

ORIGINAL**UTILIZACIÓN DE ANSIOLÍTICOS E HIPNÓTICOS EN ESPAÑA (1995-2002)**

Javier García del Pozo (1), Francisco J. de Abajo Iglesias (1), Alfonso Carvajal García-Pando (2), Dolores Montero Corominas (1), Mariano Madurga Sanz (1), Victorina García del Pozo (2)

(1) División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid.

(2) Instituto de Farmacoepidemiología, Universidad de Valladolid. Valladolid.

RESUMEN

Fundamento: Estudios recientes han señalado un aumento en el consumo de ansiolíticos e hipnóticos, así como su uso inadecuado, en países occidentales. El objetivo de este trabajo es conocer su patrón de utilización en España entre los años 1995 y 2002.

Métodos: Los datos de consumo de medicamentos se obtuvieron de la base de datos ECOM (Especialidades Consumo de Medicamentos) del Ministerio de Sanidad y Consumo, que contiene información sobre el consumo de medicamentos dispensados con cargo al Sistema Nacional de Salud en farmacias comunitarias. Los datos se expresaron en Dosis Diarias Definidas por 1.000 habitantes y día.

Resultados: La utilización de ansiolíticos e hipnóticos creció desde 39,71 Dosis Diarias Definidas por 1.000 habitantes y día en 1995 a 62,02 en 2002. A lo largo del periodo estudiado las benzodiazepinas de vida media intermedia (8-24 horas) fueron los medicamentos más utilizados, en especial lorazepam, alprazolam y lormetazepam. El principio activo que más disminuyó su consumo fue el flunitrazepam.

Conclusiones: Aunque el consumo de ansiolíticos e hipnóticos en España experimentó un notable incremento en los últimos años, el patrón de consumo no presentó modificaciones sustanciales.

Palabras clave: Agentes Ansiolíticos. Hipnóticos y sedantes. Utilización de medicamentos.

ABSTRACT**The Use of Anxiolytic and Hypnotic Drugs in Spain (1995-2002)**

Background: Recent studies have revealed a rise in the use of anxiolytic and hypnotic drugs as well as the improper use thereof in Western countries. This study is aimed at ascertaining the pattern of use of anxiolytic and hypnotic drugs in Spain within the 1995-2002 period.

Methods: The data related to the use of medications was taken from the Ministry of Health and Consumer Affairs' ECOM (Medicinal Products Consumption) database, which includes information on the use of medications delivered through the community pharmacies and reimbursed by the National Health System. The data are expressed in Defined Daily Doses per 1,000 inhabitants per day.

Results: The use of anxiolytic and hypnotic drugs rose from 39.71 Defined Daily Doses per 1,000 inhabitants per day in 1995 to 62.02 in 2002. Throughout the period under study, benzodiazepines having a medium-range half-life (8-24 h.) were those most used, especially lorazepam, alprazolam and lormetazepam. The active ingredient having shown the greatest drop in use was flunitrazepam.

Conclusions: Although the use of anxiolytic and hypnotic drugs has undergone a considerable rise in recent years in Spain, the pattern of use has shown no major changes.

Key words: Anti-Anxiety Agents. Hypnotics and sedatives. Drug utilization.

Correspondencia:
Javier García del Pozo
División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia.
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
Carretera Majadahonda-Pozuelo Km 2
Majadahonda
28220 Madrid
Correo electrónico: jgarciapez@agamed.es

