



Comorbilidad psiquiátrica en adicciones

/TRASTORNOS POR USO DE SUSTANCIAS Y OTROS TRASTORNOS MENTALES/

tua&h+tm

trastorno × uso de
ansiolíticos & hipnóticos
+ otros trastornos mentales

Josep Guardia Serecigni

Gerardo Flórez Menéndez

socidrogalcohol



Comorbilidad psiquiátrica en adicciones

/TRASTORNOS POR USO DE SUSTANCIAS Y OTROS TRASTORNOS MENTALES/

tua&h+tm

trastorno X uso de
ansiolíticos & hipnóticos
+ otros trastornos mentales

Josep Guardia Serecigni

Gerardo Flórez Menéndez

socidro galcohol

Edita  **Socidrogalcohol**

Colaboran  **Otsuka**

 **Lundbeck** 

Director de la colección

Juan J. Fernández Miranda

Coordinadores

**Francisco Arias, Maite Cortés, Juan J. Fernández,
Gerardo Flórez y Enriqueta Ochoa**

Autores #5

GUARDIA SERECIGNI, Josep

Vicepresidente de Socidrogalcohol. Consultor senior en psiquiatría. Unidad de Conductas Adictivas, Servicio de Psiquiatría. Hospital de la Santa Creu y Sant Pau de Barcelona.

FLÓREZ MENÉNDEZ, Gerardo

Secretario de Socidrogalcohol. Médico Psiquiatra. Director de la Unidad de Alcoholismo integrada en la Unidad de Conductas Adictivas del Complejo Hospitalario Universitario de Ourense.

© textos: los autores

Diseño, maquetación e impresión:  **martín gràfic** · martingrafic.com
ISBN 978-84-949467-1-4

Introducción	5
Epidemiología	7
Consecuencias negativas de las benzodiazepinas en los trastornos mentales y adictivos	9
* TUA&H (BZD) + trastornos de ansiedad	10
* TUA&H (BZD) + trastornos del sueño	11
* TUA&H (BZD) + esquizofrenia	12
* TUA&H (BZD) + depresión	13
* TUA&H (BZD) + suicidio	13
* TUA&H (BZD) + demencia	14
* TUA&H (BZD) + otros trastornos adictivos	14
* TUA&H (BZD) + dolor	17
Comorbilidad de la adicción a las benzodiazepinas con otros trastornos mentales	19
* TUA&H (BZD) + trastornos psicóticos	19
* TUA&H (BZD) + trastornos afectivos	19
* TUA&H (BZD) + trastornos de ansiedad	20
* TUA&H (BZD) + trastornos de la personalidad	21
* TUA&H (BZD) + deterioro cognitivo	21
Tratamiento del trastorno por consumo de benzodiazepinas	23
* TUA&H (BZD) + tratamiento para la retirada	23
* TUA&H (BZD) + tratamiento de las comorbilidades psiquiátricas	24
* TUA&H (BZD) + tratamiento de las comorbilidades adictivas ..	25
* TUA&H (BZD) + prevención y tratamiento de las sobredosis	29

Prevencción de los riesgos asociados
al uso de benzodiacepinas 31

Conclusiones 33

BIBLIOGRAFÍA 35

DESARROLLO DE LAS SIGLAS 39

Introducción

Los ansiolíticos e hipnóticos son los psicofármacos más prescritos, tanto en los trastornos psiquiátricos como en los trastornos adictivos; sin embargo, han suscitado una importante controversia, debido a sus potenciales consecuencias negativas (Guardia Serecigni, 2017).

La gran mayoría de fármacos ansiolíticos e hipnóticos que se prescriben actualmente son benzodiacepinas (BZD) o bien los llamados fármacos Z (zolpidem, zopiclona, zaleplón), como inductores de sueño. Todos ellos presentan un cierto riesgo de abuso, particularmente para las personas que tienen antecedentes de adicción al alcohol y/o a las drogas (Informe del Grupo de Trabajo de la American Psychiatric Association, 1994).

Los ansiolíticos e hipnóticos son sustancias adictivas, ya que producen efectos de rebote, tolerancia, abstinencia y dependencia o adicción. El efecto de rebote da lugar a un empeoramiento progresivo de los síntomas (de ansiedad y de insomnio). El efecto de tolerancia induce a un incremento progresivo de las dosis diarias y un mayor impacto neuroadaptativo sobre los receptores GABA.

Una vez desarrollada la adicción, una reducción brusca de la dosis puede desencadenar un síndrome de abstinencia aguda de BZD. Y una nueva dosis —en estado de abstinencia— va a producir un poderoso efecto reforzador negativo que consolida e intensifica su condicionamiento adictivo.

Dosis elevadas de BZD, asociadas a otras sustancias que también producen enlentecimiento del Sistema Nervioso Central, como el alcohol, los analgésicos opioides y otros tranquilizantes, pueden precipitar una sobredosis, potencialmente mortal, si la persona no recibe tratamiento urgente.

El consumo simultáneo, de bebidas alcohólicas y BZD, puede provocar síntomas de ataxia, incoordinación motora, inestabilidad a la marcha y un mayor riesgo de sufrir caídas, pérdidas de conciencia transitorias, sobredosis y amnesia posterior; que suelen ser más graves en personas mayores (Lader, 2012) (Olson, King y Schoenbaum, 2015).

Por otro lado, el consumo prolongado de BZD puede producir una disminución del rendimiento cognitivo y puede convertirse además en factor de riesgo de suicidio y de muerte por sobredosis accidental (Murphy, Wilson, Goldner y Fisher, 2016).

Dada la potencial gravedad de una adicción a hipnóticos o ansiolíticos, el inicio del tratamiento para su retirada es más seguro y eficaz en régimen de hospitalización completa y el tratamiento ambulatorio posterior debería ser intensivo, dada la persistencia de los síntomas de abstinencia retardada.

Epidemiología

En España, los hipnosedantes —que incluyen sobre todo benzodiacepinas— son la tercera sustancia más consumida, por detrás del alcohol y del tabaco. Un 7,4% de los hombres y un 15,3% de las mujeres consumen habitualmente medicamentos hipnosedantes.

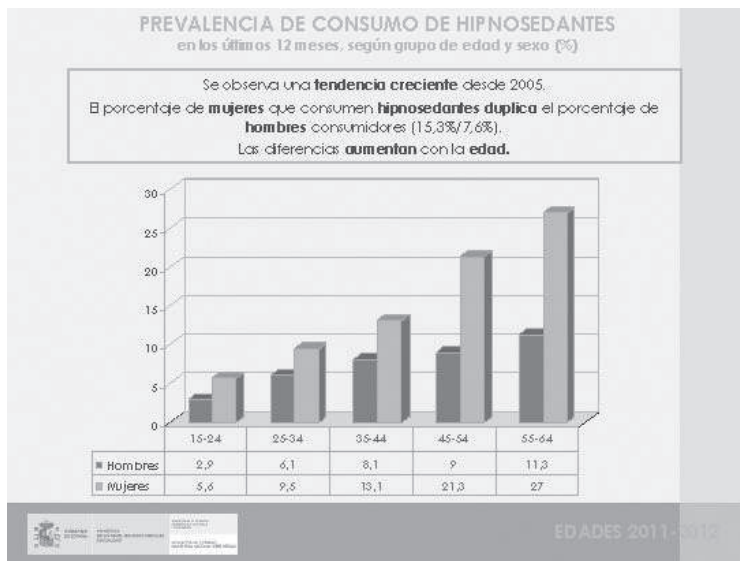
La probabilidad de tomar benzodiacepinas aumenta progresivamente con la edad. Casi el 10% de los mayores de 65 años toman BZD en Estados Unidos, lo cual ya se considera una proporción excesivamente elevada (Olson, King y Schoenbaum, 2015). En España el porcentaje es todavía mayor, dado que el 11,3% de los hombres y el 27% de las mujeres entre 55 y 65 años toman BZD, según el estudio EDADES 2011-2012.

Los estudios epidemiológicos también indican que, pese a las recomendaciones de las Guías Clínicas de limitar las BZD para tratamientos breves, más del 50% de los pacientes las toman durante más de 6 meses (Brett y Murnion, 2015).

