva y clínica

Para conocer el estado cognitivo y la clínica de los pacientes se analizó el “Mini-examen cognoscitivo de 35 preguntas” (MEC-35), el “Global deterioration Scale”

(GDS) y los diagnósticos filiados en la historia electrónica de insomnio, depresión, ansiedad y deterioro cognitivo.

El MEC-35 consta de 35 preguntas con el objetivo de diagnosticar de forma precoz el deterioro cognitivo evaluando la Orientación, Fijación, Concentración y Cálculo, Memoria y Lenguaje. Un valor menor a 28 en este cuestionario supone deterioro cognitivo, que será de mayor grado a menor puntuación en el examen.²²

El GDS es una escala utilizada para evaluar los primeros momentos de la demencia y delimitar sus etapas. Un valor de GDS de 1 supone la ausencia de deterioro cognitivo, un valor entre 2 y 5 supondrá un deterioro cognitivo de leve a moderado-grave y valores de 6/7 en la escala de GDS supondrán un deterioro muy grave relacionándose con Demencia tardía.²³

Escala GDS

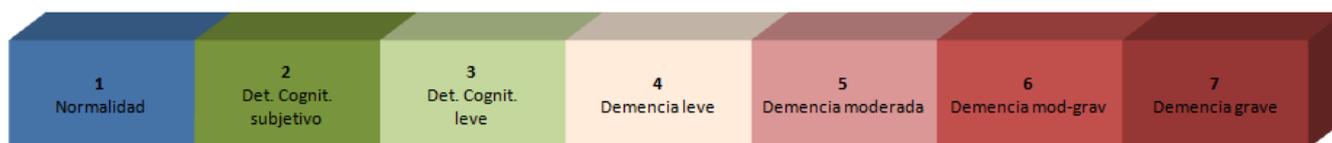


Ilustración 2. Escala GDS, fases.

Además de las dos escalas anteriores se recogieron los diagnósticos filiados en la historia electrónica puesto que el insomnio, la ansiedad y la depresión están muy relacionados con el consumo de benzodiazepinas. El deterioro cognitivo también fue un diagnóstico recogido con el fin de determinar si existía relación entre el deterioro cognitivo y el uso de estos hipnóticos.

3.2.3. Tratamiento farmacológico

Se recogió el consumo de benzodiazepinas y análogos, antidepresivos y antihistamínicos en los 5 momentos asistenciales estudiados así como las dosis y los principios activos empleados.

Estos fármacos son los más empleados para el tratamiento del insomnio y pese a no haber demostrado eficacia a largo plazo, su uso se puede cronificar.¹ Además, estos fármacos presentan una relación beneficio/riesgo limitada, puesto que aumentan el riesgo de caídas, delirium, deterioro cognitivo y de complicaciones médicas.⁷ Tanto los criterios BEERS como los criterios STOPP-START recomiendan evitar su uso a largo, teniendo especial cuidado con los pacientes ancianos.¹²

Todos estos fármacos se estudiaron recogiendo las prescripciones nocturnas, considerando su indicación como hipnóticos. En el caso del grupo terapéutico N06A (antidepresivos) se incluyeron tratamientos con Trazodona y Mirtazapina. Para conocer si los pacientes presentaban un adecuado se consideró el consumo registrado en la receta electrónica como método indirecto de valoración de la adherencia a los diferentes tratamientos hipnóticos. Los métodos indirectos de valoración tienen la ventaja de ser fáciles de medir pero la limitación de extrapolar consumo a adherencia real de los tratamientos.

Para poder comparar las dosis de diferentes benzodiazepinas y análogos se elaboró una tabla de equivalencias a Lorazepam, Anexo 1. Este principio activo es uno de los más utilizados para la indicación de insomnio y por ello se eligió como referencia para comparar las dosis.

Por otro lado, se obtuvo también el número de principios activos prescritos de forma crónica previo al ingreso, al alta y a los seis meses con el fin de estudiar el impacto de la hospitalización en la polimedicación. En este caso en concreto, se preveía un aumento del número de principios activos debido a que tras una fractura de cadera suelen iniciarse tratamientos para evitar riesgos asociados.

La polimedicación o polifarmacia se define como el uso crónico de 5 o más medicamentos y el uso de medicamentos sin indicación clínica. Los ancianos por sus características metabólicas presentan de base un mayor riesgo de reacciones adversas medicamentosas (RAM), que unido a la toma de más de 5 medicamentos puede aumentar el riesgo por interacciones. En ocasiones la polifarmacia es debida a las denominadas “Cascadas de prescripción”, es decir, las RAM se interpretan como síntomas de una nueva enfermedad y se tratan con una nueva prescripción. A menudo el aumento de la polimedicación suele justificarse con el envejecimiento, pero por otra parte la polimedicación se ha relacionado con caídas, fracturas de cadera, cansancio, somnolencia, diarrea, pérdida de apetito, ansiedad, etc.²⁴ Por ello se considera importante monitorizar el avance de la polifarmacia en los pacientes estudiados.

Según el protocolo de fractura de cadera del Hospital de tercer nivel donde se intervinieron a los pacientes, está definido iniciar diferentes tratamientos: un bisfosfonato semanal debido a que han demostrado eficacia en la reducción de fracturas y de la mortalidad en pacientes con fractura de cadera, suplementos de Vitamina D y Calcio con el fin de paliar las posibles deficiencias. Por otro lado, una fractura de este tipo, requiere de tratamiento analgésico que a menudo suele cronificarse. El protocolo recomienda además, que los pacientes en tratamiento con un

bisfosfonato por más de 2 años previo a la fractura cambien de fármaco a uno con distinto mecanismo de acción, como pudiera ser el Denosumab.²⁵

Además de recoger los pacientes polimedicados se determinó de entre ellos cuales eran hiperpolimedicados, es decir presentaban 9 o más principios activos prescritos de forma crónica.

3.2.4. Análisis estadístico

Para realizar el análisis estadístico se utilizó el software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Versión 20.

El análisis descriptivo de la muestra para las variables cuantitativas se realizó a través de medidas de tendencia central (media, mediana) y dispersión (desviación típica o rangos intercuartílicos). Las variables cualitativas se estudiaron por frecuencias y porcentajes.

