

Uso de benzodiazepinas por adictos a heroína a propósito de una revisión bibliográfica

Benzodiazepine use by opioid addicts about bibliographic review

S. GIRON GARCIA, J.M. MARTINEZ DELGADO

RESUMEN

En este trabajo se aborda una revisión bibliográfica sobre la relación existente entre la dependencia a la heroína y el uso, abuso y dependencia a las benzodiazepinas (BZD). Se señala la amplia extensión del consumo de BZD por adictos en general y por los dependientes a heroína en particular, así como la posible naturaleza de tal consumo por este tipo de adictos. En nuestro medio las moléculas de BZD de las que más abusan los pacientes heroínómanos tratados son cloracepato dipotásico y flunitrazepam. Se analizan las posibles causas de esta preferencia en función de los resultados de los estudios revisados. Igualmente se señala la posible existencia de un patrón de uso y abuso particular para este tipo de adictos.

SUMMARY

This article is a bibliographic review concerning the relationship between heroine dependence and benzodiazepine (BZD) use, abuse and dependence. The epidemiologic width and extent of consumption of BZD by addicts for the most part, and heroine addicts, as well as the nature of this consumption by these addicts are analyzed. In our environment the molecules of BZD most abused by heroine addicts in treatment are chlorazepate and flunitrazepam. The possible reasons for this predilection are analyzed in terms of the outcomes of articles reviewed. In the same way, the possible existence of a pattern of use and abuse peculiar to this type of addicts is showed.

PALABRAS CLAVE

Abuso de Benzodiazepinas. Dependencia a heroína. Abuso de Flunitrazepam.

KEY WORDS

Benzodiazepine abuse. Heroine dependence. Flunitrazepam abuse.

(*Rev. Asoc. Esp. Neurosiqu. 1991; 11: 19-26*)

Médicos del Centro Provincial de Drogodependencias de Cádiz.

Correspondencia: S. Girón García, Centro Provincial Drogodependencias. Avda. Andalucía, 25. 11006 Cádiz.

Fecha de recepción: Agosto 89.

Fecha de aceptación: 5-4-91.

INTRODUCCION

Desde hace algunos años viene siendo común encontrar en las historias toxicológicas de los pacientes drogodependientes fenómenos de uso múltiple o combinado de drogas. El alcohol suele representar el papel de droga base cuya combinación con otros psicotropos, legales o no, supone la aparición de un efecto psicoactivo vivenciado la mayoría de las veces por el consumidor como deseable. Este principio de búsqueda permanente de sensaciones nuevas y de experiencias diferentes, interpretado psicológicamente por Oughourlian (1) como un hito diferenciador de las modernas toxicomanías, se verifica también en las combinaciones de otros psicotropos. El resultado de esas asociaciones de drogas es un marcado incremento en el riesgo tóxico inmediato al consumo y, al mismo tiempo, la generación a medio plazo de un complejo problema de dependencia.

En nuestra experiencia clínica con drogodependientes resalta cada vez de forma más destacada en la historia toxicológica el consumo de tranquilizantes menores (Benzodiazepinas) junto al de otros estupefacientes y psicotropos (2). Por otro lado, el polimorfismo que adopta este consumo de BZD por la población adicta a drogas, además de la amplitud alcanzada en dicho consumo y la problemática sociosanitaria derivada del mismo, nos ha empujado a realizar una revisión bibliográfica de la cuestión. El objetivo de esta revisión es el estudiar la posibilidad de hipotetizar un patrón específico de uso o abuso de BZD en un grupo singular de drogodependientes: el de los heroínómanos.

CONSIDERACIONES EN TORNO A LAS BENZODIAZEPINAS

El perfil farmacológico poco común de las BZD indujo a Zbinden y Randall (3) a proponer su utilización clínica como tranquilizantes menores. Poco después de su introducción en medicina clínica, el clordiazepóxido y el diazepam se con-

virtieron en los fármacos de elección en el tratamiento de la ansiedad y estados emocionales afines, agitación, tensión muscular y estados convulsivos. A partir de entonces, los avances en el tratamiento de la ansiedad se han caracterizado por un mayor incremento, casi exponencial, de la utilización de estas sustancias, que representaban en 1982 en EE.UU. casi la mitad de las prescripciones de psicofármacos (4). El consumo de ansiolíticos ha alcanzado dimensiones únicas en la historia de la terapéutica medicamentosa y la visión de una humanidad totalmente tranquilizada ha provocado numerosos debates dado que la población recurre libremente a ellos como un método de afrontar los estrés y conflictos de la vida (5). A este respecto cabe destacar el papel jugado por la, a veces, inadecuada prescripción médica, circunstancia favorecida por el hecho de que el médico de cabecera es el que más lo utiliza. Balter y Levine (6) resaltan, por ejemplo, que en EE.UU. la mayor prescripción de BZD se debe a este colectivo de médicos.