Figura 1. Prevalencia de consumo de las diversas sustancias psicoactivas en España



Figura 2. Prevalencia de consumo de ansiolíticos e hipnóticos en España, por grupos de edad



A pesar del riesgo de caídas, lesiones y accidentes de tráfico relacionados con benzodiacepinas en personas mayores, su consumo es unas 3 veces más prevalente que en los jóvenes y la duración de su tratamiento aumenta con la edad, lo cual conlleva un riesgo añadido de fracturas, deterioro cognitivo y dependencia de BZD (Olson, King y Schoenbaum, 2015).

La Asociación Americana de Geriátrica recomienda evitar cualquier tipo de BZD para el tratamiento del insomnio o la agitación y también preguntar por su consumo como una de las 10 cuestiones que cualquier médico debería hacer a sus pacientes ancianos.

De hecho, las BZD son los fármacos más frecuentemente asociados a los analgésicos opioides y están implicados en el 30% de sobredosis mortales. Por otro lado, su prescripción en pacientes asmáticos, o que padecen enfermedad pulmonar obstructiva crónica, es también motivo de preocupación, dada su asociación con elevados niveles de mortalidad (Maust y cols., 2016).

Consecuencias negativas de las benzodiacepinas en los trastornos mentales y adictivos

Las BZD pueden ser prescritas en cualquier trastorno psiquiátrico que curse con ansiedad y/o insomnio. Sin embargo, su efectividad a largo plazo no ha sido probada para el tratamiento del insomnio y es cuestionable para el tratamiento de la ansiedad (Dell'Osso y cols., 2015).

La prescripción de benzodiacepinas a pacientes con un trastorno mental grave es controvertida, dado que la comorbilidad con los trastornos por consumo de sustancias es elevada en estos pacientes y las BZD pueden empeorar el abuso de sustancias o incluso convertirse ellas mismas en sustancias de abuso.

En un estudio de seguimiento a 6 años, de pacientes con trastornos mentales graves, el 43% que tomaban benzodiacepinas presentaban una mayor puntuación en síntomas generales, depresión y ansiedad y una baja puntuación en calidad de vida. La proporción de los que desarrollaron abuso de BZD fue mayor entre los que recibieron una prescripción de BZD, en comparación con los que no la recibieron (15% vs. 6%). Por este motivo se ha propuesto utilizar otros fármacos alternativos para el tratamiento de la ansiedad en los pacientes mentales graves (Dell'Osso y cols., 2015).

En otro estudio de seguimiento a 5 años, de pacientes con trastorno mental grave, la comorbilidad con otros trastornos por abuso de sustancias aumentó la probabilidad de que tomaran BZD (63% vs. 54% para esquizofrenia; 75% vs. 58% para trastorno bipolar; 66% vs. 49% para depresión mayor; y 48% vs. 40% para otros trastornos psiquiátricos). Además, tenían más probabilidades de tomar BZD de vida media corta y de elevada potencia (Clark, Xie y Brunette, 2004).

Y otro estudio, efectuado en Francia, concluye que la probabilidad de interacciones con otros fármacos es muy elevada, debido a las diversas comorbilidades que presentan los pacientes (Bénard-Larivière y cols., 2016).

* TUA&H (BZD) + TRASTORNOS DE ANSIEDAD

Los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) o también de serotonina y noradrenalina (ISRSN) —y no las BZD— son los fármacos más indicados para el tratamiento de los trastornos de ansiedad tales como ansiedad generalizada, crisis de angustia, fobia social y trastorno obsesivo compulsivo. En todo caso, las BZD se pueden utilizar solo los primeros días de tratamiento con ISRS o ISRSN, pero retirándolas pocos días después y evitando prolongar su tratamiento (Dell'Osso y cols., 2015).

Con frecuencia, las medicaciones prescritas a pacientes ancianos para los trastornos de ansiedad son bastante inapropiadas. En un estudio efectuado en Alemania, con pacientes que padecían un trastorno de ansiedad generalizada, un 23% fueron tratados con benzodiacepinas de duración prolongada, otro 10% con BZD de corta duración y otro 12% con antidepresivos tricíclicos, considerados todos ellos como fármacos inapropiados para personas ancianas (Berger y cols., 2009).

En el trastorno de pánico, el tratamiento prolongado con BZD puede llevar a la adicción y a un síndrome de abstinencia. Además, el trastorno de pánico se asocia con frecuencia a un trastorno depresivo comórbido que no responde al tratamiento con BZD, sino que requiere antidepresivos de tipo ISRS, los cuales tienen un menor riesgo de sobredosis y de adicción, aunque su retirada brusca puede provocar un síndrome de discontinuación que puede cursar con mareo, náuseas, letargia y cefalea (Dell'Osso y cols., 2015).

En un estudio efectuado con 1.894 personas jóvenes que presentaban un trastorno de ansiedad —en Finlandia—, los que presentaban además un trastorno de personalidad comórbido son los que más prescripciones recibieron y también más abusaron de las benzodiacepinas. Lo cual pone en duda la utilidad de las BZD en personas que presentan un trastorno de personalidad (Kasteenpohja y cols., 2016).

Con frecuencia se prescriben ansiolíticos para el tratamiento de la abstinencia del alcohol, pero la auto-medicación de la ansiedad, tanto con alcohol como con BZD, contribuyen al desarrollo de la adicción.

El consumo de benzodiacepinas puede interferir en la atención, memoria y aprendizaje; por lo tanto, puede disminuir el rendimiento terapéutico de la psicoterapia. Se ha comprobado que (1) los pacientes que

padecen un trastorno de estrés postraumático y han tomado BZD presentan un menor efecto de mantenimiento de los beneficios de la psicoterapia, una vez finalizado dicho tratamiento (Rosen y cols., 2013). (2) Añadir una BZD no produce mayores tasas de remisión o "curación", aunque el paciente puede tener la sensación subjetiva de que sus síntomas mejoran (Dell'Osso y cols., 2015). Y (3) su efecto sedativo puede interferir en los procesos de extinción, posiblemente debido a una reducción del "arousal", la noradrenalina y los glucocorticoides; los cuales participan en los procesos de extinción del condicionamiento (Singewald y cols., 2015).

* TUA&H (BZD) + TRASTORNOS DEL SUEÑO

Las BZD y particularmente los fármacos Z (zolpidem, zopiclona y zaleplón) han sido utilizados con frecuencia como inductores del sueño. Sin embargo, producen una reducción de las fases III y IV (que son las fases de sueño profundo), junto con un aumento de la fase II y de la latencia de inicio de la primera fase REM. Es decir, que alteran la arquitectura del sueño e inducen un sueño no fisiológico y poco reparador. Además, empeoran la apnea del sueño y agravan la insuficiencia respiratoria, en personas con patología respiratoria (Dell'Osso y cols., 2015).

Dosis elevadas de BZD hipno-inductoras, asociadas al consumo de alcohol, pueden producir amnesia anterógrada. Y su consumo crónico puede producir además un deterioro progresivo de la memoria.

Zolpidem, que actúa selectivamente sobre una parte del receptor $GABA_A$, llamada omega1, puede tener un efecto desinhibidor paradójico, una elevada tolerancia que induce a un aumento progresivo de las dosis, dependencia y, tras su retirada, graves síntomas de abstinencia, con un posible mayor riesgo de crisis convulsivas. También ha sido relacionado con un mayor riesgo de fracturas y sobre todo de fractura de fémur.

Se ha producido un considerable aumento de las visitas a Urgencias relacionadas con fármacos hipnóticos como zolpidem, debidas a efectos adversos como somnolencia, mareo, alucinaciones, agitación, sonambulismo y somnolencia al volante. Una tercera parte de ellas son debidas a sobredosis accidentales. Dos de cada tres (68%) son mujeres y en más de la mitad (57%) el consumo de zolpidem está asociado a otras sustancias, como analgésicos opioides (25%) o alcohol (14%).

En 2013 la FDA lanzó una alarma referente a zolpidem, aconsejando no conducir, ni desarrollar otras actividades que requieren un buen nivel de atención y alerta, el día siguiente a la toma de zolpidem. También advirtió de un mayor efecto en las mujeres (atribuido a una eliminación más lenta que en los hombres) y recomendó que las dosis fueran la mitad para mujeres.