El análisis comparativo de las variables cuantitativas se realizó a través de t de Student, U de Mann-Whitney y ANOVA, y en las cualitativas por chi cuadrado (χ^2).

Los modelos de predicción para conocer los factores asociados al consumo previo de benzodiazepinas y análogos se realizaron a través de una técnica de regresión logística binaria.

El efecto de los diferentes momentos asistenciales en la dosis de benzodiazepinas y en el Índice de Barthel se realizó por la prueba ANOVA de medidas repetidas.

3.2.5. Consideraciones éticas

Tras evaluar la documentación aportada, el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos Euskadi (CEIm-E) acordó emitir Dictamen Favorable para la realización de este estudio por el personal investigador, 23.

Este estudio cumple con los principios enunciados en la Declaración de Helsinki y las normas de buena práctica clínica. Durante todo el estudio se cumplió con la Ley Orgánica 3/2018 de Protección de Datos Personales y garantía de derechos digitales.

En base al artículo 5 del Real Decreto 957/2020 por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano, se solicitó la exención de solicitud del consentimiento informado (CI) de las personas objeto a estudio, ya que su realización no sería viable sin dicha dispensa y no entrañaba riesgos a los participantes. Los principales motivos para la solicitud de la exención fueron:

- Dada la naturaleza observacional y retrospectiva del estudio, algunos de los sujetos que cumplan con los criterios de inclusión iniciales habrían podido fallecer, lo que imposibilitaba la solicitud del CI.
- Se estimó que una parte de la muestra estudiada tendría un diagnóstico de demencia, no siendo posible la obtención de un CI que asegurase la voluntad real de la persona.

3.3. RESULTADOS

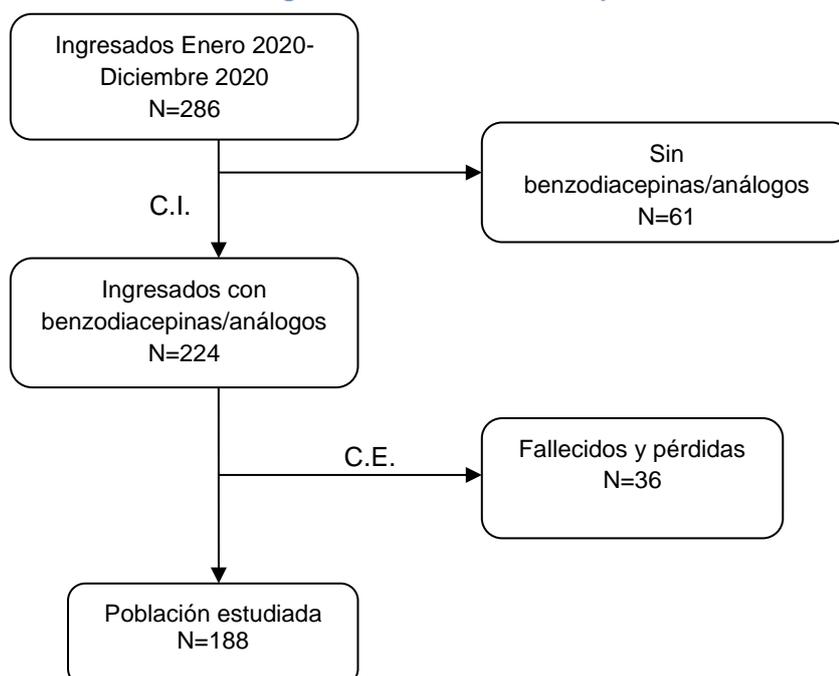
3.3.1. Selección de la población.

Los pacientes ingresados en el hospital de media estancia provenían del hospital de agudos derivados por fractura de cadera. A lo largo de 2020 ingresaron 286 pacientes por este motivo, Diagrama 1. Debido a que 61 de ellos ingresaron sin tomar benzodiazepinas y análogos fueron excluidos del estudio, por lo que finalmente se incluyeron 224.

Del total de pacientes al alta, retornaron a domicilio 177 (79%), 30 (13,4%) pacientes fueron institucionalizados y hubo 2 (0,9%) rehospitalizaciones. La tasa de mortalidad a lo largo de los 6 meses estudiados en los pacientes alcanzó el 15,6%, incluyendo 17 (7,1%) fallecimientos durante el ingreso y 18 (8,03%) durante el periodo de seguimiento post-hospitalización.

El seguimiento en los distintos momentos asistenciales se realizó con 188 pacientes ya que otros 36 se excluyeron debido a fallecimientos o no tener acceso a sus historias electrónicas.

Diagrama 1. Selección de la población



3.3.2. Descripción población.

Las características de los pacientes en relación al consumo previo de benzodiazepinas y análogos se presentan en la Tabla 1.

La población final estaba formada por 188 pacientes: 154 (81,9%) mujeres y 34 (18,1%) hombres con una edad media de 84,5 (SD 9,5) años. 113 estaban polimedicados y de ellos 52 hiperpolimedicados, presentando una mediana de 7(RIC 6) principios activos de forma crónica previo al ingreso.

El estado funcional previo al ingreso es muy variable, siendo la mediana de los pacientes de 90 (RIC 31) puntos en la escala Barthel, lo que se puede interpretar como dependencia leve en las ABVD. Acerca de las caídas previas se obtuvo una mediana de 1 (RIC 3). De los pacientes de la muestra 106 tomaban benzodiazepinas y análogos previo al ingreso y 82 no.

Hubo 169 pacientes no diagnosticados de insomnio pero 90 (53,2%) tomaban benzodiazepinas y de ellos 13 (7,7%) las tomaban junto antidepresivos a dosis bajas. Solo 66 (39,1%) pacientes no tenían el diagnóstico y no tomaban tratamiento farmacológico.

El insomnio se encuentra infradiagnosticado solo habiendo 19 pacientes con el diagnóstico filiado y todos excepto uno tomaban tratamiento hipnótico, 16 presentaban benzodiazepinas pautadas y 2 antidepresivos a dosis bajas.

Otras patologías diagnósticas en los pacientes con tratamiento hipnótico son ansiedad con 20 pacientes, depresión con 29 pacientes y deterioro cognitivo con 36 pacientes.

