



Consumo terapéutico y extraterapéutico de Benzodiacepinas en pacientes con dependencia a opiáceos incluidos en el ensayo PEPSA: Notas metodológicas sobre el proyecto de investigación*

Salvador Rodríguez Rus

Centro Provincial de Drogodependencias, Jaén

Ioseba Iraurgi Castillo

Módulo de Asistencia Psicosocial de Rekalde, Bizkaia.

Asesor Técnico de la Dirección de Drogodependencias del Gobierno Vasco

Eugenia Oviedo Joekes

Center for Health Evaluation & Outcomes Sciences.

University of British Columbia, Canadá

Antonio Ceverino Domínguez

Centro de Salud Mental Hortaleza, Fundación Jiménez-Díaz, Madrid

Joan Carles March Cerdá

Escuela Andaluza de Salud Pública, Granada

Francisco Carrasco Limón

Centro Comarcal de Drogodependencias de Bédar, Almería

RESUMEN

El uso de sustancias no prescritas durante los programas de tratamiento con agonistas opiáceos es un fenómeno contrastado en la práctica clínica diaria y avalado por numerosos estudios publicados nacional e internacionalmente. Entre estas sustancias, el uso de benzodiacepinas (BZDs) presenta una alta prevalencia y pueden ser utilizadas bien bajo prescripción médica o por decisión del propio usuario. En este artículo se realiza una revisión bibliográfica del estado de la cuestión y expone el procedimiento metodológico que se ha utilizado en un subestudio del ensayo clínico Programa Experimental de Prescripción eStupefacientes en Andalucía (PEPSA), llevado a cabo en Granada, sobre el consumo terapéutico y extraterapéutico de benzodiacepinas en pacientes adscritos a dicho programa.

Palabras Clave: Benzodiacepinas, Uso, Abuso, Programas de Metadona, Tratamiento.

* Este estudio ha sido financiado por la "Fundación Progreso y Salud" de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía. Código expediente 42026.



ABSTRACT

The non-prescribed substances abuse or misuse during the opiate agonist treatment is a phenomenon contrasted in the daily clinic practice and analysed by numerous national and internationally studies. In this context, the use of benzodiazepines (BZDs) presents a high prevalence and can be used well under medical prescription or by decision of the own user. In this article is accomplished a bibliographical review of the state of the art and exposes the methodological procedure that it has been used in a substudy of the clinical trial carried out in Grenada (the Experimental Drug Prescription Program in Andalusia – PEPSA) over therapeutic and non-therapeutic use of benzodiazepines in patients assigned to the program.

Key Words: Benzodiazepines, Use, Misuse, Methadone Programs, Treatment.

INTRODUCCIÓN

La elevada frecuencia en la que se presenta simultáneamente la dependencia de opiáceos con la de otras sustancias (fenómeno conocido con el nombre de *politoxicomanía*) constituye un problema para el desarrollo de los programas terapéuticos, y, por desgracia, la investigación en este campo es insuficiente. La consecuencia más grave de la politoxicomanía es el aumento de la mortalidad secundaria al consumo incontrolado de diferentes combinaciones tóxicas. En el caso concreto de los Programas de Mantenimiento con Metadona (aquellos que acogen a un mayor número de adictos en tratamiento), la principal causa de mortalidad la constituye la combinación de consumo de opiáceos y alcohol, tanto durante como después del tratamiento. Además, el abuso de alcohol se asocia con una disminución significativa de la supervivencia a diez años de los pacientes mantenidos con metadona. Parrino¹ refiere que el consumo de alcohol combinado con cocaína y heroína, y el consumo de cocaína asociado con heroína constituyen, respectivamente, la segunda y la tercera causa de sobredosis atendidas en los servicios de urgencias. Además, el consumo de alcohol se ha demostrado como una de las principales causas de interrupción del tratamiento en estos programas².

En lo que respecta a las benzodiazepinas³ (BZDs), su prescripción se ha extendido considerablemente en los últimos años^{4,5}. Esta práctica resulta preocupante debido al potencial de abuso/dependencia de estos fármacos, al deterioro cognoscitivo y motor asociado, y las complicaciones inherentes a la discontinuación de tratamiento⁶. La interrupción (mediante proceso de desintoxicación adecuado) de estos tratamientos es deseable por diversas razones, entre las que se incluyen el rechazo de muchos sujetos a someterse a tratamientos a largo plazo, la incertidumbre sobre la seguridad de los tratamientos crónicos sobre todo en ancianos⁷ o embarazadas⁸, y la necesidad de reevaluar la medicación ansiolítica en pacientes que han mejorado del trastorno que lo motivó⁹. Por otro lado, las ventajas de las BZDs de elevada potencia incluyen el rápido inicio de acción del efecto ansiolítico y la mayor tolerancia durante los tratamientos de corta duración¹⁰. Los intentos de desintoxicación de BZDs se asocian con la aparición de un síndrome de abstinencia específico, así como con una elevada tasa de recaídas¹¹⁻¹⁴. Por estos y otros motivos, la mayoría de los pacientes encuentran muchas dificultades para reducir la dosis de BZDs, sobre todo cuando el proceso de desintoxicación es muy



rápido o muy lento¹⁵, o cuando las BZDs son de vida media corta o larga¹⁶⁻¹⁷.

A pesar de su potencial de abuso, estas sustancias no generan problemas de dependencia especialmente prevalentes en la población general¹⁸, salvo en pacientes con trastornos médicos o psiquiátricos severos¹⁹⁻²⁰. De hecho, las mayores prevalencias de consumo perjudicial / dependencia de BZDs se han encontrado en los adictos a opioides en Tratamiento de Mantenimiento con Metadona²¹, en los que algunos trabajos sostienen que constituyen la segunda droga en importancia en el repertorio tóxico de los pacientes²², superando incluso al cannabis y la cocaína²³.

En lo que respecta a las motivaciones para el policonsumo, los adictos a opiáceos que consumen otras drogas de forma concomitante se distribuyen en dos grupos. Por una parte, aquellos que consumen drogas para obtener, como ya lo hacían antes de entrar en tratamiento, un estado de euforia (para ello consumen, la mayoría de las veces, cocaína, alcohol, BZDs, cannabis y, ocasionalmente, antidepresivos tricíclicos). En el caso de los programas de sustitución, la vida media prolongada de la metadona y su acción inhibitoria de los efectos euforizantes de los opiáceos hacen que no se produzca en la mayor parte de los pacientes cambio de humor alguno, con lo que éstos perciben que han perdido la capacidad de modular el humor con los consumos de opiáceos procedentes del mercado ilegal. Este es el motivo por el que, a veces, los heroínómanos recurren a otras sustancias para reemplazar a la heroína en esta función, y, así, se encuentra que casi la mitad de los pacientes que entran en tratamiento sustitutivo sin historia previa de consumo de otras sustancias iniciará o incrementará su uso a lo largo del primer año de tratamiento. La popularidad de determinadas combinaciones refleja la existencia de una potenciación entre opiáceos e hipnosedantes. También otros medicamentos, como los antihistamínicos, los barbitúricos y las BZDs, pueden incrementar los efectos

opioides de la metadona (debido a interacciones de tipo farmacocinético o farmacodinámico), técnica conocida en el argot americano como *boosting* (*hacer subir la metadona*). Sin embargo, el efecto más importante de la potenciación, debido a la prolongada vida media de la metadona, es probablemente incrementar el efecto primario de la segunda droga²⁴.