Probablemente se han sintetizado y ensayado más de mil nuevos derivados benzodiazepínicos en los laboratorios farmacéuticos de todo el mundo y en contraste con las cuatro BZD disponibles en 1966 a partir de 1976 estaban comercializadas veintidós (7).

Estos últimos hechos nos dan una idea de la amplitud y la relativa falta de control del problema de distribución y consumo de BZD del que más adelante nos ocuparemos.

El mal uso terapéutico y el abuso pronto demostraron que las BZD no eran inocuas. Aparecieron así los primeros problemas de dependencia y Hollister y cols., en 1961 (8) confirmaron que el diazepam y el clordiazepóxido administrados durante un mes a dosis dos o tres veces superiores a las máximas recomendadas diariamente provocaban, al ser retiradas abruptamente, un síndrome de abstinencia de tipo sedativo-hipnótico. Al parecer el tiempo requerido para desarrollar la dependencia física está inversamente relacionado a la dosis, y la severidad del síndrome de abstinencia está en función tanto del tiempo como de la dosis. Smith y Wesson (9) señalan un síndrome de abstinencia menor, cuyos síntomas consistirían en ansiedad, insomnio, temblor y pesadillas y otro, mayor, que incluiría además de los síntomas ya mencionados, crisis comiciales de gran mal, psicosis, hipertermia e incluso muerte. Dichos signos de abstinencia, según estos mismos autores, pueden aparecer entre los cuatro y los diez días de la abstinencia y prolongarse durante dos semanas.

En lo concerniente a la dependencia psicológica, diversos estudios revisados por Griffiths (10) (catorce en total) realizados con metodologías experimentales (doble ciego, BZD frente a placebo) en sujetos con historia de abuso de drogas, indicaron que las BZD producían efectos de refuerzo y/o producían efectos subjetivos que señalaban la potencialidad para su abuso. Estos resultados fueron obtenidos con una variedad de diferentes BZD (diazepam, triazolam, oxacepam, praxepam, halacepam, loracepam y clordiazepóxido) que representaban compuestos con diferentes perfiles farmacocinéticos y usados para diferentes indicaciones (ansiolíticos e hipnóticos). De esta forma, las BZD se han ganado su puesto en la lista de fármacos cuya utilización puede desencadenar problemas de dependencia.

EXTENSION DEL ABUSO DE BENZODIAZEPINAS ENTRE DEPENDIENTES A OPIACEOS

Todos los autores consultados clasifican el abuso de BZD en dos grupos: el de los que abusan de forma primaria y el de los que lo hacen en el marco del abuso o la dependencia de otras drogas, y que denominan secundario. Entendemos por abuso o mal uso, el uso excesivo persistente o esporádico, inconsistente o no relacionado con una aceptable práctica médica (O.M.S.) (11).

Marks (12) y Smith (9) sostienen que el abuso primario de BZD es raro en el mundo. Se basan para tal aseveración en los informes de la O.M.S. y en su experiencia particular. La O.M.S. en su 5.ª revisión de psicotropos señala que se había informado de abuso primario de BZD en Filipinas, Australia y Malasia, pero cuando Marks (12) investiga directamente en Filipinas sobre este hecho, es informado por las autoridades sanitarias y policiales de que tal abuso es raro y que parecía más bien resultado del mal uso terapéutico.

Navaratnam (13) en 1982 estudia la situación internacional en relación al abuso primario de BZD e insiste en que el abuso es raro en muchos países citando el caso de un hospital tailandés donde sólo el 1% de los ingresos anuales por uso de drogas fueron ocasionados por BZD. En EE.UU. también es raro el abuso primario y las BZD tienen, dentro del mundo de la drogadicción, un papel secundario. En Europa la mayor parte de consumidores de BZD igualmente proceden de la cultura del abuso múltiple de drogas y resulta raro el abuso primario.

Al parecer, y según sugiere Marks (12), dentro de la escena del abuso primario de fármacos y psicotropos adquirirían primera importancia como drogas de abuso la metacualona, los barbitúricos y las anfetaminas, utilizándose muchas veces el diazepam como sustancia de "corte" en la venta ilegal de alguno de estos psicotropos. Por sí mismas, como ya se ha resaltado, las BZD apenas si tienen importancia en el campo del abuso primario.

Como contrapartida a la evaluación realizada por Griffiths (10) en individuos consumidores de drogas sobre la potencialidad de abuso que para ellos tienen las BZD, Woods (14) en otro estudio señala que cuando a los pacientes psiquiátricos internados, así como a pacientes con ansiedad crónica tratados en régimen ambulatorio, se les permite la autorregulación de sus dosis de BZD, tienden a reducirlas a lo largo del tiempo de administración (en este estudio en un periodo de seis meses), lo que constituye una prueba más de la rareza del abuso primario de BZD en pacientes psiquiátricos. Por otro lado, Marks (12) y Smith (9) sostienen que hay evidencias que sugieren que los que abusan de BZD de forma primaria no actúan como agentes difusores del consumo.

Las BZD no son poderosos euforizantes y la mayor parte del abuso que se hace de ellas es secundario, utilizándose generalmente como automedicación para controlar los efectos adversos de otras drogas (reducir el nerviosismo inducido por la cocaína o como automedicación en el síndrome de abstinencia a opiáceos (9)). Precisamente por la eficacia de las BZD para mejorar los síntomas inducidos por otras drogas o por la abstinencia de las mismas, han adquirido cierta importancia en el mercado ilícito de drogas.

En 1975, Woody et al. (15) encuentran que el 40% de consumidores de narcóticos que formaban parte de una muestra para el estudio de mal uso y abuso de BZD eran consumidores de diacepam, aunque señalan que la mayoría de los que abusaban lo estaban haciendo a partir de una indicación terapéutica mal dirigida. Existen numerosos estudios (16,17,18,19,20) que han intentado determinar la proporción de consumidores de BZD que las utilizan en el campo del abuso de otras drogas.

Busto y cols. (16) refieren que aproximadamente el 70% de los pacientes en tratamiento por su dependencia a narcóticos en Canadá son consumidores de BZD, bien con un patrón de uso, bien con uno de abuso y dependencia. Diferentes autores de otros países enfatizan que abuso y dependencia de BZD están relacionados con el uso de heroína, marihuana y alcohol.

En España el estudio del Equipo de Investigaciones Sociológicas (EDIS) de 1981 (17) encuentra que un 13,6% de la población es consumidora de tranquilizantes en el periodo estudiado. En el de 1984 (EDIS) (18) se encuentra que el 8,5% de la población es consumidora de tranquilizantes en los seis meses anteriores al momento de la encuesta, y un 7,2% era consumidora de hipnóticos en el mismo periodo. En el apartado que concierne a este trabajo (relación del consumo de BZD con el de heroína) EDIS encuentra que el 49% de los consumidores de heroína son al mismo tiempo consumidores de tranquilizantes y que el 28,6% lo son, igualmente, de hipnóticos. En el estudio realizado por EDIS en la Comunidad Autónoma Andaluza en 1987 (19) sobre estimación del uso de drogas por la población se encuentra que hay un 6,7% de personas mayores de 16 años que consumieron tranquilizantes en los seis meses anteriores a la realización de la encuesta, siendo un 3,3% el de consumidores de hipnóticos en el mismo periodo. El consumo diario de tranquilizantes e hipnóticos en los treinta días anteriores a la realización de la encuesta era de un 2,1 y de un 2% respectivamente, en la población. La asociación entre consumo de heroína y de tranquilizantes se da en el 15,8% de los consumidores diarios de heroína, siendo un 5,3% de ellos consumidores habituales de hipnóticos.

En estudios descriptivos de muestras de pacientes heroínómanos tratados en diferentes Centros de tratamiento en España se encuentra una alta proporción de heroínómanos que son consumidores habituales de BZD. Martínez y cols. (21) en la descripción de una muestra multicéntrica obtenida en cinco ciudades españolas entre 1981 y 1985 encuentra que el 40% de los entrevistados eran consumidores de hipnosedantes y que el 66% de éstos seguían tomándolos en el momento de la entrevista.

Por último, en nuestra casuística (2) cuyo ámbito geográfico abarca la provincia de Cádiz, encontramos que el 41% de los heroínómanos que contactaron con nuestro Servicio en 1985 declararon ser consumidores habituales de tranquilizantes e hipnóticos de tipo benzodiazepínico. Resulta sin embargo difícil especificar cómo es el consumo habitual de BZD debido al polimorfismo aparente de los patrones de consumo.

De cualquier forma nos parece interesante llamar la atención sobre la amplia extensión del uso de BZD por la población adicta a cualquier droga y en particular a la heroína.

Marks (12), intenta sistematizar las razones del consumo de BZD entre los adictos de la siguiente forma y con los siguientes objetivos:

1. Como un sustituto de las drogas cuando no se dispone de la droga de dependencia primaria. Estos pacientes no buscarían en las BZD desinhibición o euforia, sino la supresión del estrés psíquico causado por la abstinencia forzosa o la reducción de los síntomas de la abstinencia.

2. Como euforizantes, particularmente cuando se combinan con metadona (11).

3. Para reducir los efectos colaterales producidos por alguna de las drogas consumidas (anfetaminas, cocaína, heroína, etc.).

En nuestro medio, la combinación más frecuente de BZD como euforizante se efectúa con alcohol. Justificaría esta combinación la potenciación de efectos resultante de la toma conjunta de ambas sustancias (22). En nuestra experiencia clínica se confirma la sistematización hecha por Marks para el abuso de BZD, excepto su combinación como euforizante con metadona, puesto que no está extendido el uso de este opiáceo en nuestro medio.

PATRONES DE ABUSO DE BENZODIAZEPINAS

Los patrones de abuso y dependencia de BZD son poco conocidos. Busto y cols. (16) en 1986, publicaron un trabajo en el cual intentaban diferenciar dos modelos de abuso de BZD. En una muestra de 163 casos de abuso de BZD encuentran que los pacientes podían ser adscritos a dos grupos: los que únicamente utilizaban BZD (56%) y los que las utilizaban en el marco del abuso de otras drogas (etanol, opiáceos, analgésicos, cocaína, anfetaminas, cannábicos, etc.). Del primer grupo, no obstante, el 26% confesaba tener un pasado de abuso de drogas, pero al menos en los últimos seis meses antes de la entrevista sólo utilizaban la BZD. A partir de este tipo de consumo diferente, investigan variables toxicológicas y psicosociales encontrando diferencias estadísticamente significativas en: a) la tendencia a hacer una escalada en las dosis, más frecuente en el grupo de consumidores múltiples de drogas; b) la incapacidad de dejar el consumo debido a la presencia de síntomas de abstinencia por parte del grupo que usa únicamente BZD; y c) la mayor edad media en este mismo grupo (47% sobre los 40 años de edad). También encuentran que el grupo de los que consumen sólo BZD toma menor dosis media que el grupo que las utiliza además de otras drogas. Rickels y cols. (23) en otro estudio realizado en 1983 encuentra este mismo fenómeno: no se desarrollaba tolerancia en los pacientes con ansiedad crónica como ponía en evidencia el hecho de que no sólo no incrementaran la dosis diaria de diacepam, sino que incluso la disminuían por propia iniciativa (coincidiendo con la observación aportada por Woods [14]). En el estudio de Busto la dosis promedio del primer grupo era de 15 mg. de diacepam o equivalente, frente a los 40 mg. promedio de diacepam o equivalente en el grupo de abuso múltiple de drogas. Otra diferencia observada por este equipo es que los que usaban únicamente BZD lo hacían durante periodos de tiempo mucho mayores que los del segundo grupo. Por último en-

cuentran que en el grupo de abuso múltiple de drogas, el uso concomitante de BZD con etanol era del 47% de los casos y la asociación con opiáceos se daba en el 27% de los casos.

De todos los datos obtenidos, el equipo de investigación de Busto propone que la dosis media diaria de BZD era un predictor consistente de abuso múltiple de drogas. De los pacientes que tomaban 60 mg. de diacepam o equivalente al día, el 71% pertenecía a este segundo grupo. Si un individuo confesaba un consumo de 60 mg. de diacepam o más, era altamente probable que estuviera abusando de otras drogas al mismo tiempo.

Marks (12) y Smith (9) también coinciden con Busto y cols. (16) en que hay diferencias significativas entre la dependencia inducida por un tratamiento y el abuso. Así, señalan que la dependencia terapéutica en el caso de las BZD es raro que conduzcan hacia el abuso, mientras ésto es una característica común en la utilización de narcóticos a nivel terapéutico. Otra característica diferenciadora referida por estos autores es la escalada en la dosis, rara en la dependencia yatrogénica y común en el abuso.

LAS BENZODIACEPINAS DE ABUSO

En nuestra experiencia clínica hemos encontrado que las BZD de las que más abusan los consumidores de heroína son las que tienen carácter de inductores del sueño, principalmente flunitracepam y también ansiolíticos como el clorazepato a dosis altas (50 mg. o más por toma) y diacepam igualmente a dosis altas.

En la bibliografía consultada al respecto hemos hallado consideraciones de índole farmacocinético y de orden comercial para explicar dicha preferencia (9,12,24-27).

Al parecer, la velocidad de absorción de la BZD a nivel de tracto gastrointestinal es un factor importante en la elección de la BZD a utilizar por los adictos. Las que se absorben más rápidamente tienen un inicio de efecto más temprano y serían, por tanto, las más requeridas por los adictos (25,26). En el cuadro 1 pueden verse los tiempos necesarios para alcanzar los picos de concentración máxima en plasma tras la administración oral de diferentes BZD.

Dicho aspecto puede determinar de alguna forma y junto a la rapidez de distribución de la molécula de BZD y hacia S.N.C., la preferencia de los adictos por determinadas BZD (9,12).

Griffiths y cols. (10) confirman en un experimento realizado con personas con problemas de abuso de drogas que el rápido inicio de acción del diacepam era, de hecho, una característica deseable buscada por los sujetos estudiados.

De otra parte hay que considerar que la rápida absorción por vía oral y la alta penetración en el S.N.C. de una BZD está relacionada con su liposolubilidad. Esta constituye un determinante importante de la proporción de BZD que atraviesa las membranas biológicas, así como la afinidad de las diferentes BZD por sus receptores (28). En cuanto a la vida media, un extenso trabajo de Ladewig (20) publicado en 1981 sobre abuso de BZD en Suiza, señala entre sus conclusiones que desde el punto de vista epidemiológico no es posible establecer una conexión entre vida media y riesgo de abuso. A esta conclusión han llegado también otros autores (9,12) y en ninguno de los trabajos revisados se le dedica mayor atención.

Marks (12) sin embargo apunta que no encuentra correlación entre nivel de abuso/grado de sedación y la tasa de eliminación/liposolubilidad. A nivel farmacocinético Marks sólo destaca la rapidez de absorción en el tracto gastrointestinal como característica importante para el abuso de una BZD.

CUADRO 1

	FARMACOS	TIEMPO PARA ALCANZAR CONCETR. MAX. PLASMA
Rápidas	Diacepam Desmetildiacepam a partir de clorazepato Fluracepam Flunitracepam	Menos de 1,2 horas
Intermedias	Triazolam Alprazolam Loracepam	De 1,2 a 2 horas
Lentas	Oxacepam Temazepam	De 2 a 3 horas
Ultralentas	Desmetildiacepam a partir de Pracepam	Más de 3 horas

No obstante, la polémica está abierta en torno a la causa de que se abuse de una u otra BZD en el mercado ilegal.

Para Greenblatt y Shader (15) la extensión del uso de fármacos ansiolíticos en general no parece ser atribuible a los cambios sociológicos ni a los avances en farmacología, sino a una promoción táctica y bien llevada de los laboratorios farmacéuticos. Autores del prestigio de Marks en el campo del abuso de las BZD conceden a este factor gran importancia y constatan igualmente que los factores que predisponen a abusar de una BZD son la disponibilidad de la sustancia dentro de la comunidad (29), y una cierta promoción dentro de los grupos de consumidores de drogas realizada por ellos mismos. La disponibilidad viene dada por el lanzamiento comercial que determinado laboratorio haya hecho de sus sustancias (influencia directa sobre el médico (29) e indirecta sobre el consumidor) y de todos es conocido que las noticias concernientes a la aparición y uso de nuevas sustancias entre los grupos de consumidores de drogas se difunden con gran rapidez. Navaratnam (13) sugiere también que la prevalencia del abuso de una BZD está sostenido por la relación con la penetración en el mercado de cada país de las diferentes BZD. Esto parece demostrable al recogerse en diversas revisiones de la O.M.S. (11,30) los informes de abuso de BZD en diferentes países.

En nuestro medio parecen concurrir aspectos farmacocinéticos y de promoción comercial en torno a productos como flunitrazepam, cloracepató y diacepam. Vamos a centrarnos en el caso del flunitrazepam para proseguir esta revisión dado que es el hipnótico benzodiazepínico más nombrado por los consumidores de heroína y el que más consumen en nuestro medio (2). También hemos de señalar que en entrevistas personales e informales con médicos generalistas de la zona, la estimación del consumo preferente de flunitrazepam por los heroínómanos sobresale con relación a otras BZD.

EL CASO DEL FLUNITRACEPAM

Flunitrazepam es una molécula BZD de marcada acción hipnótica. Las principales características farmacológicas han sido resumidas por el productor, Hoffman-La Roche (31), y observadas por más autores: inducción muy rápida del sueño a bajas dosis: incremento de la duración total del sueño; poca modificación electroencefalográfica; disminución de los despertares nocturnos; actividad anticonvulsiva y sedativa más marcada que el diacepam; igualado al diacepam como miorelajantes y ansiolítico: aumenta la acción de los analgésicos, los anestésicos y los neurolépticos; produce amnesia retrógrada. Es poco tóxico (D.L. 1-2 gr/kg.). Según un trabajo de Malizia (32) el flunitrazepam causa una dependencia psíquica mayor que las otras BZD y es la BZD preferida por los toxicómanos.

A nivel farmacocinético el flunitrazepam se absorbe con relativa rapidez a través del tracto gastrointestinal: los picos más altos en las concentraciones plasmáticas se alcanzan entre los 30 y 45 minutos después de la administración oral o sublingual en el hombre adulto (33). Si la administración es endovenosa la absorción es muy rápida (pico de concen-

tración máxima en plasma a las 0,25 horas). Becheruchi (34) en un experimento con ratas encuentra concentraciones muy altas tras la administración en los siguientes órganos: cerebro, riñones, corazón e hígado; después de ocho horas no hay flunitrazepam en ninguno de estos órganos excepto en cerebro, que muestra concentraciones detectables hasta 32 horas después de la administración. La rápida absorción oral y la alta penetración en el S.N.C. están relacionadas con su liposolubilidad. En orina no se detectan compuestos activos. La vida media terminal del flunitrazepam observada en humanos adultos oscila entre las 22 horas (35) y las 28,7 horas (36). El flunitrazepam no tiene metabolitos activos y se elimina por orina.

Las principales indicaciones clínicas son como hipnótico y en la inducción de la anestesia. En el primer caso la vía de administración es oral y en el segundo se han ensayado con éxito las vías oral, sublingual, rectal (en niños), e intravenosa, resaltando la absorción bastante eficaz en todas.

El abuso de flunitrazepam por parte de consumidores habituales de drogas en nuestro medio parece un fenómeno común (2). Nuestros pacientes nos comunican que el flunitrazepam puede ser autoadministrado para: a) paliar la ansiedad o el estrés psíquico producido por la abstinencia voluntaria o forzosa de opiáceos, solo o combinado con el alcohol; b) utilizado como hipnótico en tratamiento de deshabitación a opiáceos; y c) combinado con el alcohol como euforizante y en el marco del abuso múltiple de drogas.

La información que poseemos se ve corroborada por Rogalsky y cols. (37) que informan en un estudio controlado realizado con 28 pacientes que el insomnio de una forma o de otra es una queja casi universal en los síntomas de abstinencia de los heroínómanos. Estos utilizan frecuentemente durante su desintoxicación hipnóticos de forma ilegal (en EE.UU. donde se realizó el estudio no está comercializado el flunitrazepam y el hipnótico más disponible es flurazepam), o también alcohol. La persistencia de las alteraciones del sueño comprende parte de lo que estos autores denominan "síndrome de abstinencia secundario" el cual persiste al menos 6 semanas después de abandonar la droga y refieren que probablemente juega un papel importante en la recaída (38,39).

Beaumont y cols. (22) publican en 1985 una investigación realizada sobre voluntarios para comprobar los efectos del alcohol combinado con diferentes BZD y encuentra que la combinación alcohol-flunitrazepam es la que produce los más marcados cambios en el comportamiento tanto a nivel objetivo (estado de humor y memoria) como subjetivo. Esto explicaría la preferencia del flunitrazepam para su uso como euforizante combinado con el alcohol.

En cuanto al problema de dependencia generado, Malizia (32) encuentra que entre los toxicómanos el consumo de flunitrazepam tiende a ser mantenido a dosis altas e incluso a aumentarlas y que en estas condiciones su retirada produce un síndrome de abstinencia.

CONCLUSIONES

1. Diversos trabajos epidemiológicos (17-21) sobre consumo de drogas indican la amplia extensión del uso de BZD

por la población en general y por los adictos a otras sustancias, en particular.

2. El abuso y la dependencia de BZD puede tener graves repercusiones para la salud. Las BZD producen dependencia física y al ser retiradas, un síndrome de abstinencia de tipo sedativo-hipnótico (3,8,9,11,12).

3. La población que abusa de BZD de forma más importante es la que además es adicta a otras sustancias (10,13-16).

4. En nuestra casuística (2) y en otros trabajos consultados (17-19,21) detectamos una prevalencia de uso de BZD de aproximadamente entre el 25 y el 50% de los heroínómanos.

5. En un intento de entender las razones para el uso de BZD por adictos a heroína encontramos la siguiente sistematización realizada por Marks (12) que, en general, coincide con lo declarado por nuestros pacientes: a) como sustituto de la heroína, cuando no se dispone de ella para disminuir el estrés psíquico de la abstinencia forzosa (37); b) como euforizantes, cuando se combinan con alcohol (22) y a falta de heroína (32); c) como hipnóticos cuando comienzan un periodo de abstinencia (37).

6. En nuestro medio, las BZD de las que más abusan los heroínómanos son flunitrazepam y cloracepato a dosis altas (por encima de 50 mg. por toma). Hemos encontrado ex-

plicaciones de índole farmacocinética para esta preferencia (10,20,25,26,31,32) (mayor velocidad de absorción en tracto gastrointestinal que conlleva un comienzo de acción más rápido). Sin embargo, algunos autores (5,12,29) apuntan que el mayor abuso de una BZD depende del lanzamiento comercial que cada laboratorio haya realizado, así como de la prescripción del médico general.

7. Posible esquematizar dos patrones de uso (14,16,23): a) uno terapéutico y b) otro de mal uso, abuso y/o dependencia situado sobre todo en el escenario del consumo de otros psicotropos. La dosis media diaria de diacepam o equivalente declarada por los pacientes puede ser un predictor consistente de probabilidad de abuso de otras drogas.

La naturaleza y el grado de dependencia a BZD entre personas que dependen de otras drogas es difícil de estimar (40). Se han hecho diversas aproximaciones (9,12,14,16,23,40). Con objeto de obtener información sobre el tema y a partir de las conclusiones extraídas de esta revisión, estamos diseñando un modelo de cuestionario para aplicarlo a una muestra de pacientes dependientes de heroína que reciben asistencia en el Centro Provincial de Drogodependencias de Cádiz y en otros recursos asistenciales provinciales. La administración del cuestionario y el análisis de los resultados será objeto de la segunda parte de este trabajo.

BIBLIOGRAFIA

- Oughourlian JM.: La persona del toxicómano. Ed. Herder, Barcelona 1977.
- Centro Provincial de Drogodependencias: Memoria del C.P.D. de Cádiz. Estudio descriptivo sobre los pacientes atendidos en 1985. No publicado.
- Zbinden G, Randall L.: *Adv Pharmacol Chem* 1957; 214: 188-205.
- Weise CE, Price SF.: The benzodiazepines patterns of use. *Library Addiction Research Foundation*, Toronto. Bibliographic series n.º 9, 1975.
- Greenblatt DJ, Shader RI.: Farmacoterapia de ansiedad con benzodiazepinas y bloqueantes beta-adrenérgicos. Ed. en "Psicofarmacología a los treinta años de progreso". Liptom MA y otros, 1982; pp 1539-1549.
- Balter M, Levine JO.: *Psychopharmacol. Bull* 1969; 5: 3-14.
- Haefely WE.: Aspectos conductuales y neurofarmacológicos de las sustancias utilizadas en la ansiedad y estados afines. Ed. en "Psicofarmacología a los treinta años de progreso". Edit. por Liptom MA y otros, 1982; pp 1515-1531.
- Hollister LE, Motzenbecker FP, Degan RO.: Withdrawal reactions from chlordiazepoxide (librium). *Psychopharmacology*, 1961; 2: 63-68.
- Smith DE, Wesson DR.: Benzodiazepine Dependency Syndromes. En "The Benzodiazepines Current Standards for Medical Practice". Editado por Smith y Wesson 1985; pp 235-248.
- Griffiths RR, McLeod DR, Bigelow GE et al.: Comparison of diazepam and oxazepam: preference, liking and extent of abuse. *J Pharmacol Exp Ther* 1984 b; 229: 501-508.
- O.M.S.: Report of the fifth W.H.O. Review of psychoactive substances for international control. Geneva, WHO. November 1981; 16-20.
- Marks J.: The benzodiazepines. Use, Overuse, Misuse and abuse. 2.ª Edición. Ed. Marks J. Editorial: E.M.T., 3 limited. United Kingdom.
- Navaratnam V.: Impact of scheduling drugs under the 1971 Convention on Psychotropic Substances. The Benzodiazepines reapraised. United Nations Research and Training Centre in Drug dependence. National Drug Research Centre. Univ. Science Malaysia Minden, Penang, Malaysia 1982.
- Woods JH.: Experimental Abuse Liability Assessment of Benzodiazepines. En "The Benzodiazepines. Current standards For Medical Practice". Ed. por Smith and Wesson 1985; pp 201-207.
- Woody GE, O'Brien CP, Greenstein R.: Misuse and Abuse of diazepam an increasingly common medical problem. *Int J Addict* 1975; 10: 843-848.
- Busto U et al.: Patterns of benzodiazepine abuse and dependence. *British J of Addiction* 1986; 81: 87-94.
- Equipo de Investigaciones Sociológicas: La población española ante las drogas 1981.
- Navarro J, Lorente S, Varo J, Ruiz M et al (EDIS): El consumo de drogas en España. Ed. Cruz Roja Española y Dirección General de Acción Social 1984.
- Equipo de Investigaciones Sociológicas: Los andaluces ante las drogas. Ed. Comisionado para la droga. Consejería de Salud y Servicios Sociales de la Junta de Andalucía 1988.
- Ladewig D, Bazinger W, Lowenheck M.: Tranquilizer abuse-results of a (185) Nationwide Swiss Survey. *T.G.O. tijdschrift Voor Beneesmiddelenonderzoek* 1981; 6: 1132-1137.
- Martínez D, De la Fuente L, Arteagoitia JM.: Estudio descriptivo de los pacientes heroínómanos asistidos en centros de tratamiento en el periodo 1981-1985. *Comunidad y Drogas* 1987; 3: 35-59.
- Beaumont VJ, Murdoch BD, Mallinson BR, Greef OBW.: Investigation of the effect of alcohol alone and in combination with loprozepam, triazolam and flunitrazepam on mood, memory and electroencephalographic activity. E. *Pharmacology of Sleep-new drugs*. Edited by Koella WP et al. Stuttgart, New York 1985; pp 321-324.
- Rickels K, Case WG, Downing RW et al.: Long-term diazepam therapy and clinical outcome. *J Am Med Assoc* 1983; 250: 767-771.
- Greenblatt DJ, Divoll M, Abernethy DR et al.: Benzodiazepine kinetics implications for therapeutics and pharmacogeriatrics. *Drug Metab Rev* 1983 a; 14: 251-292.
- Shader RI, Pary RI, Harmatz JS et al.: Plasma concentrations and clinical effects after single oral dose of prazepam, chlorazepato and diazepam. *J Clin Psychiatry* 1984; 45: 411-413.
- Blinding A.: Effect of different rates of absorption of two benzodiazepines on subjective and objective parameters. *Europ J Clin Pharmacol* 1974; 7: 201-211.
- Perera KMH, Tulley M, Jener FA.: The use of benzodiazepines Among Drugs Addicts. *British J of Addiction* 1987; 82: 511-515.
- Borea PA, Bonora A.: *Biochem Pharm* 1983; 32: 603-607.
- Bixler EO, Kales JD, Kales A et al.: Hypnotic drug prescription patterns: two physician surveys. *Sleep Rev* 1976; 5: 62.
- O.M.S.: Report of the sixth W.H.O. Review of psychoactive substances