106 pacientes de los 188 tomaban previo al ingreso hospitalario benzodiazepinas y/o análogos de forma crónica para el insomnio con una duración mediana de 11,35 (RIC 9) años. Además, aproximadamente un cuarto de ellos tomaban junto con la benzodiazepina un antidepresivo a dosis baja con pauta nocturna para esta misma indicación. La indicación de las benzodiazepinas y análogos es la del tratamiento del insomnio agudo, pero prácticamente la totalidad de los pacientes presentaban una prescripción crónica de estos fármacos. Todos los pacientes estudiados presentaron una adherencia de 100% en la receta electrónica, por lo que se puede afirmar que estos hipnóticos fueron recogidos a lo largo de todo el periodo prescrito. Por ello se puede suponer un buen cumplimiento terapéutico, es decir un uso crónico de estos fármacos.

Tabla 1. Descripción de la población y diferencias entre pacientes tratados/no tratados previamente con benzodiazepinas y análogos.

Características	Total (n=188)	No tratamiento previo (n=82)	Tratamiento o previo (n=106)	Valor p ¹	OR
Sexo (Mujer) [n(%)] ^a	154(81,9)	55(67,1)	99(93,4)	<0,001	6,9 (2,8-16,9)
Edad [Media(SD)] ^b	84,5 (9,5)	82,8 (10,1)	85,9 (8,8)	0,026	
Nº p. act. [Mediana (RIC)] ^c	7(6)	5(7)	8(6)	0,006	
Polimedicados [n(%)] ^a	113 (60,1)	37 (45,1)	76 (71,7)	0,085	1,7 (0,93-3,14)
Hiperpolimedicados [n(%)] ^a	52 (27,7)	22 (26,8)	30 (28,3)	0,82	
Barthel previo [Mediana(RIC)] ^c	90 (31,0)	96 (20)	85,5 (35,25)	<0,001	
DI [Mediana(RIC)] ^c	21(11)	22(11,5)	20,5(12)	0,288	
Caíd. Previas [Mediana(RIC)] ^c	1(3)	1(3)	2(3)	0,014	
Diagnósticos					
Insomnio [n(%)] ^a	19 (10,1)	3(3,7)	16(15,1)	0,01	4,7 (1,3-16,6)
Ansiedad [n(%)] ^a	20 (10,6)	8(9,8)	12(11,3)	0,730	
Depresión [n(%)] ^a	29(15,4)	11(11,8)	18(17)	0,502	
Deterioro cognitivo [n(%)] ^a	36(19,1)	14(14,8)	22(20,8)	0,564	

1 Diferencias estadísticamente significativas en negrita

a χ^2 de Pearson

b T-Student media para muestras independientes

c U-Mann-Whitney

DI= Duración del ingreso; Nº p. act.= Número de principios activos; RIC=Rango intercuartil; SD=Desviación estándar

Las mujeres presentaban un riesgo casi 7 (IC 95% 2,8-16,9; p<0,001) veces mayor que los hombres de tomar benzodiazepinas y análogos. Los pacientes con este tratamiento presentaban una media de edad de tres años mayor (p=0,026) que los pacientes que no tomaban.

Uno de los resultados más importantes fue la valoración funcional de los pacientes con prescripción previa de benzodiazepina. Estos pacientes presentaban 11 puntos menos en el Índice de Barthel (p<0,001), la mediana en los no tratados fue de 96(RIC 20) frente a 85,5(RIC 35,25) puntos. Es decir, los pacientes con prescripción previa de benzodiazepina presentaban una mayor dependencia y mayor dificultad para las ABVD.

Los pacientes tratados previo a la fractura presentaron una mediana de caídas de 2(RIC 3) (p=0,014) frente a los no tratados, que fue de 1(RIC 3) caída. Este mayor número de caídas previas puede aumentar el riesgo de fracturas y por ende el riesgo de complicaciones médicas de estos pacientes.

Una vez realizado el análisis comparativo se tomaron los factores significativos en el consumo previo de estos fármacos y se realizó un modelo de predicción a través de una regresión logística binaria. De esta forma se podrían determinar los factores determinantes en el consumo previo de estos hipnóticos.

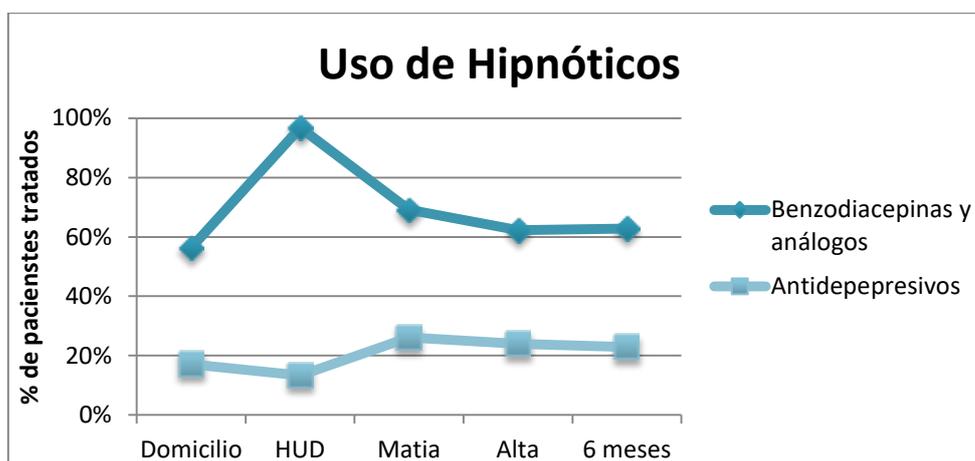
Tras realizar la regresión por el método de Wald hacia atrás (R^2 de Nagelkerke=0,230) en el cuarto paso el sexo ($p=0,000$), el número de principios activos ($p=0,010$) y el número de caídas previas ($p=0,073$) fueron los factores significativos en el consumo previo de benzodiacepinas. Ser hombre supuso un factor protector con un OR de 0,146 (IC 95% 0,058-0,367).

3.3.3. Prevalencia de consumo de hipnóticos.

Consumo en los diferentes momentos asistenciales.