INTRODUCCIÓN

La elevada utilización de ansiolíticos e hipnóticos, principalmente benzodiazepinas, para el tratamiento de la ansiedad y del insomnio es objeto continuo de revisiones y debates por parte, entre otros, de las autoridades reguladoras y de los proveedores de asistencia sanitaria en todo el mundo¹⁻³. Incluso algunos organismos internacionales han alertado en los últimos años acerca de un exceso de utilización de estos fármacos en los países del entorno europeo⁴. Aunque estas sustancias tienen un papel relevante en el tratamiento de la ansiedad, del insomnio, de las contracturas musculares o de la epilepsia, su empleo indiscriminado no está exento de riesgos debido a sus efectos adversos y a su capacidad para producir tolerancia y dependencia. Las benzodiazepinas de vida media e intermedia larga pueden inducir una marcada sedación y falta de coordinación psicomotora, y se han asociado con un incremento en los riesgos de producción de fracturas de cadera y de accidentes de tráfico⁵⁻⁷. Por otra parte, las benzodiazepinas de vida media corta, aunque se reconocen como más seguras, se asocian con más reacciones adversas de tipo psiquiátrico y con fenómenos de rebote^{8,9}.

A pesar de que el consumo de benzodiazepinas ha sido relativamente bajo en España, en los últimos 15 años ha cambiado de forma notable. A mediados de los 90 algunos estudios encontraron un enorme incremento en el consumo de benzodiazepinas en España y pusieron de relieve las discrepancias existentes entre la práctica médica real y las recomendaciones sobre su empleo^{10,11}.

Con estos antecedentes, el objetivo del presente estudio ha sido conocer la evolución del consumo en los últimos 8 años (1995-2002) y el patrón actual de utilización de ansiolíticos e hipnóticos en España, tratando de identificar las principales influencias en el mismo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para el presente estudio se realizó una búsqueda en la base de datos ECOM del Ministerio de Sanidad y Consumo. Esta base de datos contiene información sobre el consumo de las especialidades farmacéuticas dispensadas en oficinas de farmacia con cargo al Sistema Nacional de Salud¹². Se estima que el 99% de la población española está protegida por este sistema, por lo que esta fuente de información se considera habitualmente como una aproximación aceptable de la utilización real de los medicamentos.

La búsqueda se realizó para el periodo 1995-2002 y para los siguientes principios activos (ATC –Anatomical Therapeutic Classification– code, N05B and N05C)¹³: Benzodiazepinas (N05B A) –diazepam, clordiazepóxido, oxazepam, clorazepato dipotásico, lorazepam, bromazepam, clobazam, ketazolam, prazepam, alprazolam, halacepam, pinazepam, camacepam, clotiazepam; Derivados difenilmetano (N05B B) –hidroxizina–; Carbamatos (N05B C) –meprobamato–; Azaspirodecanodiona (N05B E) –buspirona–; Barbitúricos, solos y asociados (N05C A and N05C B) –secobarbital y fenobarbital combinaciones–; Benzodiazepinas (N05C D) –flunitrazepam, flurazepam, nitrazepam, triazolam, lormetazepam, temazepam, midazolam, brotizolam, quazepam, loprazolam–; fármacos relacionados con benzodiazepinas (N05C F) –zopiclona, zolpidem y zaleplon–; y otros hipnóticos y sedantes (N05C M) –metacualona y clometiazol. Otros ansiolíticos e hipnóticos considerados y no incluidos en estos subgrupos de la clasificación ATC fueron febarbamato, tetrabamato, glutamato, solo y en asociaciones, difenhidramina, y asociaciones de doxilamina. Los datos se expresaron en dosis diarias definidas (DDD) por 1.000 habitantes-día y se utilizaron los valores de las DDD propuestos por la OMS^{13,14}. Para los principios activos no incluidos en la clasificación ATC y para las asociaciones a dosis fijas se utilizó como DDD la dosis

