

SELECCIÓN DE BENZODIAZEPINAS. BASES PARA SU UTILIZACIÓN EN EL HOSPITAL

Gámez Lechuga, M.^a, *Farmacéutica Becaria*; Irala Indart, C., *Farmacéutica Becaria*.

Servicio de Farmacia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Palabras clave:

Benzodiazepinas. Posología. Indicación. Selección.

Resumen:

Las benzodiazepinas son los fármacos de elección en el tratamiento del insomnio y/o ansiedad. En el ámbito hospitalario muchas veces nos encontramos con la necesidad de sustituir una benzodiazepina prescrita y no incluida en la guía farmacológica por otra que esté incluida en guía. La elección de la nueva benzodiazepina se hará en función de su perfil farmacocinético y de la clínica del paciente.

El objetivo del presente trabajo es crear un sistema de sustitución de benzodiazepinas dependiente de la indicación, posología, edad y patología del paciente, asegurando la calidad de la prescripción y el uso racional de estos fármacos.

Key words:

Benzodiazepines. Dosage. Indication. Selection.

Summary:

Benzodiazepines are the drugs of choice in the treatment of insomnia and/or anxiety. In the hospital setting, a frequent situation is the need to replace a prescribed benzodiazepine not included in the pharmacological guide by another one that is included. This second benzodiazepine will be selected according to its pharmacokinetic profile and the patients's clinical condition.

The objective of this study was to design a system for replacing benzodiazepines based on drug indication, dosage, and patient's age and pathologic condition in order to guarantee the quality of prescription and the rational use of these drugs.

Farm Hosp 1997; 21: 117-122

INTRODUCCIÓN

Las benzodiazepinas han establecido una nueva terapéutica farmacológica en el tratamiento de la ansiedad, insomnio, agitación, espasticidad y convulsiones. Presentan un amplio margen terapéutico y no producen insuficiencia respiratoria fatal o colapso cardiovascular, siempre que no se asocien a otros depresores del sistema nervioso central (1-6).

Actualmente en el mercado español existe una gran variedad de benzodiazepinas u otros fármacos con similares propiedades farmacológicas (zopiclona, zolpidem) que se prescriben a un elevado número de pacientes (7-9).

El ingreso de un paciente en un centro hospitalario supone muchas veces tener que sustituir una benzodiazepina prescrita por otra, de características similares, incluida en la guía farmacológica del hospital.

Con el objetivo de mejorar el uso racional de benzodiazepinas se ha diseñado un sistema adecuado y rápido de sustitución de benzodiazepinas mediante pautas equivalentes con las benzodiazepinas incluidas en la guía farmacológica del hospital.

CARACTERÍSTICAS FARMACODINÁMICAS Y FARMACOCINÉTICAS

El perfil farmacológico que presentan todas las benzodiazepinas es similar. A pesar de todo, los fármacos difieren en su selectividad respecto a los receptores y por ello su uso clínico puede variar. Las últimas investigaciones parecen apuntar que existen varios subtipos de receptores benzodiazepínicos que podrían explicar la diferencia entre el efecto sedante/hipnótico y el efecto ansiolítico (1, 10, 11).

La farmacocinética de las benzodiazepinas es compleja. Los factores que influyen en la variabilidad inter e intraindividual son: dosis administrada, funcionalismo hepático, edad del paciente, administración en dosis única o en dosis múltiple del fármaco, liposolubilidad del fármaco e interacciones farmacológicas (10, 12-14).

La absorción depende en gran manera de la liposolubilidad de cada fármaco, que marcará así el inicio de acción (11).

Correspondencia: M.^a Gámez Lechuga. Servicio de Farmacia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Avgda. Sant Antoni M.^a Claret, 167. 08025 Barcelona.

Fecha de recepción: 24-7-1996.

La distribución sigue un modelo bicompartimental caracterizado por una rápida distribución al compartimento central seguida de una segunda fase de redistribución a los tejidos menos irrigados, principalmente tejido adiposo (1, 10, 11).

La mayoría de benzodiazepinas poseen metabolismo hepático y sus metabolitos son activos. Los metabolitos se eliminan principalmente por orina, en forma de glucurónido, sin actividad farmacológica.

La liposolubilidad aparece como un factor importante en el inicio de acción, en la semivida de eliminación y en la duración de acción. Los fármacos más liposolubles administrados en dosis única tienen menor duración de acción debido a la redistribución que presenta el fármaco, mientras que la administración de dosis múltiples aumenta la duración de acción debido a que el fármaco y sus metabolitos activos se acumulan en el tejido adiposo; no obstante, esto no se refleja en el efecto terapéutico (11).

El tratamiento prolongado con benzodiazepinas pue-

de provocar en el paciente tolerancia (11), que puede atribuirse a un descenso de la sensibilidad de los receptores y no está necesariamente relacionado con el abuso, la dependencia o un incremento de la dosis de las benzodiazepinas (15).

DEFINICIÓN DE GRUPOS EQUIVALENTES

En la *tabla 1* se muestran las «pautas equivalentes de benzodiazepinas» refiriéndonos a las indicaciones y posologías más habituales.

A la hora de sustituir una benzodiazepina debería tenerse en cuenta:

1. Inicio de acción.
2. Semivida de eliminación.

1. El inicio de acción depende de la forma farmacéutica, la vía de administración, la liposolubilidad del fármaco y del tiempo que tarda en atravesar la barrera

Tabla 1. Pautas equivalentes de benzodiazepinas

T^{1/2} corta (< 6 h)			
<i>Midazolam (R)</i> H: 7,5-1,5 mg/24 h	<i>Brotizolam (R)</i> H: 0,25-0,5 mg/24 h	<i>Clotiazepam (R)</i> A: 5 mg/8 h	<i>Bentazepam (R)</i> A: 25 mg/8 h
<i>Triazolam (I)*</i> H: 0,125 mg/24 h	<i>Loprazolam (I)</i> H: 1 mg/24 h		
<i>Zolpidem (L)</i> H: 10 mg/24 h	<i>Zopiclona (L)</i> H: 7,5 mg/24 h		
T^{1/2} intermedia (6-24 h)			
<i>Temazepam (R)</i> A: 5 mg/8 h			
<i>Lorazepam (I)*</i> H: 1-2 mg/24 h	<i>Flunitrazepam (I)*</i> H: 0,5-1 mg/24 h	<i>Lormetazepam (I)</i> H: 1 mg/24 h	<i>Nitrazepam (I)</i> H: 5-10 mg/24 h
<i>Alprazolam (I)*</i> A: 0,25-0,5 mg/8 h	<i>Bromazepam (I)</i> A: 1,5 mg/8 h	<i>Halazepam (I)</i> A: 20-40 mg/8 h	
<i>Oxazepam (L)</i> A: 10-30 mg/8 h			
T^{1/2} prolongada (> 24 h)			
<i>Clorazepato (R)*</i> A: 5-15 mg/8 h H: 15 mg/24 h	<i>Diazepam (R)*</i> A: 5-10 mg/8 h H: 5-10 mg/24 h M: 5 mg/8 h	<i>Flurazepam (R)</i> H: 15-30 mg/24 h	<i>Tetrazepam (R)</i> M: 50 mg/8 h
<i>Clordiazepóxido (I)</i> A: 5-25 mg/8 h	<i>Clobazam (I)</i> A: 10 mg/12 h	<i>Clonazepam (I)</i> A: 0,5 mg/8 h	<i>Medazepam (I)</i> A: 2-4 cáps/24 h (asociación)
<i>Quazepam (I)</i> H: 7,5-15 mg/24 h			
<i>Prazepam (L)</i> H: 20 mg/24 h			
<i>Ketazolam</i> H: 15-60 mg/24 h	<i>Pinazepam</i> A: 2,5-10 mg/12 h	<i>Camazepam</i> A: 10-20 mg/12 h	

* Principios activos incluidos en la «Guía Farmacológica HSCSP». R: inicio rápido. I: inicio intermedio. L: inicio lento. H: hipnóticos. A: ansiolíticos. M: miorrelajante. En ancianos y pacientes debilitados la posología habitual es la mitad de la de los adultos. En niños está considerado sólo el uso terapéutico de diazepam, clorazepato, clordiazepóxido, clonazepam (antiepiléptico) y clobazam (coadyuvante antiepiléptico). Los principios activos de T^{1/2} corta se sustituirán primero por lorazepam y en segunda opción por triazolam.

hematoencefálica. Se ha clasificado según el tiempo en alcanzar la concentración plasmática máxima ($T_{máx.}$):

- Inicio rápido: $T_{máx.} <$ una hora.
- Inicio intermedio: $T_{máx.}$ entre una y dos horas.
- Inicio lento: $T_{máx.} >$ dos horas.

2. La semivida de eliminación está condicionada por la liposolubilidad del fármaco, la biotransformación hepática, la presencia de metabolitos activos y la proporción de grasa corporal total del individuo. Estos condicionantes favorecen la variabilidad en las distintas semividas de eliminación ($T^{1/2}$):

- Corta: $T^{1/2} <$ seis horas.
- Intermedia: $T^{1/2}$ entre seis y veinticuatro horas.
- Prolongada: $T^{1/2} >$ veinticuatro horas.

DISCUSIÓN

Los fármacos de semivida de eliminación corta pueden sustituirse por otros fármacos de semivida corta o de semivida intermedia con la misma acción, hipnótica o ansiolítica. Al sustituirlos por fármacos de semivida intermedia podemos evitar o disminuir posibles efectos «de rebote» (ansiedad, insomnio, temblor, vértigo...) (16, 17), que con éstos son menos frecuentes, aunque la duración de acción sea mayor (1, 4, 18). De todas formas si se precisa de una menor duración de acción se administrará el fármaco de semivida corta incluido en la guía farmacológica.

Los fármacos de semivida de eliminación intermedia se diferencian según su pauta hipnótica o ansiolítica. Cualquier fármaco que se administre con una pauta hipnótica, generalmente una vez al día y por la noche, se sustituirá por otra pauta hipnótica con el fármaco incluido en la guía farmacológica del centro. Si la pauta es ansiolítica se sustituirá por una pauta ansiolítica con el fármaco incluido en la guía farmacológica.

El lorazepam, oxazepam, temazepam y lormetazepam no tienen metabolismo hepático, únicamente se conjugan con ácido glucurónico (2, 6, 11, 12). Por ello son los fármacos ansiolíticos e hipnóticos más apropiados en ancianos y en pacientes con insuficiencia hepática y/o alcoholismo (10, 11, 19, 20). Si administramos otras benzodiazepinas que sufren procesos de biotransformación hepática además de glucuronconjugación podríamos provocar una excesiva sedación, depresión respiratoria, etc. (10, 11), sin olvidar que la toxicidad de las benzodiazepinas depende de dosis administrada, funcionalismo hepático, interacciones farmacológicas, etc.

Los fármacos de semivida de eliminación prolongada se sustituirán siguiendo el criterio anterior. Los fármacos que se prescriban como ansiolíticos se sustituirán por aquellos fármacos con acción ansiolítica incluidos en guía. Los fármacos hipnóticos se sustituirán por el correspondiente con acción hipnótica.

El tetrazepam es un miorrelajante benzodiazepínico que si no se encuentra incluido en guía se podrá sustituir por diazepam a la dosis prescrita en la tabla 1. Debemos recordar que todas las benzodiazepinas tienen efecto miorrelajante en mayor o menor grado.

En caso de que se prescriba clonazepam como anti-epiléptico o clobazam como coadyuvante en terapia anti-epiléptica no se podrán sustituir.

En cuanto a las benzodiazepinas indicadas como anti-epilépticas, es recomendable dosificarlas con una pauta inicial que se irá aumentando hasta alcanzar el efecto terapéutico adecuado, ya que a menudo desarrollan tolerancia a los efectos anticonvulsivantes tras un corto período de tiempo (6).

El medazepam (5 mg) es una benzodiazepina que se encuentra en el mercado español asociada a la amitriptilina (12,5 mg). En caso de que la asociación no esté incluida en guía podrá sustituirse por diazepam 5 mg + amitriptilina 12,5 mg.

En pacientes ancianos y en pacientes con patología asociada como insuficiencia hepática, malnutrición..., la posología habitual es la mitad de la de un adulto (3, 4, 6). Los ancianos pueden ser más sensibles a los efectos farmacodinámicos de las benzodiazepinas (13).

En tratamientos crónicos es preferible administrar un ansiolítico de semivida prolongada, mientras que en crisis agudas de pánico o ansiedad es preferible un ansiolítico de semivida corta (13, 21).

En la tabla 2 vienen reflejadas las indicaciones aprobadas en España, la posología de cada principio activo y las dosis máximas recomendadas. También se especifica la dosificación en ancianos, en pacientes con patología asociada y en niños. Para éstos últimos sólo está descrito el uso de algunas benzodiazepinas. Las dosis se refieren a la vía oral siempre que no se especifique otra vía de administración. La vía oral es la forma de administración más frecuente porque presenta una buena absorción.

El diazepam por vía intramuscular tiene una absorción errática y lenta, probablemente por concentrarse en el tejido adiposo (2, 6, 10, 19). En cambio, el lorazepam por esta vía tiene una absorción predecible, aunque no está comercializado en España.

La vía de administración rectal en forma de microenemas y supositorios no se ha considerado. Sólo el diazepam se presenta en estas formas farmacéuticas y está más indicado en pacientes pediátricos por tener mayor absorción que en los adultos y por las ventajas que puede presentar esta vía en algunas circunstancias, por ejemplo, en urgencias. De todas formas presenta una absorción errática, sobre todo los supositorios (1, 3, 19).

INTERACCIONES

Las benzodiazepinas tienen un efecto inhibitorio sobre la acción farmacológica de la levodopa (6, 22).

Se puede potenciar la acción farmacológica de las benzodiazepinas si se administran concomitantemente con depresores del SNC, ácido valproico, cimetidina, estrógenos, heparina, disulfiram, digoxina, eritromicina, antiácidos, diltiazem... Las benzodiazepinas que sólo se metabolizan por conjugación están menos sujetas a estas interacciones (6, 11, 22).

Si se administran de forma concomitante benzodiazepinas con alcohol etílico o fenitoína pueden potenciarse mutuamente sus efectos farmacológicos (6, 22).

CONSIDERACIONES FINALES

Es importante una adecuada valoración médica de la patología de base. Debe tenerse en cuenta el tratamien-

Tabla 2. Indicaciones y posologías de las benzodiazepinas

T ^{1/2}	Principio activo	Indicaciones	Posología adultos	Posología ancianos*	Posología niños	
Corta (< 6 h)	Benzazepam (R).	Ansiolítico.	25 mg/8 h (máx. 50 mg/8 h).	25 mg/12-24 h.		
	Brotizolam (R).	Hipnótico.	0,25-0,5 mg/24 h.	0,125-0,25 mg/24 h.		
	Clotiazepam (R).	Ansiolítico.	5 mg/8-24 h (máx. 20 mg/8 h)	5 mg/24 h (máx. 10 mg/8 h).		
	Midazolam (R).	Hipnótico.	7,5-15 mg/24 h.	7,5 mg/24 h.		
		Inducción anestésica.	Di: 0,2-0,3 mg/kg (IV). Dmant: 25% Di.	Di: 0,1-0,2 mg/kg. Dmant: 25% Di.	Di: 0,1-0,2 mg/kg. Dmant: 25% Di.	
		Sedación pre-IQ.	IM: 0,07-0,1 mg/kg. Oral: 15 mg.	IM: 0,04-0,06 mg/kg. Oral: 7,5 mg.	IM: 0,08-0,2 mg/kg.	
		Preendoscópica.	Di: 0,02-0,03 mg/kg (IV). Dmant: 25% Di.	Di: 0,01-0,02 mg/kg (IV). Dmant: 25% Di.	Di: 0,02-0,03 mg/kg (IV). Dmant: 25% Di.	
		Triazolam (I)*.	Hipnótico.	0,125 mg/24 h.	< 0,125 mg/24 h.	
		Loprazolam (I).	Hipnótico.	1 mg/24 h (máx. 2 mg/24 h).	0,5 mg/24 h (máx. 1 mg/24 h).	
		Zolpidem (L).	Hipnótico.	10 mg/24 h.	5 mg/24 h.	
	Zopiclona (L).	Hipnótico.	7,5 mg/24 h.	3,75 mg/24 h.		
Intermedia (6-24 h)	Temazepam (R).	Ansiolítico.	5 mg/8-12 h (máx. 10 mg/8-12 h).	5 mg/12 h (máx. 5 mg/8 h).		
		Hipnótico.	10-20 mg/24 h (máx. 30-40 mg/24 h).	10 mg/24 h (máx. 20 mg/24 h).		
	Alprazolam (I)*.	Ansiolítico.	0,25-0,50 mg/8 h (máx. 1 mg/6 h).	0,25 mg/8-12 h (máx. 2 mg/24 h).		
		Pánico.	0,5 mg/8 h (máx. 2,5 mg/6 h).			
	Bromazepam (I).	Ansiolítico.	1,5 mg/8 h (máx. 12 mg/8 h)	1,5 mg/24 h (máx. 6 mg/8 h).		
	Flunitrazepam (I)*.	Hipnótico.	0,5-1 mg/24 h (máx. 2 mg).	0,5 mg/24 h (máx. 1 mg).		
		Ansiolítico pre-IQ.	IV: 1-2 mg.			
		Inducción anestésica.	IV: 1-2 mg.			
	Halazepam (I)	Ansiolítico.	20-40 mg/6-8 h.	20 mg/12-24 h.		
	Lorazepam (I)*.	Hipnótico.	1-2 mg/24 h.	1 mg/24 h.		
	Ansiolítico.	1-2 mg/12 h (máx. 5 mg/12 h).	1 mg/24 h (máx. 2,5 mg/12 h).			
Lormetazepam (I).	Hipnótico.	0,5-1,5 mg/24 h (máx. 2 mg/24 h).	0,5 mg/24 h.			
Nitrazepam (I).	Hipnótico.	5-10 mg/24 h.	2,5-5 mg/24 h.			
Oxazepam (L).	Ansiolítico, alcoholismo.	10-30 mg/6-8 h.	10 mg/8 h.			
Prolongada (< 24 h)	Clorazepato (R)*.	Ansiolítico.	Oral: 5-15 mg/6-12 h (máx. 25 mg/6 h). IV/IM: 2 mg/8 h (máx. 100 mg/8 h).	5 mg/8-24 h (máx. 10 mg/6 h).	0,25 mg/kg/12 h (máx. 1 mg/kg/12 h).	
		Hipnótico.	15 mg/24 h.	7,5 mg/24 h.		
	Diazepam (R)*.	Ansiolítico.	Oral: 2-10 mg/8-12 h. IV/IM: 5-10 mg/4-6 h.	Oral: 2-2,5 mg/12-24 h. IV/IM: 2,5-5 mg/4-6 h.	Oral: 0,04-0,20 mg/kg/6-8 h. IV/IM: 0,04-0,20 mg/kg/6-8 h.	
		Hipnótico.	5-10 mg/24 h.	5 mg/24 h.		
		Espasticidad.	Oral: 2-15 mg (en varias tomas). IV: 10 mg (máx. 5 mg/min).	5 mg/24 h.	10 mg/24 h. Los < 3 años: 5 mg/24 h.	
		Ansiedad pre-IQ.	IV: 10-20 mg.			
		Alcoholismo.	Oral: 10 mg/6-8 h (Dmant 5 mg).			
		Status epilepticus.	IV: 5-10 mg a 2 mg/min (máx. 20 mg).		IV: 0,15-0,30 mg/kg/2 min (máx. 10 mg).	
	Flurazepam (R)	Hipnótico.	15-30 mg/24 h.	15 mg/24 h.		
	Tetrazeepam (R).	Espasticidad.	50 mg/8 h.		5-12 años: 4 mg/kg/día (3-4 tomas).	
	Clordiazepóxido (I).	Ansiolítico.	5-25 mg/6-8 h.	5 mg/6-12 h.	5-10 mg/6-12 h (> 6 años).	
		Alcoholismo.	25 mg/6-12 h (máx. 100 mg/8 h).	10-25 mg/12 h.		
	Clobazam (I).	Ansiolítico.	10-15 mg/12 h.	Oral: 10 mg/24 h.	5 mg/8 h.	
		Hipnótico.	20-30 mg/24 h.			
		Antiepileptico coadyuvante.	10-20 mg/24 h.			
	Clonazepam (I).	Antiepileptico.	Di: oral 0,5 mg/8 h. Dmant: 4-8 mg/días (en varias tomas).		Di (< 1 año): 0,25 mg. Dmant: 0,5-1 mg. Di (1-5 años): 0,25 mg. Dmant: 1-3 mg. Di (5-12 años): 0,5 mg. Dmant: 3-6 mg. 0,5 mg (< 15 años).	
	Status epilepticus.	IV: 1 mg. Puede repetirse cada 4-6 h.				
Quazepam (I).	Hipnótico.	7,5-15 mg/24 h.	7,5 mg/24 h.			
Prazepam (L).	Hipnótico.	20 mg/24 h.	10 mg/24 h.			
Ketazolam.	Hipnótico.	15-60 mg/24 h.	15-30 mg/24 h.			
Pinazepam.	Ansiolítico.	2,5-10 mg/12 h.	2,5-5 mg/24 h.			
Camazepam.	Ansiolítico.	10-20 mg/12 h (máx. 20 mg/8 h).	10 mg/24 h (máx. 10 mg/8 h).			

Dosis referidas a vía oral excepto si se indica otra vía. R: inicio rápido. I: inicio intermedio. L: inicio lento. Di: dosis inicial. Dmant: dosis de mantenimiento.

*Principios activos incluidos en la «Guía Farmacológica HSCSP».

Tabla 3. Resultados de las intervenciones del farmacéutico relacionadas con benzodiazepinas

Resultados	%	Número de intervenciones
Se acepta la sustitución	54,16	26
No acepta la sustitución el paciente	12,58	6
No acepta la sustitución el médico	12,50	6
No se hace la sustitución (tratamiento antiepiléptico)	2,08	1
No evaluable (alta del paciente) ...	10,16	5
Otros	8,33	4

to no farmacológico (psicoterapia, evitar situaciones de estrés, etc.) como alternativa o terapia de soporte.

Las dosis deben ser las mínimas eficaces y la duración del tratamiento lo más breve posible. El tratamiento de la ansiedad no debería exceder de cuatro o seis meses.

En el tratamiento del insomnio es importante una adecuada higiene del sueño (mantener un horario de sueño, hacer ejercicio unas horas antes de dormir, etc.). En el insomnio transitorio (debido a exceso de trabajo, ruido «jet lag», etc.) puede no ser necesario el tratamiento farmacológico, o bien sólo dos o tres días. En el insomnio de larga duración el tratamiento puede alargarse de una a tres semanas, valorándose un tratamiento discontinuo.

No se recomienda administrar de forma concomitante más de un ansiolítico o hipnótico, ya que podría constituir un riesgo.

Tampoco se recomienda administrar benzodiazepinas a mujeres embarazadas o en período de lactancia.

Se debe prevenir al paciente de que puede presentar amnesia anterógrada (olvido de acontecimientos próximos).

La suspensión del tratamiento debe hacerse con una pauta decreciente a fin de evitar un síndrome de abstinencia o un efecto de rebote. Se debe tener en cuenta que en las benzodiazepinas de semivida larga los síntomas aparecerán más tarde.

Las dosis hipnóticas pueden alterar los problemas respiratorios relacionados con el sueño en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia respiratoria y en pacientes con apnea durante el sueño.

EXPERIENCIA

Actualmente en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona el farmacéutico clínico ante la prescripción médica de una benzodiazepina no incluida en la guía farmacológica o bien en terapia concomitante de más de un ansiolítico o hipnótico realiza la sustitución comentándola con el médico prescriptor.

Se pretende divulgar la tabla «Pautas equivalentes de benzodiazepinas» en el Boletín Informativo del servicio de farmacia del hospital.

De un estudio realizado para evaluar el impacto de la intervención del farmacéutico clínico en la atención del

paciente (23) se han seleccionado de un total de 700 intervenciones aquellas relacionadas con benzodiazepinas (48 intervenciones, un 6,85% del total) basándonos en lo anteriormente expuesto. Los resultados se muestran en la tabla 3.

Concluimos indicando que todas las benzodiazepinas son eficaces para el tratamiento de la ansiedad e insomnio, pero son importantes las diferencias en cuanto a dosificación, inicio de acción y duración de las mismas.

Mediante sistemas de equivalencias de benzodiazepinas podemos agilizar el proceso de sustitución y con ello mejorar la calidad del sistema de prescripción/dispensación en el hospital.

BIBLIOGRAFÍA

- Hobbs WR, Rall TW, Verdoorn TA. Hypnotics and sedatives; ethanol. En: Goodman & Gilman, eds. The pharmacological basis of therapeutics. 9.^a ed. New York: International Edition; 1996:361-96.
- Reynolds JEF, Martindale W. The extra pharmacopoeia. 30.^a ed. London: The Pharmaceutical Press; 1993:584-9.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas, 1995. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 1995:1180-202.
- British National Formulary. N.º 30. British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; 1995:147-55,204-7.
- Flórez J, Hurlé MA. Fármacos ansiolíticos y sedantes. En: Flórez J, ed. Farmacología humana. 2.^a ed. Barcelona: Ed. Masson-Salvat Medicina; 1992:383-97.
- McEvoy GK. Benzodiazepinas. AHFS 96 Drug Information. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 1996:1694-719.
- Zara C, Alerany C. Utilización de benzodiazepinas hipnóticas en Atención Primaria. Farm Clín 1988;5: 131-8.
- Gañza MC, Velasco JJ, Genua E, Aguirre I, Busquets J. Utilización de benzodiazepinas en pacientes hospitalizados. Farm Hosp 1994;18:151-8.
- Puig I, Gascón MP. Aproximación epidemiológica al uso y dispensación de psicofármacos. Farm Clín 1988;5:382-6.
- Peppers MP. Benzodiazepines for alcohol withdrawal in the elderly and in patients with liver disease. Pharmacotherapy 1996;16:49-58.
- Bailey LG, Ward M, Musa MN. Clinical pharmacokinetics of benzodiazepines. J Clin Pharmacol 1994; 34:804-11.
- Greenblatt DJ, et al. Clinical pharmacokinetics of the newer benzodiazepines. Clin Pharmacokinet 1983; VIII:233-52.
- American Medical Association. Drug use for anxiety and sleep disorders. Drug Use Evaluation 1995:219-48.
- Laurijssens BE, Greenblatt DJ. Pharmacokinetic-pharmacodynamic. Relationships for benzodiazepines. Clin Pharmacokinet 1996;30:52-76.
- Shader RI, Greenblatt DJ. Use of benzodiazepines in anxiety disorders. New Engl J Med 1993;328:1398-405.
- O'Donovan MC, McGuffin P. Short acting benzodiazepines. Br Med J 1993;306:945-56.

17. Kaplan HI, Sadoch BJ. Benzodiazepinas. En: Manual de farmacoterapia en psiquiatría. Ed. Médica Hispanoamericana: 57-70.
18. Anónimo. Medical Letter Drugs (ed esp) 1988;X: 52-4.
19. Moro MA. Benzodiazepinas. Farmacoterapia 1991; VIII:390-5.
20. Kruse WHH. Problems and pitfalls in the use of benzodiazepines in the ederly. Drug Safety 1990;5:328-44.
21. Ponsa M, Franzi A. Selección de benzodiazepinas. El Farmacéutico Hospital 1992;35:21-2.
22. Hansted PD, Horn JR. Drugs interacciones and updates. Vancouver: Ed. Board; 1993.
23. Clopés A, Gámez M, Pérez JM, Farré R, Castro I, Bonal J. Evaluating the impact of clinical pharmacist interventions to patient care. ESCP 25th European Symposium on Clinical Pharmacy. Pharm World Sci 1996;18(suppl A):A19.