Triazolam es otra benzodiacepina hipnoinductora que puede producir el llamado "síndrome de amnesia-automatismo" inducido por BZD. Consiste en llevar a cabo actividades complejas, que pueden llegar a ser peligrosas o incluso delictivas (en personas que no tienen antecedentes psiquiátricos, ni de consumo previo de BZD), con amnesia posterior. Por este motivo el propio laboratorio decidió retirar del mercado los comprimidos de 0,50 mg y reducir su contenido a la mitad.

* TUA&H (BZD) + ESQUIZOFRENIA

El tratamiento con BZD es de escasa utilidad para el tratamiento de la esquizofrenia (Dell'Osso y cols., 2015). Un reciente estudio sueco ha detectado un incremento del riesgo de mortalidad prematura, asociado al consumo de BZD, en pacientes esquizofrénicos. Un 7,4% de los pacientes esquizofrénicos fallecieron durante los 5 años del estudio de seguimiento, lo cual representa una mortalidad 4,8 veces mayor que la de la población general. Las causas más frecuentes fueron los trastornos cardiovasculares (32,7%), neoplasias (81,6%), neumopatías (11%) y suicidio (9,5%). Y un elevado consumo de benzodiacepinas se asoció con un 79% más de riesgo de muerte, en comparación con los pacientes no tratados con benzodiacepinas.

Sin embargo, el tratamiento con antipsicóticos y antidepresivos produce una reducción de la mortalidad prematura entre el 15% y el 40%, en comparación a los pacientes esquizofrénicos que no han tomado dichos fármacos (Tiihonen y cols., 2015).

La comorbilidad con el abuso de sustancias debería ser considerado como una contraindicación para la prescripción de benzodiacepinas, ya que el abuso de alcohol y drogas, asociado al de BZD, contribuye a una mayor incidencia de conductas impulsivas y agresivas, accidentes y so-

bredosis, en los pacientes esquizofrénicos, lo cual incrementa su riesgo de muerte por accidentes o por violencia (Tiihonen y cols., 2012).

* TUA&H (BZD) + DEPRESIÓN

Los antidepresivos —y no las benzodiacepinas— son el tratamiento de elección, tanto para los trastornos depresivos como para los trastornos de ansiedad generalizada, crisis de angustia, fobia social y trastorno obsesivo compulsivo.

En todo caso, la función de las benzodiacepinas sería solo complementaria a los antidepresivos, en los primeros días del tratamiento, para aliviar los síntomas de ansiedad o insomnio. Sin embargo, en la práctica, muchas personas tratadas por depresión reciben tratamientos prolongados con BZD y algunos solo reciben tratamiento con ellas y no reciben antidepresivos.

Las guías clínicas aconsejan retirar las benzodiacepinas pocos días o semanas después del inicio del tratamiento, sobre todo cuando se trata de pacientes ancianos o de personas con antecedentes de abuso de sustancias.

Diversos estudios han detectado un aumento de la tasa de accidentes de tráfico, caídas y fracturas de fémur entre los ancianos con depresión que seguían un tratamiento con BZD (Lader, 2014).

* TUA&H (BZD) + SUICIDIO

El poliabuso de sustancias, que incluye el abuso de alcohol, cocaína, opioides y benzodiacepinas, aumenta el riesgo de suicidio.

En un estudio efectuado con 5.125 personas que fallecieron ahogadas en Suecia, el 38% presentaban concentraciones elevadas (1,8 gramos por litro) de alcohol en la sangre. Cuando el ahogamiento fue intencional, es decir, con finalidad autolítica, las sustancias detectadas con mayor frecuencia eran las BZD (21%), seguidas de drogas ilegales (10%) (Ahim, Saveman y Björnstig, 2013).

En otro estudio efectuado en Sydney sobre muertes repentinas o no-naturales, la mayoría (78%) presentaban problemas previos con el al-

cohol. En el 84% el alcohol fue un factor que contribuyó a la muerte y, entre las otras sustancias detectadas, las más frecuentes fueron las BZD (31,9%) y los opioides (12,9%) (Darke y cols., 2013).

* TUA&H (BZD) + DEMENCIA

El tratamiento con BZD durante más de 3 meses, en personas mayores de 65 años, aumenta en un 51% el riesgo de demencia, además del riesgo de fracturas y lesiones, debidas a caídas que se producen por incoordinación motora y alteración del equilibrio.

El deterioro de la memoria que producen las benzodiacepinas está bien documentado y su consumo crónico induce una regulación descendente de los receptores GABA-BZD que parece correlacionar con el deterioro cognitivo (Billioti de Gage y cols., 2014).

La Sociedad Americana de Geriátría ya consideró las benzodiacepinas como "no apropiadas" para pacientes ancianos, debido a sus efectos adversos cognitivos. Por tanto, las BZD no deberían ser utilizadas en pacientes con demencia, ya que empeoran la memoria, aumentan el riesgo de caídas, a largo plazo son poco eficaces para el tratamiento de la ansiedad y no son de utilidad para el tratamiento de la agitación psicomotriz.

El impacto de lorazepam sobre el rendimiento neuropsicológico de 57.785 pacientes con demencia, de más de 65 años de edad, residentes en Canadá, ha sido comparado con su propio rendimiento un año después de su retirada progresiva. Se ha detectado una mejoría en las funciones de memoria inmediata, habilidades constructivas visuo-espaciales, lenguaje, formación de conceptos abstractos y flexibilidad cognitiva.

Los ancianos son más sensibles a los efectos de las benzodiacepinas sobre el SNC y tienen un mayor riesgo de somnolencia diurna y deterioro de la alerta. Las personas que tienen problemas de memoria deberían practicar habilidades cognitivas, pero si toman BZD y presentan somnolencia no pueden hacerlo.

* TUA&H (BZD) + OTROS TRASTORNOS ADICTIVOS

Estudios recientes, del Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos, destacan el importante papel que tanto

las BZD como el alcohol tienen en el incremento del número de visitas en urgencias y de muertes relacionadas con sustancias psicoactivas.

Aunque las BZD se consideran seguras cuando se prescriben de manera aislada, asociadas al consumo de alcohol (o también de opioides) tienen importantes riesgos, debido a la incoordinación motora (accidentes, caídas, lesiones y fracturas) y a un grave enlentecimiento del Sistema Nervioso Central, que puede llevar a la pérdida de conciencia e incluso a la muerte por parada cardio-respiratoria. Por este motivo, el consumo de BZD asociadas a bebidas alcohólicas, o también a opioides, se considera como un patrón de abuso de benzodiacepinas.

En el 72,1% de las muertes por sobredosis de benzodiacepinas se detecta también alcohol en el organismo, el cual puede jugar un importante papel en las muertes por BZD asociadas a analgésicos opioides de baja potencia.

En un estudio efectuado en la ciudad de París por Beaune y cols. (2016), el 53% de sobredosis intencionadas lo fueron por ingesta de diversas sustancias, entre las cuales se encontraban las BZD (78%) y también el alcohol (20%), junto con otros fármacos.

En otro estudio de Darke y cols. (2013), sobre muertes súbitas o no naturales en Sydney, el alcohol fue la causa de muerte en el 84,4% de los casos, la mayoría de ellos (81,4%) se produjeron en su propio hogar. La concentración promedio de alcohol fue de 0,371 g/100 ml (rango entre 0,300 y 0,820). Las sustancias detectadas con mayor frecuencia fueron también BZD (31,9%) y opioides (12,9%). La mayoría eran hombres de mediana edad con antecedentes de problemas con la bebida.

En otro estudio efectuado por Ahim y cols. (2013), sobre 5.125 muertes por ahogamiento en Suecia, el 38% tenían alcohol en la sangre, con una concentración media de 1,8 g/l. Las BZD fueron las sustancias asociadas más frecuentes.

En un estudio efectuado en San Francisco, con 173 adictos a drogas por vía parenteral, que tenían menos de 30 años de edad, la probabilidad de tener una sobredosis aumentó significativamente cuando aumentaron los días de consumo de heroína y BZD, y también cuando el consumo de alcohol fue superior a 10 consumiciones al día (en comparación con los que no tomaban alcohol) (Riley y cols., 2016).