Tabla 1

Consumo de ansiolíticos e hipnóticos en España durante el periodo 1995-2002^a

	DDD(mg)	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
Ansiolíticos									
Vida media corta (<8 h.)									
Bentazepam	75	0,33	0,33	0,31	0,29	0,28	0,27	0,25	0,24
Clotiazepam	10	0,34	0,34	0,35	0,36	0,37	0,37	0,36	0,34
Total		0,67	0,67	0,66	0,66	0,65	0,64	0,61	0,58
Vida media intermedia (8-24 h.)									
Alprazolam	1	5,57	6,21	8,04	9,38	10,47	11,61	12,32	12,79
Bromazepam	10	1,76	1,91	1,96	2,08	2,17	2,20	2,22	2,25
Clobazam	20	0,43	0,43	0,42	0,41	0,39	0,37	0,36	0,35
Ketazolam	37,5	1,09	1,07	1,01	0,99	1,01	1,08	1,15	1,23
Lorazepam	2,5	6,81	7,70	8,54	9,56	10,54	11,89	12,96	14,01
Pinazepam	12,5	0,07	0,07	0,06	0,06	0,06	0,06	0,00	0,04
Total		15,78	17,43	20,04	22,49	24,65	27,21	29,06	30,69
Vida media larga (>24 h.)									
Clorazepato dipotásico ^b	20	4,28	4,60	4,68	4,73	4,72	4,82	4,82	4,82
Diazepam ^c	10	4,30	4,44	4,48	4,62	4,76	4,96	5,03	5,19
Halacepam	100	0,45	0,47	0,46	0,50	0,51	0,52	0,47	0,47
Total		9,16	9,63	9,73	9,95	10,08	10,37	10,34	10,48
Total ansiolíticos		25,61	27,73	30,43	33,10	35,38	38,22	40,02	41,75
Hipnóticos									
Vida media corta (<8 h.)									
Brotizolam	0,25	0,26	0,26	0,25	0,24	0,23	0,23	0,21	0,20
Triazolam	0,25	0,27	0,25	0,23	0,21	0,19	0,17	0,16	0,14
Zolpidem	10	2,11	2,40	2,75	3,07	3,54	4,11	4,53	4,96
Zopiclona	7,5	0,74	0,80	0,77	0,74	0,72	0,70	0,67	0,64
Total		3,60	3,89	4,17	4,46	4,87	5,39	5,75	6,11
Vida media intermedia (8-24 h.)									
Flunitrazepam	1	2,14	2,11	1,69	1,08	0,98	0,81	0,68	0,61
Loprazolam	1	1,19	1,23	1,21	1,20	1,18	1,15	1,03	0,97
Lormetazepam	1	5,17	5,73	6,46	7,30	8,16	9,11	9,96	10,71
Total		8,50	9,07	9,37	9,58	10,32	11,08	11,67	12,30
Vida media larga (>24 h.)									
Flurazepam	30	0,91	0,91	0,88	0,87	0,84	0,74	0,75	0,74
Nitrazepam	5	0,07	0,07	0,08	0,07	0,02	0,00	0,01	0,00
Total		1,10	1,09	1,06	1,04	0,95	0,83	0,84	0,81
Total hipnóticos		13,19	14,05	14,60	15,08	16,13	17,30	18,26	19,22
Otros (No benzodiazepinas)									
Buspirona	30	0,01	0,01	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Clometiazol	1500	0,14	0,16	0,18	0,18	0,19	0,20	0,21	0,21
Hidroxizina	75	0,33	0,36	0,39	0,41	0,44	0,52	0,58	0,63
Total otros		0,91	0,93	0,95	0,83	0,78	0,86	0,93	1,04
Total		39,71	42,71	45,98	49,00	52,29	56,38	59,21	62,02

^a Otros principios activos incluidos en las sumas parciales y totales: ansiolíticos vida media intermedia: camacepam y oxacepam; vida media larga: prazepam y clordiazepóxido. Hipnóticos de vida media corta: midazolam; vida media intermedia: temazepam; vida media larga: quazepam. Otros: difenhidramina, doxilamina con bromuro sódico, fosfato sódico dibásico y sulfato sódico; espino con passiflora, glutamato; glutamato con prometazina; meprobamato; metacualona; tetrabamato, zaleplon; asociaciones de belladona, ergotamina y fenobarbital; bralobarbital, hidroxizina y secobarbital; febarbamato; fenobarbital; fenobarbital con meprobamato.