La evolución el porcentaje de consumo de hipnóticos aparece reflejado en el Gráfico 1. Los fármacos más utilizados a lo largo del periodo estudiado son las benzodiacepinas y análogos. Al ingreso en el hospital de agudos el número de pacientes tratados con estos fármacos aumentó de 106 (56,4%) en domicilio a 182 (96,8%) en el ingreso. En el hospital de media estancia se redujo número de pacientes hasta 130 (69,1%) y al alta 117 (62,2%) pacientes los tomaba.

Gráfico 1. Evolución del porcentaje de uso de hipnóticos en los diferentes momentos asistenciales



Tras el ingreso hospitalario 14 pacientes iniciaron tratamiento con benzodiacepinas y solo 3 de los que tomaban previamente suspendieron sus tratamientos. No se pudo establecer una relación significativa entre el ingreso hospitalario y el inicio y/o interrupción del tratamiento con estos fármacos debido al tamaño de la muestra.

Sin embargo, todos los tratamientos con hipnóticos iniciados en la hospitalización se mantuvieron al menos 6 meses, generando una prescripción crónica que previo al ingreso no requerían. Por este motivo es importante realizar una correcta conciliación al alta, ya que el paciente puede requerir el hipnótico en la hospitalización, pero una vez que regresa a domicilio se debería reevaluar periódicamente la necesidad de dicho tratamiento con el fin de evitar su cronicidad.

Los antidepresivos son el siguiente grupo terapéutico más utilizado para el tratamiento del insomnio. El número de pacientes tratados en domicilio era 32 (17%), y al contrario que las benzodiazepinas en el hospital de agudos se redujo hasta 25 (13,3%) pacientes. En el hospital de larga estancia 49 (26,1%) pacientes fueron tratados con estos fármacos y al alta 45 (23,9%) tenían una prescripción, que se mantuvo a los 6 meses en prácticamente todos los pacientes, 43 (22,9%).

Los antihistamínicos son otro grupo terapéutico que puede ser utilizado para el insomnio pero ninguno de los pacientes estudiados fue tratado con estos fármacos.

Dosis media equivalente a Lorazepam.

Para poder comparar las dosis de benzodiazepinas y análogos en los distintos momentos asistenciales se elaboró una tabla de equivalencias a Lorazepam recogida en el Anexo 1.

La dosis media en domicilio fue de 1,34mg (SD 0,86). En hombres la dosis media equivalente fue mayor pero debido a su desviación estándar no hubo diferencias significativas entre ambos sexos, $p=0,069$, Hombres 1,79mg (SD 1,47) vs Mujeres 1,31mg (SD 0,80).

Pese a que en el hospital de agudos no se produjo una reducción significativa respecto a la dosis media, 1,33mg (SD 0,80), la hospitalización en su conjunto produjo una reducción. El paso por el hospital de media estancia redujo la media en 0,56mg (ET 0,173) ($p=0,016$) siendo la dosis media al alta de 1,04mg (SD 0,58).

Debido a errores de conciliación la dosis media en la receta electrónica fue de 1,23mg (SD 0,72), dándose una disminución de solo 0,357mg ($p=0,012$) al alta frente a la dosis domiciliaria previa. Hubo 8 pacientes que no requirieron el tratamiento hipnótico en la hospitalización, pero debido a que no se actualizó la receta electrónica al retornar al domicilio continuaron con su tratamiento crónico.

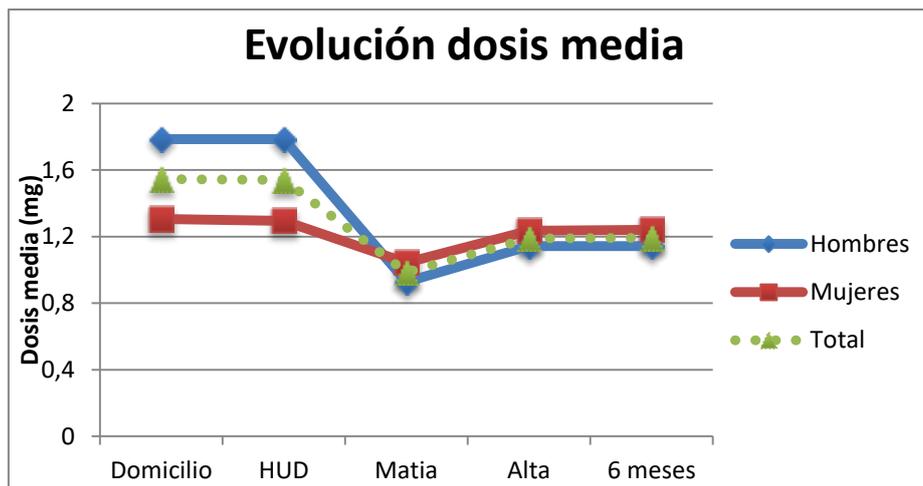


Gráfico 2. Evolución de la dosis media equivalente a Lorazepam en los diferentes momentos asistenciales

No se dieron cambios significativos entre las dosis al alta y a los seis meses, lo que refuerza la importancia de la conciliación al alta. El tratamiento hipnótico pautado tras la hospitalización no sufrirá modificación alguna al menos en los 6 meses posteriores. Pese a que el paciente no requiera el fármaco a lo largo de la hospitalización retoma su tratamiento al volver al domicilio junto con los riesgos que ello supone.

3.3.4. Estado funcional (IB) y cognitivo (GDS y MEC-35)

Estado funcional

Los pacientes estudiados presentaban un barthel previo de 80,9 (SD 23,4) puntos, es decir presentaban dependencia leve para las ABVD. Tras una fractura de cadera el declive funcional es muy acusado, por lo que la media de IB al ingreso se redujo hasta 32,9 (SD 21,2) puntos, lo que suponía dependencia grave en las ABVD. Tras la rehabilitación en el hospital de media estancia los pacientes recuperaron parte de su autonomía obteniendo una puntuación de 61 en la escala Barthel (SD 28,8) volviendo a presentar dependencia leve. Ver 14.