Por tanto, el alcohol juega también un papel importante en las sobredosis, tanto de opioides como de BZD, y su consumo debería ser evaluado previamente a la prescripción de benzodiacepinas (Lader, 2014).

La Administración de Fármacos y Alimentos (FDA) de Estados Unidos recomienda evitar la prescripción de antitusígenos opioides a los pacientes que toman benzodiacepinas u otros depresores del SNC, incluido el alcohol (Dowell, Haegerich y Chou, 2016).

Los consumidores de heroína que toman BZD es más probable que además tengan dependencia del alcohol y de la cocaína y este poliuso de sustancias produce un peor resultado del tratamiento.

El consumo de benzodiacepinas durante el tratamiento de mantenimiento con metadona se asocia a un mayor riesgo de sobredosis y también a peor evolución de su estado de salud (infección VIH y VHC), problemas legales, consumo de alcohol, ansiedad, depresión, ideación autolítica y otras comorbilidades psiquiátricas que conducen a su hospitalización (Jones, Mogali y Comer, 2012).

Cinco factores de riesgo han sido asociados a las sobredosis de opioides: la metadona, el alcohol, otros trastornos mentales, el consumo de BZD y el número de farmacias a las que ha acudido el paciente (Dilokthornsakul y cols., 2016).

El riesgo de mortalidad, tanto para abusadores de heroína como de cocaína, aumenta también cuando consumen al mismo tiempo benzodiacepinas (Pavarin, 2015). Cuando, además de heroína y BZD, se consumen bebidas alcohólicas, se produce también un aumento significativo del riesgo de sobredosis (Riley y cols., 2016).

Y el estudio de Naji y cols. (2016) ha comprobado que el consumo de BZD aumenta el riesgo de recaída de los pacientes adictos a opiáceos en tratamiento con metadona.

Por otro lado, muchas personas que presentan violencia contra la pareja son consumidores de diversas sustancias. El estudio de Crane y cols. (2016), efectuado con personas en tratamiento por adicción a opioides, detectó que, en uno de cada tres, el consumo reciente de cocaína y BZD resultó independientemente asociado a una mayor probabilidad de presentar violencia contra la pareja. El consumo de alcohol, asociado a dosis elevadas de BZD, es un factor de riesgo para crímenes violentos, ya que

la ingesta de alcohol puede aumentar el riesgo de violencia interpersonal 6,41 veces más y, si el consumo de BZD es elevado, hasta 36,32 veces más (Lundholm y cols., 2013).

* TUA&H (BZD) + DOLOR

Respecto a los pacientes que presentan abuso de sustancias y requieren analgésicos opioides —para tratamiento del dolor— se recomienda no prescribir BZD sino fármacos alternativos como antidepresivos o gabapentina, en función del trastorno de ansiedad o del sueño asociados, y un tratamiento de mantenimiento con buprenorfina (Brett y Murnion, 2015).

Los pacientes con dolor crónico suelen tener tratamientos prolongados con analgésicos opioides y una elevada prevalencia de consumo de BZD, que es superior a la de la población general. El consumo simultáneo de opioides y BZD es un factor predictor de sobredosis. Si además se produce un consumo simultáneo de bebidas alcohólicas, aumenta el riesgo de sobredosis; por tanto, conviene dar a elegir al paciente entre el analgésico opioide y las bebidas alcohólicas, es decir, recomendarle que no tome bebidas alcohólicas si está tomando un analgésico opioide. Y, si el paciente presenta un consumo de riesgo de alcohol, es preferible no prescribir analgésicos opioides (Dilokthornsakul y cols., 2016).

Entre 2002 y 2014 las prescripciones de analgésicos opioides han aumentado un 8%, las de BZD un 31% y la tasa de consumidores de analgésicos opioides a los que se les extendió además una receta de benzodiacepinas aumentó un 41% en Estados Unidos. Al mismo tiempo ha aumentado la tasa de visitas a los servicios de urgencias, relacionadas tanto con analgésicos opioides como con BZD. La proporción de muertes por sobredosis de analgésicos opioides en las cuales estaban implicadas las BZD aumentó del 18% al 31% entre 2004 y 2011. Es decir, que el riesgo de sobredosis mortal aumentó 2,33 veces más en los pacientes que tomaban analgésicos opioides junto con BZD (y en proporción a las dosis de BZD tomadas), en comparación con los que solo tomaban analgésicos opioides sin BZD (FDA, 2016).

Se recomienda evitar la prescripción de analgésicos opioides a pacientes que tomen BZD u otros depresores del SNC como el alcohol, y también que las personas que ya toman analgésicos opioides eviten:

- 1) Tomar BZD y bebidas alcohólicas, ya que aumenta el riesgo de graves efectos adversos.
- 2) La conducción de automóviles o maquinaria pesada, dado que, además del riesgo de sobredosis, aumenta el riesgo de accidentes (Guardia Serecigni, 2017a).

Comorbilidad de la adicción a las benzodiacepinas y otros trastornos mentales

Tal y como se indica en el apartado anterior, la investigación clínica en el campo de las benzodiacepinas en relación con los trastornos mentales se ha centrado en la idoneidad o no de su prescripción crónica en estos pacientes, con un claro aviso sobre los riesgos de la prescripción prolongada. Sin embargo, la investigación no se ha desarrollado en el campo de la comorbilidad entre la adicción a las BZD y los Trastornos Mentales y por ello la evidencia científica rigurosa no existe y desde un punto de vista de una guía clínica esto es lo que se puede reportar:

* TUA&H (BZD) + TRASTORNOS PSICÓTICOS

EPIDEMIOLOGÍA

No hay estudios reseñables sobre esta relación comórbida.

CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

Más allá de un incremento en la gravedad de ambos trastornos los estudios realizados no indican la presencia de ningún aspecto clínico adicional a lo ya conocido de cada trastorno por separado.

El diagnóstico de cada trastorno se realiza por separado siguiendo sus criterios diagnósticos según la CIE10 o el DSM5.

TRATAMIENTO

No se ha demostrado la existencia de ningún tratamiento específico para esta comorbilidad.

* TUA&H (BZD) + TRASTORNOS AFECTIVOS

EPIDEMIOLOGÍA

No hay estudios rigurosos sobre esta comorbilidad.

CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

Además del incremento en la gravedad de ambos trastornos, no existe ningún aspecto clínico adicional a lo ya conocido de cada trastorno por separado. El diagnóstico de cada trastorno se realiza por separado siguiendo sus criterios diagnósticos según la CIE10 o el DSM5.

TRATAMIENTO

No se ha demostrado la existencia de ningún tratamiento específico para esta comorbilidad. Deben tenerse en cuenta las interacciones entre las BZD y los tratamientos antidepresivos y eutimizantes.

* TUA&H (BZD) + TRASTORNOS DE ANSIEDAD

EPIDEMIOLOGÍA

No hay estudios relevantes sobre esta concurrencia.

CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

Salvo el incremento en la gravedad de ambos trastornos, ningún estudio indica la presencia de algún aspecto clínico adicional a lo conocido de cada trastorno por separado. Y el diagnóstico de cada trastorno se realiza por separado siguiendo sus criterios diagnósticos según la CIE10 o el DSM5.

TRATAMIENTO

No se ha demostrado la existencia de ningún tratamiento específico para esta comorbilidad. Hay que recordar la recomendación del uso breve de las BZD en estos trastornos.

* TUA&H (BZD) + TRASTORNOS DE LA PERSONALIDAD

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque no hay estudios específicos sobre esta comorbilidad, debe destacarse el alto riesgo que presentan algunos pacientes con diagnóstico de trastorno de la personalidad a las conductas adictivas en general; por ello, las BZD deben evitarse con especial rigor en estos pacientes.

CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

Más allá del ya señalado incremento en la gravedad de ambos trastornos, no hay aspecto clínico adicional a lo ya conocido de cada trastorno por separado. Y, nuevamente, el diagnóstico de cada trastorno se realiza por separado siguiendo sus criterios diagnósticos según la CIE10 o el DSM5.