- for International Control. Geneva, who. September, 1982; 6-10.
31. Hoffman-La Roche ED.: Pharmacokinetic and Pharmacological data on Rohypnol. Basel 1972.
 32. Malizia E, Pirovine C, Jenco M, Burgo S.: Troubles de comportement et dependance par flunitrazepam. Riv Tossicol. Sperim et clin 1984; 3: 195-202.
 33. Hutter MS, Bang V, Flachs H.: Plasma concentrations of flunitrazepam (Rohypnol) following oral and sublingual administration. Int J of Pharm Ther and Toxicol 1986; 24, 4: 221-223.
 34. Becherucci C, Palmi M, Segre G.: Pharmacokinetics of flunitrazepam in rats studied by a radioreceptor assay. Pharmacological Research Communications 1985; vol 17, n.º 8: pp 733-747.
 35. Amreim R, Cano JP, Hugin W.: Cinetique a dose unique et biodisponible du flunitrazepam. Symposium sur l'utilisation du flunitrazepam en anesthesiologie et reanimation. Roche, Ble 1976; pp 39-56.
 36. Kanto J, Kanga L, Aaltone NL, Hilke H.: Effect of age on the pharmacokinetics and sedative effect of flunitrazepam. Int J Clin Pharm Ther Tox 1981; 19: 400-404.
 37. Rogalski CI, Lahmeyer HW.: Effect of the hypnotic flurazepam on the sleep of pentazocine and heroine addicts during withdrawal. The Int J of the Add 1983; 18 (3): 407-418.
 38. Cohenn M, Stimmel B.: The use of methadone in narcotic dependence treatment. Aspects of drug dependency. West Palm Beach. Fla.: C.R.C. pres 1978.
 39. Bixler EO, Kales A, Soldatos CR et al.: Flunitrazepam, an investigational hypnotic drug: sleep laboratory evaluations. J Clinical Pharmacol 1977; 17: 569-578.
 40. Petursson H, Lader M.: Dependence on tranquilisers. Institute of psychiatry Maudsley. Oxford University Press. Monographs 1984; n.º 28: 21.