^b Incluye asociaciones de clorazepato con gabob y piridoxina.

^c Incluye asociaciones de diazepam con piridoxina y diazepam con gabob y piridoxina.

recomendada por el laboratorio titular de la autorización. La conversión se realizó mediante la fórmula siguiente: Número de DDD por 1.000 habitantes y día = Número de envases dispensados x Número de formas farmacéuticas por envase x Número de mg por forma x 1.000 habitantes / (DDD en mg x Número de habitantes en España para el año considerado x 365 días). Para los cálculos se han utilizado las proyecciones y estimaciones intercensales de población de hecho publicadas por el Instituto Nacional de Estadística¹⁵. Para el último de los años estudiados el consumo se ha desglosado por el régimen (activos/pensionistas) y por Comunidades Autónomas.

RESULTADOS

El consumo de ansiolíticos e hipnóticos en España experimentó un crecimiento de un 56% desde 1995 a 2002, con un incremento medio anual de 2,78 DDD por 1.000 habitantes y día (tabla 1). A lo largo del periodo estudiado la utilización de benzodiazepinas ansiolíticas experimentó un incremento mayor que las benzodiazepinas hipnóticas

(figura 1). El consumo se ha concentrado en unos pocos principios activos, en su mayoría pertenecientes al grupo de benzodiazepinas de vida media intermedia. Así, alprazolam, lorazepam y lormetazepam explican cerca del 90% del incremento total a lo largo del periodo de estudio. Esos tres fármacos fueron además los más consumidos en el año 2002; y fueron responsables de más del 60% del consumo global en ese año (figura 2). Particularmente, las formulaciones de alprazolam de liberación retardada constituyeron cerca del 20% del consumo de este principio activo en 2002, lo que representa un 34,2% del incremento total experimentado por este principio activo. Los fármacos que experimentaron un mayor descenso fueron el flunitrazepam (-1,53 DDD/1.000 hab./día) y loprazolam (-0,22 DDD/1.000 hab./día). En cuanto a las asociaciones a dosis fijas de benzodiazepinas con otros principios activos, las de clorazepato con gabob y piridoxina pasaron de constituir el 8,8% del consumo de clorazepato en 1995 (0,37 DDD/1.000 hab y día) al 14,0% en 2002 (0,59 DDD/1.000 hab./día). Por el contrario, las de diazepam con piridoxina pasaron de constituir el 27,4% del consumo de diaze-

Figura 1

Distribución del consumo de ansiolíticos e hipnóticos (incluidos zopiclona y zolpidem) benzodiazepinas en el periodo 1995-2002. El subgrupo Otros incluye fármacos no benzodiazepinas y fármacos relacionados no incluidos en los subgrupos N05B o N05C

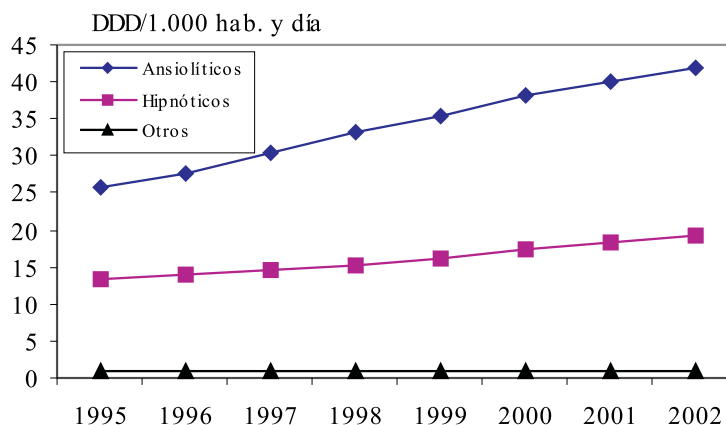


Figura 2

Ansiofíticos e hipnóticos más utilizados en España en el año 2002

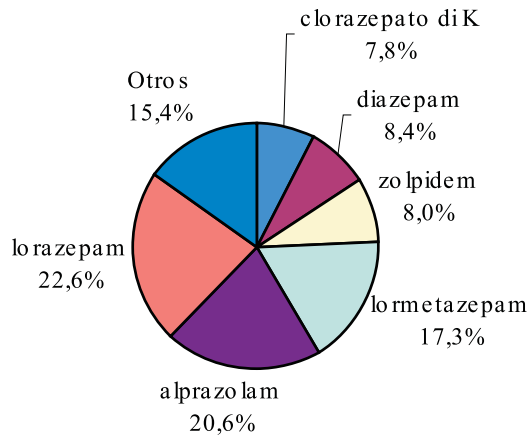


Tabla 2

Consumo de ansiofíticos e hipnóticos expresado en DDD/1.000 hab. y día por Comunidades Autónomas. Año 2002. Datos del Sistema Nacional de Salud

	Ansiofíticos	Hipnóticos	Otros	Total
Asturias	65,29	18,99	1,75	86,03
Navarra	38,58	36,22	0,99	75,79
Cataluña	48,55	22,50	1,12	72,17
Canarias	47,91	22,91	1,01	71,83
Comunidad Valenciana	48,16	19,48	1,27	68,91
Galicia	50,58	16,70	1,47	68,75
Baleares	48,34	17,52	1,14	67,00
País Vasco	38,48	23,83	0,94	63,25
Cantabria	34,86	27,57	0,73	63,16
Murcia	41,61	17,30	0,97	59,88
Aragón	36,07	21,50	0,78	58,35
Andalucía	37,36	19,65	0,87	57,89
Extremadura	40,18	15,70	0,95	56,83
La Rioja	29,82	24,59	0,94	55,35
Castilla-La Mancha	38,18	15,46	0,96	54,60
Castilla y León	36,35	16,31	1,01	53,67
Madrid	31,20	13,69	0,87	45,76
Ceuta	25,53	14,46	0,54	40,53
Melilla	14,06	8,98	0,48	23,52

pam en 1995 (1,18 DDD/1.000 hab/día) al 14,5% en 2002 (0,66 DDD/1.000 hab/día). Para el año 2002 el 70,6% de todo el consumo lo fue por personas con prescripción para pensionistas. En la tabla 2 se presenta el consumo por Comunidades Autónomas para ese mismo año.

La utilización de los otros fármacos no benzodiacepínicos ni derivados fue escasa, entre un 2,3% del consumo total en 1995 y un 1,7% en 2002. De ellos, hidroxizina y clometiazol fueron los más utilizados, constituyendo más del 80% del consumo total de estos otros principios activos en el 2002.

DISCUSIÓN

Durante el periodo estudiado el consumo de ansiolíticos e hipnóticos ha experimentado un incremento considerable y sostenido en España. Esta tendencia ya había sido observada para las benzodiazepinas durante el periodo 1987-1995, durante el cual el consumo en España aumentó un 88%, con un crecimiento anual de 1,6 DDD por 1.000 habitantes y día¹. Una situación similar se había descrito para los hipnóticos durante el periodo 1985-1994¹⁶. El consumo de otros ansiolíticos e hipnóticos (barbitúricos, metacualona, buspirona, y asociaciones a dosis fijas) fue pequeño y disminuyó aún más a lo largo del periodo estudiado, incluso desaparecieron del mercado algunos de estos prin-

cipios activos obsoletos. Aunque el consumo de benzodiazepinas en España ha sido inferior al observado en otros países de nuestro entorno, el aumento experimentado en estos últimos años ha disminuido las diferencias existentes (tabla 3)¹¹. Son destacables, sin embargo, los distintos patrones de consumo. En Noruega el diazepam (11,4/1.000 hab/día), el flunitrazepam (8,0/1.000 hab/día) y la zopiclona (17,5/1.000 hab/día) fueron los fármacos más utilizados en el año 2000¹⁷. En Italia la utilización de ansiolíticos e hipnóticos experimentó también un importante incremento (Un 53% en unidades desde 1984 a 1999, pese a las restricciones en su financiación pública que entraron en vigor en 1994)¹⁸.

El alprazolam merece una atención especial debido a la aparición en el mercado nacional de formulaciones de liberación lenta en el año 1995. Este hecho modificó el patrón de uso observado hasta aquel momento. Aunque el alprazolam posee propiedades farmacocinéticas interesantes como una rápida absorción, semivida en torno a 12 horas (no acumulación) y carencia de metabolitos activos, la presión comercial también ha podido jugar un papel en el aumento del consumo, ya que el coste de cada DDD dobla al de otras benzodiazepinas como el diazepam. Otro aspecto diferente del alprazolam es su actividad antidepresiva, aparentemente similar a imipramina en cuanto a eficacia en el tratamiento de la

Tabla 3

Utilización de ansiolíticos e hipnóticos en otros países

	DDD/1.000 hab. y día	Año
Islandia ¹¹	61,4	1996
Holanda ¹¹	50,5	1996
Finlandia ¹¹	47,2	1996
Australia ¹¹	26,5	1995
Noruega ¹⁷	50,8	2000

depresión unipolar¹⁹, por lo que el alprazolam podría estar siendo utilizado también en pacientes con trastornos mixtos de ansiedad-depresión. En el extremo opuesto se encuentra el flunitrazepam, que fue el principio activo que más disminuyó su consumo. Aunque no está claro si el flunitrazepam posee un perfil de toxicidad menos favorable que el de otras benzodiazepinas²⁰, lo cierto es que en España su empleo por personas adictas a las drogas constituye un problema de salud pública conocido e, indudablemente, este hecho ha podido limitar su empleo en indicaciones autorizadas²¹, pese a las medidas tomadas para evitar su uso ilícito.

Como aproximación a la calidad de la prescripción, a mediados de los 90 un grupo de expertos del Insalud (Instituto Nacional de la Salud) desarrolló una selección de indicadores y valores estándar para la evaluación del consumo de medicamentos en atención primaria, presentados y justificados en la publicación *Programa de mejora de la prescripción farmacológica en atención primaria*. La finalidad era establecer diversos indicadores que permitieran la evaluación de la calidad de prescripción a partir del consumo de medicamentos²². En relación con los hipnóticos y tranquilizantes, el valor considerado como estándar para estos autores sería que su consumo global no sobrepasara las 24 DDD por 1.000 habitantes y día. Frente a este valor, el encontrado en el presente estudio para el último año estudiado, que duplica el valor propuesto, refleja un considerable exceso de utilización. En el estudio citado se observó una gran variabilidad entre provincias, con resultados que oscilaban entre 24 y 67 DDD por 1.000 habitantes y día. Para los autores, estos resultados ponían de manifiesto grandes diferencias en los criterios de prescripción o en los factores socio-culturales y educativos que influyen en la demanda de medicamentos por parte de la población en diferentes provincias. También se plantearon como explicación la posibilidad de diferentes prevalencias de insomnio o de trastornos de ansiedad, diferente deman-

da de atención médica en estos problemas, o incluso la posibilidad de que se esté ante una medicalización de los problemas sociales en función del entorno²². Nuestros resultados para el año 2002 revelan que esta gran variabilidad se sigue manteniendo por lo que sería necesario indagar en sus determinantes.