TRATAMIENTO

Tampoco se ha demostrado la existencia de ningún tratamiento específico para esta comorbilidad. Deben tenerse en cuenta las interacciones entre las BZD y los tratamientos usados en estos trastornos.

* TUA&H (BZD) + DETERIORO COGNITIVO

EPIDEMIOLOGÍA

No hay estudios destacables sobre esta relación comórbida.

CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

No hay ningún aspecto clínico adicional a lo ya conocido de cada trastorno por separado, salvo el incremento en la gravedad de ambos trastornos, siendo el diagnóstico de cada trastorno realizado por separado según criterios diagnósticos CIE10 o el DSM5.

TRATAMIENTO

No se ha demostrado la existencia de ningún tratamiento específico para esta concurrencia. En principio, por lo expuesto anteriormente en este capítulo, debería evitarse la prescripción de BZD en estos pacientes.

Tratamiento del trastorno por consumo de benzodiacepinas

El consumo prolongado de BZD induce una hipofunción del sistema de neurotransmisión del ácido gamma-aminobutírico (GABA). Como contrapartida, la retirada brusca de benzodiacepinas va a producir una hiperexcitabilidad del SNC, que se manifiesta con los síntomas de abstinencia aguda característicos, que en los casos graves pueden llegar hasta las crisis convulsivas y el *delirium*.

* TUA&H (BZD) + TRATAMIENTO PARA LA RETIRADA

El procedimiento de retirada más utilizado es la sustitución por una pauta descendente de otra BZD con buenas propiedades anticonvulsivantes, como el clonazepam, en dosis equivalentes a las que estaba tomando con respecto a la BZD problema (Guardia Serecigni, 2017a).

El procedimiento de reducción del clonazepam se puede hacer de maneras diversas. En la Tabla 1, proponemos una reducción del 50% en los primeros 4 días, el 25% siguiente en otros 4 días y el último 25% en las siguientes 4 semanas.

Tabla 1. Pautas de reducción de clonazepam (CLNZ) o de diazepam (DZP)

Fases	DOSIS INICIAL DE CLONAZEPAM Y EQUIVALENCIA EN MG DE DIAZEPAM		
	4 mg CLNZ = 20-30 mg DZP	8 mg CLNZ = 40-60 mg DZP	12 mg CLNZ = 60-100 mg DZP
1º al 4º día	Quitar 0,5mg cada día	Quitar 1 mg cada día	Quitar 1,5 mg cada día
5º al 8º día	Quitar 0,25 mg cada día	Quitar 0,5 mg cada día	Quitar 0,75 mg cada día
2ª, 3ª, 4ª, 5ª semanas	Quitar 0,25 mg cada semana hasta SUPRIMIR	Quitar 0,5 mg cada semana hasta SUPRIMIR	Quitar 0,75 mg cada semana hasta SUPRIMIR

La dosis del primer día tendría que ser equivalente a la que tomaba habitualmente el paciente, en función de las equivalencias aproximadas de la Tabla 2.

Tabla 2. Equivalencias aproximadas entre las dosis diarias de cada benzodiacepina

BZD	DOSIS EN MILÍGRAMOS
Triazolam	0,25
Alprazolam	0,5
Lorazepam	1
Lormetazepam	1
Clonazepam	0,5
Zolpidem	10
Zopiclone	7,5
Diazepam	5
Oxazepam	15
Temazepam	10
Bromazepam	3
Fenobarbital	15

Adaptado de Brett y Murnion (2015).

* TUA&H (BZD) + TRATAMIENTO DE LAS COMORBILIDADES PSIQUIÁTRICAS

Las comorbilidades psiquiátricas más frecuentemente asociadas al trastorno por consumo de benzodiacepinas son los trastornos de ansiedad, del sueño y los trastornos afectivos. Su tratamiento farmacológico se resume en la Tabla 3.

Como opciones alternativas a las BZD, para el tratamiento del trastorno de insomnio, se utiliza con frecuencia trazodona. Sin embargo, determinados fármacos anticomiciales, como gabapentina, han demostrado ser también eficaces en el tratamiento del insomnio en pacientes alcohólicos. Gabapentina y pregabalina tendrían la ventaja de su favorable perfil de efectos adversos y de no tener efectos de rebote, ni potencial adictivo, como las benzodiacepinas (Brett y Murnion, 2015; Dell'Osso y cols., 2015; Lader, 2012).

Algunos autores postulan que la terapia cognitivo-conductual puede ser un tratamiento de primera línea para el insomnio y que las benzodia-

Tabla 3: Tratamiento de comorbilidades psiquiátricas

COMORBILIDADES PSIQUIÁTRICAS	FÁRMACOS INDICADOS	FÁRMACOS ASOCIADOS
T. Ansiedad generalizada	Un ISRS o ISRSN	Pregabalina o Gabapentina
T. Angustia		
Fobia social		
T. Obsesivo-compulsivo		
T. Estrés postraumático		
T. Depresivo		
T. Bipolar	Estabilizadores: Anticomociales o Litio	Antipsicóticos atípicos
		ISRS
Trastorno del sueño	Trazodona / Agomelatina / Mirtazapina	Pregabalina / Gabapentina / Hidroxizina

ISRS = Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina.

ISRSN = Inhibidores selectivos de recaptación de noradrenalina y serotonina.

cepinas se podrían añadir solo en aquellos casos en los que no se consiga un resultado eficaz. Sin embargo, la prescripción de BZD y fármacos Z para el insomnio no ha dejado de crecer desde 1996 hasta 2013.

Se ha postulado la necesidad de una buena formación para los médicos sobre la prescripción segura de benzodiacepinas, acompañada de advertencias al hacer la receta electrónica, junto con una mayor disponibilidad de tratamientos alternativos y seguros, sobre todo para los grupos de población particularmente vulnerables, como los ancianos.

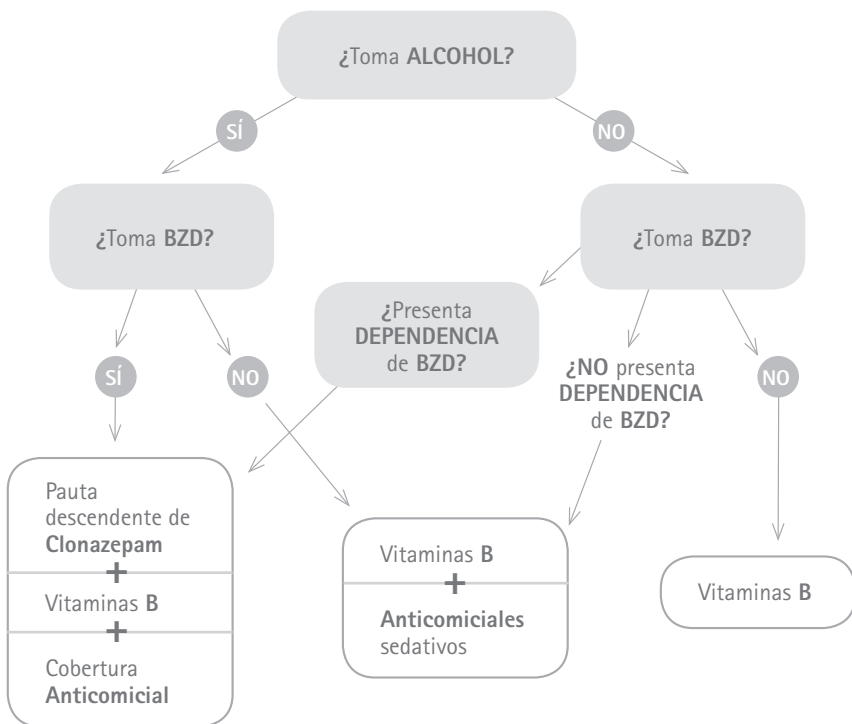
* TUA&H (BZD) + TRATAMIENTO DE LAS COMORBILIDADES ADICTIVAS

La comorbilidad adictiva más frecuentemente asociada al trastorno por consumo de benzodiacepinas es el trastorno por consumo de alcohol. Las consecuencias potencialmente más graves son la abstinencia aguda y las sobredosis.