La mediana del declive funcional fue de 50 (RIC 22,2) y la recuperación fue de 27 (RIC 33) puntos a lo largo del ingreso. La mediana de duración del ingreso fue de 21(RIC 11) días, por ello a lo largo del ingreso los pacientes no suelen recuperar su autonomía previa. Aun así, muchos de los pacientes no logran recuperar su estado funcional previo pese a realizar rehabilitación domiciliaria y terminan requiriendo ayuda externa o siendo institucionalizados.

A través de una ANOVA de medidas repetidas se analizó si el Barthel previo, Barthel en ingreso y Barthel al alta presentaba diferencias significativas tomando benzodiacepinas, tomando benzodiacepinas y antidepresivos o en ausencia de tratamiento. Pese a que tras el análisis comparativo se observó que el Barthel previo fue mayor en los pacientes no tratados con benzodiacepinas, el consumo de estos fármacos no tuvo repercusión en el declive ni en la recuperación según la ANOVA de medidas repetidas.

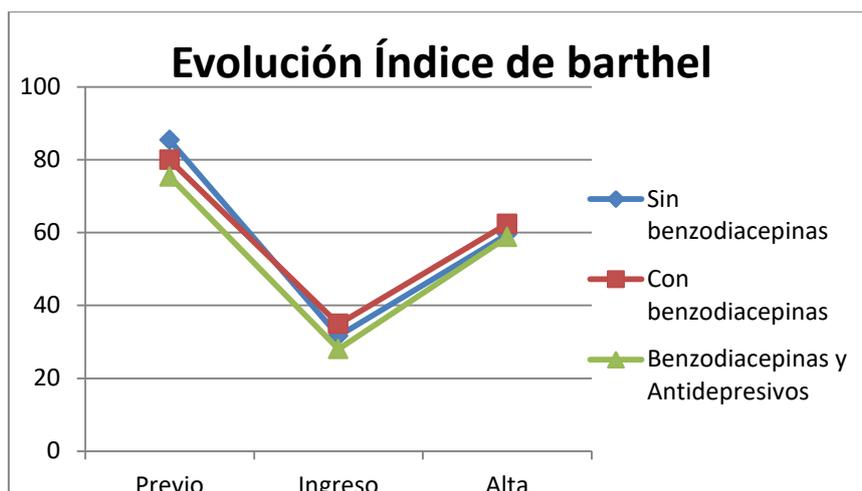


Gráfico 3. Evolución de la funcionalidad, Índice de Barthel.

La fractura de cadera supuso un declive funcional más acusado en los pacientes sin benzodiacepina ($p > 0,05$), por lo que el IB al ingreso fue similar en ambos grupos con una mediana de 33(RIC 32). La recuperación funcional no presentó diferencias significativas en ambos grupos, siendo la mediana del incremento del IB de 27 (RIC 33) puntos. Una vez terminado el periodo de ingreso el IB al alta fue de 69,5(RIC 47) puntos.

Estado cognitivo

No se pudieron obtener resultados significativos de la relación de los hipnóticos con el estado cognitivo ya que solo disponíamos de 82 GDS y 68 MEC-35 registrados.

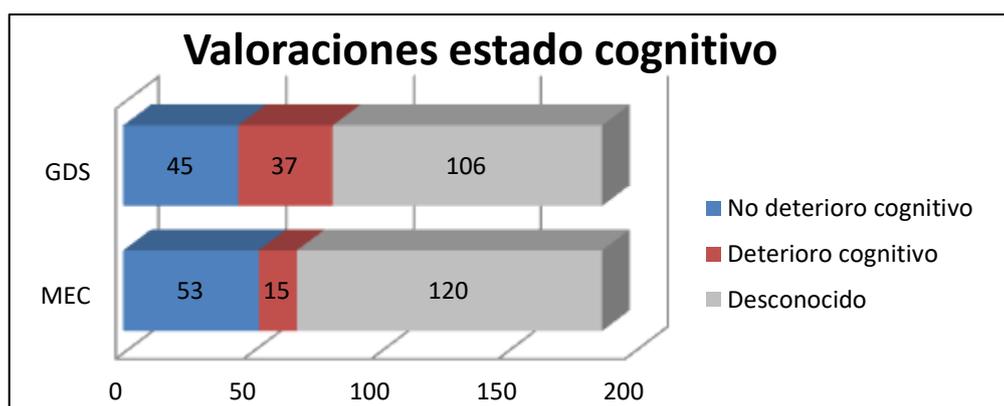


Gráfico 4. Valoraciones estado cognitivo

A través del GDS se determinó que 37 pacientes presentaban deterioro cognitivo de algún tipo. En el examen de MEC-35, 15 pacientes obtuvieron menos de 28 puntos por lo que presentaban un deterioro cognitivo de leve a grave. Al tratarse de pacientes hospitalizados apenas se realizan estas valoraciones, pero teniendo en cuenta la población que acude al hospital a rehabilitarse, este número es muy inferior a la realidad.

3.3.5. Polimedición

De los pacientes estudiados 113 estaban polimedificados previo al ingreso y de ellos 52 eran pacientes hiperpolimedificados, es decir presentaban tratamiento crónico con 9 principios activos o más. Además la media de principios activos por paciente era de 6,9 (SD 3,9).

Tras el ingreso hospitalario 141 pacientes eran polimedificados y de ellos 72 hiperpolimedificados, habiendo aumentado la media a 8,47 (SD 0,48) principios activos. Esto puede ser debido al protocolo actual del hospital de tercer nivel y las recomendaciones para pacientes que han sufrido fractura de cadera. En estos pacientes se recomienda comenzar un tratamiento antirresortivo (Bisfosfonatos, denosumab...) y suplementos de vitamina D/calcio para evitar nuevas fracturas. Debido al dolor que produce la fractura se suele requerir de un tratamiento analgésico que se suele cronificar.

Tras seis meses los valores se mantuvieron similares aumentando en 2 tanto el número de pacientes polimedificados como los hiperpolimedificados. La media de principios activos aumentó a 8,72 (SD 3,68).

Tras realizar una ANOVA de medidas repetidas, el paso por un ingreso hospitalario como fue significativo en el aumento de la polimedición. La media de principios activos aumentó de media en 1,86, es decir pasó de 6,8 principios activos de media previo al ingreso a 8,7 post-ingreso. Además al realizar este análisis estadístico la diferencia entre sexos fue significativa ($p < 0,001$). Los hombres presentaban un aumento más acusado que las mujeres.