En 1999, el informe anual de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE) de las Naciones Unidas –*The annual report of the International Narcotics Control Board (INCB)*– advertía que los habitantes de Europa eran los primeros consumidores mundiales de ansiolíticos. Según este informe muchos europeos de más de 65 años aunque se encuentren jubilados y en consecuencia carezcan de estrés profesional, podrían estar utilizando estas sustancias para tratar de paliar carencias afectivas o cambios en el estilo de vida. El informe rogaba encarecidamente a los gobiernos, a la comunidad médica y a las asociaciones de consumidores un papel más activo en el control de estas sustancias⁴. Pese a estas indicaciones, el panorama actual es en cierta medida pesimista, ya que no parece que la publicación de numerosos artículos y guías sobre el tratamiento de la ansiedad o el insomnio hayan sido capaces de cambiar los hábitos de prescripción y utilización de estas sustancias en España. El elevado porcentaje de la utilización que tiene lugar entre los pensionistas, por otra parte, ratifica en cierta medida estas conclusiones del informe de la JIFE.

Aunque el incremento en la prevalencia de trastornos de la personalidad (ansiedad e insomnio) es un factor importante para explicar el de la utilización de estos subgrupos farmacológicos, existen otras razones que también podrían explicar este incremento. Así, se han propuesto como causas la escasa información por parte de los médicos sobre la relación beneficio/riesgo de estos fármacos, diagnósticos imprecisos, e incluso la estructura del sistema sanitario, que impide un acercamiento adecuado entre el médico y el paciente. También la «medicaliza-

cion» tanto del sufrimiento humano como de los problemas sociales¹¹. Finalmente, no debe olvidarse la posibilidad de una promoción comercial excesivamente «agresiva» por parte de la industria farmacéutica².

En relación con el método empleado para la estimación del consumo, varios aspectos pueden hacer que nuestros resultados obtengan valores de utilización ligeramente por debajo de los reales. Por un lado, la base de datos ECOM no incluye las prescripciones realizadas para los beneficiarios de ISFAS (Instituto Social de las Fuerzas Armadas) (Esto podría explicar el relativamente bajo consumo detectado en Ceuta y Melilla), MUFACE (Mutualidad de Funcionarios Civiles del Estado) o MUGEJU (Mutualidad General Judicial). Tampoco incluye datos de otras mutualidades o los relativos a las ventas directas. Por otro lado, tampoco tiene en cuenta el consumo en el medio hospitalario o de especialidades publicitarias o no incluidas en la prestación farmacéutica de la seguridad social. En las Islas Canarias un estudio específico determinó el porcentaje de benzodiazepinas que se prescribían en el sector público y privado y obtuvo como conclusión que el Sistema Público de Salud cubría el 87,2% del consumo total de benzodiazepinas, dato que creemos puede ser extrapolado a la península²³, aunque es posible que de forma diferente entre las distintas provincias y Comunidades Autónomas. En segundo lugar, aunque se utiliza el término consumo, lo que realmente se registra en el estudio es la dispensación del medicamento; no se asume en ningún momento que es consumido todo lo que se dispensa. Por tanto, el término consumo se utiliza en sentido formal (como adquisición de algo). En tercer lugar, para el presente estudio se ha utilizado la DDD como unidad técnica de medida siguiendo las directrices de la OMS; aunque en el proceso de selección de la DDD para cada fármaco se tienen en cuenta las dosis recomendadas y por tanto las que presumiblemente se utilizan, a veces existen diferencias entre la DDD y la dosis realmente utilizada.