El tratamiento de la abstinencia aguda de alcohol y BZD se puede hacer de acuerdo con el algoritmo de la Figura 3. La retirada de las benzodicepinas requiere una pauta descendente de clonazepam, que se inicia con dosis elevadas, en proporción a las que estaba tomando el paciente (ver Tabla 1), se reduce progresivamente de manera rápida en los primeros días y más lenta en los días y semanas posteriores.

Si se añade además una dosis fija de un fármaco anticonvulsivo, se puede retirar más rápidamente el clonazepam, dejando la misma dosis inicial del anticonvulsivo durante varias semanas (Guardia Serecigni y Gonçalves, 2016).

Figura 3. Tratamiento de la Abstinencia aguda de alcohol y BZD



El clometiazol —comparado con placebo— puede perpetuar los cambios neuroadaptativos causados por el consumo crónico de alcohol, ya que su discontinuación se acompaña de insomnio de rebote, en pacientes alcohólicos que presentan un trastorno del sueño, evaluado mediante polisomnografía (Gann y cols., 2004).

Las benzodiacepinas se utilizan para el tratamiento del síndrome de abstinencia del alcohol. En forma de pauta decreciente, hasta su completa retirada y supervisadas por los profesionales, son seguras en régimen de hospitalización. Sin embargo, no son recomendables como tratamiento prolongado de "mantenimiento", ya que es probable que finalmente los pacientes alcohólicos acaben tomando alcohol y BZD al mismo tiempo, lo cual pone en peligro su seguridad y tiene además un mayor riesgo de adicción (rebote, tolerancia, abstinencia, dependencia) (Lader, 2014).

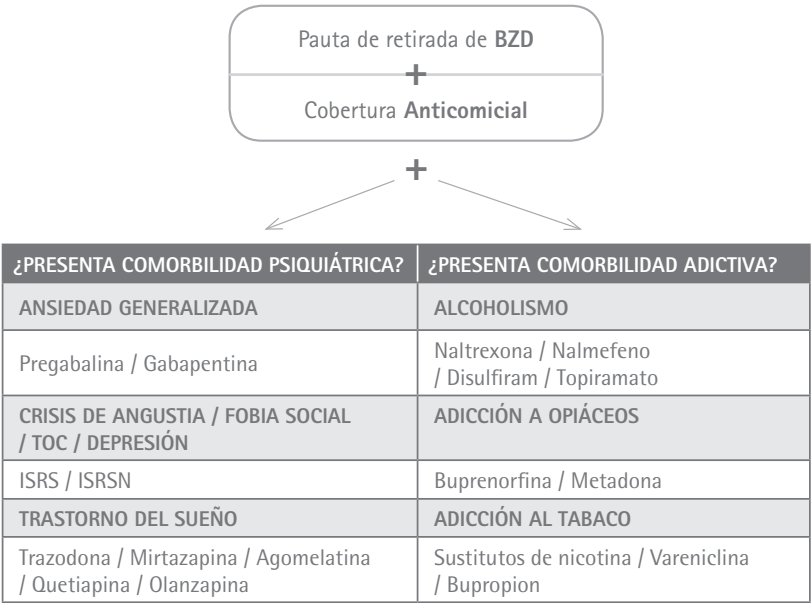
El alcohol facilita preferentemente la neurotransmisión gabaérgica tónica, mientras que las BZD facilitan la neurotransmisión fásica. La dependencia del alcohol se asocia con déficits en la inhibición gabaérgica tanto fásica como tónica. La utilidad de las benzodiacepinas puede estar limitada por su facilitación preferencial del componente fásico de la neurotransmisión GABA. En cambio, los anticonvulsivantes facilitan preferentemente el componente tónico de la neurotransmisión GABA. De hecho, el tratamiento de la abstinencia aguda de alcohol, con fármacos anticonvulsivantes, hace innecesaria su utilización en estos pacientes. Algún estudio comparativo de carbamazepina con benzodiacepinas ha comprobado que la desintoxicación con BZD cursa con una mayor intensidad de la abstinencia del alcohol y con una mayor probabilidad de consumo de alcohol, posterior al tratamiento de desintoxicación (Lader, 2014).

El hecho de que las benzodiacepinas sean excretadas por la orina facilita la monitorización de su posible consumo y confirma si el paciente se mantiene sin tomar BZD, si hace consumos ocasionales o si hace un consumo continuado de ellas. Las determinaciones de benzodiacepinas en la orina son una prueba no invasiva, que se puede repetir con frecuencia (por ejemplo, tres días a la semana, a días alternos). La ventana ideal para la detección de una determinada benzodiacepina fluctúa entre las 12-24 horas —después de su consumo— para las de vida media corta, y hasta las 72 horas para las de vida media larga. Sin embargo, las más lipofílicas,

como diazepam, pueden quedar almacenadas en los tejidos grasos del organismo y su lenta eliminación permite detectarlas hasta muchos días después de la última dosis, sobre todo en las personas que han hecho un consumo continuado. De todos modos, cuando el paciente deja de tomar diazepam se puede apreciar un progresivo descenso de las cantidades detectadas en la orina, en paralelo al número de días que han transcurrido desde el último comprimido.

Dado que las diversas comorbilidades psiquiátricas y adictivas se pueden producir al mismo tiempo, el algoritmo de la figura 4 facilita la toma de decisiones para su tratamiento, una vez superado el de la abstinencia aguda de benzodiacepinas.

Figura 4. Algoritmo de tratamiento del Trastorno por Consumo de BZD



Las intervenciones psico-sociales pueden ser también de utilidad, añadidas a la farmacoterapia. La terapia cognitivo-conductual, asociada a la farmacoterapia, optimizaría el beneficio terapéutico. La reestructuración cognitiva instruye al paciente sobre los síntomas de abstinencia de benzodiacepinas y le ayuda a identificarlos y re-etiquetarlos, permitiendo la implementación de estrategias de afrontamiento que incluyen desensibilización sistemática, exposición *in vivo* progresiva y resolución de problemas.

Otros factores a tener en cuenta son el ejercicio físico regular, mantener todos los días un mismo horario de sueño-vigilia y evitar tanto bebidas alcohólicas (que podrían ser utilizadas como sustitución de las BZD) como las bebidas que contienen cafeína (café, té, mate, bebidas de cola, bebidas energizantes) y la nicotina del tabaco, ya que su efecto estimulante podría activar todavía más un cerebro que ya se encuentra hiperexcitado, como consecuencia de la retirada de las BZD.

* TUA&H (BZD) + PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LAS SOBREDOSIS

Las sobredosis de benzodiacepinas conllevan poco riesgo cuando su consumo no va asociado al de otras sustancias; sin embargo, pueden ser graves cuando van asociadas al consumo de alcohol, opioides u otras sustancias que produzcan un enlentecimiento del sistema nervioso central.

Dichos estados de intoxicación aguda cursan con inestabilidad a la marcha e incoordinación motora que pueden ser la causa de accidentes, caídas, lesiones, fracturas y amnesia posterior. Y una misma dosis puede producir consecuencias más graves e incapacitantes en personas mayores de 65 años.

Cuando el enlentecimiento del sistema nervioso es más intenso, la persona presenta síntomas de sedación extrema, con pérdida de conciencia y parada respiratoria, que puede conducirlo a la muerte. En estas situaciones, la administración urgente del antagonista de los receptores GABA-benzodiazepínicos puede revertir los efectos de la sobredosis de BZD pero no los de las sustancias asociadas.

Flumazenilo es el antagonista que puede revertir una sobredosis de benzodiazepinas. Se recomienda la administración de 0,2 mg intravenosa, que puede ser repetida al cabo de 30–45 segundos y posteriormente cada minuto, sin sobrepasar una dosis acumulativa total de 3 mg. Si el paciente no responde es poco probable que la sobredosis sea exclusivamente de BZD. Cuando la persona ha ingerido además opiáceos, el antagonista de los receptores opioides naloxona puede resultar también de ayuda.

Uno de los riesgos del flumazenilo es que, si el paciente había desarrollado dependencia de las benzodiazepinas, puede desencadenar un grave síndrome de abstinencia que puede cursar incluso con convulsiones.