De hecho, en algunas muestras clínicas de adictos en PMM se encuentra un porcentaje de pacientes que se inicia en el hábito del consumo de BZDs en el curso del tratamiento sustitutivo. Esto podría ser explicado por un efecto de contaminación, de forma que los adictos se exponen a otros usuarios de estos programas que ya eran consumidores de estos fármacos, o bien por un intento de automedicar ciertos estados emocionales displacenteros. Como la heroína ya no proporciona el efecto que tenía antes, y debido a la mayor disponibilidad de BZDs, se puede producir una sustitución en la droga diana, de modo que los pacientes se ven atraídos al consumo de hipnosedantes en lugar del de heroína. Por otro lado, es importante constatar que, dentro de las BZDs, las preferencias de los pacientes se dirigen, en nuestro medio, al *alprazolam* (Trankimazin®), una BZD de acción corta (<12 horas). El número de informes de problemas producidos por alprazolam durante el tratamiento y su retirada van en aumento.

En el otro lado se encuentran los adictos que consumen BZDs por razones clínicamente evidentes (dolor, insomnio, cefaleas, síntomas de abstinencia a opioides, *craving*²⁵, comorbilidad psiquiátrica, efectos no deseados de otras drogas, etc). De hecho, estas molestias son más frecuentes en la población toxicómana. Este efecto buscado en las BZDs puede explicar que en los PMM se encuentre una reducción del consumo concomitante de las mismas²⁶⁻³⁰, debido a que la estabilización con el tratamiento sustitutivo y la eliminación de los síntomas de abstinencia a opiáceos disminuye la necesidad de BZDs. En apoyo de esta hipótesis (que se



fundamenta en modelos de automedicación), los pacientes que abusan de las BZDs presentan tasas superiores de consumo de heroína, cannabis y otras drogas. Sin embargo, no consumen más cocaína o anfetaminas que otros pacientes, probablemente porque estos adictos a las BZDs no buscan los efectos sobre el humor que estos estimulantes pueden proporcionar, sino que prefieren los efectos tranquilizantes. Así, estos pacientes precisan dosis de metadona superiores que los adictos que no son consumidores de BZDs.

Esta doble distribución de los policonsumidores viene avalada por aquellos autores que explican la atracción por las drogas por fenómenos de *estimulo* o *evitación*. En el primer caso las sustancias son utilizadas por los adictos para mejorar sus “experiencias” (por ejemplo, el uso de alcohol como “lubricante social”, o de cocaína para estimularse, etc.), mientras que en el segundo se trataría de evitar ciertas experiencias desagradables.

No son frecuentes los estudios de prevalencia de poliadicción en muestras poblacionales. No obstante, los últimos resultados de *Los Jóvenes Andaluces ante las Drogas y las Adicciones*³¹ refiere un dato: el 45,6% de la muestra confiesa consumo de tabaco diariamente, y/o alcohol abusivo, y/o cannabis, cocaína, éxtasis o heroína (en los últimos seis meses). De ellos, un 16% consumió dos o más sustancias (y un 5,2% tres o más), con una media de sustancias de 1,51 por consumidor.

La literatura científica, por el contrario, refiere altos porcentajes de policonsumidores en las muestras de dependientes de opioides en tratamiento en nuestro entorno³²⁻³⁷. En la muestra de Fernández-Miranda estos porcentajes eran de 34,6% para la cocaína, el 53,1% para las BZDs extraterapéuticas y el 41,4% para el alcohol³⁸. En la de Baca y cols³⁹ el 40% reconocía el consumo de algún otro tóxico además de la droga diana. En la de Cervera y cols⁴⁰ el 18% de los pacientes consumieron

BZDs a diario durante el mes previo a la evaluación, y el 41% cocaína en el trabajo de Ochoa y cols⁴¹. El consumo concomitante de otras drogas era elevado también en los resultados referidos por Fabregat y cols⁴²: el 31% tomaba regularmente alcohol, el 42% BZDs y el 14,3% cocaína. En la muestra de Kosten y cols⁴³ se encontró que el 74% habían consumido cocaína recientemente, y, Kolar y cols⁴⁴ comunicaron una prevalencia de controles de orina positivos a cocaína del 33%, porcentaje muy similar al encontrado en pacientes en tratamiento en Marbella⁴⁵. La literatura en lengua anglosajona refiere prevalencias de abuso de BZDs en pacientes en tratamiento con metadona que van del 28% al 94%⁴⁶⁻⁴⁷. En el trabajo de Bleich y cols⁴⁸ sobre 196 pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona de al menos un año de duración, el 54,6% abusaron de las BZDs durante el primer mes de tratamiento, y, 13 meses después, el 60,7% de la muestra había presentado al menos un control toxicológico de orina positivo a BZDs en dos meses distintos del tratamiento.

El trabajo de Ceverino y cols⁴⁹ sobre 288 pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona encuentra una prevalencia de dependencia a BZDs del 43%. La comparación de estos policonsumidores con el resto de pacientes del programa arroja algunas diferencias sociodemográficas: se encuentran entre ellos menos casados (20,8% vs 42,3%) y más divorciados (33,6% vs 11,7%; $p < 0,05$), tienen menos hijos (1,4 por término medio vs 1,96; $p = 0,02$) y un porcentaje superior de adictos que viven solos (12 vs 6,7%; $p = 0,035$). Por el contrario, no se aprecian diferencias entre ambos subgrupos en lo relativo al sexo (81,6% de varones entre los policonsumidores vs 78,5%) ni la edad. La iniciación en el consumo de opiáceos fue más precoz en este subgrupo de riesgo (19,92 años vs 22,23), definido por una carrera adictiva más prolongada, mayores antecedentes de tratamientos residenciales previos (4,03 vs 2,79; $p = 0,021$). Además, estos adictos presentan una mayor severidad en las



consecuencias de su adicción, tanto desde el punto de vista médico (4% con antecedentes de TBC, frente al 0,6% entre los no policonsumidores, $p=0,046$; 22,4% VHB+ vs 14,1%; 26,4% VIH+ vs 16,6%, $p=0,042$), como psicológico (79,2% con comorbilidad psiquiátrica vs 51,5%, $p<0,05$; 16% con antecedentes de intentos de suicidio vs 8%, $p=0,032$) y legal (un 49,6% de este subgrupo de consumidores de BZDs presentan antecedentes legales vs 17,8%, $p<0,05$; 37,6% con condenas previas vs 12,3%, $p<0,05$). La presencia de mayores niveles de psicopatología justifica la instauración más frecuente de tratamientos adicionales en estos usuarios, de diverso signo: antipsicóticos (en 20% vs 7,4%; $p=0,01$), tratamientos sustitutivos con BZDs (31,2% vs 11,7%; $p<0,05$), y antidepressivos sedantes como la mirtazapina (10,4% vs 3,1%; $p=0,011$), la mianserina (9,6% vs 1,8%; $p=0,03$) e ISRSs (20,8% vs 11,7%; $p=0,034$). También la dosis media de metadona es superior en los adictos a BZDs (77,9mg/d vs 59,02mg/d; $p<0,05$).

Por otro lado, este grupo de pacientes presentan también tasas superiores de policonsumo de otros tóxicos, como cocaína (64% vs 31,9%; $p<0,005$), alcohol (32% vs 26%), cannabis (47,2% vs 23,9%; $p<0,005$), otros opiáceos por vía oral (16,8% vs 1,8%; $p<0,005$). En lo que respecta a la situación toxicológica actual, sólo un 24,8% de los consumidores de BZDs han podido mantener la abstinencia a opioides en las tres semanas previas, frente al 56,4% del subgrupo de no consumidores ($p<0,05$).

En el mencionado trabajo de Bleich y cols⁵⁰ se informa de un porcentaje más significativo de adictos del sexo masculino entre los pacientes que abusaron de las BZDs durante el tratamiento ($\chi^2=4,36$; $df=1$; $p=0,036$). En este grupo se encontraron también sobre-representados los solteros ($\chi^2=18,91$; $df=1$; $p=0,000$), los desempleados ($\chi^2=13,07$; $df=1$; $p=0,000$), y los sujetos con una historia más extensa de penas de prisión ($\chi^2=7,55$; $df=1$; $p=0,005$), una iniciación más temprana en las drogas y más anteceden-

tes de problemas de drogas entre sus padres ($\chi^2=3,96$; $df=1$; $p=0,046$). Estos pacientes tuvieron una evolución menos favorable a lo largo de los trece meses de tratamiento con metadona: continuaron consumiendo heroína y cannabis con más frecuencia que los que no tomaban BZDs, a pesar de disponer de dosis de metadona superiores. Sin embargo no se encontraron incrementados en ellos los consumos de cocaína o anfetaminas. Los resultados del cuestionario SCL-90-R y del POMS revelaron en el grupo con problemas de consumo de BZDs puntuaciones superiores en psicopatología y en trastornos del humor.

En suma, la literatura revisada revela que los pacientes que abusan de las BZDs constituyen un subgrupo de mal pronóstico: generalmente son dependientes de opiáceos que, acumulan otros policonsumos (alcohol, cocaína, etc), y utilizan las BZDs como una forma de aliviar síntomas de abstinencia a opiáceos, de mitigar efectos molestos de la cocaína (el malestar del *crash*, el insomnio, etc.) o de inducirse estados de euforia. Estos adictos acumulan consecuencias nefastas del consumo tóxico (infecto-contagiosas, legales...), y, en ellos, el abuso de hipnosedantes (sobre todo de vida media corta e inicio rápido de acción, en combinación con el alcohol) es responsable de las alteraciones conductuales más graves y perturbadoras (actos delictivos, hetero y autoagresividad, etc).

En la literatura científica sobre drogas no se ha reflexionado lo suficiente sobre el fenómeno del policonsumo. Los trabajos revisados se limitan a describirlo y a cuantificarlo, y, a lo sumo, a vincularlo a las condiciones de disponibilidad y pureza de la droga diana. Es decir, lo explican como el conjunto de consumos tóxicos que desarrolla el adicto con el objeto de sustituir una droga principal que ya no se muestra tan accesible en el mercado ilegal o que ha perdido parte de su mítica pureza original, o bien con el objeto de mitigar parte del malestar asociado a las experiencias de intoxicación o abstinencia de esta droga diana.



Por otro lado, a pesar de que los adictos a opioides con consumos concomitantes de BZDs constituyen un subgrupo de mal pronóstico y con antecedentes de resistencia a los tratamientos convencionales, carecen de un programa terapéutico específico en los Centros de Drogodependencias para su dependencia a hipnosedantes. Ciertamente, su consumo concomitante ha sido contemplado por la literatura revisada como un epifenómeno que no merecía una intervención terapéutica específica, al modo en que se aplican sobre los problemas de cocaína o alcohol, por ejemplo.

El arsenal terapéutico disponible para la dependencia a BZDs en los adictos a opiáceos es al mismo tiempo muy limitado, y se reduce a tratamientos de la eventual patología mental subyacente o a prácticas de desintoxicación (con⁵¹ o sin⁵²⁻⁵³ sustitución con barbitúricos⁵⁴ o BDZs de vida media larga como el diazepam⁵⁵ o clonazepam⁵⁶⁻⁵⁹), habitualmente de eficacia muy limitada⁶⁰⁻⁶¹. Los trabajos que presentan resultados más optimistas, en general, presentan deficiencias metodológicas importantes, como la ausencia de una evaluación objetiva de la respuesta al tratamiento⁶²⁻⁶⁴. No conocemos tampoco la existencia de intervenciones psicoterapéuticas estructuradas como las disponibles para los adictos a cocaína y alcohol.

En el escaso interés demostrado por laboratorios e investigadores por desarrollar procedimientos terapéuticos de utilidad en la codependencia a BZDs en los heroínómanos puede haber influido el hecho de que estos fármacos sean de uso legal bajo prescripción médica. De los 186 trabajos revisados por Quiles y cols⁶⁵ publicados en los diez volúmenes de la Revista Española de Drogodependencias correspondiente al periodo 1990-1999, ninguno se ocupa de la dependencia a BZDs, y sólo un 5,53% de la combinación de sustancias. No obstante, los datos anteriormente referidos demuestran que el consumo concomitante de BZDs define un perfil de adictos de mala evolución y pronóstico en lo que respecta al fun-

cionamiento socio-familiar, las alteraciones conductuales y los problemas legales, las consecuencias médicas y el estado mental. Tales conclusiones constituyen un motivo para la reflexión de clínicos e investigadores.

Consumo de benzodiazepinas en pacientes consumidores de opioides atendidos por el Programa Experimental de Prescripción de Estupefacientes en Andalucía (PEPSA)⁶⁶

Dentro del marco del ensayo clínico llevado a cabo en Andalucía sobre el tratamiento asistido con diacetilmorfina a personas dependientes de heroína, el llamado ensayo PEPSA, cuyos resultados ya han sido informados en otro lugar⁶⁷, se diseñó un subestudio que pretendía satisfacer los siguientes objetivos:

1. Examinar la prevalencia de consumo de BZDs en pacientes consumidores de opioides atendidos en el ensayo PEPSA.
2. Analizar la evolución del consumo de BZDs en respuesta a los tratamientos concomitantes (*antiepilépticos*: oxcarbacepina, ácido valproico, gabapentina o topiramato; *antidepresivos*: amitriptilina, paroxetina, mianserina, mirtazapina, trazodona; *antipsicóticos sedativos*: olanzapina, risperidona, amisulpride).
3. Examinar las características de los pacientes con y sin consumo de BZDs en lo que respecta a las variables sociodemográficas, salud general, situación socio-familiar, conductas de riesgo, actividad delictiva, calidad de vida, diagnóstico psicopatológico y tiempo de retención del PEPSA.
4. Analizar las diferencias en el consumo de BZDs entre el grupo que recibió diacetilmorfina por vía intravenosa más metadona oral (grupo experimental), y el que recibió sólo metadona oral (grupo control).

Para dar cobertura a este conjunto de objetivos se diseñó un procedimiento metodológico

de recogida de información y estimación de medidas que se expondrán a continuación.

Contexto del estudio: Participantes y características generales del ensayo PEPSA

El ensayo PEPSA es un estudio comparativo, aleatorizado y abierto de prescripción diversificada de agonistas opioides. El ensayo, como tal, finalizó en diciembre de 2004. El objetivo del ensayo era evaluar la eficacia de la prescripción diversificada de opioides, apoyada en la diacetilmorfina por vía intravenosa frente a la metadona oral, ambas con apoyo médico-psico-social, en la mejoría de la salud física, mental y en la integración social de personas dependientes de opioides con graves problemas médico-sanitarios, psicológicos y en situación de exclusión social, para quienes los tratamientos disponibles no han sido efectivos. Los participantes fueron personas mayores de 18 años, residentes en Granada durante el último año, dependientes de opioides por más de dos años según criterios CIE 10, con consumo por vía intravenosa, que acreditaran al menos dos tratamientos anteriores con metadona y presentaran simultáneamente al menos dos de las siguientes condiciones: presencia de enfermedades infecciosas, problemas de salud mental y desajuste social (según criterios ASI). Para las mujeres, prueba de embarazo negativa. Quedaron excluidas del estudio aquellas personas que por su situación médica, social o legal no pudiesen previsiblemente completar el seguimiento (i.e. cárcel) o desplazarse al centro de forma autónoma.

Los participantes fueron reclutados directamente desde la calle⁶⁸, acudiendo los entrevistadores a los puntos principales de reunión (plazas, lugares próximos a la venta de sustancias ilegales, zonas de prostitución, instalación ferial, farmacias dispensadoras de jeringuillas, etc.), también se colocaron carteles en centros dispensadores de metadona y se informó a los profesionales de los centros sanitarios y de los centros de drogodependencias de la puesta en marcha del ensayo.

La medicación se dispensaba a los pacientes una vez al día, si este estaba incluido en el grupo control (metadona) y dos veces al día, mañana y tarde, si estaba en el grupo experimental (DAM intravenosa). A estos últimos se les proporcionaba una dosis complementaria de metadona por vía oral para tomar aproximadamente a las 20'00 horas. Los participantes de ambos grupos, además, recibieron apoyo médico, psicológico, social y legal, por parte de un equipo especialmente formado para este ensayo.

Durante el ensayo se ha actuado específicamente sobre el consumo de BZDs: a los pacientes diagnosticados de dependencia a BZDs según criterios CIE-10, se ha intentado sustituir con otra BZD de vida media larga iniciando así un programa de mantenimiento o bien se ha intentado la deshabitación siempre supervisada por el equipo médico del centro. En otros casos se ha prescrito medicación concomitante teniendo en cuenta el estado clínico del paciente.

Tabla 1: Formas de evaluación del consumo de benzodiazepinas a lo largo del estudio.

VARIABLE	MODALIDAD	MOMENTO DE EVALUACIÓN	FUENTE DE DATOS
Auto referidas en entrevista clínica	Continua	T ₀ - T ₁ - T ₂ - T ₃	Autoinforme
Índice Q del cuestionario OTI	Continua	T ₀ - T ₁ - T ₂ - T ₃	Autoinforme
Informe clínico de prescripción de BZDs	Discotómica	T ₀ a T ₁ / T ₁ a T ₂ / T ₂ a T ₃	Historia clínica
Análíticas aleatorias quincenales	Continua	T ₀ a T ₁ / T ₁ a T ₂ / T ₂ a T ₃	Pruebas Laboratorio
Análíticas trimestrales	Discotómica	T ₀ - T ₁ - T ₂ - T ₃	Pruebas Laboratorio



Instrumentos de medida y variables de resultados

I. Consumo de benzodiazepinas

El consumo de BZDs en la muestra en estudio se ha valorado a través de diversas fuentes de información (tabla 1):

a) **Auto-referidas en entrevista clínica:** el médico pregunta al participante en el estudio por el consumo de BZDs no prescritas en el último mes. Se recoge la información ofrecida por el usuario sin aportación alguna por parte del staff clínico. Se utilizan cinco preguntas incluidas dentro del OTI: ¿Cuál fue el último día en que tomaste tranquilizantes?; ¿Cuántos comprimidos tomaste en ese día?; ¿Cuál fue el penúltimo día en que tomaste tranquilizantes?; ¿Cuántos comprimidos tomaste en ese día?; ¿Cuál fue el antepenúltimo día en que tomaste tranquilizantes?. A partir de la información auto-referida por los participantes se obtuvieron dos tipos de indicadores:

- 1a. la frecuencia de consumo: N° de veces que ha utilizado BZDs no prescritas; y
- 1b. el 'Índice Q' para BZDs del OTI⁶⁹ el cual proporciona una puntuación compuesta que pondera la relación entre la frecuencia y la cantidad del consumo sin control médico (no prescripto o tomado fuera de la pauta indicada). Es una medida de la gravedad del consumo durante el mes previo⁶⁹.

b) **Informe clínico de prescripción de BZDs:** Informe según historia clínica sobre si el paciente está recibiendo tratamiento con BZDs. Esta información es aportada por el personal sanitario participante en el ensayo, recogiendo datos sobre el tipo de BZD prescrita, y la dosis y frecuencia de uso. Mediante esta información, se ha calculado un valor homogéneo de BZD prescrita consumida a partir de la transformación a unidades equivalentes en mg de diazepam utilizando como referencia el manual de Ashton⁷⁰ y cuya tabla de equivalencias se reproduce en el anexo.

c) **Análíticas toxicológicas.** A lo largo del tiempo de duración del ensayo se recogen muestras de orina de forma aleatoria para su posterior análisis de metabolitos de sustancias de abuso. En los momentos de evaluación fijados por el protocolo del ensayo (línea base $-T_0-$, tres meses $-T_1-$, seis meses $-T_2-$, y 9 meses $-T_3-$), todos los participantes aportaban 'muestras fijas' de orina para su análisis; de aquellas otras que se recogen aleatoriamente, se toma una quincenalmente para su análisis. De todas las muestras analizadas (las muestras fijas y las quincenales o aleatorias) se obtenía una valoración cualitativa (positivo vs negativo) en función de un punto de corte fijado desde el laboratorio.

A partir de la información recogida, para cada participante se computa el número de controles realizados durante los periodos trimestrales (T_0 a T_1 ; T_1 a T_2 , y T_2 a T_3) así como el total (T_0 a T_3) y el número de determinaciones positivas resultantes en cada caso; estimándose para cada periodo observado la razón entre estas dos variables (N° positivos / N° controles), lo que nos permite considerar un índice que expresa la Proporción de Consumo (PC) de esta sustancia. Por ejemplo, un participante al que se le han realizado 10 controles de orina y ninguna de ellas ha sido positiva, mostrará una PC de 0 (0/10), lo cual expresaría que la situación del participante es de abstinencia (no consumo) respecto a esta sustancia; si, por otro lado, se hubieran registrado 8 positivos, la PC sería de 0,8 (8/10), es decir, el participante ha presentado consumo de la sustancia en un 80% de las ocasiones analizadas.

Por otra parte, de entre las 'muestras fijas' obtenidas en los momentos claves de evaluación, se aisló parte de la muestra de orina para su congelación y conservación, siendo etiquetada de forma conveniente según protocolo. Con posterioridad, estas muestras congeladas fueron analizadas en un laboratorio externo para la determinación específica de BZDs aportando



información detallada que podría contrastarse con las BZDs prescritas por el equipo médico o las utilizadas fuera de prescripción. En este caso, la determinación de BZDs en orina se ha basado en la realización de una hidrólisis enzimática a pH 5,2 con enzima β -glucuronidasa de *Helix pomatia* y con incubación a 37° C durante toda la noche. A continuación se ajusta el pH de las muestras a 8–9 con hidróxido potásico IM y se realiza una extracción en fase sólida con columnas Bond–Elut TCA. Las columnas se activan y condicionan con una mezcla de metanol/0,6% de dietilamina y con una mezcla de solución acuosa de bicarbonato potásico/10% acetonitrilo. A continuación se decantan las muestras de orina en las columnas. Después de la aplicación de las muestras, las columnas se lavan con una mezcla de agua/acetonitrilo (80:20) y seguidamente con agua. Los analitos de las columnas se eluyen utilizando metanol. El extracto resultante se evapora a sequedad, se reconstituye con acetato de etilo y con N,O-bis (trimetilsilil) trifluoroacetamida conteniendo un 1% de trimetilclorosilano y se incubaba a 70°C durante 30 minutos para formar los derivados trimetilsilil (TMS) de los com-

puestos en estudio. Los extractos resultantes se analizan por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas en modo de monitorización selectiva de iones (SIM), monitorizando tres iones para cada uno de los compuestos en estudio. Este procedimiento permite la determinación de las siguientes benzodiazepinas en orina (entre paréntesis el límite de detección): nordiazepam (10 ng/ml), oxazepam (10 ng/ml), diazepam (10 ng/ml), lorazepam (10 ng/ml), temazepam (25 ng/ml), 7-aminoclonazepam (100 ng/ml), 7-aminoflunitrazepam (50 ng/ml), á-hidroximidazolam (25 ng/ml), á-hidroxialprazolam (10 ng/ml) y zolpidem (25 ng/ml).

Para examinar la prevalencia del consumo de BZDs entre los participantes (objetivo 1), se han de describir los valores obtenidos en cada una de las variables mencionadas en la tabla 1, a lo largo del ensayo. Para la comparación del consumo de BZDs con las características de los pacientes y los tratamientos concomitantes (objetivo 2) se han de utilizar las analíticas aleatorias y el informe clínico de prescripción de BZDs.

Tabla 2: Criterios de valoración del tratamiento con BZDs.

PUNTUACIÓN	CRITERIO DE VALORACIÓN
-2	Introducir en el tratamiento una BZD de vida media corta cuando en el periodo previo de valoración estaba sin tratamiento BZD.
-2	Introducir en el tratamiento una BZD de vida media corta en dosis mayores o equivalentes a una BZD de vida media larga con la que venía siendo tratado.
-2	Mantener el uso de una BZD de vida media corta a dosis mayores de la de referencia (p.ej.: partir del uso de 1 mg de Alprazolam o Flunitrazepam y usar posteriormente cantidades mayores del mismo fármaco u otro del mismo espectro).
-1	Aumentar la dosis de BZD ya sea de vida corta o larga.
-1	Iniciar tratamiento con una BZD de vida media larga cuando en el periodo previo de valoración estaba sin tratamiento BZD.
-1	Cambio de una BZD de vida media corta a otra de vida media larga en dosis mayores a la equivalente (p.ej.: pasar de Alprazolam 1 mg a Clorazepato o Diazepam pero en dosis mayores a 30 mg ó 20 mg, respectivamente).
-1	Cambio de una BZD de vida media larga a otra de vida media corta en dosis equivalentes (p.ej.: pasar de 30 mg de Clorazepato ó 20 mg de Diazepam a 1 mg de Alprazolam).
0	Estabilidad en la cantidad (<i>valor de equivalencia en Diazepam</i>) y uso de la familia de BZD (<i>corta-media-larga</i>) utilizadas en el periodo de valoración previo. (p.ej.: utilizar en T1 30 mg de Clorazepato y mantener la dosis o utilizar 20 mg de Diazepam en T2; utilizar en T1 1 mg de Alprazolam y mantener la dosis o utilizar 2 mg de Lorazepam en T2 —equivalencia en Diazepam de 20 mg—).



+1	Cambiar una BZD de vida media corta a otra de vida media larga en dosis equivalentes (p.ej.: pasar de 1 mg de Alprazolam a 30 mg Clorazepato o a 20 mg de Diazepam). Puede existir o no de forma concomitante otro tratamiento sedativo con antiepilépticos, antidepresivos o antipsicóticos.
+1	Reducir la cantidad de dosis en una misma BZD o de la misma familia (p.ej.: partir del uso de 1 mg de Alprazolam y reducirlo a dosis inferiores a 1 mg de Alprazolam o a dosis inferiores a 2 mg de Lorazepam; o también, partir de 50 mg de Clorazepato y reducir a dosis inferiores de Clorazepato). Puede existir o no de forma concomitante otro tratamiento sedativo con antiepilépticos, antidepresivos o antipsicóticos.
+1	Reducir la dosis equivalente en diazepam en menos del 65% de la dosis previa.
+2	Reducir la dosis equivalente en diazepam en un 66% o más de la dosis previa.
+2	Ser tratado con otro fármaco sedativo: Antiepilépticos (Oxcarbacepina, Ácido valproico, Gabapentina o Topiramato); Antidepresivos (Amitriptilina, Paroxetina, Mianserina, Mirtazapina, Trazodona); Antipsicóticos (Olanzapina, Risperidona, Amisulpiride) y/o hipnóticos no benzodiacepínicos (Zolpidem) u otros fármacos (antiestamínicos) usados como ansiolíticos (Hidroxyzina, Dexclorfeniramina, etc.).
+3	No precisar de ningún tratamiento sedativo concomitante durante el ensayo. Si en algún caso aparece de forma exclusiva la utilización de fármacos no psiquiátricos (antirretrovirales, Didanosina, Hidrosmina, Ibuprofeno, Metoclopramida, Paracetamol, Sulfametoxazol, etc.) ha de considerarse el caso como No Tratamiento Concomitante —NTC—.
9	Valor asignado a los casos perdidos o cuando no hay información de ningún tipo.

2. Criterios de ‘Respuesta al Tratamiento’

Para evaluar la evolución del uso de BZDs durante el estudio, se ha construido una variable de resultado basada en criterios de objetivos clínicos a alcanzar con el tratamiento. Partimos de la situación de resultado de ‘no cambio’ (mantenimiento del uso de una BZD de vida media corta sin alteración de la dosis) a la que le asignaremos el valor cero ‘0’, para luego progresar hacia situaciones más favorables (valores positivos) o descender hacia situaciones más perjudiciales (valores negativos). La asignación de valores numéricos a las diferentes categorías puede considerarse como una mensuración escalar, aunque no cumple los criterios de una medida de intervalo. Partiendo de un caso hipotético de consumo de 1 mg de alprazolam, las puntuaciones y situaciones de valoración se plantean en la tabla 2.

Mediante este criterio de puntuación se ha valorado para cada participante en el ensayo su situación en un tiempo de evaluación respecto al referente previo (por ejemplo, su situación de consumo prescrito de BZDs a los seis

meses respecto a como era tratado a los 3 meses) mostrándose como un indicador de la evolución en el tratamiento. Si el sujeto no ha cambiado su pauta de medicación será valorado con una puntuación ‘0’, indicando estabilidad; valores negativos serían reflejo de un retroceso en la previsión de tratamiento objetivo, y valores positivos indicarían un progreso terapéutico ya que supondrían la reducción de la cantidad de BZDs en equivalencia a diazepam, o el cambio a BZDs de vida media larga (de uso más recomendable y seguro). Asimismo, las puntuaciones pueden oscilar entre un recorrido de -2 a +3, ofreciendo un gradiente de intensidad desde lo menos a lo más adecuado terapéuticamente.

Para cada sujeto participante se especificó en una rejilla el tratamiento con BZDs o concomitante que estaba recibiendo en cada momento de evaluación (línea base, tres meses, seis meses y nueve meses; T₀, T₁, T₂ y T₃, respectivamente). El sujeto era identificado con el código del ensayo de forma que permanecía oculto ante los jueces. Tres jueces, dos clínicos



participantes en el ensayo y un tercero externo al ensayo, valoraban los tratamientos aplicados y los cambios en el tiempo a partir de la codificación expuesta en la tabla 2. El acuerdo inter-jueces calculado a través del porcentaje de acuerdo, el coeficiente kappa y la correlación intraclase quedan recogidos en la tabla 3. Los valores obtenidos se sitúan por encima de

0,90 en todos los contrastes e índices, resultando una valoración óptima y dando muestra de ser un buen indicador de resultados. A partir de ello, se puede considerar la puntuación media resultante del acuerdo inter-jueces como el indicador de valoración clínica utilizado principalmente en el contraste del objetivo cuarto.

Tabla 3: Acuerdo Inter-jueces – 240 decisiones / 23 discrepancias.

	TRES JUECES	J1 – J2	J1 – J3	J2 – J3
PORCENTAJE DE ACUERDO	90,4	90,8	94,6	95,4
KAPPA	---	0,9	0,93	0,95
CORRELACIÓN INTRACLASE	0,99	0,98	0,99	0,99

CONCLUSIONES

Se ha descrito en este artículo el estado de situación respecto al consumo concomitante al tratamiento de sustancias no prescritas y como esta práctica esta asociada a un peor cumplimiento y efectividad del tratamiento. El consumo de BZDs no prescritas durante el mismo es también un fenómeno muy extendido, resistente a las intervenciones terapéuticas, y con una notable incidencia en el curso del tratamiento, haciéndose precisa la utilización de protocolos de intervención que corrijan este efecto

Además, es una práctica compleja y difícil de evaluar. Por ello, se ha planteado en la segunda parte del trabajo la metodología seguida por nuestro grupo para estimar y medir este fenómeno ofreciéndolo a investigadores interesados por si fuera de utilidad.



Dirección para correspondencia:

Salvador Rodríguez Rus. Centro Provincial de Drogodependencias. Jaén.

yayarus@gmail.com



ANEXO – Tabla de Equivalencias en mg de Diazepam (Manual Ashton sobre Benzodiazepina; Adaptado por grupo BZN-PEPSA)			
BENZODIACEPINAS	Vida media en horas [metabolito activo]	Dosis oral equivalente aproximada (en mg)	Factor multiplicador para la equivalencia en Diazepam
Alprazolam (Xanax, Alplax, ..., <i>Trankimazin</i>)	6–12	0,5	× 20
Bromazepam (Lexotanil, ..., <i>Lexatin</i>)	10–20	5–6	2
Clorodiacepóxido (Librium, ..., <i>Huberplex, Omnalio</i>)	5–30 [36–200]	25	0,4
Clobazam (Frisium, ..., <i>Noiafren</i>)	12–60	20	0,5
Clonazepam (Clonopin, Rivotril, ..., <i>Rivotril</i>)	18–50	0,5	20
Clorazepato (Tranxene, Nansius, ..., <i>Tranxilium</i>)	[36–200]	15	0,66
Diazepam (Valium, ..., <i>Valium, Diazepam Prodes o Leo, Drenian</i>)	20–100 [36–200]	10	1
Estazolam (ProSom, ...,)	10–24	1–2	10
Flunitrazepam (Rohipnol, ..., <i>Rohipnol</i>)	18–26 [36–200]	1	10
Flurazepam (Dalmane, ..., <i>Dormodor</i>)	[40–250]	15–30	0,66
Halazepam (Paxipam, Alapryl, ..., <i>Alapryl</i>)	[30–100]	20	0,5
Ketazolam (Anxon, ..., <i>Sedotime, Marcen</i>)	2	15–30	0,66
Loprazolam (Somnovit, ..., <i>Somnovit</i>)	6–12	1–2	10
Lorazepam (Ativan, ..., <i>Orfidal, Idalprem, Donix, Sedicepam</i>)	10–12	1	10
Lormetazepam (Noctamid, Loramet, ..., <i>Noctamid, Loramet</i>)	10–12	1–2	10
Medazepam (Nobrium, ..., <i>Nobritol</i>)	36–200	10	1
Nitrazepam (Mogadon, ...,)	15–38	10	1
Nordazepam (Nordaz, ...,)	36–200	10	1
Oxazepam (Serax, Serenid, Serepax, ..., <i>Adumbran</i>)	4–15	20	0,5
Prazepam (Centrax, ...,)	[36–200]	10–20	1
Quazepam (Doral, Quiedorm, ..., <i>Quiedorm</i>)	25–100	20	0,5
Temazepam (Restoril, Normison, ...,)	8–22	20	0,5
Triazolam (Alcion, ..., <i>Halcion</i>)	2	0,5	20
FÁRMACOS NO BENZODIACEPÍNICOS CON EFECTOS SIMILARES			
Zaleplon (Sonata, ..., <i>Sonata</i>)	2	20	0,5
Zolpidem (Ambien, Stilnoct, ..., <i>Stilnox, Dalparan, Zolpidem EFG</i>)	2	20	0,5
Zopiclona (Zimovane, Imovane, ..., <i>Datolan, Limovan, Zopicalma</i>)	5–6	15	0,66

Nota.- en cursiva los nombres comerciales en España.



BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Parrino MW. Manual de tratamiento con metadona. Grup Igia. Barcelona, 1997.
- 2.- Joseph H, Appel P. Alcohol and methadone treatment: Consequences for the patient and program. *Am J of Drugs and Alcohol Abuse* 1985; 11:37-53.
- 3.- Barlow DH. Anxiety disorders, comorbid substance abuse, and benzodiazepine discontinuation: implications for treatment. *NIDA Res Monogr.* 1997;172: 33-51.
- 4.- Roy-Byrne, PP. Benzodiazepines: Dependence and withdrawal. In: Roy-Byrne, PP, and Cowley, D.S., eds. *Benzodiazepines in Clinical Practice: Risks and Benefits.* Washington, DC: American Psychiatric Press, Inc., 1991.
- 5.- Tyrer, P. Dependence as a limiting factor in the clinical use of minor tranquilizers. *Pharmacol Ther* 36:173-188, 1988.
- 6.- Lader, M.H., and Petursson, H. Abuse liability of anxiolytics. In: Malick, J.B.; Enna, S.J.; and Yamamura, H.K., eds. *Anxiolytics: Neurochemical, Behavioral, and Clinical Perspectives.* New York: Raven Press, 1983.
- 7.- Lader, M.H., and Petursson, H. Abuse liability of anxiolytics. In: Malick, J.B.; Enna, S.J.; and Yamamura, H.K., eds. *Anxiolytics: Neurochemical, Behavioral, and Clinical Perspectives.* New York: Raven Press, 1983.
- 8.- Laegreid, L.; Olegand, R.; and Wahlstrom, J. Abnormalities in children exposed to benzodiazepines in utero. *Lancet* 1:108-109, 1987.
- 9.- Rosenbaum, J.F. Benefit/risk issues: Clinical perspectives. *J Psychiatr Res* 24:38-39, 1990.
- 10.- Pollack, M.H., and Rosenbaum, J.F. Benzodiazepines in panic-related disorders. *J Anxiety Disord* 2:95-107, 1988.
- 11.- Fyer, A.J.; Liebowitz, M.R.; Gorman, J.M.; Campeas, R.; Levin, A.; Davies, S.O.; Goetz, D.; and Klein, D.F. Discontinuation of alprazolam treatment in panic patients. *Am J Psychiatry* 144:303-308, 1987.
- 12.- Nutt, D.J. Pharmacological mechanisms of benzodiazepine withdrawal. *J Psychiatr Res* 24:105-110, 1990.
- 13.- Noyes, R.; Garvey, M.J.; Cook, B.; and Suelzer, M. Controlled discontinuation of benzodiazepine treatment for patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 148:517-523, 1991.
- 14.- Noyes, R.; Garvey, M.J.; Cook, B.L.; and Perry, P.J. Benzodiazepine withdrawal: A review of the evidence. *J Clin Psychiatry* 49:382-389, 1988.
- 15.- Pecknold, J.C.; Swinson, R.P.; Kuch, K.; and Lewis, C.P. Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: Results from a multicenter trial. *Arch Gen Psychiatry* 45:429-436, 1988.
- 16.- Rickels, K.; Schweizer, E.; Case, W.G.; and Greenblatt, D.J. Long-term therapeutic use of benzodiazepines. I. Effects of abrupt discontinuation. *Arch Gen Psychiatry* 47:899-907, 1990.
- 17.- Schweizer, E.; Rickels, K.; Case, W.G.; and Greenblatt, D.J. Long-term use of benzodiazepines. II. Effects of gradual taper. *Arch Gen Psychiatry* 47:908-915, 1990.
- 18.- Woods JH, Jatz JL, Winger G. Abuse liability of benzodiazepines. *Pharmacol Rev* 1987; 39:251-419.
- 19.- Brooke D. The addicted doctor: Caring professionals? *Br J Psychiat* 1995; 166: 149-153.
- 20.- Senay E. Addictive behaviors and benzodiazepines: I. Abuse liability and physical dependence. *Adv Alcohol Subst Abuse* 1989;8: 107-124.
- 21.- Gelpkopf M, Bleich A, Hayward R, Bodner G, Adelson M. Characteristics of benzodiazepine abuse in methadone maintenance treatment patients: A 1-year prospective study in an Israeli clinic. *Drug Alcohol Depend* 1999; 55:63-68.
- 22.- Bleich A, Gelpkopf M, Weizman T, Adelson M. Benzodiazepine abuse in a methadone maintenance treatment clinic in Israel: Characteristics and pharmacotherapeutic approach. *The Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences* 2002; 39(2): 104-113.
- 23.- Bleich A, Gelpkopf M, Schmidt V, Hayward R, Bodner G, Adelson M. Correlates of benzodiazepine abuse in methadone maintenance treatment patients: A 1-year prospective study in an Israeli clinic. *Addiction* 1999; 94:1533-1540.
- 24.- Parrino MW. *Manual de tratamiento con metadona.* Grup Igia. Barcelona, 1997.
- 25.- Gelpkopf M, Bleich A, Hayward R, Bodner G, Adelson M. Characteristics of benzodiazepine abuse in methadone maintenance treatment patients: A 1-year prospective study in an Israeli clinic. *Drug Alcohol Depend* 1999; 55:63-68.
- 26.- Gelpkopf M, Bleich A, Hayward R, Bodner G, Adelson M. Characteristics of benzodiazepine abuse in methadone maintenance treatment patients: A 1-year prospective study in an Israeli clinic. *Drug Alcohol Depend* 1999; 55:63-68.
- 27.- Bleich A, Gelpkopf M, Schmidt V, Hayward R, Bodner G, Adelson M. Correlates of benzodiazepine abuse in methadone maintenance treatment patients: A 1-year prospective study in an Israeli clinic. *Addiction* 1999; 94:1533-1540.
- 28.- Fairbank JA, Duntentam GH, Condelli W. Do methadone patients substitute other drugs for heroin? Predicting substance use at 1-year follow-up. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1995; 19:465-473.
- 29.- Shaffer HJ, LaSavia TA. Patterns of substance use among methadone maintenance patients: Indicators of outcome. *J Subst Abuse Treat* 1992;9: 143-147.
- 30.- Bleich A, Gelpkopf M, Weizman T, Adelson M. Benzodiazepine abuse in a methadone maintenance treatment clinic in Israel: Characteristics and pharmacotherapeutic approach. *The Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences* 2002;39(2): 104-113.
- 31.- VVAA. Los jóvenes andaluces ante las drogas y las adicciones. 2002. Tomo II. Motivaciones, consecuencias, factores de riesgo y factores de protección. Consejería de Asuntos Sociales, Junta de Andalucía. Sevilla, 2003.
- 32.- Madoz-Gúrpide A, Sais-Amorim A, Baca-García E, Ochoa E. Aspectos criminológicos en pacientes adictos a heroína: relación entre toxicomanía y delincuencia, sobre una muestra de 402 heroínómanos ingresados. En prensa.
- 33.- Fernández-Miranda JJ, González García-Portilla MP, Sáiz-Martínez PA, Gutiérrez CE, Bobes J. Trastornos psiquiátricos en adictos en mantenimiento prolongado con metadona y su influencia en la efectividad del tratamiento. *INTERPSIQUIS.* 2001; (2).
- 34.- Baca E, García S, Baca-García E. Calidad de vida en adictos a la heroína: un estudio comparativo. *Psiquiatría.COM* [revista electrónica] 1997 Diciembre [citado 1 Ene 1998];1(4):[24 screens].
- 35.- Ochoa E, Madoz A, Baca-García E, Cerverino A, Vicente N. Characteristics of heroin addicts with brothers also addicts.
- 36.- Cervera G, Valderrama JC, Bolinches F, Martínez J. Pauta de desintoxicación frente a estabilización y mantenimiento con metadona en adictos a opiáceos con trastorno de la personalidad. *Psiquiatría Biológica* 1997;4(5):181-187.



- 37.- Ochoa E, Arias F. Consumo de alcohol en dependientes de opiáceos en tratamiento con naltrexona. *Actas Esp Psiquiatr* 2000;28(4):239-249.
- 38.- Fernández-Miranda JJ, González García-Portilla MP, Sáiz-Martínez PA, Gutiérrez CE, Bobes J. Trastornos psiquiátricos en adictos en mantenimiento prolongado con metadona y su influencia en la efectividad del tratamiento. *INTERPSIQUIS*. 2001; (2).
- 39.- Baca E, García S, Baca-García E. Calidad de vida en adictos a la heroína: un estudio comparativo. *Psiquiatría.COM* [revista electrónica] 1997 Diciembre [citado 1 Ene 1998]; 1(4):[24 screens].
- 40.- Cervera G, Valderrama JC, Bolinches F, Martínez J. Pauta de desintoxicación frente a estabilización y mantenimiento con metadona en adictos a opiáceos con trastorno de la personalidad. *Psiquiatría Biológica* 1997;4(5):181-187.
- 41.- Ochoa E y N. Vicente Esquizofrenia en una población de adictos a opiáceos en tratamiento con naltrexona. *Psiquiatría Biológica* 1996; 3(3): 85-89.
- 42.- Fabregat-Navarro V, Ochoa-Mangado E, Denia-Lafuente M, Baca-García E, Soto-Ruano A, Vázquez-Vázquez JJ. Rasgos de personalidad y desintoxicación hospitalaria de la dependencia de opiáceos. *Psiquiatría Biológica* 1997;4(3): 95-100.
- 43.- Kosten TR, Rousanville BJ, Kleber HD. A 2.5-years follow-up of cocaine use among treated opioid addicts: Have our treatments helped? *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:281-284.
- 44.- Kolar AF, Brown BS, Weddington WW, Ball JC. A treatment crisis: Cocaine use by clients in methadone maintenance programs. *J Subst Abuse Treatm* 1990;7:101-107.
- 45.- Ceverino A, Cuevas-Barranquero JM, García-Vicent V, Macías I, Martínez-Peralta J. Descripción y análisis de una muestra de adictos en tratamiento. Fundación Marbella Solidaria. Marbella, 2003. En prensa.
- 46.- Gekkopf M, Bleich A, Hayward R, Bodner G, Adelson M. Characteristics of benzodiazepine abuse in methadone maintenance treatment patients: A 1-year prospective study in an Israeli clinic. *Drug Alcohol Depend* 1999; 55:63-68.
- 47.- Bleich A, Gekkopf M, Schmidt V, Hayward R, Bodner G, Adelson M. Correlates of benzodiazepine abuse in methadone maintenance treatment patients: A 1-year prospective study in an Israeli clinic. *Addiction* 1999;94:1533-1540.
- 48.- Bleich A, Gekkopf M, Weizman T, Adelson M. Benzodiazepine abuse in a methadone maintenance treatment clinic in Israel: Characteristics and pharmacotherapeutic approach. *The Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences* 2002;39(2): 104-113.
- 49.- Ceverino A, Martínez-Peralta J, Cuevas-Barranquero JM, Macías-Rueda I, García-Vicent V. El abuso concomitante de benzodiazepinas en los adictos a opiáceos define un perfil de mal pronóstico y resistencia a los tratamientos convencionales del trastorno adictivo. XXX Jornadas Nacionales de Sociodrogalcohol. Valladolid 20-22 de Marzo de 2003.
- 50.- Bleich A, Gekkopf M, Weizman T, Adelson M. Benzodiazepine abuse in a methadone maintenance treatment clinic in Israel: Characteristics and pharmacotherapeutic approach. *The Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences* 2002;39(2): 104-113.
- 51.- Ravi NV, Maany I, Burke WM, Dhopes V, Woody G. Detoxification with phenobarbital of alprazolam-dependent polysubstance abusers. *J Subst Abuse Treat* 1990;7:55-58.
- 52.- Joughin M, Tata P, Collins M, Hooper CE, Falkowsky J. In-patient withdrawal from long-term benzodiazepine use. *Br J Addict* 1991;86:449-455.
- 53.- McDuff D, Schwartz R, Tommasello A, Tiegel S, Donovan T, Johnson JL. Outpatient benzodiazepine detoxification procedure for methadone patients. *J Subst Abuse Treat* 1993;10:297-302.
- 54.- Ravi NV, Maany I, Burke WM, Dhopes V, Woody G. Detoxification with phenobarbital of alprazolam-dependent polysubstance abusers. *J Subst Abuse Treat* 1990;7:55-58.
- 55.- Ravi NV, Maany I, Burke WM, Dhopes V, Woody G. Detoxification with phenobarbital of alprazolam-dependent polysubstance abusers. *J Subst Abuse Treat* 1990;7:55-58.
- 56.- Albeck JH. Withdrawal and detoxification from benzodiazepine dependence: A potential role for clonazepam. *J Clin Psychiatry* 1987;48(Suppl):43-48.
- 57.- Patterson JF. Withdrawal from alprazolam dependency using clonazepam: Clinical observations. *J Clin Psychiatry* 1991; 51 (Suppl.):47-49.
- 58.- Patterson JF. Alprazolam dependency: Use of clonazepam for withdrawal. *South Med J* 1988;81:830-836.
- 59.- Bleich A, Gekkopf M, Weizman T, Adelson M. Benzodiazepine abuse in a methadone maintenance treatment clinic in Israel: Characteristics and pharmacotherapeutic approach. *The Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences* 2002;39(2): 104-113.
- 60.- Joughin M, Tata P, Collins M, Hooper CE, Falkowsky J. In-patient withdrawal from long-term benzodiazepine use. *Br J Addict* 1991;86:449-455.
- 61.- McDuff D, Schwartz R, Tommasello A, Tiegel S, Donovan T, Johnson JL. Outpatient benzodiazepine detoxification procedure for methadone patients. *J Subst Abuse Treat* 1993;10:297-302.
- 62.- Patterson JF. Withdrawal from alprazolam dependency using clonazepam: Clinical observations. *J Clin Psychiatry* 1991; 51 (Suppl.):47-49.
- 63.- Patterson JF. Alprazolam dependency: Use of clonazepam for withdrawal. *South Med J* 1988;81:830-836.
- 64.- Rickels K, Case WC, Schweizer E, García-- España F, Friedman R. Long-term benzodiazepine users 3 years after participation in a discontinuation program. *Am J Psychiatry* 1991;148:757-761.
- 65.- Quiles-Sebastián MJ, Espada-Sánchez JP, Méndez-Carrillo FX. La investigación sobre drogas a través de la Revista Española de Drogodependencias (1990-1999). *Revista Española de Drogodependencias*. 25(3); 2000:242-262.
- 66.- Rodríguez Rus S, Carrasco F, Ceverino A, Iraurgi I, López MA, March JC, Oviedo E. Evolución del consumo de benzodiazepinas en pacientes consumidores de opiáceos atendidos por el Programa Experimental de Prescripción de Estupefacientes en Andalucía (PEPSA) – Informe de investigación. Granada; Fundación Progreso y Salud. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. 2006.
- 67.- March JC, Oviedo-Joekes E, Perea-Milla E, Carrasco F. Controlled trial of prescribed heroin in the treatment of opioid addiction. *J Subst Abuse Treat* 2006;31:203-11.
- 68.- March JC, Oviedo E, Romero M, Gómez M, Rodríguez S, León MI, y Equipo PEPSA. Captación de participantes en el Programa Experimental de Prescripción de Estupefacientes en Andalucía (PEPSA). *Gac Sanit* 2004;18(3):245-7.
- 69.- González-Sáiz FM, Salvador-Carulla L, Martínez-Delgado JM, López-Cárdenas A, Ruz-Franzi I, Guerra-Díaz D. Indicador de Tratamiento de la Adicción a Opiáceos (OTI). Cádiz. Servicio de Publicaciones de la Universidad de Cádiz, 1997.
- 70.- Ashton, H. The diagnosis and management of benzodiazepine dependence. *Current-Opinion-in-Psychiatry* 2005; 18(3): 249-255.