



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

SUBDIVISIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN GERIATRÍA

"USO DE BENZODIACEPINAS Y SINDROME DE CAIDAS EN MUJERES MAYORES DE 70 AÑOS HABITANTES DE UNA RESIDENCIA"

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTA

DRA. NADIA MONSERRAT MUÑOZ CAMPOS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

GERIATRÍA

DIRECTORES DE TESIS:

DRA. LORENZA MARTÍNEZ GALLARDO PRIETO

DR. CARLOS D'HYVER DE LAS DESES

CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE 2017





UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dra. Lorenza Martínez Gallardo Prieto

Profesor titular del curso de especialización en geriatría Asesor de Tesis Centro Médico ABC

Dr. Carlos D'Hyver De las Desses

Asesor de Tesis Centro Médico ABC

Dr. Aquiles Rafael Ayala Ruíz

Director de educación e investigación

Centro Médico ABC

Dra. Nadia Monserrat Muñoz Campos

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

A mi familia por estar en todo momento y ser la razón de siempre seguir.

A Javi que ha estado en las buenas, malas, peores y nunca ha dejado de tener fé en mí, aun cuando yo la perdí algunas veces.

A Angie y Adri por abrirme la puerta a la mejor decisión de mi vida.

A Tats por darme en la misma persona a una amiga y la mejor compañera que podía encontrar.

A mis maestros, gracias por enseñarme que la geriatría es una forma de vivir bonito, por darme armas para salir al mundo y por tener confianza en que podía hacerlo. Por darme el ejemplo que para ser un buen doctor, primero hay que aprender a ser buena persona.

A cada paciente que conocí en estos dos años, gracias por darme la alegría de entender que la vida es tan hermosa como uno quiera vivirla, por darme la confianza de atenderlos y acompañarlos en sus luchas.

INDICE

Introducción	l	1
Justificación	l	8
Pregunta de	investigación	8
Hipótesis		88
Objetivos		8
Material y m	étodos	9
a)	Diseño del estudio	
b)	Definición de variables	
c)	Tipo de muestreo	
Procedimier	nto	12
Análisis esta	adístico	13
Resultados.		14
Discusión		16
Conclusione	9S	21
Limitaciones	S	22
Fortalezas		22
Referencias	bibliográficas	23

MARCO TEORICO

INTRODUCCIÓN

Las caídas son un problema frecuente y grave en los ancianos.¹ Representan un problema de salud importante reduciendo la calidad de vida de los pacientes, y llevando a hospitalización o incluso (a) la muerte²

En el 2008 se reportó que en México, hasta el 54% de las lesiones accidentales, sufridas por un grupo de adultos mayores de la comunidad (urbana), fueron causadas por caídas³

DEFINICIÓN DE CAÍDA

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud las caídas se definen como acontecimientos involuntarios con pérdida de equilibrio que lleva al cuerpo a la tierra u otra superficie firme.⁴ Otra definición la refiere como la consecuencia de cualquier acontecimiento, que precipita al individuo generalmente al piso contra su voluntad, suele ser repentina, involuntaria e insospechada y puede ser confirmada o no por el paciente o un testigo.^{5,6} Ocurren cuando el centro de gravedad de una persona se mueve fuera de su base de sustentación y el esfuerzo para reestablecer el balance es insuficiente o no se presenta.⁵

EPIDEMIOLOGÍA

A nivel mundial, las caídas son la segunda causa de muerte por lesiones accidentales o no intencionales.^{6,7} Se calcula que anualmente mueren en todo el mundo unas 424 000 personas debido a caídas registrándose más del 80% de esas muertes en países de bajos y medianos

ingresos. Cada año se producen alrededor de 37.3 millones de caídas, cuya gravedad requiere atención médica. Los mayores de 65 años son quienes sufren más caídas mortales.

El factor edad es una causa determinante aunque no la única para el desarrollo de caídas. Estudios internacionales, señalan que la tasa anual promedio de caídas en el grupo de 65 a 75 años de edad varía del 15% al 28% en personas sanas. Esta cifra se incrementa al 35% en mayores de 75 años de edad. En otros estudios con población anglo-americana se han referido valores de frecuencia que van del 28% en mayores de 65 años⁶ hasta el 42% en mayores de 75 años, cada año.⁷

En el proyecto Salud, Bienestar y Envejecimiento en América Latina y el Caribe realizaron encuestas relacionadas con la frecuencia de caídas en adultos mayores. La prevalencia reportada en México fue de 33.5%. De acuerdo con este estudio, ser del sexo femenino, tener más edad y tener síntomas de depresión profunda o alguna limitación funcional, son factores de riesgo asociados de forma independiente con caídas en adultos mayores.⁸

En México, 65% de las personas adultas mayores que viven en comunidad sufren caídas, 40% de los que viven en una unidad de larga estancia geriátrica y 20% de los pacientes que se hospitalizan. La frecuencia de caídas varía dependiendo de si el anciano presenta alguna condición que lo hace ser dependiente. Así, se ha documentado en población mexicana una mayor prevalencia de caídas en adultos mayores que viven en condiciones de pobreza y dependencia funcional.^{9,13}

El 15% de las caídas son resultado de un evento externo significativo (accidentes viales principalmente). Un similar de caídas se debe a episodios de síncope o trastornos neurológicos

(por ejemplo epilepsia). El 70% restante de las caídas resulta de la interacción de múltiples factores de riesgo^{10.} Pocas caídas son causadas por un solo factor de riesgo; más bien, la mayoría de las caídas se debe a la asociación de los llamados factores de riesgo crónico y agudo que una persona puede tener¹¹

Las caídas constituyen uno de los síndromes geriátricos más importantes por su elevada frecuencia, especialmente por las repercusiones que provocan tanto en la calidad de vida del anciano, como del cuidador. El 50% de los pacientes que caen presentan síndrome postcaída (miedo a caer de nuevo), también conocido como astatoabasofobia. El miedo a caerse se considera un factor de riesgo para presentar una nueva caída. 13

FACTORES DE RIESGO

Existen múltiples estudios prospectivos publicados acerca de los factores de riesgo de caídas; los que se describen en más de uno de dichos estudios se mencionan a continuación:

- Historia de caída o caídas previas
- Debilidad de extremidades inferiores
- Edad
- Género femenino
- Alteraciones de balance y postura: alteraciones de la marcha y equilibrio
- Déficit sensorial: incluye el de tipo visual, alteraciones vestibulares y de la propiocepción
- Polifarmacia: en especial el uso de fármacos psicoactivos
- Artritis
- Historia de evento vascular cerebral

- Hipotensión ortostática
- Mareo/vértigo

Los factores asociados a riesgo incrementado de caídas con lesiones mayores como fractura, dislocación o laceraciones graves incluyen:

- Caída asociada a síncope
- Historia de caída previa con lesión
- Funciones de ejecución disminuidas

Se sabe que el riesgo de caídas se incrementa con mayor número de enfermedades crónicas coexistentes y en presencia de deterioro cognitivo.^{14,15}

Además de lo ya mencionado, existen factores extrínsecos que contribuyen a la ocurrencia de caídas como el tipo de calzado, la iluminación, condiciones del suelo, tapetes y las barreras arquitectónicas en el domicilio, en el transporte y en las instituciones y hospitales. 16,17

BENZODIACEPINAS

Las benzodiacepinas (BZD) son uno de los fármacos más usados en el mundo. Se prescriben de forma segura en el corto plazo y son altamente eficaces en el tratamiento para la ansiedad, el insomnio (no se recomiendan para esta patología, pero son frecuentemente utilizadas) y algunas formas de epilepsia, sólo se indican cuando el desorden es grave, incapacita o somete al individuo a angustia extrema. La dependencia se reconoce ahora como un riesgo en pacientes que reciben tratamiento por más de un mes.^{20,22,23}

El uso de neurolépticos, BZD y otras sustancias psicotrópicas son de alta frecuencia en pacientes institucionalizados. Sin embargo su prescripción ha sido ampliamente criticada por uso inadecuado, balance de riesgo-beneficio inadecuado y falta de evaluación periódica de la conveniencia de uso.^{17,18}

Las BZD son a menudo criticadas por sus efectos adversos y por su uso indiscriminado en ancianos^{25,26}. Realmente, las indicaciones deben ser puntuales y los pacientes deben estar informados sobre los riesgos y los beneficios de su medicación. El uso de estos fármacos es un tema que polariza la opinión dentro del gremio geriátrico. Los pacientes ancianos son complicados de tratar ya que a menudo padecen múltiples patologías y se encuentran polimedicados²⁷. A su vez, los cambios fisiológicos debidos al envejecimiento pueden alterar la farmacocinética y farmacodinamia del adulto mayor, haciendo al adulto mayor más vulnerable a los efectos adversos²⁸. Los fármacos que actúan a nivel del sistema nervioso central incrementan la frecuencia y severidad de los efectos secundarios en ancianos, resultantes en disminución del número de neuronas, sus conexiones e incremento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica²⁹. Las BZD son de los medicamentos más prescritos en ancianos por su eficacia, pero se debe tener precaución ya que su uso y abuso pueden desencadenar efectos secundarios importantes como deterioro cognitivo, alteraciones motoras, ataxia, caídas y fallo respiratorio³⁰⁻³².

Entre los eventos adversos de los psicotrópicos, las caídas son particularmente temidas. 19,20. De hecho, las caídas son un predictor importante de la dependencia funcional y del sufrimiento de los ancianos. Por lo tanto, cualquier esfuerzo en hogares de ancianos en busca de la

disminución de caídas, debería traer importantes beneficios para el individuo y la sociedad en su conjunto.²¹

Existe evidencia del uso frecuente de BZD en la población geriátrica, sobretodo en mujeres^{25,26}. Las caídas debido al uso de BZD, especialmente en los ancianos, son un efecto adverso grave que a menudo provocan fracturas de cadera con un gran impacto sobre la movilidad y la morbimortalidad del paciente^{33,34}. La asociación entre el uso de BZD y las caídas en ancianos está claramente establecida.³⁵

Las BZD en el adulto mayor, tienden a acumularse por la reducción del aclaramiento renal y por el incremento en la cantidad de grasa en la constitución del sujeto. Muchos pacientes de edad avanzada han estado tomando BZD a largo plazo, dependen fisiológicamente y psicológicamente de ellas. Es apropiado intentar disminuir las BZD en estos casos.

Si se decide usar BZD a largo plazo se realizan las siguientes recomendaciones:

- Utilice una BZD de acción corta a mediana
- Prescribir pequeñas cantidades a la vez (generalmente no más de una semana)
- Revisión regular (generalmente mensual)
- Asegurar que todos los pacientes sean conscientes de los riesgos de uso de BZD y documentar esta comunicación

• Alentar a todos los pacientes con dependencia a retirarse y ofrecer programa de retiro a intervalos regulares

Con respecto a los fármacos recomendados en este grupo de edad, se prefiere la utilización de fármacos de corta o mediana acción, dejando de lado a los de larga acción por el incremento de los efectos adversos.³⁶

BENZODIACEPINAS Y CAÍDAS

Aunque existe una clara correlación entre caídas y tomar un gran número de drogas, algunos medicamentos se consideran más peligrosos al provocar caídas causales de fracturas u otras complicaciones graves. Hoy en día, tales fármacos incluyen antidepresivos inhibidores de la recaptura de serotonina, tricíclicos, fármacos neurolépticos, BZD, anticonvulsivos y algunos fármacos antiarrítmicos.³⁷

La exposición a BZD se ha asociado con un mayor riesgo de caídas en adultos mayores, consistente con los resultados reportados en la literatura y en revisiones anteriores y metaanálisis.

Existen diversos estudios en los cuales se pone de manifiesto la relación que existe entre el uso de BZD y la aparición de caídas; sin embargo, la mayoría de estos se enfocan en comparar dosis, fármacos de corta acción y larga acción.^{39,40,41,42}

JUSTIFICACIÓN

Numerosos estudios han relacionado al uso de BZD. Con el síndrome de caídas sin embargo estos se han realizado entre grupos de fármacos: antidepresivos versus antipsicóticos, BZD versus antidepresivos, etcétera; pero no entre diferentes BZD. Surge entonces la inquietud si alguna BZD tiene mayor influencia que otra en la aparición del síndrome de caídas. En el presente trabajo se pretende estudiar si existe mayor frecuencia de caídas dependiendo de la BZD usada por mujeres institucionalizadas de 70 años y más.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿La frecuencia del síndrome de caídas es distinta dependiendo de la benzodiacepina que utiliza el paciente?

HIPÓTESIS

- Hipótesis Nula
 - La frecuencia del síndrome de caídas no es distinto dependiendo de la benzodiacepina que utiliza el paciente
- Hipótesis Alterna
 - La frecuencia del síndrome de caídas es distinto dependiendo de la benzodiacepina que utiliza el paciente

OBJETIVO

General

Determinar si alguna benzodiacepina tiene mayor influencia que otra en la

aparición del síndrome de caídas

• Específicos:

Determinar lo siguiente:

Prevalencia de prescripción de benzodiacepinas

Prevalencia de caídas.

Relación entre benzodiacepinas y caídas.

Prevalencia de automedicación

MATERIAL Y MÉTODOS:

Diseño del estudio: Transversal analítico.

Se realizó una valoración geriátrica integral (VGI) y una encuesta epidemiológica sobre

barreras arquitectónicas, realización de ejercicio, uso de auxiliares de la marcha, ingesta de

benzodiacepinas (y por quien fueron indicadas), uso de otros fármacos asociados a caídas a

las residentes mayores de 70 años habitantes de la residencia MATER (Techo y Educación

A.C.) en el periodo comprendido del 01 de abril de 2016 al 30 de abril de 2017 (en total 141

pacientes).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes mayores de 70 años que utilicen benzodiacepinas cualquiera que sea su

indicación

Pacientes que acepten participar en el estudio.

9

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes que no acepten participar en el estudio

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

• Pacientes que se nieguen a continuar en el estudio

DEFINICIÓN DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA:

VARIABLES	DEFINICION CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION
EDAD	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo	Cuantitativa discreta	AÑOS
Comorbilidades	Dos o más trastornos o enfermedades que ocurren en la misma persona	Cualitativa Dicotómica	Si / No
Piso en el que habita	Número de planta en el cual se encuentra la habitación de una paciente	Cuantitativa discreta	1,2,3,4, etcétera.
Uso de benzodiacepina	Utilización de benzodiacepinas por cualquier causa (ansiedad, trastorno del sueño, etcétera)	Cualitativa Dicotómica	Si / No (Clonazepam, Lorazepam, etcétera)
Uso de 2 benzodiacepinas o mas.	Utilización de 2 o más benzodiacepinas por cualquier causa (ansiedad, trastorno del sueño, etcétera)	Cualitativa Dicotómica	Si / No
Origen de la indicación	Persona que prescribió la benzodiacepina	Cualitativa	Médica o Automedicación
Síndrome de caídas	Dos o más caídas en un año, o cuando se producen con alguna complicación que amerite atención médica. Caída se define como la precipitación al suelo, repentina, involuntaria e insospechada, o al menos la colocación de la extremidad sobre el suelo o alguna superficie con o sin lesión secundaria, confirmada por el paciente o un testigo.	Cualitativa	Si / No
Riesgo de caídas	Predisposposición para presentar con mayor frecuencia caídas evaluado por Tinneti	Cualitativa ordinal	28-25: Sin riesgo 19-24: Riesgo bajo <19: Riesgo alto
Funcionalidad	Capacidad de un adulto mayor para realizar de manera independiente o autónoma las actividades básicas de la vida diaria e instrumentales	Cualitativa ordinal	Evaluado por escala de Lawton Dependiente / Independiente
Deprivación visual	Déficit del sentido de la vista parcial o total y que dificulta la comunicación y las relaciones sociales. Incluido el uso de lentes	Cualitativa Dicotómica	Si / No
Deprivación auditiva	Afección total o parcial de la función auditiva, genera disfunción en la esfera biológica, psicológica y social, con repercusión directa en la independencia.	Cualitativa Dicotómica	Si / No

Perdida de las características normales de la marcha: pérdida de la simetría en el movimiento y el tiempo de desplazamiento del lado izquierdo y el derecho, dificultades para iniciar o mantener la marcha retropulsión o caída del pie.	Cualitativa Dicotómica	Si / No
Utilización de bastón, andadera o silla de ruedas para realizar desplazamiento de la persona	Cualitativa Dicotómica	Si / No
Inestabilidad: sensación de desequilibrio o pérdida del balance que es percibida primariamente en los miembros inferiores	Cualitativa Dicotómica	Si / No
Perdida de la fuerza contra resistencia, equivalente a 3 o menos en la escala de Daniels	Cualitativa Dicotómica	Si / No Evaluada por Daniels 4 a 5 — No <3 en la escala de Daniels Si
Disminución de la presión arterial sistólica de 20 mmHg y/o de la presión arterial diastólica de 10 mmHg en los tres primeros minutos posteriores a la bipedestación	Cualitativa Dicotómica	Si / No Evaluada con la toma de TA
Patología articular degenerativa caracterizada por un proceso de deterioro del cartílago, con reacción proliferativa del hueso subcondral e inflamación de la membrana sinovial, que condiciona dolor y alteraciones de la marcha	Cualitativa Dicotómica	Si / No
Uso concomitante de tres o más medicamentos (OMS) Utilización de múltiples fármacos (3-5 o más, 9 o más en unidades de larga estancia) Prescripción o utilización de más fármacos que los clínicamente indicados	Cualitativa Dicotómica	Si / No
Disminución de la masa ósea y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo que incrementara la fragilidad del mismo"	Cualitativa Dicotómica	<-2.5 DE Osteoporosis <-2.5 DE y alto riesgo de fracturas: Osteoporosis Severa Si / No
Presencia de tristeza, pérdida de interés o placer, sentimientos de culpa o falta de autoestima, trastornos del sueño o del apetito, sensación de cansancio y falta de concentración.	Cualitativa Dicotómica	Evaluada por Yesavage 0-10: Sin depresión >11: Con depresión
Medicamentos que se han identificado como causa caídas (Antidepresivos, antihistamínicos, Diuréticos, etc.)	Cualitativa Dicotómica	Si / No
Alteración de la memoria: alteración en la capacidad de aprender nueva información o recordar información previamente aprendida.		Evaluado por Folstein / MOCA 9-12: demencia >12: Sin demencia
Incapacidad de participación, al menos parcial en las decisiones y actividades, con el fin de cuidar su autoestima y darle el lugar que le corresponde dentro de su entorno.	Cualitativa Dicotómica	Si / No
Obstáculos como planos inclinados, escaleras, desniveles en el terreno, que existen en las construcciones y dificultan el desplazamiento con facilidad de las personas	Cualitativa Dicotómica	Si / No
	simetría en el movimiento y el tiempo de desplazamiento del lado izquierdo y el derecho, dificultades para iniciar o mantener la marcha retropulsión o caída del pie. Utilización de bastón, andadera o silla de ruedas para realizar desplazamiento de la persona Inestabilidad: sensación de desequilibirio o pérdida del balance que es percibida primariamente en los miembros inferiores Perdida de la fuerza contra resistencia, equivalente a 3 o menos en la escala de Daniels Disminución de la presión arterial sistólica de 20 mmHg y/o de la presión arterial diastólica de 10 mmHg en los tres primeros minutos posteriores a la bipedestación Patología articular degenerativa caracterizada por un proceso de deterioro del cartilago, con reacción proliferativa del hueso subcondral e inflamación de la membrana sinovial, que condiciona dolor y alteraciones de la marcha Uso concomitante de tres o más medicamentos (OMS) Utilización de múltiples fármacos (3-5 o más, 9 o más en unidades de larga estancia) Prescripción o utilización de más fármacos que los clínicamente indicados Disminución de la masa ósea y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo que incrementara la fragilidad del mismo" Presencia de tristeza, pérdida de interés o placer, sentimientos de culpa o falta de autoestima, trastornos del sueño o del apetito, sensación de cansancio y falta de concentración. Medicamentos que se han identificado como causa caídas (Antidepresivos, antihistamínicos, Diuréticos, etc.) Alteración de la memoria: alteración en la capacidad de aprender nueva información o recordar información previamente aprendida. Incapacidad de participación, al menos parcial en las decisiones y actividades, con el fin de cuidar su autoestima y darle el lugar que le corresponde dentro de su entorno. Obstáculos como planos inclinados, escaleras, desniveles en el terreno, que existen en las construcciones y dificultan el	simetría en el movimiento y el tiempo de desplazamiento del lado izquierdo y el derecho, dificultades para iniciar o mantener la marcha retropulsión o calda del pie. Utilización de bastón, andadera o silla de ruedas para realizar desplazamiento de la persona Inestabilidad: sensación de desequilibrio o pérdida del balance que es percibida primariamente en los miembros inferiores Perdida de la fuerza contra resistencia, equivalente a 3 o menos en la escala de Daniels Disminución de la presión arterial sistólica de 20 mmHg y/o de la presión arterial diastólica de 10 mmHg en los tres primeros minutos posteriores a la bipedestación Patología articular degenerativa caracterizada por un proceso de deterioro del cartillago, con reacción proliferativa del hueso subcondral e inflamación de la membrana sinovial, que condiciona dolor y alteraciones de la marcha Uso concomitante de tres o más medicamentos (OMS) Utilización de múltiples fármacos (3-5 o más, 9 o más en unidades de larga estancia) Disminución de la masa ósea y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo que incrementara la fragilidad del mismo" Cualitativa Dicotómica Presencia de tristeza, pérdida de interés o placer, sentimientos de culpa o falta de autoestima, trastornos del sueño o del apetito, sensación de cansancio y falta de concentración. Medicamentos que se han identificado como causa caídas (Antidepresivos, antihistamínicos, Diureticos, etc.) Medicamentos que se han identificado como causa caídas (Antidepresivos, antihistamínicos, Diureticos, etc.) Alteración de la memoria: alteración en la capacidad de aprender nueva información o recordar información previamente aprendida. Dicotómica Dicotómica

DEFINICION DEL UNIVERSO

Universo: Lugar y tiempo. Periodo comprendido del 01 de abril de 2016 al 30 de abril de 2017 en la residencia Mater para mujeres, Ciudad de México.

Población objetivo:

Pacientes mujeres mayores de 70 años habitantes de la residencia Mater con uso de benzodiacepinas

TIPO DE MUESTREO

En función del universo para la obtención de la muestra y para satisfacer las características requeridas para el ingreso al estudio, se realizó un muestreo no probabilístico por cuotas.

PROCEDIMIENTO:

- Se reclutaron todas las pacientes de la residencia Mater que cumplieron los criterios de inclusión
- 2. Se les planteó el ingreso al estudio explicándoles los procedimientos a realizar.
- Una vez que aceptaron participar en el estudio se les realizó (una) valoración geriátrica integral.
- 4. A continuación a todas las pacientes se les realizó una encuesta epidemiológica sobre barreras arquitectónicas, realización de ejercicio, uso de auxiliares de la marcha, ingesta de benzodiacepinas (y por quien fueron indicadas) y uso de otros fármacos asociados a caídas
- 5. Posteriormente se analizó a las pacientes por grupos
 - a. Sin uso de benzodiacepinas

- b. Con uso de benzodiacepinas (Alprazolam, Bromacepam, Clonazepam,
 Estazolam, Lorazepam, Midazolam, Triazolam, Combinaciones de más de dos benzodiacepinas)
- 6. Se detectaron los síndromes geriátricos de cada una, así como las principales comorbilidades, barreras arquitectónicas, realización de ejercicio, uso de auxiliares de la marcha, ingesta de benzodiacepinas (y por quien fueron indicadas), otros fármacos asociados a caídas, fuerza muscular evaluada clínicamente por escala de Daniels, mareo o antecedente de mareo, hipotensión ortostática al momento de la valoración.
- 7. Según la o las benzodiacepinas que tomaban, se clasificó a las pacientes en los siguientes grupos: Alprazolam, Bromacepam, Clonazepam, Estazolam, Lorazepam, Midazolam, Triazolam, Combinaciones de más de dos benzodiacepinas, ninguna benzodiacepina.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Realizamos estadística descriptiva que incluye medidas de tendencia central y de dispersión, las variables categóricas expresadas como medidas de frecuencia absoluta y relativa y las variables lineales como media y desviación estándar (DE). Las variables categóricas fueron analizadas con prueba de Chi cuadrada y prueba exacta de Fisher. El análisis multivariado incluyó la construcción de modelos de regresión logística binaria multivariada con la presencia de caídas como variable dependiente y el uso de cualquier benzodiacepina y fármacos individuales como variables predictivas. La fuerza de asociación estimada con OR e intervalos de confianza del 95%. El error alfa ajustado menor de 5% a dos colas será considerado significativo. La paquetería estadística SPSS versión 21.