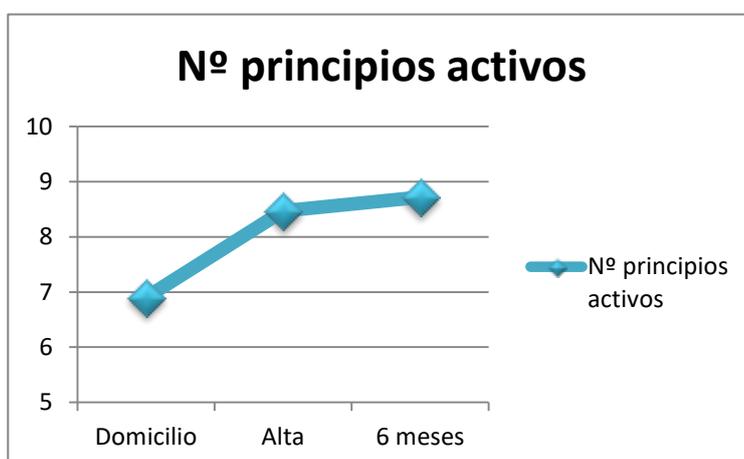


Gráfico 5. Evolución de la media de principios activos.

3.3.6. Estudio post-hospitalización

Debido al pequeño tamaño de la muestra los resultados no fueron concluyentes y por tanto no se pudo relacionar el consumo de benzodiazepinas con un mayor riesgo de rehospitalización.

Tabla 2. Rehospitalizaciones

Rehospitalizaciones	Total (n=188)	No tratamiento al alta (n=71)	Con tratamiento al alta (n=117)	Valor p ¹
1 mes [n(%)]^a	7(3,7)	5(1,7)	2(7,0)	0,061
3 meses [n(%)]^a	17(9)	9(12,7)	8(6,8)	0,176
6 meses [n(%)]^a	23(12,2)	12(16,9)	11(9,4)	0,128

1 Diferencias estadísticamente significativas en negrita
a χ^2 de Pearson

4. DISCUSIÓN

El objetivo principal de este trabajo fue determinar si la hospitalización podía ser un factor determinante en el inicio y/o interrupción del tratamiento con benzodiazepinas y análogos, pero como se puede apreciar en los resultados no se ha podido demostrar una relación significativa. Sin embargo se ha observado que suceden cambios significativos en el uso de fármacos hipnóticos y que estos cambios se mantienen a lo largo del tiempo.

Grad et. al. a través de un estudio de casos-control en pacientes ancianos que vivían en comunidad determinó que una hospitalización reciente aumentaba 3.36 (CI 95% 3.05-3.71) veces el riesgo de una prescripción de benzodiazepina.¹⁶ En nuestro caso no podíamos llevar a cabo un estudio poblacional evaluando los pacientes que hospitalizaban frente a los que no, pero a través de la historia clínica pudimos recoger el tratamiento en diferentes momentos asistenciales con el fin de analizar si la hospitalización podía interferir en el tratamiento hipnótico.

De entre los 82 pacientes que previamente no consumían una benzodiazepina, 14 (16,7%) la iniciaron y se mantuvo durante al menos 6 meses. Pese a no poder demostrar la relación entre el ingreso y el inicio de una prescripción de benzodiazepinas o análogos, es importante mencionar que estas 14 prescripciones se cronificaron y no se revisaron tras el alta. Para poder evitar prescripciones que pueden no ser necesarias, se debe realizar una correcta conciliación al alta y una revisión periódica desde atención primaria.

En el estudio de Zisberg et al. se relacionó el consumo durante la hospitalización como factor de riesgo para iniciar una prescripción hipnótica al domicilio y como factor para interrumpir una prescripción domiciliaria obteniendo resultados significativos.¹⁹ Esto es

debido a que el tamaño de su muestra era mayor, siendo esta la principal de nuestras limitaciones.

En nuestro caso la hospitalización no fue un factor significativo en la interrupción de tratamientos hipnóticos, pero si observamos una reducción de la dosis media en los pacientes. Esta reducción se realizó principalmente en el hospital de media estancia. Al igual que en el caso anterior una inadecuada conciliación al alta generó que varios pacientes reiniciasen su tratamiento pese a no requerirla en la hospitalización. La dosis media al alta fue mayor que la que se había prescrito y consumido a lo largo del ingreso.

La hospitalización puede ser un momento idóneo para adecuar y evaluar la necesidad de tratamientos de este tipo, que a menudo se cronifican pese a no haber demostrado eficacia en el insomnio a largo plazo.¹ Mediante un equipo multidisciplinar en el ambiente hospitalario, se podría lograr iniciar la deprescripción de los hipnóticos a lo largo del ingreso. De esta forma y mediante la participación activa del paciente en la deprescripción, se lograría una reducción del consumo de estos fármacos y de los riesgos que presentan, que son aún más notorios en pacientes ancianos que han sufrido una fractura de cadera. Esta participación activa se podrá realizar solo si el estado cognitivo de los pacientes es bueno.

En referencia a los objetivos secundarios se ha podido determinar que ser mujer, la edad y un mayor número de principios activos crónicos se relacionan con una prescripción de benzodiacepina en los pacientes con fractura de cadera. En este estudio también se observó un mayor número de caídas en pacientes con tratamiento crónico previo de benzodiacepina. Pese a que sea ampliamente conocido que las benzodiacepinas producen un aumento significativo del número de caídas en ancianos, estas siguen siendo el tratamiento de primera línea para esta población.^{20,26} Además uno de los resultados más importantes es que el consumo de una benzodiacepina se ha relacionado con un peor estado funcional, es decir, los pacientes con tratamiento hipnótico presentaban un mayor grado de dependencia. Este resultado también se obtuvo en el estudio de Zisberg et al. junto con el matrimonio y el ser mujer como factores de riesgo para consumir tratamientos hipnóticos.¹⁹

Otro resultado a mencionar es el papel de las benzodiacepinas en el declive y la recuperación de los pacientes tras una fractura de cadera. Estos fármacos no suponen ninguna ventaja adicional en la recuperación pese a estar protocolizadas. Todos los pacientes operados de cadera en el hospital de agudos de este estudio, reciben una

prescripción pautada de benzodiacepina, habitualmente Lorazepam. Esta pauta no se realiza a demanda, si no que se prescribe como una pauta nocturna post quirúrgica a lo largo del ingreso en el hospital de agudos. Como se ha podido apreciar en este trabajo, esta prescripción puede dar lugar a una prescripción crónica domiciliaria de al menos 6 meses de duración. Una opción para evitar esta crónificación sería prescribir benzodiacepinas solo si precisa con el fin de evitar que los pacientes se habitúen al tratamiento.²⁵

Es importante recordar el tipo de población que sufre estas fracturas, siendo habitualmente pacientes de edad avanzada, con un nivel de dependencia previo de leve a grave y polimedicados.²⁷ La polimedicación tras un acontecimiento de este tipo aumenta debido al Calcio, Vitamina D y antiresortivos que se recomiendan.²⁵ Sin embargo es importante evaluar la necesidad real del tratamiento hipnótico ya que se ha demostrado que a la larga generan una peor calidad del sueño.^{9,10} Al retornar al domicilio, si se sufriese de insomnio se debería comenzar con medidas higiénico-dietéticas previo a utilizar benzodiacepinas. En el caso de utilizar tratamiento farmacológico se debería pautar de forma aguda, revisando su uso en periodos cortos de tiempo comenzando la deprescripción en cuanto se estabilice el sueño.³

Otro punto a remarcar sería la posibilidad de comenzar a ofrecer terapia cognitivo conductual a esta población ya que además de ser un método más seguro, es más eficaz para el insomnio y en especial para el insomnio crónico.³ Sin embargo debido a la falta de tiempo y personal necesario, actualmente es una medida difícil de llevar a cabo.

El siguiente paso tomando como referencia nuestros resultados sería la realización de un estudio de intervención con el objetivo de deprescribir tratamientos hipnóticos. A menudo estos tratamientos se prescriben por alteraciones del sueño debido a factores externos puntuales. Al cronificarse y no reevaluar la necesidad se mantienen de por vida en los pacientes, que no conocen los riesgos de estos tratamientos e incluso los consideran inocuos.

5. CONCLUSIONES

Pese a que no se ha podido probar que la hospitalización sea un factor clave en el inicio y/o interrupción del tratamiento con benzodiacepinas y análogos, se ha podido observar que el tratamiento hipnótico no se modificará los siguientes 6 meses a la hospitalización. Por lo que si se inicia en este momento, el tratamiento se cronificará.

Se generó además una reducción significativa de la dosis media siendo el hospital de media estancia el principal impulsor de esta adecuación de tratamientos.

La edad, el ser mujer y un mayor número de principios activos crónicos se relacionan con un mayor consumo de benzodiazepinas como hipnótico crónico en los pacientes con una factura de cadera. Los pacientes en tratamiento con benzodiazepinas presentan un peor estado funcional previo y un mayor número de caídas previas. Pese a ser un tratamiento crónico y postquirúrgico por protocolo, el tratamiento con benzodiazepinas no fue un factor significativo en la recuperación funcional de los pacientes.

La adecuación farmacoterapéutica realizada a través de un equipo multidisciplinar junto con la correcta conciliación al alta, debería ser una actividad clave para reducir las dosis y evitar la cronificación del tratamiento benzodiazepínico, reduciendo el riesgo de nuevas caídas. Además se deben evaluar otras alternativas no farmacológicas previas al uso domiciliario de benzodiazepinas, como pueden ser las medidas higiénico-dietéticas y la terapia cognitivo conductual.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. ¿Cómo prescribimos hipnóticos? Cuestiones a tener en cuenta. *INFAC* 2005 Jun; 13(6):25-28.
2. Patel D, Steinberg J, Patel P. Insomnia in the Elderly: A Review. *Journal of clinical sleep medicine* 2018 Jun 15; 14(6):1017-1024.
3. López Trigo JA, Álamo González C, Gil Gregorio P. Guía de buena práctica clínica en Geriatría. *Insomnio: SEGG*; 2015.
4. Bounds CG, Nelson VL. *Benzodiazepines*. StatPearls Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2021.
5. Ministerio de S y PS. Guía práctica clínica para el manejo de pacientes con Insomnio en Atención Primaria. Ministerio de Ciencia e Innovación, editor 2009:80-84.
6. McMillan JM, Aitken E, Holroyd-Leduc JM. Management of insomnia and long-term use of sedative-hypnotic drugs in older patients. *Canadian Medical Association journal (CMAJ)* 2013 Nov 19; 185(17):1499-1505.
7. Fick DM, Semla TP, Steinman M, Beizer J, Brandt N, Dombrowski R, et al. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society (JAGS)* 2019 Apr; 67(4):674-694.

