UNIVERSIDAD
SAN SEBASTIAN

FACULTAD DE CIENCIA

ESCUELA DE QUIMICA Y FARMACIA

ESTUDIO DEL CONOCIMIENTO DE PACIENTES RESPECTO A PRINCIPALES INTERACCIONES POR LA ADMINISTRACIÓN CONCOMITANTE DE ALCOHOL Y BENZODIAZEPINAS, ATENDIDOS EN FARMACIA CRUZ VERDE S.A.

Memoria para optar al título de Químico Farmacéutico

Profesor Guía: Q.F Ana María Zagal Montecinos

Alumno: Daniela Angélica Venegas Villagra

Concepción, Chile

2018

© Daniela Venegas Villagra

Se autoriza la reproducción parcial o total de esta obra, con fines académicos, por cualquier forma, medio o procedimiento, siempre y cuando se incluya la cita bibliográfica del documento.

Hoja de calificación

En Concepción, el 18 de mayo de 2018, los abajo firmantes dejan constancia que el alumno Daniela Angélica Venegas Villagra de la carrera de Química y Farmacia ha aprobado la tesis para optar al título de Químico Farmacéutico con una nota de _____.

_____

Q.F. Ana María Zagal Montecinos

_____

Q.F. Patricia Ponce Acevedo

_____

Q.F. Héctor Ireland Carrasco

TABLA DE CONTENIDO

Hoja de evaluación……..iii

Resumen……ix

Abstract……x

1.-Introducción……11

1.1 ALCOHOL……13

1.1.1 Mecanismo de acción……13

1.1.2 Cinética de alcohol……14

1.1.2.1 Absorción……14

1.1.2.2 Distribución ……15

1.1.2.3 Metabolización ……15

1.1.2.4 Eliminación……16

1.1.3 Acciones farmacológicas ……17

1.1.3.1 Interacciones entre alcohol y fármacos……17

1.1.3.2 Acción de alcohol en sistema nervioso central……18

1.1.3.3 Influencia del alcohol sobre fármacos que actúan en el sistema nervioso central……19

1.2 BENZODIAZEPINAS……20

1.2.1 Estructura Química……21

1.2.2 Mecanismo de acción……22

1.2.3 Clasificación……23

1.2.4 Característica farmacocinética ……23

1.2.4.1 Absorción……23

1.2.4.2 Distribución……24

1.2.4.3 Metabolización……24

1.2.4.4 Eliminación……24

1.2.5 Reacciones Adversas……26

1.2.6 Interacciones……27
1.2.7 Toxicología……27
1.2.8 Sobredosis……28
2.- Objetivos……30
2.1 Objetivo general……30
2.2 Objetivos específicos……30
3.- Metodología……31
3.1 Diseño de estudio……31
3.2 Descripción……31
3.3 Selección de pacientes……32
3.3.1 Criterios de inclusión……32
3.3.2 Criterios de Exclusión……32
3.4 Toma de datos……32
3.5 Elaboración del instrumento……32
3.6 Proceso de validación……33
3.7 Diseño de tríptico……33
4.- Resultados……34
5.- Discusión……48
6.- Conclusión……55
7.- Bibliografía……57
8.- Anexos……61

INDICE DE TABLAS

Tabla N°1: Correlación entre niveles de alcoholemia y hallazgo clínicos neurológicos……14

Tabla N°2: Características farmacocinéticas de las benzodiazepinas……..25

Tabla N°3: Sexo de los pacientes según encuesta aplicada……34

Tabla N°4: Rango etario de los pacientes según encuesta aplicada ……35

Tabla N°5: Venta de benzodiazepinas durante el periodo de encuesta aplicada……36

Tabla N°6: Tiempo de consumo de benzodiazepinas prescrita según encuesta aplicada……38

Tabla N°7: Tiempo de tratamiento de según encuesta aplicada……..39

Tabla N°8: Conocimiento de interacción entre ambas drogas según encuesta aplicada……40

Tabla N°9: Fuente de información según encuesta aplicada ……..41

Tabla N°10: Resultado del uso simultaneo entre alcohol y benzodiazepinas según encuesta aplicada ……42

Tabla N°11: Síntomas presentados según encuesta aplicada ……..43

Tabla N°12: Conocimiento sobre consecuencias entre la combinación de benzodiazepinas y alcohol según encuesta aplicada ……45

Tabla N°13: Consecuencias conocidas por los pacientes según encuesta aplicada……46

Tabla N°14: Conocimiento de interacción entre fármacos y alcohol según encuesta aplicada……47

INDICE DE GRAFICOS

Grafico N°1: Distribución de genero según encuesta realizada……34

Grafico N°2: Distribución de rango etario según encuesta realizada……35

Grafico N°3: Distribución de benzodiazepinas, por su designación genérica según encuesta realizada……36

Grafico N°4: Distribución de periodo de administración de benzodiazepina prescrita según encuesta realizada…….38

Grafico N°5: Distribución de periodo de tratamiento según encuesta realizada…….39

Grafico N°6: Distribución de conocimiento según encuesta realizada……40

Grafico N°7: Distribución de origen de información según encuesta realizada……..41

Grafico N°8: Distribución de uso concomitante de ambas drogas según encuesta realizada……42

Grafico N°9: Distribución de síntomas según encuesta realizada……..43

Grafico N°10: Distribución de conocimiento según encuesta realizada……..45

Grafico N°11: Distribución consecuencias según encuesta realizada…….46

Grafico N°12: Distribución de conocimiento sobre interacción según encuesta realizada……47

INDICE DE FIGURAS

Figura N°1: Ruta metabólica del etanol ……16

Figura N°2: Estructura general de benzodiazepinas……..……..21

INDICE DE ANEXOS

Anexo N°1: Encuesta realizada a pacientes……61

Anexo N°2: Tríptico informativo……..62

RESUMEN

La finalidad de este estudio fue determinar el conocimiento por parte de los pacientes que acuden a farmacia privada, sobre la influencia que posee el alcohol en combinación con benzodiazepinas. Esto se realizó mediante encuestas, las cuales fueron analizadas, obteniendo gráficos y resultados concretos sobre el tema en cuestión, además de la entrega de trípticos a pacientes, con información relevante sobre el uso concomitante de ambas drogas.

Los resultados demostraron que los pacientes reciben estos fármacos por periodos más prolongados de lo indicado y no presentan un real conocimiento sobre la interacción entre el alcohol y las benzodiazepinas. En cuanto a la distribución de pacientes informados, el 13% afirmó tener algún grado de conocimiento, donde solo 4% del total encuestado lo obtuvo por parte de un profesional médico.

Entre los pacientes que afirmaron haber consumido ambas drogas de forma simultánea, el 27% manifestó no haber presentado algún síntoma, mientras lo que, si presentaron alguna reacción adversa, la somnolencia con un 20% y el mareo con 13% fueran las principales respuestas obtenidas por parte de los encuestados.

Concluyendo con el estudio se puede decir que el paciente no se encuentra informado correctamente y los problemas que acontecen a esto se debe principalmente a la falta de información por parte de un profesional y a su vez, el no considerar el alcohol con una droga en sí, debido a su obtención más fácil legalmente.

Palabras claves: Benzodiazepinas, alcohol, interacción, reacciones adversas

ABSTRACT

The aim of this study is to determine the knowledge that costumers of private pharmacies have about the influence that alcohol combined with benzodiazepines has. This research was conducted through surveys, which were analyzed in order to get graphs and concrete results on the topic. Moreover, brochures with relevant information associated to both drugs were given to the patients.

The results showed that patients received this medicines for longer periods that it was previously indicated. Additionally, they did not present real knowledge about the combination of this two substances. Regarding well informed patients, 13% expressed to have some idea about the topic, where just 4% of the total received this information from a professional.

Among the patients who consumed both drugs in combination, the 27% presented no symptom. In addition, among the most common side effects were drowsiness with a 20% and dizziness with a 13%.

To conclude with, it can be said that because of lack of information patients do not know enough about alcohol and benzodiazepines consumption. Besides, alcohol is not considered as a drug itself because it can be easily purchased.

Key words: benzodiazepines, alcohol, Interaction, side effects.

1. INTRODUCCIÓN

El alcohol es una droga de abuso aceptada socialmente, que puede generar dependencia y cuya deshabituación es la más peligrosa y dificultosa de entre todas las drogas; esta categorizada como la segunda sustancia psicotrópica más usada en el mundo y el tercer factor de riesgo para muerte prematura y discapacidad. Su uso nocivo es un problema de salud pública mundial, dado su impacto personal, laboral, familiar, económico y social. [(1)]

El consumo de alcohol es uno de los principales factores de riesgo para la salud pública, al ser responsable anualmente de 3.3 millones de muertes en la población mundial, lo que representa un 5,9% de todas las defunciones. [(2)] Es a su vez factor causal en más de 200 enfermedades y trastornos, siendo responsable del 5,1% de la carga mundial de morbilidad y lesiones. [(2)]

Según los datos entregados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), en las Américas se consume más alcohol que en el resto del mundo. En particular, en los últimos cinco años han aumentado los episodios de consumo excesivo, pasando de una tasa del 4,6% al 13,0% en el caso de las mujeres y del 17,9% al 29,4% en el caso de los varones. [(3)]

En relación con el género, se observa una tendencia a equiparar los volúmenes de consumo entre hombres y mujeres, siendo este último grupo el más desfavorecido por los efectos de salud y sociales. [(3)] En específico, las Américas es la región del mundo donde las mujeres presentan la prevalencia más alta de trastornos relacionados con el consumo de alcohol. [(3)]

En Chile el alcohol es la droga psicotrópica más consumida y las cantidades son considerablemente mayores en comparación con países de la región. [(2)] En comparación, Chile se sitúa en el primer lugar en cantidad de consumo de

alcohol per cápita al año, con un total de 9,6 litros de alcohol puro per cápita en adultos. [2]

En promedio los hombres consumen entre 7 y 9 tragos por día y las mujeres, entre 3 y 5 tragos. Ambos exceden la recomendación de la OMS. Este patrón de consumo estaría presente en el 25% de la población consumidora. [4]

Por otro lado, cuando se analizan las principales enfermedades que producen años de vida saludables perdidos por muerte o discapacidad (AVISA), dentro de las 10 primeras en Chile está la dependencia al alcohol en 4º lugar, que explica un 7.7% de los AVISA perdidos. No obstante, también encontramos encabezando la lista de las enfermedades que más carga de enfermedad significan para el país a: los trastornos depresivos unipolares (10.5%), la cirrosis hepática (7.7%), los accidentes de tránsito (7.6%) y las agresiones (6.3%), todas ellas fuertemente determinadas por el consumo de alcohol. [5]

El consumo de alcohol etílico puede modificar de forma importante el efecto de los fármacos. El metabolismo de los fármacos se altera de forma distinta cuando el consumo alcohólico es agudo o crónico.

En pacientes que consumen alcohol de manera crónica se produce una inducción de las enzimas hepáticas que da lugar a un aumento de la tasa de biotransformación y una disminución de la actividad de algunos fármacos.