RESULTADOS

Análisis descriptivo

Se incluyeron un total de 141 pacientes del sexo femenino con edad promedio de 87 ± 6.3 años. Se incluyeron un total de 141 pacientes del sexo femenino con edad promedio de 87 ± 6.3 años. El porcentaje global de caídas fue del 40.4%. Alteraciones en la visión fue del 87.9%, alteraciones en la marcha en el 61.7%, osteoartrosis en el 64.5%, demencia 12.1%, pérdida de la autonomía en el 27%, disminución de la fuerza muscular en el 27.6%, osteoporosis en el 44.7%, polifarmacia en el 58.2%, depresión en el 36.9%, alteraciones en el sueño 53.2%. La presencia de comorbilidades por enfermedades crónico degenerativas fue del 66%. El puntaje de Lawton para dependencia 14.2% y Tinneti alto riesgo para caídas en el 24.8% de manera global. En la tabla 1 se detallan las características por grupo.

La prevalencia global de caídas fue de 40.4%. La prevalencia del uso de BZD fue de 53.9%. La prevalencia de automedicación de 57%.

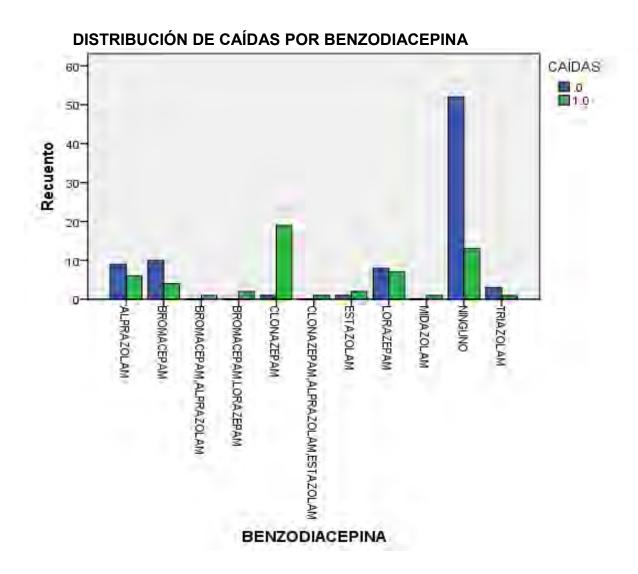
Riesgo de caídas y tipos de benzodiacepinas

El riesgo global ajustado para el uso de benzodiacepinas fue de OR = 5.5 (IC 95% 2.5-11.7, p<0.01). El grupo de Lorazepam se asoció a mayor riesgo de caídas OR = 1.5 (IC 95% 1.25-2.5, p 0.05), no se encontraron otras variables con riesgo independiente para caídas. La distribución de los grupos y la frecuencia de cada uno se detallan en la tabla 2

TABLA 1. CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS																		
	ALPRAZOLAM		BROMACEPAM		CLONAZEPAM		COMBINACIONES		ESTAZOLAM		LORAZEPAM		MIDAZOLAM		TRIAZOLAM		NINGUNO	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Edad, media (DE)	85.9	7.3	88.8	3.8	85.8	6.8	87.8	5.4	81.7	4.2	88.5	5.1	85.0	-	86.3	3.9	85.4	6.8
Caidas	6	40.0	4	28.6	19	95.0	4	100.0	2	66.7	7	46.7	1	100.0	1	25.0	13	20.0
Visión Corregido Sin corregir	13 12 11	86.7	13 13 0	92.9	17 15 2	85.0	4 4 0	100.0	2 2 0	66.7	12 10 2	80.0	0	0.0	4 4 0	100.0	59	90.8
Audición	10	66.7	6	42.9	6	30.0	3	75.0	1	33.3	5	33.3	1	100.0	1	25.0	25	38.5
Marcha	10	66.7	9	64.3	10	50.0	3	75.0	3	100.0	11	73.3	0	0.0	3	75.0	38	58.5
OA	10	66.7	12	85.7	12	60.0	2	50.0	3	100.0	7	46.7	0	0.0	3	75.0	42	64.6
Demencia	3	20.0	1	7.1	2	10.0	0	0.0	1	33.3	4	26.7	0	0.0	2	50.0	4	6.2
Pérdida de automomía	5	33.3	4	28.6	5	25.0	1	25.0	1	33.3	6	40.0	1	100.0	2	50.0	13	20.0
Sueño	10	66.7	11	78.6	13	65.0	3	75.0	3	100.0	10	66.7	0	0.0	4	100.0	21	32.3
Comorbilidades	7	46.7	12	85.7	10	50.0	1	25.0	3	100.0	12	80.0	0	0.0	4	100.0	44	67.7
Osteoporosis	8	53.3	4	28.6	13	65.0	2	50.0	2	66.7	8	53.3	0	0.0	3	75.0	23	35.4
Polifarmacia	6	40.0	12	85.7	10	50.0	1	25.0	2	66.7	11	73.3	0	0.0	4	100.0	36	55.4
Uso de otros fármacos causales de caídas	3	20.0	1	7.1	2	10.0	0	0.0	1	33.3	4	26.7	0	0.0	2	50.0	4	6.2
Depresión	4	26.7	7	50.0	11	55.0	2	50.0	1	33.3	7	46.7	0	0.0	0	0.0	20	30.8
Mareo / Vertigo	3	15.6	2	28	2	10	2	50	2	66.7	4	26.7	0	0.0	0	0.0	15	24
Disminución de fuerza	1	7.3	2	14.3	3	10	2	50	0	0.0	2	13.4	0	0.0	1	25	13	20
Hipotensión ortostática	2	15.4	3	21.45	2	10	1	25	1	33.3	2	13.4	0	0.0	0	0.0	5	7.75
Barreras arquitectónicas	2	15.4	1	7.7	4	30.8	0	0.0	1	7.7	3	23.1	0	0.0	0	0.0	2	15.4
Auxiliares de la marcha	5	33.3	2	14.3	8	43	2	50	1	33.4	3	20	0	0.0	0	0.0	12	24.4
Primer piso vs otros	11	11.3	7	7.2	14	14.4	2	1	1	1.0	11	11.3	1	1.0	2	2.1	47	48.5

Tabla 2. Frecuencia de uso de benzodiacepinas y combinaciones y su relación con caídas (n=76)									
Fármacos	N	%	OR*	IC95%	Р				
Clonazepam	20	14.2	0.64	0.24 – 1.69	0.37				
Alprazolam	15	10.6	1.018	0.98 - 1.05	0.22				
Lorazepam	15	10.6	1.5	1.25-2.5-	0.05				
Bromacepam	14	9.9	1.036	0.37 – 2.9	0.94				
Triazolam	4	2.8	0.48	0.49 – 4.7	0.52				
Combinaciones	2	2.8	0.48 0.49 – 4.7		0.52				
Estazolam	3	2.1	4.6	0.46 – 45.4	0.15				
Midazolam	1	0.7	0.21	0.23-2.7	0,98				

^{*}El análisis de regresión logística multivariada no reveló factores independientes de riesgo de caídas.



DISCUSIÓN

Respecto al objetivo principal nuestros resultados mostraron un mayor porcentaje de caídas en el grupo de pacientes usuarias de Lorazepam OR = 1.5 (IC 95% 1.25-2.5, p 0.05). En el estudio de Sylvestre et al 2013, reportaron que después de 2 semanas de tratamiento las benzodiacepinas aumentan riesgo de caídas, específicamente las de larga acción, con respecto a los de corta acción no se observó una asociación a caídas. En otro estudio, se

observó que Lorazepam estaba más asociado con caídas sin embargo no pudo establecerse asociación causal ya que recientemente se había realizado cambio de fármacos por lorazepam, no quedando claro si los causales eran la medicación previa o actual. Si bien nuestro estudio tiene características muy específicas: población cautiva de mujeres, mayores de 70 años, en su mayoría independientes, económicamente autónomas y de alto nivel cultural, es importante hacer notar que otros fármacos que se han descrito como causales de caídas, así como combinaciones de BZD no fueron significativas en cuanto al riesgo de caídas en nuestra población, puede deberse al número de pacientes de nuestro universo, con respecto a porque Lorazepam sobre Clonazepam encontramos desde sus propiedades farmacológicas, dos características que pueden explicar su mayor potencial en el origen de caídas. El potencial de liposolubilidad, es la BZD que cuenta con menor porcentaje, por lo que su biodisponibilidad y potencia de efecto se considera mayor con respecto a las demás BZD; la vía metabólica por la que ejerce su acción, es la única de las BZD que analizamos en nuestro estudio que se metaboliza por conjugación, esto le confiere mayor tiempo y potencia en su acción. Asimismo se ha encontrado que causa mayor dependencia si su tiempo de uso es mayor a 3 meses, en el caso de nuestro estudio no se incluyó el tiempo de uso en al análisis, sin embargo todas las usuarias de BZD incluidas las han utilizado por al menos 9 meses. En términos generales, BZD de corta acción deben ser el tratamiento de elección en los pacientes de más edad. La razón es que sus efectos acumulativos, debido a los cambios relacionados con la edad en la farmacocinética y farmacodinamia, aumentan el riesgo de caídas, según lo informado por Sylvestre et al. Ray et al concluyeron que, aunque todos las BZD parecen aumentar el riesgo de caídas en los habitantes de las residencias de ancianos, este efecto parece ser más sutil en los BZD con corta semivida de eliminación, este fenómeno puede deberse al efecto acumulativo de estos fármacos en los ancianos, sus efectos residuales o simplemente la menor exposición a la efectos de BZD de acción corta.

Con respecto a la prevalencia de caídas, algunos estudios reportan una frecuencia de 10% a 25% (van Hulten et al., 1998; Tu et al., 2001). Gleason et al en 1993 reportan un 9.9%, relacionado con el uso de BZD, con frecuencia individual de la siguiente manera: Alprazolam (21.0%), diazepam (18.0%), lorazepam (14.4%) y triazolam (12.4%). Con respecto a nuestros resultados la prevalencia (de uso de benzodiacepinas fue de) (40.4%) y de manera individual: Clonazepam (14.2%), Alprazolam (10.6%), Lorazepam (10.6%), Bromacepam (9.9%), Triazolam (2.8%), Combinaciones (2.8%), Estazolam (2.1) y Midazolam (0.7%). La prevalencia encontrada en nuestra población es mayor a la reportada en estudios previos, este hallazgo es de gran importancia ya que puede explicar la asociación del consumo de estos fármacos y el riesgo de caídas que observamos, este fenómeno se debe a varios factores: las residentes pueden salir a consultas médicas a su lugar de elección, realizan compra de medicamentos y consumen dosis que no están supervisados, no todas se encuentran bajo cuidados de enfermería o médicos de la residencia.

De la prevalencia en el uso de BZD hay pocos estudios realizados en población institucionalizada. En Cox et al de 2016 encontraron una prevalencia para el uso de BZD de 42.1% solo en pacientes que tenían indicación para el uso de este grupo de fármacos. Nuestros datos muestran una frecuencia de 53.9%, del que 57% son automedicadas, resultado que podría estar fuertemente asociado a la alta prevalencia de caídas que encontramos. Ya se ha descrito en estudios previos que la automedicación por sí misma es un factor de riesgo tanto para reacciones adversas a fármacos como para interacciones.⁴²

En el estudio de Xing et al, 2014, se estimó que la exposición a las BZD aumenta el riesgo de caer un 50%, en nuestros resultados observamos un incremento de 5 veces el riesgo de caer OR = 5.5 (IC 95% 2.5-11.7, p<0.01). En nuestro análisis multivariado ninguna otra variable asociada a caídas correlacionó con aumento de la frecuencia. Al respecto de estos resultados son varias las explicaciones, por un lado la alta automedicación, poca supervisión y comunicación por parte de médicos externos, desconocimiento de dosis y el poco uso de alternativas farmacológicas para las patologías de las residentes, dando preferencia en muchos casos a usar BZD sobre antidepresivos en caso de depresión, BZD en lugar de medidas de higiene del sueño y psicoterapia en trastornos del sueño. No se cumple con el seguimiento, supervisión de efectos adversos y suspensión de estos fármacos según las guías. En las guías para prescripción de BZD se menciona como parte importante del tratamiento el balance de riesgo-beneficio, evaluación periódica de la conveniencia de uso, mayor dependencia si su tiempo de uso es mayor a 3 meses, uso de BZD de acción corta, para evitar efectos acumulativos con el tiempo predisponiendo a caídas.

Bennadi et al 2013 encontró una prevalencia de automedicación de psicofármacos de 4.51%, sin embargo no encontramos estudios al respecto de la automedicación de BZD de pacientes mayores de 70 años habitantes en residencias. En nuestro estudio encontramos un porcentaje alto de automedicación (57%), ya habiendo observado en estudios previos una mayor automedicación en mujeres 46,47

Una estrategia que podría ser útil en la disminución del consumo de BZD y de manera secundaria de la aparición de caídas puede ser el uso del cuestionario Hamdy. Este se basa

en recomendar revisiones periódicas de la medicación, cada 6-12 meses, en función del número de fármacos que toma el paciente y con cada cambio en la medicación. Consta de las siguientes preguntas

- 1. ¿La indicación para la cual la medicación fue prescrita sigue estando presente?
- 2. ¿Hay duplicidades en la terapia farmacológica (por ejemplo: misma clase terapéutica)?
- 3. ¿La terapia puede ser simplificada?
- 4. ¿El régimen terapéutico incluye medicamentos para un efecto adverso de otro medicamento? Si es así, ¿puede el medicamento original ser suspendido?
- 5. ¿Las dosis utilizadas pueden ser subterapéuticas o tóxicas en relación con la edad del paciente o su función renal?
- 6. ¿Hay alguna interacción significativa medicamento-medicamento o medicamentoenfermedad en este paciente?⁴²

Otro método más citado es el de la "bolsa marrón" (brown bag), por el que se pide al paciente que traiga a la consulta toda su medicación, de manera que el profesional sanitario pueda comprobar todo lo que está tomando, incluyendo plantas medicinales y medicación sin receta. Este tipo de intervenciones suele llevar a la suspensión de al menos un medicamento en el 20% de los pacientes o a cambios en la medicación en el 29% de los pacientes⁴⁰.

CONCLUSIONES:

Parecería que el Lorazepam es la BZD que mas aumenta el riego de caídas en poblaciones de mujeres geriátricas institucionalizadas; probablemente por sus características farmacológicas y en este caso, por el poco uso de Diazepam que en estudios previos ha mostrado relacionarse con caídas.

El alto uso de BZD y de automedicación en este estudio subrayan la importancia de apegarse a las guías, dar seguimiento estrecho a pacientes que utilizan medicamentos controlados y de re evaluar regularmente la lista de medicamentos con sus posibles efectos secundarios e interacciones.

El uso razonado de cualquier medicamento en el paciente mayor, será en todos los casos de gran importancia, tomando en cuenta los cambios debidos al envejecimiento y recordando la alta prevalencia de múltiples comorbilidades y polifarmacia. En consecuencia, el período de riesgo para desarrollar efectos secundarios es más prolongado.

Finalmente, para conocer la dosis óptima en un adulto mayor, sin producir efectos secundarios, es aconsejable utilizar el viejo proverbio de comenzar bajo y seguir lento (start low and go slow)

LIMITACIONES

Nuestros resultados no pueden extrapolarse a la población general, ya que nuestra población fue pequeña (141 pacientes) estuvo conformada únicamente mujeres, mayores de 70 años, institucionalizadas de nivel socio- económico medio alto, con mejores condiciones generales que las de la población en general, que se encuentran bajo constante vigilancia por cuidadoras, enfermeras y familiares. Además nuestros grupos comparativos no fueron proporcionales lo que pudo hacer subestimado los efectos del uso de más de una benzodiacepina.

No se valoró la presencia de sarcopenia puesto que no contábamos con los insumos necesarios para este fin.

FORTALEZAS

En nuestro estudio consideramos múltiples factores de riesgo para caídas que en estudios previos no fueron incluidos.

CONSENTIMIENTO

Protocolo aprobado por el comité institucional de investigación con clave ABC-18-03

La participación en este estudio fue voluntaria. La valoración geriátrica integral incluida encuesta epidemiológica, se realizaron únicamente en pacientes quienes desearon entrar al mismo, o en su defecto, en quienes el familiar cuidador responsable, estuvo de acuerdo en participar.

Los datos personales de las participantes son confidenciales únicamente conocidos por el investigador.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1. Ory MG, Smith ML, Wade A, Mounce C, Wilson A, Parrish R. Implementing and disseminating an evidence-based program to prevent falls in older adults, Texas, 2007-2009. Prev Chronic Dis 2010; 7(6): A130.
- 2. J.J. Siracuse, D.D. Odell, S.P. Gondek. Health care and socioeconomic impact of falls in the elderly, Am. J. Surg. 203 (2012) 335–338
- Cruz JA, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis / Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Age and Ageing 2010;39:412-423.
- 4. OMS | Caídas, WHO. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs344/es/(accessed September 9, 2016).
- Calleja OJA, Lozano DME. Guía de Consulta para el Médico de Primer Nivel de Atención. Prevención y Atención de las Caídas en la Persona Adulta Mayor. Secretaria de Salud. México. 2010.
- 6. B. Pellicer García, R. Juarez Vela, E. Gracia Carrasco, S. Guerrero Portillo, L.M. García
- 7. Moyano, J.C. Azón Belarre. Epidemiology of falls in the noninstitutionalized spanish elderly population, systematic review 2014, Rev. Enferm. Barc. Spain. 38 (2015) 40–45
- 8. Downton JH, Andrews K. Prevalence, characteristics and factors associated with falls among the elderly living at home. Aging (Milano). 2011;3(3):219-28.

- Reyes OCA, Al Snih S, Markides KS. Falls among elderly persons in Latin America and the Caribbean and among elderly Mexican-Americans. Revista Panamericana de Salud Pública. 2005;17(5-6):362-369.
- 10. Rubenstein LZ, Powers CM, MacLean CH. Quality indicators for the management and prevention of falls and mobility problems in vulnerable elders. Ann Intern Med. 2001;135(8 Pt 2):686–693. 8.
- 11. Campbell AJ, Robertson MC. Implementation of multifactorial interventions for fall and fracture prevention. Age Ageing. 2006;35(Suppl 2):ii60–ii64.
- 12. Manrique EB, Salinas RA, Moreno TK, Tellez RMM. Functional dependency and falls in elderly living in poverty in Mexico. Salud Pública. 2011 Jan-Feb;53(1):26-33.
- 13. Gac H, Arin PP, Castro S, Hoyl T, Valenzuela E. Falls in institutionalized elderly subjects. Features and geriatric assessment. Rev Med Chil. 2003;131(8)887-94.
- 14.6. Hernández D, Rose DJ. Predicting which older adults will or will not fall using the Fullerton Advanced Balance scale. Arch Phys Med Rehabil. 2008;89(12):2309-15. http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2008.05.020
- 15. Romero C, Uribe M. Factores de riesgo para que la población mayor institucionalizada presente caídas. Rev. Cienc. Salud. Bogotá (Colombia) 2 (2): 91-110, julio-diciembre de 2004 / 91
- 16. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Clinical Practice Guideline for the assessment and Prevention of Falls in Older People. November 2004
- 17. Dionyssiotis Y. Analyzing the problem of falls among older people. International Journal of General Medicine 2012:5 805–813

- 18. American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc 2012;60:616e631.
- 19. French DD, Campbell R, Spehar A, et al. Drugs and falls in community-dwelling older people: A national veterans study. Clin Ther 2006;28:619e630
- 20.. Hill KD, Wee R. Psychotropic drug-induced falls in older people: A review of interventions aimed at reducing the problem. Drugs Aging 2012;29:15e30.
- 21. Zecevic AA, Chesworth BM, Zaric GS, et al. Estimating the cost of serious injurious falls in a Canadian acute care hospital. Can J Aging 2012;31:139e147
- 22. Fonad E, Wahlin TB, Winblad B, et al. Falls and fall risk among nursing home residents. J Clin Nurs 2008;17:126e134.
- 23. Allgulander C.The benzodiazepine addiction story. In: Trimble MR, Hindmarch I (eds)
 Benzodiazepines. Wrightson Biomedical Publishing Ltd, Peterfield, pp 147–156
- 24. Wittchen H U. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol 19:567–596
- 25. Balon R, Fava GA, Rickels K. Need for a realistic apprai-sal of benzodiazepines. World Psychiatry. 2015;14:243
- 26. Touitou Y. Sleep disorders and hypnotic agents: Medical, socialand economical impact. Ann Pharm Fr. 2007;65:230
- 27. Burrage DR, Lonsdale EV, Lonsdale DO, Baker E. Prescribing forelderly people. Br J Hosp Med Lond Engl. 2014;75:C119.
- 28. Reeve E, Wiese MD, Mangoni AA. Alterations in drug dis-position in older adults.

 Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2015;11:491

- 29. Stewart SA. The effects of benzodiazepines on cognition. J ClinPsychiatry. 2005;66 Suppl. 2:9
- 30. Gueye PN, Lofaso F. Mechanism of respiratory insufficiency in pure or mixed druginduced coma involving benzodiazepines. J Toxicol Clin Toxicol.2002;40:35
- 31. Kamijo Y, Hayashi I. Pharmacokinetics of the active metabolites of ethylloflazepatein elderly patients who died of asphyxia associated with benzodiazepine related toxicity.

 J Anal Toxicol. 2005;29:140
- 32. Guilleminault C. Benzodiazepines, breathing, and sleep. Am J Med. 2010;88:25S
- 33. Neutel CI, Skurtveit S, Berg C. What is the point of guidelines? Benzodiazepine and z-hypnotic use by an elderly population. Sleep Med. 2012;13:893-7.
- 34. Van Strien AM, Koek HL, van Marum RJ, Emmelot-Vonk MH. Psy-chotropic medications, including short acting benzodiazepines, strongly increase the frequency of falls in elderly. Maturitas.2013;74:357-62
- 35. Vieta E. Personalised medicine applied to mental health: Precision psychiatry. Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc). 2015;8:117-8
- 36. Nice 2015, hypnotics, en: nice.org.uk/guidance/ktt6
- 37. Dionyssiotis Y. Analyzing the problem of falls among older people. International Journal of General Medicine 2012:5 805–813
- 38. Díaz-Gutierrez M. Relationship between the use of benzodiazepines and falls in older adults: a systematic review. Maturitas. 2017 Jul;101:17-22. En:doi: 10.1016/j.maturitas.2017.04.002. Epub 2017 Apr 5.
- 39. Martinez-Cengotita M. Prescripción de benzodiacepinas y caídas en mujeres y hombres ancianos .Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.). 2017. http://dx.doi.org/10.1016/j.rpsm.2017.01.004

- 40. Woolcott J. Meta-analysis of the Impact of 9 Medication Classes on Falls in Elderly Persons. Arch Intern Med. Vol 169 (NO. 21), NOV 23, 2009
- 41. Sgnaolin V. Patterns of chronic benzodiazepine use in the elderly. Arch Clin Psychiatry. 2016;43(4):79-82
- 42. Fritsch M. Geriatric Polypharmacy Pharmacist as Key Facilitator in Assessing for Falls Risk. Clin Geriatr Med (2017): http://dx.doi.org/10.1016/j.cger.2017.01.003
- 43. Gleason P. Correlates and Prevalence of Benzodiazepine Use in Community-Dwelling Elderly. J Gen Intern Med. 1998 Apr; 13(4): 243–250.
- 44. Bennadi D. Self-medication: A current challenge. J Basic Clin Pharm. December 2013-February 2014; 5(1): 19–23.
- 45. Pagán JA, Ross S, Yau J, Polsky D. Self-medication and health insurance coverage in Mexico. Health Policy. 2006;75:170–7.
- 46. Shakoor O, Taylor RB, Behrens RH. Assessment of the incidence of substandard drugs in developing countries. Trop Med Int Health. 1997;2:839–45.
- 47.van Hulten, R., Leufkens, H. and Bakker, A. (1998). Usage patterns of benzodiazepines in a Dutch community: a 10-year follow-up. Pharmacy World & Science, 78–82
- 48. Tu, K., Mamdani, M., Hux, J., and Tu, J.B. Progressive trends in the prevalence of benzodiazepine prescribing in older people in Ontario, Canada. Journal of the American Geriatrics Society, 49, 1341–1345.
- 49. Silvestre M. Assessing the cumulative effects of exposure to selected benzodiazepines on the risk of fall-related injuries in the elderly. International Psychogeriatrics (2012), 24:4, 577–586
- 50.Cox C. Psychotropic Drug Prescription and the Risk of Falls in Nursing Home Residents. / JAMDA xxx (2016) 1e5