8. Marron L, Segurado R, Kenny RA, McNicholas T. The association between benzodiazepine use and falls, and the impact of sleep quality on this association: data from the TILDA study. *QJM* 2020 -01-01; 113(1):31-36.
9. Bourgeois J, Elseviers MM, Van Bortel L, Petrovic M, Vander Stichele RH. Sleep quality of benzodiazepine users in nursing homes: a comparative study with nonusers. *Sleep Med* 2013 -07; 14(7):614-621.
10. Bourgeois J, Elseviers MM, Van Bortel L, Petrovic M, Vander RH. One-year evolution of sleep quality in older users of benzodiazepines: a longitudinal cohort study in Belgian nursing home residents. *Drugs Aging* 2014 -09; 31(9):677-682.
11. Beland S, Preville M, Dubois M, Lorrain D, Grenier S, Voyer P, et al. Benzodiazepine use and quality of sleep in the community-dwelling elderly population. *Aging Ment Health* 2010 -09; 14(7):843-850.
12. Acosta CG, Vilosio JO, Saimovici J. Actualización de los criterios STOPP-START: una herramienta para la detección de medicación potencialmente inadecuada en ancianos. *Evidencia, actualización en la práctica ambulatoria* 2015; 18(4).
13. Iaboni, A, Dallas S, Fischer, H, Diong CC, Rochon, P, Alastair F. Initiation of Antidepressant Medication After Hip Fracture in Community-Dwelling Older Adults. *The American journal of geriatric psychiatry* 2015; 23(10):1007-1015.
14. Haentjens P, Magaziner J, Colón-Emeric CS, Vanderschueren D, Milisen K, Velkeniers B, et al. Meta-analysis: excess mortality after hip fracture among older women and men. *Ann Intern Med* 2010 -03-16; 152(6):380-390.
15. de Bruin, I J A, Klop C, Wyers CE, Overbeek JA, Geusens, P P M M, van den Bergh, J P W, et al. All-cause mortality with current and past use of antidepressants or benzodiazepines after major osteoporotic and hip fracture. *Osteoporos Int* 2019 Mar; 30(3):573-581.
16. Grad R, Tamblyn R, Holbrook AM, Hurley J, Feightner J, Gayton D. Risk of a new benzodiazepine prescription in relation to recent hospitalization. *J Am Geriatr Soc* 1999 -02;47(2):184-188.
17. Montero MC. Benzodiazepinas y caídas: ¿riesgo conocido y asumido? 2019 -02-.
18. Giménez JC. La polimedicación en las personas de la tercera edad. 2017 -12-11T15:22:45.
19. Zisberg A, Shadmi E, Sinoff G, Gur-Yaish N, Srulovici E, Shochat T. Hospitalization as a turning point for sleep medication use in older adults: prospective cohort study. *Drugs Aging* 2012 -07-01;29(7):565-576.
20. González N, Bilbao A, Forjaz MJ, Ayala A, Orive M, Garcia-Gutierrez S, et al. Psychometric characteristics of the Spanish version of the Barthel Index. *Aging Clin Exp Res* 2018 -05; 30(5):489-497.

21. Millán-Calenti JC, Tubío J, Pita-Fernández S, González-Abraldes I, Lorenzo T, Fernández-Arruty T, et al. Prevalence of functional disability in activities of daily living (ADL), instrumental activities of daily living (IADL) and associated factors, as predictors of morbidity and mortality. *Arch Gerontol Geriatr* 2010 May-Jun; 50(3):306-310.
22. Lobo A, Saz P, Marcos G, Día JL, de la Cámara C, Ventura T, et al. [Revalidation and standardization of the cognition mini-exam (first Spanish version of the Mini-Mental Status Examination) in the general geriatric population]. *Med Clin (Barc)* 1999 -06-05;112(20):767-774.
23. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982 - 09;139(9):1136-1139.
24. Dagli RJ, Sharma A. Polypharmacy: a global risk factor for elderly people. *Journal of international oral health* 2014 Nov; 6(6):i-ii.
25. Protocolo de tratamiento multidisciplinar de pacientes con fractura de cadera. Comité fractura de cadera, Osakidetza. 2015 Jun.
26. Masudo C, Ogawa Y, Yamashita N, Mihara K. [Association between Elimination Half-life of Benzodiazepines and Falls in the Elderly: A Meta-analysis of Observational Studies]. *Yakugaku Zasshi* 2019; 139(1):113-122.
27. Chen F-P, Fu T-S, Lin Y-C, Fan C-M. Risk factors and quality of life for the occurrence of hip fracture in postmenopausal women. *Biomed J.* 2018;41(3):202–8.
28. Montes Gómez E. et al. Uso adecuado de BENZODIAZEPINAS en insomnio y ansiedad. *Bolcan* 2014 Oct; 6(1): 1-8.

7. ANEXOS

Anexo 1. Equivalencias a Lorazepam.

	Principio activo	Dosis equivalente a 1mg Lorazepam (mg) ^{19,21}
Acción ultracorta	Bentazepam	12,5
	Brotizolam	0,5
	Triazolam	0,25
	Midazolam	7,5
Acción corta	Alprazolam	0,5
	Bromazepam	3
	Flunitrazepam	1
	Loprazolam	1
	Lormetazepam	1
Acción larga	Clobazam	10
	Clorazepato dipótasico	7,5
	Diazepam	5
	Flurazepam	15
	Ketazolam	7,5
	Clonazepam	0,5
Análogos	Zaleplon	10
	Zolpidem	10
	Zopiclona	7,5

1. ¿Cómo prescribimos hipnóticos? Cuestiones a tener en cuenta. INFAC 2005 Jun;13(6):25-28

2. Montes Gómez E. et al. Uso adecuado de BENZODIAZEPINAS en insomnio y ansiedad. Bolcan 2014 Oct; 6(1): 1-8.

Anexo 2. Dictamen favorable CEIm-E.



DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DE EUSKADI (CEIm-E)

Arantza Hernández Gil
Secretaria del CEIm de Euskadi (CEIm-E)

CERTIFICA

Que este Comité, de conformidad con lo dispuesto en el *Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano*, ha evaluado la propuesta del promotor Fundación Matia, para que se realice el estudio:

Título: Estudio de utilización de BENZodiazepinas y anALogos en el tratamiento del insomnio en una Unidad de Orto geriatria hospitalaria

Código Promotor: BENZAL Código Interno: EOM2021015

Versión Protocolo evaluada: V1 de 08/02/2021

Que en este estudio:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto
- Se acepta la justificación de exención de solicitud de consentimiento informado.
- La capacidad del personal investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.
- Se cumplen los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.

Y que este Comité reunido el día 10/03/2021 (recogido en Acta 05/2021), tras evaluar la documentación aportada, ha acordado emitir Dictamen Favorable para la realización de este estudio por el personal investigador reflejado en el anexo I.

Lo que firmo en Vitoria, a 23 de marzo de 2021

Arantza Hernández Gil
Secretaria del CEIm de Euskadi (CEIm-E)

Nota: Se recuerda la obligación de:

- Incluir en Osabide la alerta correspondiente a cada paciente, de que se encuentra bajo estudio o ensayo clínico
- Enviar un **informe de seguimiento anual** y el **informe final** que incluya los resultados del estudio (si el estudio dura menos de un año, con el informe final será suficiente). Más información en la página web del CEIm-E: <http://www.euskadi.eus/comite-etico-investigacion-clinica/>