Por el contrario, el consumo agudo de alcohol, es decir, de forma ocasional, produce la inhibición de las enzimas hepáticas involucradas en la biotransformación, observándose un aumento de las concentraciones de algunos fármacos como benzodiazepinas (BZD), fenobarbital, clorpromacina, clometiazol y ciclosporina, pudiendo prologarse su actividad farmacológica, así como una mayor incidencia de efectos adversos.

Por otra parte, la ingesta aguda de alcohol con fármacos depresores del sistema nervioso central (SNC) como son los fármacos ansiolíticos, hipnóticos, opioides, antihistamínicos, entre otros, produce una mayor alteración psicomotora porque además de la inhibición del metabolismo se potencia el efecto depresor del SNC de cada uno de ellos.

1.1- ALCOHOL

Se puede obtener de forma natural mediante la fermentación de azúcares, como macerados de granos, jugos de fruta, miel, leche, papas o melazas, donde levaduras que contienen catalasas convierten azúcares complejos en azúcares sencillos y estos a su vez en etanol más monóxido de carbón, pero también se puede obtener de forma sintética. [6]

El etanol tiene varias vías de ingreso en el organismo; estas son: gastrointestinal (oral, es la más frecuente), respiratoria, parenteral (IV), rectal, dérmica (usada en niños por su efecto antipirético) o vaginal.

1.1.1 Mecanismo de acción

El sistema nervioso central es el principal órgano diana del alcohol etílico. Sin embargo, no ha sido identificado ningún receptor específico para el etanol. No obstante, se ha propuesto que las principales acciones del etanol de forma aguda involucran el aumento de los efectos inhibitorios del ácido-γ-aminobutírico (GABA) sobre los receptores $GABA_A$, así como el bloqueo del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), un subtipo de receptor del neurotransmisor excitatorio glutamato, lo que se traduciría en un efecto sumatorio de depresión no selectiva y generalizada de este sistema. [7] A continuación, en la tabla N°1, se presentan las alteraciones encontradas durante la intoxicación alcohólica y la correlación que se ha encontrado con los niveles de alcoholemia. [8]

Tabla N°1: Correlación entre niveles de alcoholemia y hallazgo clínicos neurológicos

ALCOHOLEMIA (mg/dL)	HALLAZGOS CLÍNICOS Signos y Síntomas
20-80	Euforia. Incoordinación muscular leve – moderada para movimientos finos y precisos. Alteración leve de la prueba dedo-nariz. Presencia de aliento alcohólico.
80–150	Confusión mental moderada. Desinhibición emocional. Nistagmus horizontal. Incoordinación motora moderada con alteración de los movimientos finos y gruesos. Hiperreflexia musculotendinosa y disminución de la sensibilidad. Ataxia moderada. Disartria.
150–300	Pruebas de coordinación neurológica alteradas. Alteración franca de movimientos musculares finos y gruesos. Ataxia franca. Alteración de la concentración, atención y pruebas de cálculo sencillas. Capacidad de juicios y análisis críticos alterada. Hipotensión y taquicardia moderadas. Marcado aliento alcohólico.
300-500	Concentración, atención y capacidad de raciocinio alterados severamente. Incoordinación motora severa. Ataxia severa. Disartria severa. Hiporreflexia marcada. Nauseas, vómito. Somnolencia. Disminución en los valores de las constantes vitales.Amnesia
≥500	Depresión neurológica severa. Amnesia. Hipotonía muscular. Pupilas midriáticas no reactivas a la luz. Convulsiones tónico-clónicas generalizadas. Depresión cardiorrespiratoria. Coma y muerte.

Fuente: Tomado y adaptado de Schuckit M. A. "Alcohol and alcoholism" En: Principles of Internal Medicine. Harrisons". Ch. 372. pag 2562-2567. Editorial McGraw-Hill corp. 16th ed. 2005

1.1.2 Cinética de alcohol

1.1.2.1 Absorción

La velocidad de absorción depende de múltiples factores tales como la presencia o ausencia de alimentos, el tiempo de vaciamiento gástrico, la cantidad de alcohol ingerida, etc.

En condiciones normales el pico plasmático se produce dentro de los 30-60 minutos de la ingestión.

El porcentaje de absorción es: en intestino delgado 60-70%, en estómago 20% y en colon 10%. Los alimentos ricos en carbohidratos y bebidas carbonatadas (gaseosas) aceleran la absorción del etanol; mientras que alimentos ricos en grasas la retardan. [7]

1.1.2.2 Distribución

Se distribuye uniformemente por todos los tejidos y líquidos del organismo. Es importante remarcar que puede atravesar las barreras feto-placentaria y hematoencefálica.

El volumen de distribución es de 0.6 L/kg y una densidad de 0.7939 g/ml. Los tejidos que adquieren mayores concentraciones son cerebro, sangre, ojo y líquido cefalorraquídeo. [9]

1.1.2.3 Metabolización

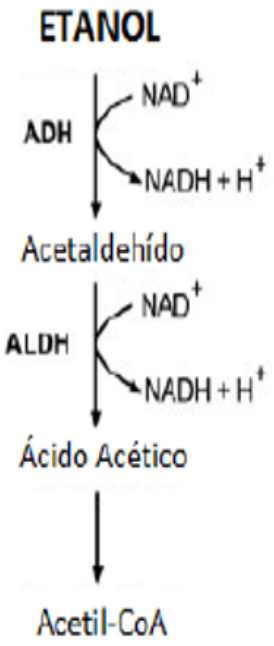
El 98% del etanol sufre biotransformación en el hígado, este paso es saturable. La tasa de metabolismo es aproximadamente 100–125 mg/kg/hora en bebedores ocasionales y hasta 175 mg/kg/ hora en bebedores habituales. Así mismo, existen acetiladores rápidos y lentos, esta característica determinará la vida media del etanol en sangre. A continuación, se presentan las vías metabólicas del etanol, a saber: [6,7]

1. La vía de la enzima alcohol deshidrogenasa: Es la principal; cataliza la conversión de alcohol en acetaldehído con la participación del cofactor nicotinamida adenina dinucleótido (NAD), pasando de su forma oxidada a su forma reducida. En la figura N°1 se muestra esta ruta metabólica.

2. Vía del Sistema Oxidación Microsomal dependiente de Citocromo P450 (CYP2E1): Es un sistema de oxidasas microsomales presentes en el retículo endoplásmico liso de los hepatocitos. Posee mayor actividad en los pacientes con alcoholismo crónico.

3. Vía de las Catalasas (Sistema catalasa/peroxidasa): Estas enzimas utilizan peróxido de hidrogeno. Se encuentran en sangre, médula ósea, hígado (peroxisomas hepáticos) y riñón, convirtiendo el etanol en acetaldehído.

Figura N°1: Ruta metabólica del etanol



Fuente: Kraut, JA, Kurtz, I. Toxic Alcohol Ingestions: Clinical Features, Diagnosis, and Management. Clin J Am Soc Nephrol (2008):3; 208–225.

1.1.2.4 Eliminación

La velocidad de eliminación del etanol es de 100 mg/kg/h. Las vías de eliminación son pulmonares (50-60%), enterohepática (25-30%), orina (5-7%), sudor, lágrimas, jugo gástrico, saliva y leche materna. [6]

1.1.3 Acciones farmacológicas

1.1.3.1 Interacciones entre alcohol y fármacos

El alcohol puede interferir en la eficacia y efectos terapéuticos de los fármacos por múltiples mecanismos, tanto farmacocinéticos como farmacodinámicas. Igualmente, algunos fármacos pueden modificar la cinética y efectos del alcohol, ya sea provocando el denominado efecto disulfiram o antabús o potenciando la toxicidad del alcohol. [10]

A continuación, se resumen diferentes mecanismos por los que el alcohol puede interferir en la respuesta terapéutica o en los efectos adversos de numerosos fármacos:

– El efecto depresor del alcohol sobre el SNC potencia el efecto depresor de algunos fármacos.

– El efecto vasodilatador del alcohol y sus efectos hipotensores asociados potencian los efectos similares inducidos por algunos fármacos.

– Los efectos irritantes del alcohol sobre el tracto gastro intestinales con eventual desarrollo de gastritis potencian la gastritis inducida por algunos fármacos.

– El alcohol puede disolver cápsulas e incrementar la velocidad de disolución y absorción de los fármacos encapsulados.

– El alcohol potencia los efectos inhibidores de la lactasa provocados por algunos medicamentos causando intolerancia a la lactosa.

– El alcohol potencia los efectos nutricionales adversos de algunos fármacos, favoreciendo procesos de anorexia, mal digestión, malabsorción, antagonismo de vitaminas y pérdidas de minerales.

– La ingestión de alcohol puede provocar reacciones de incompatibilidad aguda frente a algunos medicamentos.

– La toxicidad de ciertos tejidos frente a compuestos extraños, incluyendo fármacos, se potencia por el daño que ejerce el alcohol sobre los mismos tejidos.

– La ingestión crónica de alcohol puede aumentar la tolerancia frente a ciertos fármacos.

– El riesgo de reacciones adversas a los fármacos puede aumentar durante los periodos de fuerte consumo de alcohol.

1.1.3.2 Acción de alcohol en sistema nervioso central

Las acciones del etanol en el SNC producen básicamente un efecto depresor, si bien puede provocar un aumento de los impulsos neuronales en determinadas regiones del SNC produciendo así el efecto desinhibitorio. De manera general las acciones del etanol sobre las células del SNC son:

– Potenciar la inhibición mediada por el GABA (gamma-aminobutírico, principal neurotransmisor inhibidor del SNC), de manera similar a como lo hacen las BZD.

– Inhibir la entrada de calcio a nivel de los transportadores de calcio.

– Inhibir la función del receptor del glutamato (receptor NMDA o N-metil-D-aspartato).

Los efectos de la ingesta aguda de alcohol en el SNC son sobradamente conocidos, siendo los más destacados la descoordinación motora, el lenguaje confuso y el incremento de la euforia.

El consumo crónico de etanol ocasiona una serie de daños neuronales irreversibles, como un cierto grado de demencia senil y neuropatías periféricas. Cuando la intoxicación es más grave, se produce depresión de la conciencia, coma y muerte. [10]

1.1.3.3 Influencia del alcohol sobre fármacos que actúan en el sistema nervioso central

Las interacciones farmacodinámicas más importantes del alcohol son las que se producen al nivel del SNC, y pueden ser de tipo:

– Agonista: Cuando el alcohol potencia los efectos depresores de fármacos que provocan este efecto.

– Antagonista: Debido a que el alcohol antagoniza los efectos de fármacos estimulantes del SNC.

El principal efecto tras la ingesta de alcohol es la depresión del SNC. Por ello, la ingesta aguda o crónica de etanol junto con fármacos estimulantes del SNC (anfetaminas o incluso cafeína) produce una disminución del efecto estimulante esperado. La relevancia clínica de esta interacción es, sin embargo, poco importante, ya que en la actualidad la prescripción clínica de las anfetaminas está muy reducida. [10]

El efecto agonista del alcohol con fármacos que provocan algún tipo de depresión en el SNC es probablemente la interacción farmacodinámica más destacable. La ingesta de alcohol, puntual o crónica, puede potenciar el efecto sobre el SNC de las BZD (diazepam, nitrazepam, etc.) y de los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, doxepina, etc.) apreciándose el efecto sobre todo en la actividad psicomotora. El alcohol, también puede potenciar los efectos de los

analgésicos narcóticos (codeína, metadona, etc.) y de los antipsicóticos (fenotiacinas, haloperidol, etc.). De igual manera, se produce una potenciación de los efectos sobre el SNC de algunos antihistamínicos como la difenhidramina o la clorfenamina. [10]

Así, tomando como ejemplo las BZD, además de tener presente el citado efecto agonista del alcohol en el efecto terapéutico de estos fármacos, hay que recordar que también puede haber alteraciones en su farmacocinética, que se pueden esquematizar como sigue:

1. Aumento de la absorción por vía oral.

2. Ingesta aguda de alcohol: retraso en la metabolización del fármaco.

3. Ingesta crónica: metabolización más rápida del fármaco, especialmente si no hay una toma conjunta de alcohol y fármaco.

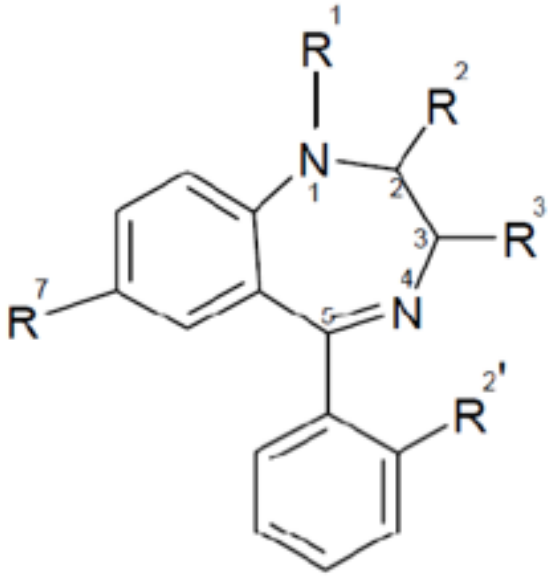
1.2- BENZODIAZEPINA

Las BZD constituyen una familia de fármacos caracterizados por ser depresores del sistema nervioso central, con propiedades miorrelajantes, anticonvulsivantes, ansiolíticas e hipnóticas. [11] Su aparición en la farmacopea por los años 60 revolucionó el tratamiento de los trastornos por ansiedad y del sueño, reemplazando a los barbitúricos como hipnóticos y ansiolíticos, pasando a ser medicamentos de elección en el tratamiento de estos trastornos debido a su efectividad en el corto plazo, a su alto margen de seguridad en sobredosis y a la baja frecuencia de reacciones adversas, convirtiéndose en uno de los psicofármacos más usados en medicina hoy en día. [12]

1.2.1 Estructura Química

La estructura química de las BZD está compuesta por tres anillos, un anillo bencénico (A), un anillo diazepínico (B) y un anillo 5- arilico (C). Según las distintas sustituciones en sus radicales, varían ciertas propiedades, tales como su biodisponibilidad, la presencia o ausencia de metabolitos, su grado de lipofilicidad. Si la sustitución en el carbono 7 corresponde a halógenos como cloro, bromo aumentan la actividad ansiolítica, mientras que la sustitución por un grupo nitro aumenta la acción hipnótica y anticonvulsivante. Así, por ejemplo, si una BZD se absorbe rápidamente, es liposoluble y no presenta metabolitos activos, predomina su efecto hipnótico. Por el contrario, si es de absorción más lenta, con metabolitos activos, y con baja liposolubilidad, podría ser más efectiva como ansiolítica, es así como variando la estructura las BZD tendrán mayor o menor predominio de sus propiedades terapéuticas. [13]

Figura N°2: Estructura general de benzodiazepinas (Tomado de: Sollhuber, 1996)



1.2.2 Mecanismo de acción

Las BZD actúan a nivel del sistema nervioso central, uniéndose a los receptores del ácido gamma-amino-butírico (GABA), neurotransmisor inhibitorio más importante del ser humano.

Han sido identificado dos tipos de receptores, el receptor $GABA_B$ y $GABA_A$, siendo este último el que posee un sitio aceptor para las BZD y el más importante en cantidad por su amplia distribución (es postsináptico y predomina a nivel cerebral supraespinal).

Las BZD son GABA agonista indirectas, facilitan la transmisión gabaérgica, favoreciendo el efecto inhibitorio del sistema GABAminérgico, inhibiendo neuronas excitatorias, es decir potencian los efectos inhibitorios del GABA. Las BZD al unirse a su sitio de unión, modulan alostéricamente al receptor GABA-A, aumentando la frecuencia de apertura del canal de cloruro, generando un influjo de Cl- extraneuronal que causa hiperpolarización y estabilización de la membrana. El receptor GABA-A, es modulado por una serie de compuestos, entre ellos, los barbitúricos, el etanol y más notablemente por las BZD, lo que resulta en una amplia gama de respuestas, como cambios en la actividad motora, acción anticonvulsivante, sedación, modulación del sistema cognitivo y el estado de ánimo sobre todo en estados de ansiedad.[14] El receptor GABA-A, está formado por uniones hetero-oligoméricas, de las cuales se han identificado 19 subunidades, divididas en 8 tipos, los cuales son α1−6, β1−3, γ1−3, ε , π y θ. Las BZD se unen a estos distintos subtipos de receptores, con diferencias en su afinidad y selectividad, siendo principalmente los subtipos α, β y γ a los que se les ha descrito su perfil farmacológico. Más del 90% de los receptores GABA-A presentes en el cerebro están formados por subunidades α, β y γ, por lo que se propone que la acción de las BZD está determinada por la presencia de estas subunidades, siendo los tipos α1, α2, α3 y α5 las que poseen un sitio de unión específico para las BZD. Estudios recientes han demostrado que los receptores GABA-A formados por el subtipo α1 tienen mayor relevancia con el efecto

sedante, amnésico y anticonvulsivante, mientras que las subunidades α2 y α3 tienen mayor implicancia con el efecto ansiolítico y el subtipo α5 se relaciona con la memoria. Las distintas propiedades farmacológicas que poseen las BZD, dependerán de la afinidad que tenga por alguno de los subtipos, es así que las BZD con mayor afinidad por el receptor de BZD α1, tendrán mayor efecto hipnótico y miorelajante, mientras que las BZD con mayor afinidad por el receptor α2 y α3, tendrán mayor efecto ansiolítico. [14]

1.2.3 Clasificación

La clasificación más característica de las BZD es según su vida media (larga, intermedia y corta) y es determinante para su tipo de indicación, es decir, si queremos obtener un efecto más ansiolítico se elegirán BZD de vida media prolongada o intermedia, para un efecto hipnótico, se usarán BZD de vida media corta. Las BZD de vida media larga como el diazepam, clordiazepóxido y ketazolam, entre otras, presentan una vida media mayor a 30 horas. Las BZD de vida media intermedia, como el alprazolam, bromazepam y lorazepam entre otras, presentan una duración de su vida media que fluctúa entre 10-30 horas y las BZD de vida media corta como el midazolam, triazolam entre otras, tienen una duración del efecto menor a 10 horas [15,16]

1.2.4 Característica Farmacocinéticas

Las características farmacocinéticas de las BZD van a depender en gran parte de los sustituyentes del anillo principal que determinarán en gran parte su liposolubilidad y metabolismo.

1.2.4.1 Absorción

Todas las BZD se absorben bien por vía oral, aunque unas lo hacen más rápidamente que otras dependiendo del grado de liposolubilidad. El equilibrio entre el plasma y el cerebro se alcanza rápidamente ya que todas son suficientemente liposolubles y atraviesan bien la barrera hematoencefálica, por

lo que, en dosis única, el comienzo del efecto y el $t_{máx}$ dependen fundamentalmente de la velocidad de absorción.

Por vía intramuscular la absorción es lenta e irregular. En situaciones de emergencia (convulsiones) puede utilizarse la vía intravenosa. [17]

1.2.4.2 Distribución

Se unen en elevada proporción (90%) al sitio II de la albúmina humana, pero su elevado volumen de distribución hace que su desplazamiento de las proteínas no tenga consecuencias prácticas salvo en ocasiones especiales como en la insuficiencia renal y quemados.

1.2.4.3 Metabolismo

Estos fármacos se metabolizan a nivel microsomal hepático por oxidación, desalquilación e hidroxilación. Después son conjugados con glucurónico o sulfato y posteriormente eliminados por el riñón. [17]

A veces los metabolitos hidroxilados y desalquilados son muy activos, algunos de ellos con vidas medias superiores a las del fármaco original.

1.2.4.4 Eliminación

Algunos autores dividen las BZD según su vida media en 3 grupos: de acción corta, intermedia y prolongada (tabla N°2). En principio, esta clasificación se ha establecido según el valor de la semivida de eliminación y la de los metabolitos activos. Sin embargo, no debe ser éste el único criterio que debe tenerse en cuenta, ya que la duración de un efecto determinado depende del tiempo durante el cual la concentración del fármaco está por encima de un valor umbral, y éste se halla fuertemente condicionado por el fenómeno de redistribución. [17]

Tabla N°2: Característica farmacocinéticas de las benzodiazepinas

	$t_{máx}$ (h)	$t_{1/2\beta}$ (h)	V_d (l/kg)	Unión a proteínas (%)	Liposolubilidad relativa
De acción corta					
Brotizolam	1	5			0,67
Midazolam	0,3	1,3-3,1	50,2	96	1,54
Triazolam	1,2	2,2		77	0,64
De acción intermedia					
Alprazolam		6-20		70	0,54
Bromazepam	1	10-20		70	0,24
Flunitrazepam	1	15-30		78	0,31
Ketazolam		6-25		96	—
Lorazepam	1-2	9-22	0,7-1	85	0,48
Lormetazepam	1-2	8-10			0,22
Nitrazepam	1	18-31	1,5-2,7	86	0,29
Oxazepam	2-4	4-13	0,6	90	0,45
Temazepam	0,8-2,5	8-12		97	0,54
De acción larga					
Clobazam	1-4	9-30		87-90	0,40
Clorazepato[a]	0,9	24-60		82	—
Clordiazepóxido	1-4	6-28	0,2-0,6	94-97	—
		14-95			
Diazepam		20-100[b]	0,9-2	96-98	1,00
Flurazepam	1		3-4		—
Medazepam	1-2	1-2[c]		98-99	—
Nordiazepam		40-100	0,9-1,2	97,6	0,79

[a] Como N-desmetildiazepam.
[b] Su metabolito N-desalquilflurazepam tiene $t_{1/2\beta}$ de 51-100 horas.
[c] Sus numerosos metabolitos activos tienen semivida larga.

1.2.5 Reacciones Adversas

El perfil toxicológico de las BZD ansiolíticas (o tranquilizantes) es muy parecido, aunque la frecuencia y gravedad de las reacciones puede variar de unas a otras. En la mayor parte de los casos, las reacciones adversas son una prolongación de la acción farmacológica y afecta al SNC; puede presentarse de mayor o menor grado de somnolencia durante los primeros días de tratamiento.

Frecuentemente aparece: sedación, somnolencia, ataxia. Ocasionalmente: mareos, sedación, cefalea, depresión, desorientación, disfasia o disartria (alteración del lenguaje), temblor, cambios en la libido, alteraciones urinarias, diarrea o estreñimiento. [18]

Pueden producir incoordinación motora con riesgo de caída, amnesia anterógrada (dificultad para recordar hechos recientes) y dificultad de concentración.

La intensidad de los efectos depende de las dosis utilizadas y son más importantes en personas con alteraciones hepáticas y en ancianos porque al disminuir su metabolismo aumenta mucho su semivida plasmática.

A veces producen conducta agresiva y hostil por desinhibición o un estado de hiperactividad, nerviosismo o locuacidad previo al efecto sedante. [18]

Todas las BZD pueden provocar dependencia psicológica y física, incluso a dosis bajas, con un síndrome de abstinencia de instauración lenta tras la supresión del fármaco, que es más intenso mientras mayores hayan sido las dosis utilizadas, y más prolongado el tiempo de tratamiento. El cuadro se asemeja a una recaída del estado ansioso original. [19] Producen tolerancia a los efectos sedantes y anticonvulsivantes apreciándose mejor cuando se dan dosis altas durante un tiempo prolongado. Las de eliminación rápida tienen mayor tendencia a producir dependencia o fenómenos de rebote (ansiedad, insomnio) al suspender el tratamiento; las de eliminación lenta producen más sedación

diurna; las de larga duración (nitrazepam), tienen efectos colaterales que pueden persistir durante todo el día y las de duración intermedia (temazepam), poseen menos efectos duraderos al día siguiente de su administración. [19]

1.2.6 Interacciones

Las BZD son metabolizadas en el hígado y pueden interaccionar con cualquier fármaco que utilice el sistema enzimático del hígado. Inhiben su metabolismo hepático con el aumento de los niveles de este grupo de fármacos (excepto Lorazepam, Lormetazepam y Oxazepam).

Los depresores del SNC (alcohol, analgésicos opioides, anestésicos, anticonvulsivantes, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos sedantes, neurolépticos y otros tranquilizantes) aumentan el efecto de las BZD.

Los Antiácidos, barbitúricos, cafeína, carbamazepina, teofilina y tabaco disminuyen los niveles plasmáticos de las BZD, y su efecto se ve disminuido. [20]

1.2.7 Toxicología de Benzodiazepinas.

El mecanismo de toxicidad de la BZD, consiste en potencializar la acción inhibitoria del neurotransmisor GABA, y favorece el ingreso de iones de cloro a la célula, generando hiperpolarización celular y disminuye la excitabilidad neuronal. [18]

En general, el nivel de toxicidad para BZD es muy alto. Se han descrito ingestiones de Diazepam de 15–20 veces la dosis terapéutica sin presentarse deterioro importante de la conciencia; sin embargo, la administración intravenosa es rápida, aun en dosis terapéuticas, induciendo un paro respiratorio, posiblemente debido al vehículo de la ampolleta (propilenglicol).

Cuando se asocia la coingestión con otras substancias, (sedantes, hipnóticos, etanol o anti-psicóticos) sus efectos se potencializan, y las consecuencias pueden ser graves, observándose efectos paradójicos como agresión,

excitación, psicosis o deterioro neurológico es importante en ancianos y niños que son más susceptibles e inmovilidad prolongada por inconsciencia: la mortalidad es muy rara, son fármacos con un índice terapéutico elevado. Los fármacos de acción corta, como Temazepam, Alprazolam y Triazolam producen cuadros tóxicos más graves. [20]

1.2.8 Sobredosis.

Son de los medicamentos más habituales de encontrar en las casas de Chile. Su toxicidad es de mediana magnitud, produce somnolencia hasta sueño profundo cuya duración depende de la benzodiazepina ingerida en particular y raramente deprime la respiración, sin embargo, una alta dosis puede producir apneas y paro respiratorio.[21]

En caso de dosis excesiva causan fundamentalmente ataxia, letargo y habla farfullante. Otras manifestaciones clínicas de sobredosis incluyen hipotermia, hipotensión y bradicardia. [20]

Las BZD se ven frecuentemente involucradas en intentos de suicidio por sobre ingesta medicamentosa debido a su uso masivo. Sin embargo, al poseer alto índice de seguridad no son letales, a menos que se combinen con otros depresores del SNC (alcohol, barbitúricos, etc.).

Este tipo de fármaco tienen un antídoto específico, el Flumazenil: Se trata de un antagonista específico que actúa en el receptor, impidiendo que actúen las BZD. Su vida media es corta, de modo que la reversión de los efectos dura 45-60 minutos, pasado el tiempo pueden volver a los efectos de la sedación. [18]

Las BZD son los psicofármacos más prescritos en todo el mundo dada su indudable utilidad y, en el conjunto de los agentes tóxicos, sólo son superados en uso por el alcohol etílico.

Se ha visto un aumento significativo de estos medicamentos en el último tiempo, siendo la población joven un nuevo comprando frecuente de estos; además de ser administrado con otras sustancias como es el alcohol debido a sus efectos euforia.

Es muy difícil que una intoxicación únicamente con BZD ponga al paciente en una situación grave. Si se da esta situación habrá que sospechar la ingesta de alcohol u otros fármacos.

A pesar de tratarse de fármacos muy seguros y con un amplio margen terapéutico, la toma en dosis muy elevadas y, sobre todo la combinación con otros depresores del SNC, condiciona grave riesgo de sobredosis y muerte.

Debido a la poca información sobre la concentración de ambas sustancias que puede cursar este tipo de desenlace, es que con frecuencia se detectan en sujetos fallecidos, siendo necesario informar a la población sobre las consecuencias de su mal uso.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo general

Conocer y evaluar el grado de conocimiento por parte de los pacientes atendidos en Farmacia Cruz Verde local 363, Talcahuano, sobre la interacción del alcohol con benzodiazepinas.

2.2 Objetivos específicos

1.- Analizar mediante una encuesta, el conocimiento que presentan los pacientes de Farmacia Cruz Verde, sobre las consecuencias que produce el alcohol en combinación con benzodiazepinas.

2.- Confeccionar un tríptico informativo con el fin de orientar a los pacientes sobre el riesgo del uso de medicamentos controlados en combinación con el alcohol.

3.- Capacitar al personal de venta sobre el tema en estudio.

3. METODOLOGÍA

3.1 Diseño de Estudio

Se realizará un estudio observacional de tipo prospectivo, en el cual se analizará en conocimiento que tiene los pacientes que son atendidos en farmacia Cruz Verde, sobre la interacción farmacológica de BZD con alcohol, durante el periodo comprendido entre los meses de noviembre hasta enero del 2018.

3.2 Descripción

Durante un periodo de 10 semanas, se realizaron encuestas a pacientes que fueran clientes en farmacia Cruz Verde, Local 363 y que realizaran alguna compra de BZD.

3.3. Selección de pacientes

De la totalidad de pacientes que compran en farmacia Cruz Verde, se estableció como grupo de estudio a clientes que adquieran algún fármaco de la familia BZD, que contaran con su receta vigente para realizar la adquisición de alguno de estos medicamentos.

3.3.1. Criterios de Inclusión

- Pacientes que adquieran alguna BZD, a través de receta médica retenida, legible y vigente en farmacia cruz verde, local 363.
- Pacientes que acepten participar de la encuesta.

3.3.2 Criterios de Exclusión

- Paciente que no adquiera algún fármaco del grupo de BZD.
- Pacientes con recetas mal prescrita o falsificada.
- Paciente que no acepten participar en la investigación.
- Paciente que ya fuese encuestado anteriormente.

3.4. Toma de datos

La recolección de datos se realizó de lunes a viernes, en un horario de 11:00 a 17:00 horas, en un periodo de 2 meses y medio. En este periodo de tiempo, a cada paciente que solicitó mediante receta médica retenida alguna BZD, se le aplicó una encuesta de forma anónima y voluntaria, al momento de la compra.

3.5. Elaboración del instrumento

Se aplicó una encuesta dirigida a los pacientes que consumen alguna BZD, en donde se les realizaron preguntas en un lenguaje sencillo para la toma de datos, y así evaluar el conocimiento que presentan sobre la interacción de este tipo de fármaco con el alcohol.

3.6. Proceso de validación

Se diseñó una encuesta en formato de borrador, donde se definieron una serie de preguntas que se consideraron necesarias para el tema en estudio.

Una vez diseñado el borrador, se consideró un periodo de tiempo para ejecutar una prueba piloto, la cual se realizó en el plazo de miércoles 18 a jueves 29 de octubre en el horario acordado en la toma de muestra.

Durante este periodo de prueba, se fue observando la aceptación o rechazo hacia algunas de las preguntas por parte de los pacientes, además de ver el lenguaje correcto para su compresión.

La encuesta corregida (Anexo N°1) fue aplicada el miércoles 01 de noviembre hasta el 19 de enero 2018.

3.7. Diseño de tríptico

Se confeccionó un tríptico con información sobre el uso de las BZD y las consecuencias del uso concomitante con el alcohol.

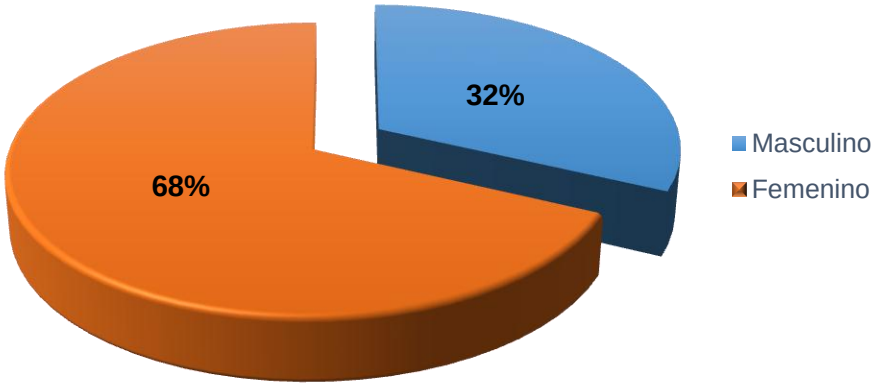
Estos folletos serán entregados a cada paciente entrevistado, para educar sobre la gravedad de este acto a su salud.

4. RESULTADOS

Tabla N°3: Sexo de los pacientes según encuesta aplicada.

Genero	Cantidad de pacientes	Porcentaje (%)
Femenino	32	68
Masculino	15	32
Total	47	100

Grafico N°1: Distribución de género según encuesta realizada.

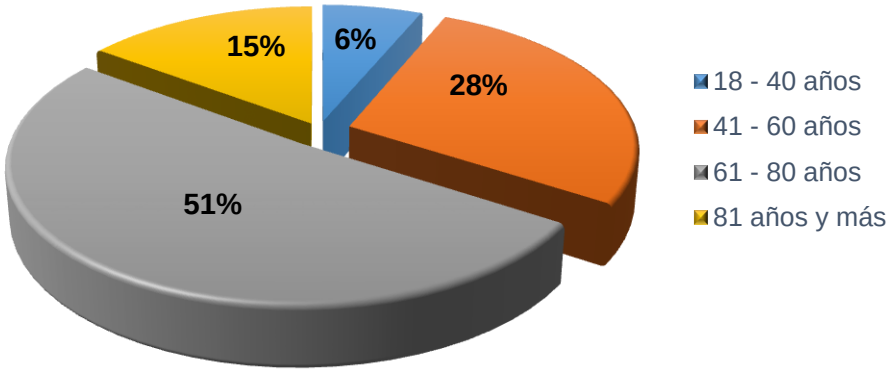


Analizando los datos obtenidos, podemos observar del total de pacientes encuestados, un claro predominio del consumo de benzodiazepinas por la población femenina con un equivalente del 68%, en relación con el género masculino que corresponde al 32%.

Tabla N°4: Rango etario de los pacientes según encuesta aplicada.

Edad (años)	Cantidad de pacientes	Porcentaje (%)
18 – 40	3	6
41 – 60	13	28
61 – 80	24	51
81 y más	7	15
Total	47	100

Grafico N°2: Distribución de rango etario según encuesta realizada.

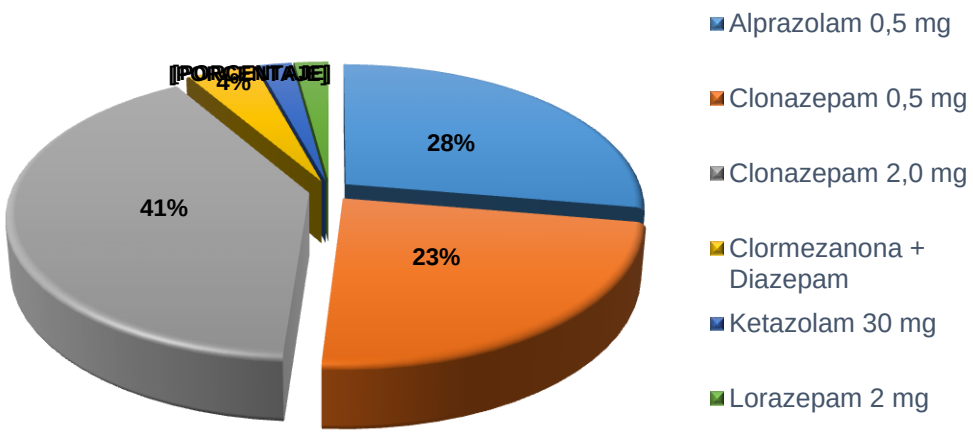


El rango etario que predominó en este estudio, fue entre los 61 y 80 años, representando el 51% del total de las encuestas; el 49 % restante observamos que lo secunda personas entre 41 a 60 años con un 28 %, siguiendo un 15 % que corresponde a personas mayores de 81 años, para finalizar con una menor tendencia del 6 % en paciente entre los 18 y 40 años.

Tabla N°5: Venta de benzodiazepina durante el período de encuesta aplicada.

Benzodiazepina Genérica	Cantidad de Pacientes	Porcentaje (%)
Alprazolam 0,5 mg	13	28
Clonazepam 0,5 mg	11	23
Clonazepam 2,0 mg	19	41
Clormezanona 100 mg + Diazepam 2,5 mg	2	4
Ketazolam 30 mg	1	2
Lorazepam 2 mg	1	2
Total	47	100

Grafico N°3: Distribución de benzodiazepinas, por su designación genérica según encuesta realizada.



Del universo total de 15 BZD disponibles en el arsenal de Farmacia Cruz Verde local 363, según por su designación genérica; solo 6 de estas fueron registradas en las encuestas.

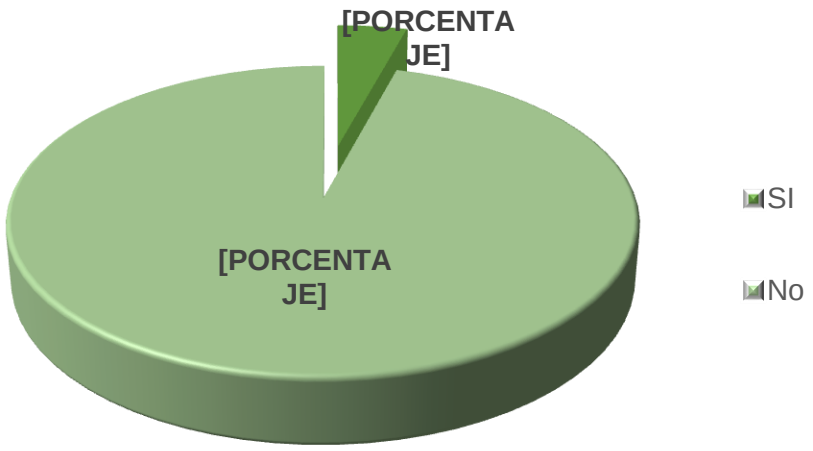
La BZD de mayor venta, en el periodo de la encuesta, fue Clonazepam de 2 mg con un 41%, seguida por el despacho de Alprazolam de 0,5 mg con un 28%, en el extremo inferior, con un 23% lo secunda el Clonazepam de 0,5 mg.

Entre las BZD menos consumidas, encontramos Clormezanona 100 mg + Diazepam 2,5 mg con un 4%, además del Ketazolam de 30 mg y Lorazepam de 2 mg con un total del 2%.

Tabla N°6: Tiempo de consumo de benzodiazepina prescrita según encuesta aplicada.

¿Primera vez que consume este fármaco?	Cantidad de pacientes	Porcentaje (%)
Si	2	4
No	45	96
Total	47	100

Grafico N°4: Distribución de periodo de administración de benzodiazepina prescrita según encuesta realizada.

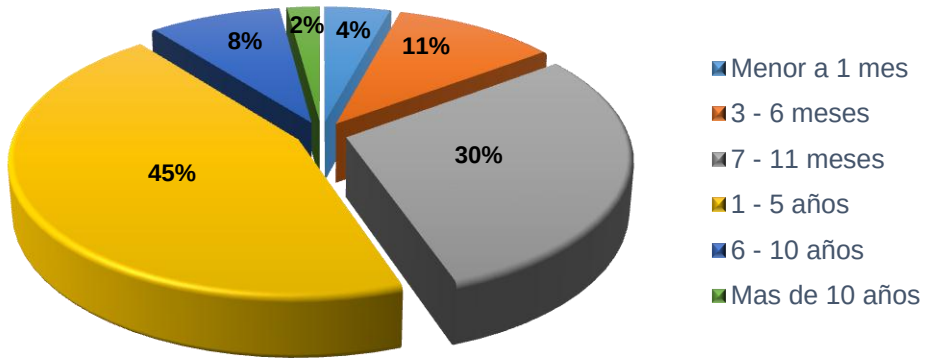


En el Grafico N°4 se logra apreciar con gran margen de diferencia que la mayoría de los pacientes encuestados no habían consumido por primera vez la BZD despacha con un 96%, contra un 4% que contestó ser la primera vez que adquiría un fármaco de esta familia.

Tabla N°7: Tiempo de tratamiento según encuesta aplicada.

Tiempo de tratamiento	Cantidad de pacientes	Porcentaje (%)
Menor a 1 mes	2	4
3 – 6 meses	5	11
7 – 11 meses	14	30
1 – 5 años	21	45
6 – 10 años	4	8
Más de 10 años	1	2
Total	47	100

Grafico N°5: Distribución de periodo de tratamiento según encuesta realizada.

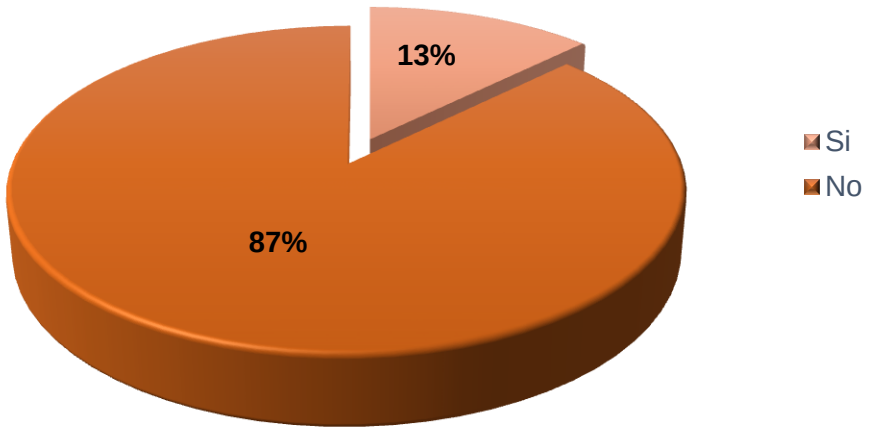


Los pacientes encuestados, en su mayoría, comentaron estar bajo tratamiento con BZD por más de 1 año, esto se ve reflejado en el grafico expuesto con un 45%, siendo secundado con un 30 % de pacientes que llevan consumiendo por más de 7 meses fármacos de esta familia.

Tabla N°8: Conocimiento de interacción entre ambas drogas según encuesta aplicada.

¿Le han informado si este fármaco se puede consumir con alcohol?	Cantidad de pacientes	Porcentaje (%)
Si	6	13
No	41	87
Total	47	100

Grafico N°6: Distribución de conocimiento según encuesta realizada.

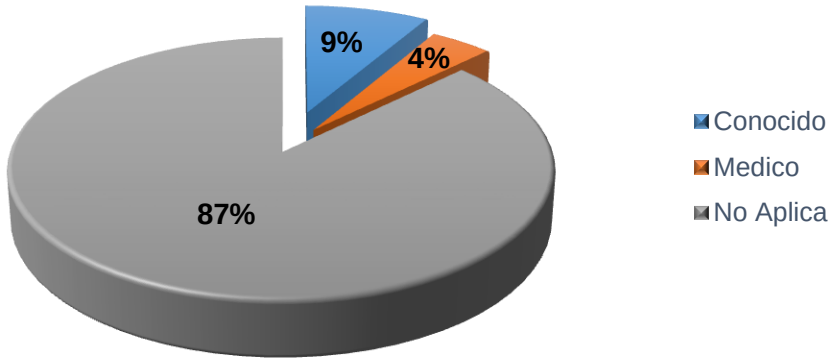


Del total de pacientes encuestados, solo un 23% de ellos comenta haber sido informado alguna vez sobre la interacción entre alcohol y BZD, y un 77% explica no tener ningún tipo de información al respecto.

Tabla N°9: Fuente de información según encuesta aplicada.

¿Cómo obtuvo esta información?	Cantidad de pacientes	Porcentaje (%)
Medico	2	4
Conocido	4	9
No Aplica	41	87
Total	47	100

Grafico N°7: Distribución de origen de información según encuesta realizada.

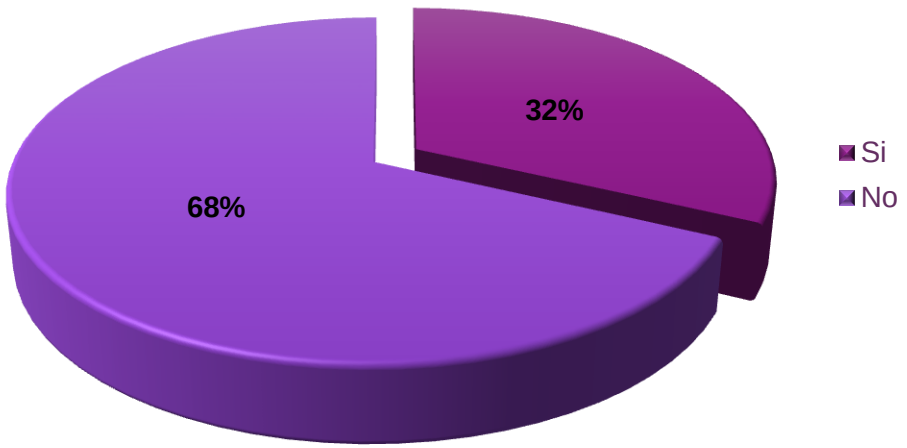


De los 6 pacientes que confirmaron tener algún grado de conocimiento sobre el tema (Grafico N°6), solo 2 de ellos comunicaron haberlo obtenido la información por parte de un profesional de salud, alcanzando un 4%.

Tabla N°10: Resultado del uso simultáneo entre alcohol y benzodiazepina según encuesta aplicada.

¿Ha tomado alguna vez este fármaco junto con alcohol?	Cantidad de pacientes	Porcentaje (%)
Si	15	32
No	32	68
Total	47	100

Grafico N°8: Distribución de uso concomitante de ambas drogas según encuesta realizada.

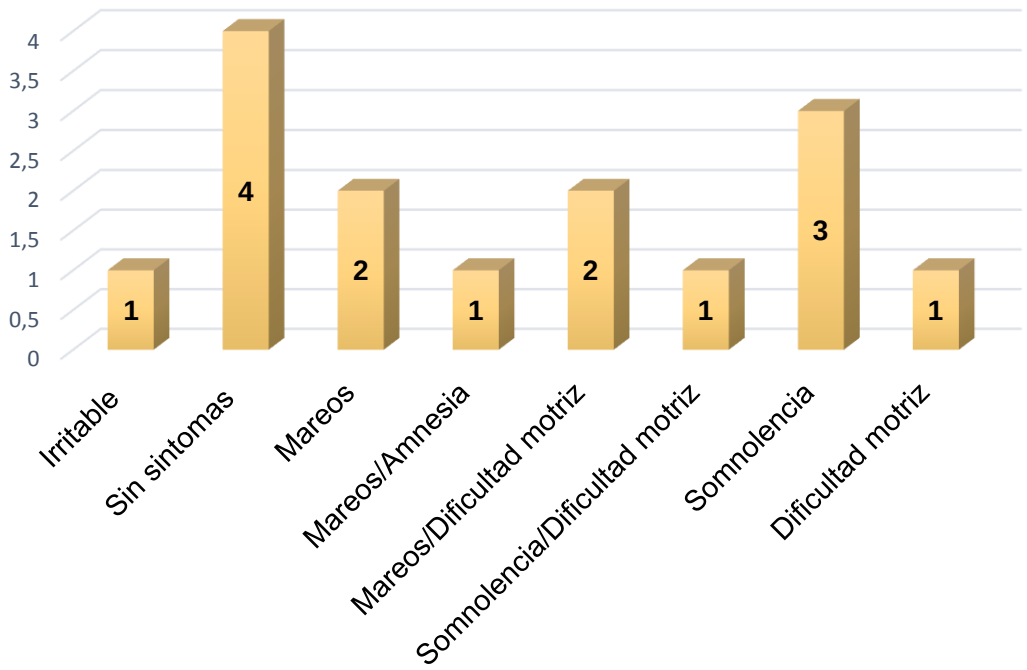


En el grafico N°8 se puede apreciar que el 68% de los pacientes encuestados afirman no haber consumido la benzodiazepina prescrita en conjunto con alcohol, mientras que un 32% confirma haber absorbido ambas sustancias de forma simultánea alguna vez.

Tabla N°11: Síntomas presentados según encuesta aplicada.

¿Sintió algún efecto al mezclar ambas sustancias?	Cantidad de Pacientes	Porcentaje (%)
Dificultad motriz	1	6
Irritable	1	7
Mareos	2	13
Sin síntomas	4	27
Somnolencia	3	20
Mareos – Amnesia	1	7
Mareos – Dificultad motriz	2	13
Somnolencia – Dificultad motriz	1	7
Total	15	100

Grafico N°9: Distribución de síntomas según encuesta realizada.

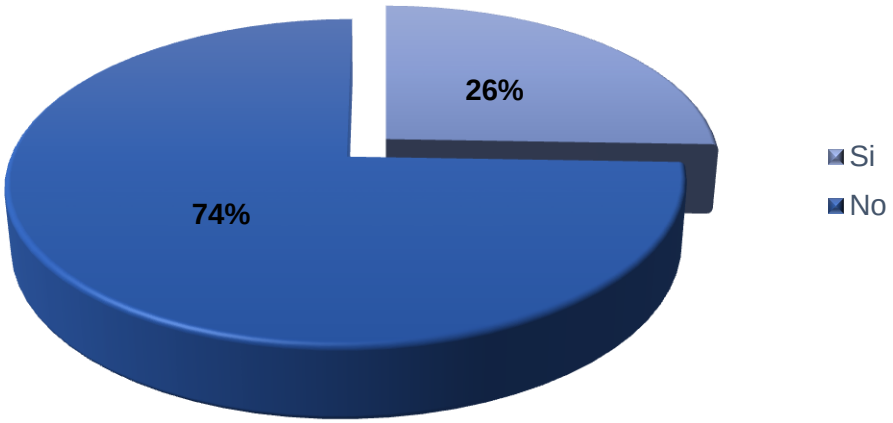


Del total de pacientes encuestados, solo el 32% (Grafico N°8) de ellos afirmaron haber consumido ambas drogas de forma simultánea, en donde el 27% comenta no haber presentado ningún síntoma, mientras que el porcentaje restante comento síntomas como mareos, somnolencia, irritabilidad, amnesia y dificultad motriz.

Tabla N°12: Conocimiento sobre consecuencias entre la combinación de benzodiazepinas y alcohol según encuesta aplicada.

¿Sabe las consecuencias de esta mezcla?	Cantidad de pacientes	Porcentaje (%)
Si	12	25
No	35	74
Total	47	100

Grafico N°10: Distribución de conocimiento según encuesta realizada.

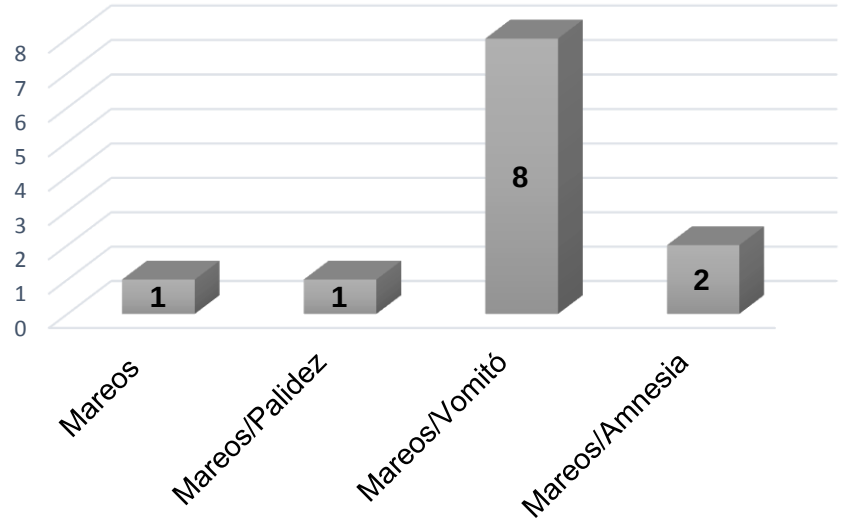


El 74% de los pacientes encuestados responde no saber alguna consecuencia entre la mezcla de BZD con alcohol, mientras que el 26% restante de ellos informan tener alguna noción del tema en estudio.

Tabla N°13: Consecuencias conocidas por los pacientes según encuesta aplicada.

¿Qué consecuencias conoce?	Cantidad de pacientes	Porcentaje (%)
Mareos	1	8
Mareos - Palidez	1	8
Mareos - Vomitó	8	67
Mareos - Amnesia	2	17
Total	12	100

Grafico N°11: Distribución de consecuencias según encuesta realizada.

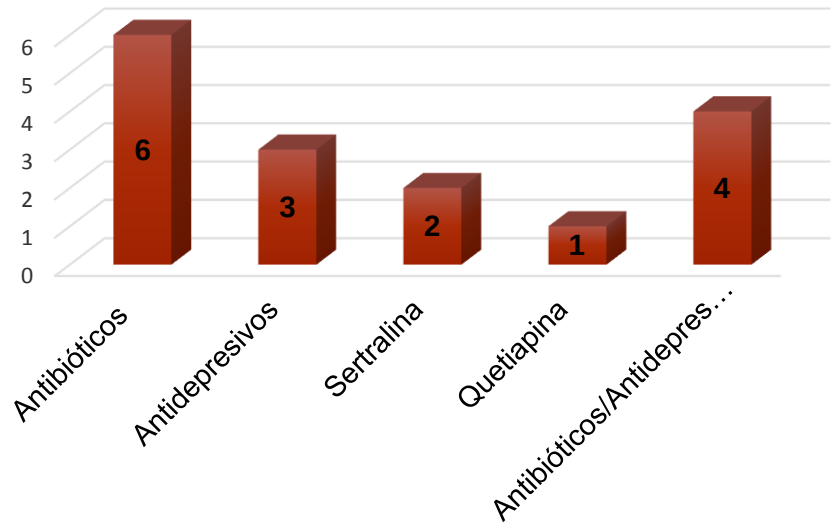


Entre los pacientes que comunicaron conocer algún síntoma (Grafico N°10), se observa que el mareo esta como síntoma principal, siendo este síntoma en conjunto con el vómito, la respuesta más frecuente entre los encuestados con un 66%.

Tabla N°14: Conocimiento de Interacción entre fármacos y alcohol según encuesta aplicada.

¿Conoce algún otro medicamento que no se pueda consumir con alcohol?	Cantidad de pacientes	Porcentaje (%)
Antibióticos	6	37
Antidepresivos	3	19
Sertralina	2	13
Quetiapina	1	6
Antibióticos – Antidepresivos	4	25
Total	16	100

Grafico N°12: Distribución de conocimiento sobre interacción según encuesta realizada.



En el Grafico N°12 se observa que el uso de antibióticos es el grupo farmacológico más conocido entre los encuestados con un 37%, siguiéndole por medicamentos que actúan a nivel SNC.

5. DISCUSÍÓN

De los pacientes incluidos en este estudio, existe un patrón diferenciado de consumo de benzodiazepinas entre géneros, siendo liderado por la población femenina con 32 usuarias mujeres lo que corresponde al 68% de la población.

Los resultados obtenidos en este estudio son similares, en proporción, a otros estudios realizados sobre el uso de BZD a nivel nacional, en donde la distribución por sexo se ve marcada por el género femenino.

En un estudio a la población general de Chile el año 2002, el porcentaje de mujeres que recibió medicación crónica de BZD fue un 65,6%. [19] En otro estudio similar realizado en la provincia de Santiago, el género femenino que utilizaba BZD correspondió a un 53,5%. [22]

Sobre la tendencia al uso de BZD en farmacias privadas, realizado en la ciudad de Concepción, Chile durante el año 2003 y el año 2007, se comparó la distribución por género, según el año del estudio, ambos años marcaron una diferencia significativa entre ambos sexos, registrando una distribución de 73% y un 71% en los años respectivos para usuarias mujeres, contra un 27% y 29% en hombres. [13] Así mismo, un estudio realizado en la población general de Santiago de Chile mostró una mayor prevalencia de consumo de BZD en el sexo femenino. [23]

La distribución por género a nivel mundial también muestra una tendencia marcada por parte de las mujeres, estudios indican que el perfil del paciente usuario de ansiolíticos, son mayoritariamente este grupo y que el uso de BZD es dos veces más alto en mujeres que hombres. [16,20]

Esta gran proporción de usuarias femeninas de BZD se puede deber a que la mayor prevalencia de pacientes que padecen de cuadros de ansiedad, depresión e insomnio es el género femenino, ya que las mujeres tienen mayor probabilidad de desarrollar estas enfermedades, siendo la ansiedad generalizada dos veces más común en mujeres que en hombres. Los motivos que pueden explicar el predomino del sexo femenino en el uso de BZD, pueden ser varios, por ejemplo, en la población adulta femenina, en edad menopáusica, se presentan alteraciones hormonales, que afectan los estados de ánimo, por tanto, más susceptibles a padecer de trastornos emocionales, también el rol que cumplen a nivel social-familiar, dejándolas más susceptibles a desarrollar trastornos a nivel del sistema nervioso. [24]

Aunque en mayor o menor proporción, existen diferencias significativas en función del género, con un porcentaje superior de uso entre las mujeres. Como se puede apreciar, este resultado es consistente en la mayoría de los estudios.

Todos los estudios sobre el uso de benzodiazepinas han mostrado que, independientemente del país o estrato social, las personas de más edad usan una mayor proporción de estos medicamentos que las personas más jóvenes.

Esto se atribuye a la alta prevalencia del insomnio en personas de edad madura. Esto también se ve reflejado en este estudio, siendo los de entre 61 y 80 años, los que presentaron un mayor porcentaje con un 51%, si a esto le sumamos los pacientes mayores de 81 años, tenemos un total del 66%, el cual, a pesar de ser el dos tercio del total de encuestados, nos indica que el 34% restante son personas adultas y jóvenes, considerando a este último, un grupo etario en crecimiento en respecto a estudios de años anteriores.

El estudio sobre “la tendencia del uso de BZD en una muestra de consultantes de atención primaria”, muestra que el promedio de edad de los pacientes consultados corresponde a 48 años, en donde el rango con mayor frecuencia se encontraba entre 46-60 años, correspondiente a un 29%, [19]. Otro estudio

realizado en farmacias privadas de la ciudad de Concepción, Chile durante los años 2003 y 2007, observó que los pacientes que más usan BZD, según distribución por rango de edad es entre los 40 a 60 años, equivalente a un 29% y 39%, respectivamente [13].

En Brasil, la prevalencia del consumo de BZD corresponde al 8%, en la población adulta, mayor de 15 años, donde el grupo etario mayor de 65 años representa el más alto nivel de consumo [23]. Así mismo, en un estudio realizado, en Europa el 42% de todos los usuarios de BZD mayores de 65 años, consume 2,9 veces más BZD que la población joven [25].

Por lo tanto, la distribución por rango etario de pacientes usuarios de ansiolíticos en diversos estudios realizados en Chile coincide con la distribución a nivel mundial, tanto en países de Latinoamérica y Europeos, en donde el uso de BZD tiene una alta tasa de prescripción, principalmente en usuarios que forman parte de la población adulta, adulta mayor o ancianos, los pacientes usuarios de ansiolíticos, mayores de 60 años es dos veces más alto que en jóvenes [20].

A pesar del claro predominio por el adulto mayor, el consumo de benzodiazepina parece haberse incrementado en el mundo durante la última década, especialmente entre los jóvenes y adolescentes, según lo informado en diversos estudios. Esta tendencia ha sido explicada por diversos factores, como los avances en el diagnóstico y tratamiento de los trastornos psiquiátricos [26]

Del total de benzodiazepinas que se encontraban disponible en la farmacia, solo se logró encuestar el consumo de 6 tipos de este grupo farmacológico, esto es debido a su mayor despacho entre los clientes.

La prevalencia de este grupo de farmaco, pone en primer lugar al Clonazepam 2 mg, resultando ser la benzodiazepina más consumida con un 41%, el segundo grupo de mayor consumo fue el Alprazolam de 0,5 mg con 28% y el Clonazepam de 0,5 mg con 23%, estos farmaco están catalogados por una mayor actividad farmacológica ansiolítica que hipnótica, mientras que el farmaco que los secunda con un 4% es la mezcla de una benzodiazepina y un relajante muscular, este farmaco está presente en la farmacia por el nombre registrado de Calmosedan.

Solo el 4% de los pacientes afirmaron consumir alguna benzodiazepina por primera vez, en cambio el 96% restante refirió utilizar algún tipo de estos fármacos en el momento del estudio.

En referencia al protocolo de uso racional de benzodiazepinas (MINSAL), informa que la prescripción de BZD será por un periodo máximo de seis meses, para luego tener un plazo de suspensión gradual de tres meses. Al considera esta información se observa una excesiva medicación en la población con un mayor tiempo de uso en el 55% de los pacientes encuestados, arrojando datos importantes acerca de la prevalencia del uso crónico de benzodiazepinas en la población mayor.

Si analizamos el Grafico N°6, observamos que el 87% de los encuestados confirmaron no tener algún conocimiento de la interacción que pueden llegar a tener el farmaco que están absorbiendo al mezclarlo con alcohol, el 13% de ellos afirmaron conocer algo del tema, pero si observamos los resultados del Grafico N°7 vemos que solo el 4% comunica haber obtenido este tipo de información por un profesional médico, esto deja en evidencia la poca disponibilidad tanto del médico como la del paciente, en tener un intercambio óptimo de comunicación. EL 9% restante explica tener algún grado de conocimiento debido a conocidos que les notificaron de pacientes, familiares o ellos mismo haber sentido algún síntoma de esta interacción anteriormente.

Este tipo de estudio realizado no permitió establecer relaciones causales, entre la cantidad, tipo y concentración de alcohol ingerida por parte de los pacientes, uno de los motivos fue el rechazo de contestar este tipo de pregunta por parte de los usuarios, pero, principalmente fue por su falta de memoria a la hora de recordar este hecho, es por esto que se prefirió preguntar de forma más sencilla y directa a los encuestado, donde el 32% de ellos afirmaron haber mezclado ambas sustancias alguna vez durante su tratamiento.

En el Grafico N°9 se ve la distribución de síntomas comentados por partes de los pacientes que afirmaron haber consumo ambas sustancias.

Se utilizo un lenguaje más técnico a la hora de realizar la presentación de síntomas, ya que algunas de las contestaciones fueron: caídas, mayor torpeza y sueño profundo; estos síntomas fueron expresados con el tecnicismo que se presenta en la tabla N°11.

Si analizamos los porcentajes de sus respuestas, vemos que el 27% contesto no haber recordado o manifestado algún síntoma, esto puedo ser debido a variables como la cantidad de alcohol ingerida y el tiempo entre la toma de ambas sustancias, pero debido a la falta de memoria al recordar dichos momentos, es que no se tiene claro el real motivo de la ausencia de síntomas.

La mayoría de los pacientes no mencionaron más de un síntoma, esto puede ser debido por distintas variables, pero además se puede atribuirle a la prisa de muchos de ellos a la hora de comprar en el establecimiento.

En la encuesta realizada, se les pregunto a los pacientes si alguien les había informado sobre esta posible interacción (Grafico N°6), pero además se pretendió preguntar de una forma distinta si intuían algún tipo de información del tema. Si bien los resultaros arrojaron que solo 13% de los encuestados

afirmaron tener algún conocimiento del tema, en el Grafico N°10 se observa que este número aumenta al 26%.

Las preguntas 8 y 9 de la encuestas (Anexo N°1), estaban relacionadas entre sí, esto fue elaborado de tal forma para observar que idea tenían los pacientes sobre el tema en estudio; a la hora de preguntar si conocían alguna consecuencia, un numero considerables de los pacientes respondieron sí, pero, al momento de preguntar qué consecuencias conocían, algunos de ellos cambiaron su respuesta, es por esto que solo se consideró dentro del 26%, a los pacientes que fueron capaces de responder ambas preguntas.

En cuanto a los usuarios que afirman tener conocimiento sobre la interacción, al ser consultados sobre qué sabían sobre esta, la mayoría lo asociaba a cuadros de borrachera, vemos que los síntomas mencionados por parte de los pacientes tienen una similitud a los de un estado de embriaguez, donde el 67% respondió como consecuencia principal mareos y vomito, siendo este último no considerado en la literatura como un efecto de esta interacción por parte de la población adulta, por lo cual podemos suponer que a pesar de no tener un conocimiento real del tema, los pacientes tienen una noción de este, atribuyéndolo a un estado de ebriedad como consecuencia principal.

Se realizó una pregunta más extensa en relación con los fármacos en general en uso concomitante con alcohol. Con un 37% encontramos los antibióticos como primera opción, seguido por este mismo grupo y antidepresivos. Si calculamos el total de los pacientes que no respondieron esta pregunta, optemos un 66%, con este dato se puede considerar que los pacientes no solo carecen de alguna idea del tema en estudio, sino que, no presentan una información en general del alcohol en uso simultaneo con medicamentos.

La reacción por parte de los paciente al estudio fue bastante variada, se vio personas con una gran disposición a la hora de contestar, asombro por el tipo de preguntas y a su vez algunos pacientes a la defensiva a la hora de responder si habían consumido ambas drogas simultáneamente, pero en el momento de ser informados de las consecuencia de este acto, manifestaron agradecimiento por la información entregada, dando a conocer que en ningún momento es sus meses o años ingiriendo este tipo de fármacos, alguien dedico parte de su tiempo en explicarle la gravedad de esta interacción.

Gran parte de los usuarios manifestó su descontento con el profesional médico, refiriendo su poca disponibilidad a la hora de abordar temas importantes que sean asociados de los fármacos que consumen.

6. CONCLUSIÓN

El presente trabajo permitió conocer y evaluar el conocimiento por parte de los pacientes respecto la interacción de benzodiazepinas con alcohol. Se observó que existía poco conocimiento sobre el tema, alcanzando solo un 13% de pacientes que hayan sido informado sobre esta posible interacción.

Una consideración importante de realizar en este punto tiene relación con un probable sesgo de información en relación con el consumo de alcohol con benzodiazepinas, debido a que los individuos podrían haber ocultado información al ser consultados respecto de la ingesta de este tipo de medicamentos ya que, se contradecían en algunas respuesta y un pequeño grupo se mostraba a la defensiva a la hora de responder, esto podría presentarse, debido a que existe en general una valoración social negativa de la conducta de consumo inapropiados de estas drogas.

Por otro lado, algunos individuos tuvieron problemas al momento de recordar si en algún momento se su tratamiento consumió amabas drogas y si presento algún síntoma al ejercer este acto.

Se logro orientar al paciente, a través de un tríptico informativo, el cual abarcaba de formal general y con un lenguaje sencillo, las posibles consecuencias de esta interacción. Se obtuvo una buena aceptación por parte de los pacientes a la hora de la entrega del material y a su vez se abrió una ventana de conversación para posibles dudas sobre el tema.

Antes de la elaboración de tríptico, se le pregunto a cada auxiliar de farmacia sobre el tema en estudio, comprobando el nivel de conocimiento por parte del personal de trabajo. Una vez diseñado el tríptico se les entrego este folleto tanto auxiliares como al resto del personal del local (Bodegueros, Consultora No

Farma y Guardias) para ver si estaba de forma clara la información y a su vez ir educándolo personalmente a cada uno de ellos.

No se logró analizar el grado de conocimiento por parte de los auxiliares de farmacia con una pauta de evaluación, ya que se optó por una capacitación grupal. Se divido al personal en dos grupos para la capacitación, donde se obtuvo una mayor compresión y colaboración, asimismo de responder diversas dudas se forma sencilla, para un mayor entendimiento.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Espriella Guerrero R, de la Hoz Bradford A, Gómez-Restrepo C, et al. Guía de práctica clínica para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la fase aguda de intoxicación de pacientes con abuso o dependencia del alcohol. Revista Colombiana De Psiquiatria. December 2012.

2. Organización Mundial de la Salud – OMS (2014). Informe Mundial de Situación sobre Alcohol y Salud. WHO, Library Cataloguing in Publication Data.

3. Organización Panamericana de la Salud - OPS (2015). Situación regional del consumo de alcohol y la salud en las Américas.

4. Ministerio de Salud (2010). Encuesta Nacional de Salud ENS Chile 2009–2010. Ministerio de Salud, Chile.

5. F Leyton & P Arancibia. (2016). El consumo de alcohol en chile: Situación Epidemiológica. Documento trabado por SENDA-MINSAL, 10.

6. Téllez, J., & Cote, M. (2006). Alcohol Etílico: Un tóxico de alto riesgo para la salud humana socialmente aceptado. Rev Fac Med Univ Nac Colomb, 54(1), 32-47.

7. Yip, L. (2007). Ethanol. En R. Hoffma, Goldfrank's. Manual of Toxicologic Emergencies (págs. 641-6). New York: McGraw-Hill.

8. Schuckit, M. (2005). Alcohol and alcoholism. En Principles of Internal Medicine (16 ed., págs. 2562-7). McGraw-Hill Corp.

9. Williams, S. (2004). Ethanol. En K. Olson, Poisoning and Drugs Overdose (págs. 190-3). McGraw-Hill.

10. Latorre Mª & Vidal Mª. (2009). Interacciones entre alcohol y fármacos. En Otros escenarios para las interacciones entre alimentación y medicamentos (6 - 24). Barcelona: Les Heures

11. Ministerio de Salud (1994) “Normas Técnicas: Prescripción racional de Benzodiazepinas”. Ed. Dr. D. Seijas. Publicación de Salud Mental Nº 6 Ministerio de Salud. Chile.

12. García, G., Vignolo, J. (2002) Consumo de psicofármacos en el centro de salud Sayago. Montevideo 1998. Rev. Méd. Uruguay, 18:154-160.

13. Yates, T., Catril, P. (2009). Tendencias en la utilización de benzodiazepinas en la farmacia privada. Rev Chil Neuro-Psiquiat. 47 (1): 9-15.

14. Licata, S., Rowlett, J. (2008). Abuse and dependence liability of benzodiazepine-type drugs: GABAA receptor modulation and beyond. Pharmacology, Biochemistry and Behavior 90: 74–89.

15. Díaz, S., Pareja, J. (2008). Tratamiento del insomnio. Inf Ter Sist Nac Salud. 32(4): 116-122.

16. Duch, F., Ruiz De Porras, L., Gimeno, D. (1998). Manejo clínico de los Ansiolíticos. Semergen. 24 (10): 826-836.

17. J. Flórez, J.A. Armijo, A. Mediavilla. (1997). Fármacos ansiolíticos y sedantes. En farmacología humana. (460-463). Masson- Salvat: 3ª edición.

18. Anthony JT, Walter LW. Sedantes hipnóticos. En: Bertram GK. Farmacología básica y clínica El Manual Moderno 10ª Edición. México: Editorial Interamericana Mc Graw-Hill. 2007: 357-371.

19. Galleguillos T, Risco L, Garay JL, González M, Vogel M. Tendencia del uso de benzodiazepinas en una muestra de consultantes en atención primaria. Rev Med Chile 2003; 131(5):535-40 <http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003498872003000500009&lng=es&nrm=iso&tlng=es> [consulta: 2 abril 2009].

20. Busto UE. Factores de riesgo en el abuso y la dependencia a benzodiazepinas. Trastornos Adictivos.2000; 2(3):177-182. Disponible en: http://www.elsevier.es/es/revistas/trastornos-adictivos-182/factores-riesgo-abuso-dependencia-benzodiazepinas-10017896-area-tratamiento-2000.

21. Dr. R, Dalmazzo. (2009). Intoxicación por ingesta de medicamentos. Rev Med Clínica las Condes, 20(6), 878-882.

22. (Ministerio de Salud (1993) “Uso racional de medicamentos; El caso de la Benzodiazepinas”. Ed. Dr. Oscar González. Departamento de Comunicaciones del Ministerio de Salud. Chile.

23. Fritsh, R., Rojas, G., Gaete J., Araya, R. (2005). Consumo de Benzodiazepinas en la población general del gran Santiago de Chile. Actas Esp. Psiquiatr. 33 (5): 286-291.

24. Riquelme, P. (2008). “Uso de benzodiazepinas y su relación con la incidencia de las reacciones adversas en pacientes adultos mayores de tratamiento crónico ambulatorio en establecimientos dependientes del Servicio de Salud Valdivia”. Tesis, Escuela de Química y Farmacia, Facultad de Ciencias, Univ. Austral de Chile.

25. Ten Wolde, G., Dijkstra, A., Van Empelen, P., Knuistingh, A., Zitman, F. (2008). Psychological determinants of the intention to educate patients about benzodiazepines. Pharm World Sci. 30:336–342.

26. Mancini J, Thirion X, Saillard C, Masut A. Anxiolytics, hipnotics and antidepressants dispensed to adolescents in a French region in 2002. Pharmacoepidemiol. Drug. Saf. 2002;15(7):494- 503.

8. ANEXOS

Anexo N°1: Encuesta realizada a pacientes

Encuesta anónima sobre el conocimiento de benzodiazepinas en combinación con alcohol en farmacia Cruz Verde

N° de encuesta: Fecha: / /

GENERO: F _____ M _____ EDAD: _____

1. **BENZODIAZEPINA PRESCRITA:** _____
2. **¿ES PRIMERA VEZ QUE CONSUME ESTE FARMACO?:** SI _____ NO _____
3. **TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN:** Menor a 1 mes _____ MESES _____ AÑOS _____
4. **¿LE HAN INFORMADO SI ESTE MEDICAMENTO SE PUEDE CONSUMIR CON ALCOHOL?:**

   ...SI _____ NO _____
5. **¿CÓMO OBTUVO ESTA INFORMACIÓN?** Medico _____ Químico Farmacéutico _____

   Conocido _____ Otro_____ No Aplica _____
6. **¿HA TOMADO ALGUNA VEZ ESTE FARMACO JUNTO CON ALCOHOL?** SI _____NO _____
7. **¿SINTIÓ ALGUN EFECTO AL MEZCLAR AMBAS SUSTANCIAS?**

   _____
8. **¿SABE LAS CONSECUENCIAS DE ESTA MEZCLA?** SI _____ NO _____
9. **¿QUÉ CONSECUENCIAS CONOCE?**

   _____
10. **¿CONOCE ALGÚN OTRO MEDICAMENTO QUE NO SE PUEDA CONSUMIR CON ALCOHOL?**

    _____

Anexo N°2: Tríptico informativo

¿Qué son las benzodiazepinas?

Son medicamentos que dependiendo de su dosis causan efectos sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, anticonvulsivantes y relajantes musculares.

¿Para quienes están indicadas?

En medicina se usan las benzodiazepinas para la terapia de ansiedad, ataques de pánico, insomnio, comportamiento compulsivo, y otros estados afectivos, así como las epilepsias, abstinencia alcohólica y espasmos musculares.

Las benzodiazepinas son un grupo de fármaco muy confiable, ya que tiene un amplio margen de seguridad; una dosis alta de estas llega a causar solo una gran somnolencia al paciente.

Este tipo de medicamento dejan de ser tan seguros cuando el paciente lo consume de forma incorrecta, es decir una dosis o tiempo mayor que prescribió el médico, llegando a causar tolerancia, dependencia y adicción.

El uso a largo plazo de las benzodiazepinas tiene el potencial de crear dependencia física y psicológica y añade un riesgo de serios síntomas de abstinencia.

¿Cuándo pueden llegar a ser dañino este tipo de fármaco?

Las benzodiazepinas actúan a nivel del sistema nervioso central, por lo tanto, no debe consumirse con otros depresores centrales.

Una de las asociaciones más comunes y peligrosas es con el alcohol, este licor al igual que las benzodiazepinas, es una droga depresora, es por esto por lo que el uso simultaneo de ambas sustancias, pueden llegar a producir una potenciación de los efectos.

¿Qué puede suceder si mezclo ambas sustancias?

Este tipo de mezcla causa principalmente discapacidad motriz, disminuyendo los reflejos del paciente.

Todas las benzodiazepinas, en mayor o menor grado, aumentan los efectos secundarios de esta a consumirla con alcohol, alcanzando una euforia, pero a medida que aumenta el consumo de este viene un estado de tranquilidad, amnesia temporal y evasión de la realidad.

Los efectos secundarios varían según la benzodiazepina utilizada, pero incluye una mayor somnolencia, mareos y disminución de la concentración.

La combinación de ambas drogas, están implicadas en cientos de miles de visitas a las salas de emergencias cada año.

Al alterar el rendimiento psicomotriz y la falta de coordinación, causan un gran número de accidentes de tránsitos hoy en día por parte de la sociedad más joven. La cual, al verse menos afectado por esta interacción, no se percatan de la gravedad en mezclar ambas drogas.

En cambio, en personas mayores, al aumentar la torpeza de movimientos y la debilidad muscular, duplican el riesgo de caídas y fractura de caderas en este tipo de pacientes.

Se ha comprobado que esta interacción es más grave en personas mayores que en las jóvenes, probablemente debido a que estas últimas presentan una mayor capacidad de eliminación del alcohol.

La gravedad de la interacción está relacionada con las dosis y la benzodiazepina utilizada, y su ves la cantidad de alcohol ingerida y las características individuales, entre otras circunstancias.

Debemos recordar que no todos nuestros organismos funcionan de la misma forma, por lo cual hay característica individual de cada individuo que puede aumentar esta interacción.

Es nuestra responsabilidad cuidar de nuestra salud.

INTERACCION DE BENZODIAZEPINAS

En uso simultáneo con alcohol