El flumazenilo en perfusión intravenosa o subcutánea, a dosis bajas durante 4 días, ha sido utilizado en programas de desintoxicación hospitalaria —ya que hay un riesgo convulsivo— para acelerar el proceso de desintoxicación de benzodiazepinas. Los resultados obtenidos en pequeños grupos de pacientes son prometedores hasta la fecha (Brett y Mur-nion, 2015).

Prevención de los riesgos asociados al uso de benzodiazepinas

Las BZD han sido relacionadas con un incremento del riesgo de:

- Demencia o deterioro cognitivo.
- Mortalidad por cáncer (de esófago, linfoma, pulmón, colon, próstata, vejiga, riñón, hígado).
- Empeoramiento de la apnea del sueño.
- Insuficiencia respiratoria, en las personas que sufren una enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Empeoramiento de la depresión.
- Aumento del riesgo de suicidio.
- Disminución del rendimiento cognitivo.
- Accidentes de tráfico.
- Caídas, lesiones y fracturas.
- Sobredosis potencialmente mortales, asociadas al alcohol y/o analgésicos opioides.
- Visitas a los servicios de urgencias.
- Sonambulismo.
- Enuresis.

Teniendo en cuenta lo anterior, los países más avanzados tienden a evitar la prescripción de benzodiazepinas en personas con antecedentes adictivos y también en personas de edad avanzada; adoptando diversas medidas preventivas cuando se prescriben al resto de la población.

La circular nº 3 del año 2000 de la Agencia Española del Medicamento propone que:

"la ficha técnica de las benzodiazepinas y análogos (zolpidem, zopiclona) sólo están indicadas para el tratamiento de un trastorno intenso, que limite la actividad del paciente o la someta a una situación de estrés importante. La duración del tratamiento debe ser la más corta posible y no debe superar las 8-12 semanas, incluyendo su retirada gradual, para el tratamiento de la ansiedad y hasta un máximo de 4 semanas, para el tratamiento del insomnio, dado que suelen perder eficacia, debido al efecto de tolerancia. Además, el riesgo de dependencia aumenta con el incremento

de dosis y la duración del tratamiento, siendo mayor en los pacientes con antecedentes de consumo de alcohol y/o drogas. Pueden producir efectos de rebote de la ansiedad y el insomnio, cuando finaliza el efecto de cada toma de medicación. La finalización brusca del tratamiento puede precipitar un síndrome de abstinencia (cefalea, dolores musculares, ansiedad intensa, tensión, intranquilidad, irritabilidad y hostilidad, que en casos graves pueden llegar hasta síntomas de despersonalización, calambres en extremidades, hipersensibilidad a la luz y sonido, convulsiones y alteraciones perceptivas). Debería hacerse un seguimiento continuado del paciente y advertirle del riesgo a desarrollar tolerancia o dependencia de las BZD, relacionadas con la dosis, la continuidad y la duración del tratamiento. Un riesgo que es mayor para las personas que tienen antecedentes de conductas adictivas. Y finalmente, que el riesgo de sobredosis —potencialmente mortal—, accidentes, caídas, lesiones y fracturas; puede ser potenciado por el alcohol y los otros fármacos depresores, como los analgésicos opioides." (Agencia Española del Medicamento, 2000).

Prescribir benzodiacepinas "a demanda" aumenta el riesgo de abuso y también de sobredosis, sobre todo en las personas que tienen antecedentes de alcoholismo o de abuso de drogas.

Conclusiones

- Los ansiolíticos e hipnóticos son sustancias adictivas, ya que producen efectos de rebote, tolerancia, abstinencia y dependencia o adicción. A pesar de ello, las investigaciones realizadas hasta la fecha se han centrado en el mal uso de estas sustancias en pacientes con otros trastornos mentales y no en la comorbilidad del trastorno por consumo de tranquilizantes con otros trastornos mentales.
- El consumo de BZD suele estar asociado al de otras sustancias que también producen enlentecimiento del Sistema Nervioso Central como el alcohol, los analgésicos opioides y otros tranquilizantes.
- El uso prolongado de benzodiacepinas puede producir una disminución del rendimiento cognitivo y puede convertirse además en un factor de riesgo de suicidio y de muerte por sobredosis.
- Las BZD tienen algunas ventajas pero también inconvenientes para el tratamiento de la ansiedad, sobre todo en ancianos, en los que pueden producir un deterioro cognitivo y psicomotor.
- Las personas con antecedentes de conductas adictivas tienen un mayor riesgo de desarrollar también adicción a benzodiacepinas.
- Una vez que el paciente ha desarrollado adicción a las BZD su retirada suele ser difícil, incluso cuando el paciente colabore con ello.
- La abstinencia de benzodiacepinas puede prolongarse durante semanas en las personas que toman las de vida media larga, como diazepam. Por lo tanto, conviene mantener la cobertura de fármacos anticomiciales y de otros fármacos asociados durante semanas o meses, después de la retirada completa de las benzodiacepinas.

Agencia Española del Medicamento. *Circular nº 3.* Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid, 2000.

Ahim, K., Saveman, B.I., Björnstig, U. (2013). Drowning deaths in Sweden with emphasis on the presence of alcohol and drugs. A retrospective study, 1992-2009. *BMC Public Health*, 13: 216.

American Psychiatric Association. *Benzodiazepinas: dependencia, toxicidad y abuso.* EDIDE, Barcelona, 1994.

Beaune, S., Juvin, P., Beauchet, A., Casalino, E., Megarbane, B. (2016). Deliberate drug poisonings admitted to an emergency department in Paris area. A descriptive study and assessment of risk factors for intensive care admission. *Eur Rev Med Pharmacol sci*, 20(6): 1174-1179.

Bénard-Larivière, A., Noize, P., Pambrun, E., Bazin, F., Verdoux, H., Tournier, M., Bégaud, B., Pariente, A. (2016). Comorbidities and concurrent medications increasing the risk of adverse drug reactions: prevalence in French benzodiazepine users. *Eur J Clin Pharmacol*, 72(7): 869-76.

Berger, A., Mychaskiw, M., Dukes, E., Edelsberg, J., Oster, G. (2009). Magnitude of potentially inappropriate prescribing in Germany among older patients with generalised anxiety disorder. *BMC Geriatrics*, 9: 31-39.

Billioti de Gage, S., Moride, Y., Ducruet, T., Kurt, T., Verdoux, H., Tournier, M., Pariente, A., Bégaud, B. (2014). Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ*, 9: 349-355.

Breslow, R.A., Dong, C., White, A. (2015). Prevalence of alcohol-interactive prescription medication use among current drinkers: United States, 1999 to 2010. *Alcohol Clin Exp Res*, 39(2): 371-379.

Brett, J., Murnion, B. (2015). Management of benzodiazepine misuse and dependence. *Aust Prescr*, 38(5): 152-155.

Clark, R.E., Xie, H., Brunette, M.F. (2004). Benzodiazepine prescription practices and substance abuse in persons with severe mental illness. *J Clin Psychiatry*, 65: 151-155.

Crane, C.A., Schlauch, R.C., Devine, S., Easton, C.J. (2016). Comorbid substance use diagnoses and partner violence among offenders receiving pharmacotherapy for opioid dependence. *J Addict Dis*, 35(3): 205-211.

Darke, S., Duflou, J., Torok, M., Prolov, T. (2013). Characteristics, circumstances and toxicology of sudden or unnatural deaths involving very high range alcohol concentrations. *Addiction*, Aug, 108(8): 1411-7.

Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. *Encuesta sobre alcohol y otras drogas en España, EDADES 2011-2012.* Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Secretaría de Estado de Servicios Sociales e Igualdad, Madrid, 2013.

Dell'Osso, B., Albert, U., Atti, A.R., Carmassi, C., Carrà, G., Cosci, F., Del Vecchio, V., Di Nicola, M., Ferrari, S., Goracci, A., Iasevoli, F., Luciano, M., Martinotti, G., Nanni,

M.G., Nivoli, A., Pinna, F., Poloni, N., Pompili, M., Sampogna, G., Tarricone, I., Tosato, S., Volpe, U., Fiorillo, A. (2015). Bridging the gap between education and appropriate use of benzodiazepines in psychiatric clinical practice. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 11: 1885-1909.