En resumen, todo apunta a que el consumo de hipnóticos y ansiolíticos en España es importante, y aunque resulta difícil establecer si estos tratamientos son necesarios, el enorme crecimiento que ha experimentado este consumo parece desproporcionado y es posible que se deba a problemas de otra índole. Finalmente, dada la amplia medicalización que se atisba con estas sustancias, creemos que los riesgos de estos medicamentos no están siendo tenidos en cuenta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rayón P, Montero D, Santamaría B, Madurga M, De Abajo FJ. Benzodiazepines consumption in Spain. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52: 321-3.
2. Magrini N, Vaccheri A, Parma E, D'Alessandro R, Bottoni A, Occhionero M, Montanaro N. Use of benzodiazepines in the Italian general population: prevalence, pattern of use and risk factors for use. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 50: 19-25.
3. Carmona R, Bicho C. Seroas Benzodiazepinas a Panacea para Todos os Males dos Portugueses? *Boletim de Farmacovigilância* 2001 *Infarmed*; 5: 2-3.
4. United Nations Information Service. International Narcotics Control Board (INCB) 1999 Annual Report. 23 february 1999.
5. Hemmelgarn B, Suissa S, Huang A, Boivin JF, Pinard G. Benzodiazepine use and the risk of motor vehicle crash in the elderly. *JAMA* 1997; 278: 27-31.
6. Ray WA, Griffin MR, Downey W. Benzodiazepines of long and short elimination half-life and the risk of hip fracture. *JAMA* 1989; 262: 3303-07.
7. Verster JC, Volkerts ER, Verbaten MN. Effects of alprazolam on driving ability, memory functioning and psychomotor performance: a randomized, placebo-controlled study. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27: 260-9.
8. Ashton H. Guidelines for the rational use of benzodiazepines. When and what to use. *Drugs* 1994; 48: 25-40.
9. Nelson J, Chouinard G. Guidelines for the clinical use of benzodiazepines: pharmacokinetics, dependency, rebound and withdrawal. *Canadian Society for Clinical Pharmacology. Can J Clin Pharmacol* 1999; 6: 69-83.

10. Rayon P, Serrano-Castro M, del Barrio H, Alvarez C, Montero D, Madurga M, Palop R, De Abajo FJ. Hypnotic drug use in Spain: a cross-sectional study based on a network of community pharmacies. Spanish Group for the Study of Hypnotic Drug Utilization. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 1092-100.
11. De las Cuevas C, Sanz EJ, De La Fuente J, Cabrera C, Mateos A. Prescribed daily doses and risk factors associated with the use of benzodiazepines in primary care. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1999; 8: 207-16.
12. Ministerio de Sanidad y Consumo. Bases de datos de medicamentos de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Monografías Técnicas. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1989.
13. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification index including Defined Daily Doses (DDDs) for plain substances. Jan 2001. Oslo: WHO CCDSM; 2001.
14. Lunde PKM, Baksaas I, Halse M, et al. The methodology of drug utilization studies. En: Bergman U, Grimsson A, Wahba AHW, Werterholm B (ed). *Studies in drug utilization*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. 1979. p. 17-28.
15. Proyecciones de la población española calculadas a partir del censo de 1991. Instituto Nacional de Estadística (INE). (citado en febrero 2003). Disponible en: www.ine.es/tempus/cgi-bin/itie.
16. Martin Arias LH, Carvajal A, Martin De Diego I, De Abajo F. Before and after triazolam: changes in the consumption pattern of hypnotics in Spain. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 40: 289-90.
17. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. *Drug consumption in Norway, 1996-2000*. Oslo: WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology; 2001.
18. Barbui C, Campomori A, Mezzalana L, Lopatriello S, Cas RD, Garattini S. Psychotropic drug use in Italy, 1984-99: the impact of a change in reimbursement status. *Int Clin Psychopharmacol* 2001; 16: 227-33.
19. Dawson GW, Jue SG, Brogden RN. Alprazolam: a review of its pharmacodynamic properties and efficacy in the treatment of anxiety and depression. *Drugs* 1984; 27: 132-47.
20. Simmons MM, Cupp MJ. Use and abuse of flunitrazepam. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 117-9.
21. Mas M, Roset PN, Farre M, Cami J. Comment: use and abuse of flunitrazepam. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 980-1.
22. Gómez Juanes V, Candas Villar MA, Fidalgo González S, Armesto Gómez J, Calvo Alcántara MJ, de Marino Gómez-Sandoval MA, Vicens Caldenty C. Análisis del consumo de medicamentos utilizando indicadores de calidad en la prescripción. *Aten Primaria* 2000; 25(9): 618-24.
23. De las Cuevas C, Sanz EJ, Morán N, De La Fuente J. Benzodiazepines prescription is different in the public and private sectors. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1999; 8: 351-3.