Dilokthornsakul, P., Moore, G., Campbell, J.D., Lodge, R., Traugott, C., Zerzan, J., Allen, R., Page, R.L. (2016). Risk factors of prescription opioid overdose among Colorado medicaid beneficiaries. *J Pain*, 17(4): 436-443.

Dowell, D., Haegerich, T.M., Chou, R. (2016). CDC Guideline for prescribing opioids for chronic pain-United States, 2016. *JAMA*, 315: 1624-1645.

Drug Abuse Warning Network (2011). National estimates of drug-related emergency department visits. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. <http://samhsa.gov/data/2k13/DAWN2k11ED/DAWN2k11ED.htm>.

FDA. *Comunicado de la FDA sobre la seguridad de los medicamentos*. U.S. Food and Drug Administration, 2016.

Gann, H., Feige, B., Cloot, O., Van Wasen, H., Zinzgraf, D., Hohagen, F., Riemann, D. (2004). Polysomnography during withdrawal with clomethiazole or placebo in alcohol dependent patients. A double-blind and randomized study. *Pharmacopsychiatry*, 37(5): 228-235.

Guardia Serecigni, J., Gonçalves, F. Trastorno por consumo de alcohol. En: Manual de consenso sobre alcohol en atención primaria. Socidrogalcohol, Barcelona, 2016: 43-61.

Guardia Serecigni, J. Ansiolíticos e Hipnóticos. En: Fernández, J.J., Pereiro, C. *Guía de Adicciones para especialistas en formación*, Cap. 8. Socidrogalcohol, Barcelona, 2017.

Guardia Serecigni, J. Introducción. En: *Guía de consenso para el buen uso de analgésicos opioides*. Gestión de riesgos y beneficios. Socidrogalcohol, Valencia, 2017: 15-25.

Jones, J.D., Mogali, S., Comer, S.D. (2012). Polydrug abuse: a review of opioid and benzodiazepine combination use. *Drug Alcohol Depend*, 125: 8-18.

Kasteenpohja, T., Marttunen, M., Aalto-Setälä, T., Perälä, J., Saarni, S.I., Suvisaari, J. (2016). Treatment adequacy of anxiety disorders among young adults in Finland. *BMC Psychiatry*, Mar 15, 16(1): 63. doi: 10.1186/s12888-016-0766-0.

Lader, M. (2014). Benzodiazepine harm: how can it be reduced? *Br J Clin Pharmacol*, 77(2): 295-301.

Lundholm, L., Haggard, U., Möller, J., Hallquist, J., Thiblin, I. (2013). The triggering effect of alcohol and illicit drug on violent crime in a remand prison population: a case crossover study. *Drug Alcohol Depend*, 129(1-2): 110-115.

Maust, D.T., Kales, H.C., Wiechers, I.R., Blow, F.C., Olfson, M. (2016). No end in sight: benzodiazepine use in older adults in the United States. *J Am geriatr Soc*, 64(12): 2546-2553.

Marazziti, D., Baroni, S., Picchetti, M., Piccinni, A., Carlini, M., Vatteroni, E., Falaschi, V., Lombardi A., Dell'Osso L. (2013). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of psychotropic drugs: effect of sex. *CNS Spectr*, 18(3): 118-27.

Murphy, Y., Wilson, E., Goldner, E.M., Fisher, B. (2016). Benzodiazepine use, misuse, and harm at the population level in Canada: A comprehensive narrative review of data and developments science 1995. *Clin Drug Investig*, 36(7): 519-30.

Naji, L., Dennis, B.B., Bawor, M., Plater, C., Pare, G., Worster, A., Varenbut, M., Daiter, J., Marsh, D.C., Desai, D., Thabane, L., Samaan, Z. (2016). A prospective study to investigate predictors of relapse among patients with opioid use disorder treated with methadone. *Subst Abuse*, 10: 9-18.

Olfson, M., King, M., Schoenbaum, M. (2015). Benzodiazepine use in the United States. *JAMA Psychiatry*, 72(2): 136-142.

Pavarin, R.M. (2015). Mortality risk among heroin abusers: clients and non-clients of public treatment centers for drug addiction. *Subst Use Misuse*, 50(13): 1690-1696.

Riley, E.D., Evans, J.L., Hahan, J.A., Briceno, A., Davidson, P.J., Lum, P.J., Page, K. (2016). A longitudinal study of multiple drug use and overdose among young people who inject drugs. *Am J Public Health*, 106(5): 915-917.

Roncero, C., Fusté, G., Egido, A., Rodríguez-Pascual, M., Casas, M. Benzodiazepinas. En: Pereiro Gómez, C. *Manual de Adicciones para médicos especialistas en formación*. Socidrogalcohol, Barcelona, 2010: 571-612.

Rosen, C.S., Greenbaum, M.A., Schnurr, P.P., Holmes, T.H., Brennan, P.L., Friedman, M.J. (2013). Do benzodiazepines reduce the effectiveness of exposure therapy for post-traumatic stress disorder? *J Clin Psychiatry*, 74: 1241-1248.

Singewald, N., Schmuckermair, C., Whittle, N., Holmes, A., Ressler, K.J. (2015). Pharmacology of cognitive enhancers for exposure-based therapy of fear, anxiety and trauma-related disorders. *Pharmacol Ther*, 149: 150-190.

Staley, J.K., Gottschalk, C.H., Petrakis, I.L., Gueorguieva, L., et al. (2005). Cortical (gamma)-aminobutyric acid type A-benzodiazepine receptors in recovery from alcohol dependence: relationship to features of alcohol dependence and cigarette smoking. *Arch Gen Psychiatry*, 62(8): 877-889.

Substance Abuse and Mental Health Services Administration, SAMHSA. *The DAWN Report. Emergency department visits attributed to overmedication that involved the insomnia medication zolpidem*. August 7, Maryland (EE. UU.), 2014.

Tiihonen, J., Suokas, J.T., Suvisaari, J.M., Haukka, J., Korhonen, P. (2012). Polypharmacy with antipsychotics, antidepressants, or benzodiazepines and mortality in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 69: 476-483.

Tiihonen, J., Mittendorfer-Rutz, E., Torniainen, M., et al. (2016). Mortality and cumulative exposure to antipsychotics, antidepressants and benzodiazepines in patients with schizophrenia: an observational follow-up study. *Am J Psychiatry*, 173(6): 600-606.

Volkow, N.D., Wang, G.J., Fowler, J.F., Hitzeman, R., Gatley, S.J., Dewey, S.S., Pappas, N. (1998). Enhanced sensitivity to benzodiazepines in active cocaine-abusing subjects: A PET study. *Am J Psychiatry*, 155: 200-206.

BZD, benzodiacepinas	GABA, ácido gamma amino butírico
CDC, Center for Disease Control and Prevention	ISRS, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina
CIE, Clasificación Internacional de Enfermedades (OMS)	ISRSN, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina
CIE10, (OMS 2008)	SNC, sistema nervioso central
CLNZ, clonazepam	TM, trastorno mental
DSM, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (APA)	TOC, trastorno obsesivo compulsivo
DSM5, (APA 2014)	VHC, virus de la hepatitis C
DZP, diazepam	VIH, virus de la inmunodeficiencia humana
FDA, Food and Drug Administration	



0. Concepto, epidemiología y diagnóstico.
Marco general de tratamiento
F. PASCUAL, J. J. FERNÁNDEZ, S. DÍAZ, C. SALA
1. Alcohol
M. BALLCELS, G. FLÓREZ, C. UZAL
2. Cannabis
F. ARIAS, M. BALCELLS
3. Cocaína y otros estimulantes
E. OCHOA, P. SEIJO
4. Opiáceos
J. J. FERNÁNDEZ, T. ORENGO
5. Ansiolíticos
J. GUARDIA, G. FLÓREZ
6. Otras sustancias
B. CLIMENT, F. ARIAS
7. Adicciones comportamentales
S. FERNÁNDEZ, M. CORTÉS
8. Resumen de intervenciones farmacológicas.
Vademecum. Árboles de decisiones lógicas
F. ARIAS, J. J. FERNÁNDEZ, G. FLÓREZ, E. OCHOA
M. CORTÉS, S. FERNÁNDEZ

Colaboran:

