

LA DEPENDÈNCIA DE BENZODIAZEPINES

*Dolors Capellà
Joan-Ramon Laporte*

La majoria de les drogodependències són produïdes per productes de venda legal, com l'alcohol, el tabac i alguns medicaments. D'aquests, els que produeixen un nombre més elevat de dependències en el nostre medi són els hipnosedants. Els hipnosedants són el grup de psicofàrmacs d'ús més estès arreu del món. Es tracta de depressors més o menys inespecífics del sistema nerviós central, que s'utilitzen sobretot com a hipnòtics (per dormir) i com a sedants (per al tractament de l'ansietat).

Els barbitúrics, els primers hipnosedants introduïts en terapèutica, es varen començar a emprar cap als anys vint. Més tard, cap als anys cinquanta, es varen introduir el meprobamat i altres productes similars; en aquell temps el meprobamat era conegut popularment als Estats Units amb el nom de *happy pills*. Les benzodiazepines, els hipnosedants d'ús més ampli, varen començar a ser emprades cap als anys seixanta. Recentment s'ha introduït en terapèutica un hipnosedant nou, diferent dels anteriors i lògicament menys conegut, la buspirona.

Les primeres benzodiazepines introduïdes en terapèutica (clordiazepòxid, diazepam, clorazepat dipotàssic) tenien un temps de vida mitjana ($t_{1/2}$) molt llarg, és a dir que eren eliminades amb relativa lentitud. En tractaments crònics això comporta un risc d'acumulació i de més "ressaca" el dia següent de llur ingestió. Per tal d'escurçar la durada d'acció, les noves benzodiazepines són de $t_{1/2}$ cada vegada més curt, fins que s'ha arribat a sintetitzar les més modernes, com el triazolam, la durada d'acció del qual és d'unes 3 hores.

Les benzodiazepines són els

fàrmacs d'elecció per al tractament farmacològic de l'ansietat i de l'insomni, a causa de llur superior eficàcia i de llur millor relació benefici/risc en comparació amb altres fàrmacs, com els barbitúrics, que actualment es consideren en desús. Des de llur introducció en terapèutica, llur ús als països desenvolupats ha anat augmentant; han desplaçat els barbitúrics i els altres hipnosedants i al final dels anys setanta a alguns països han arribat a ser un dels grups farmacològics més prescrits. Aquest augment, alarmant segons alguns autors, ha causat gran preocupació i ha estat tema de debat en nombrosos congressos i simposis en la literatura mèdica internacional. No obstant, malgrat aquesta preocupació per l'augment de l'ús de les benzodiazepines, les conseqüències socials i sobre la salut d'un ús tan estès no han estat avaluades de manera precisa, i hom coneix ben poca cosa sobre la prevalença de l'ús crònic d'aquests fàrmacs i sobre les conseqüències que això pugui originar (1).

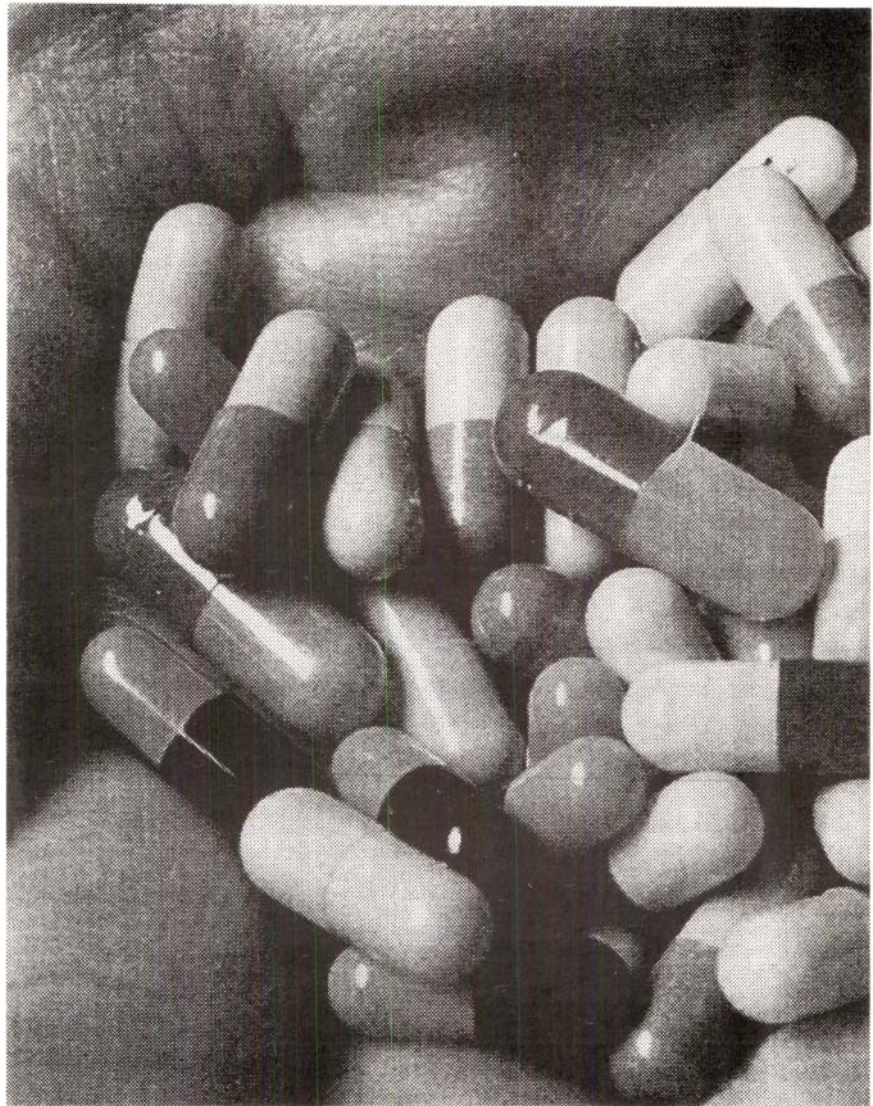
Les causes o condicionants de l'enorme increment del consum de psicofàrmacs, i particularment de benzodiazepines, han estat definides de diversos punts de vista. Alguns

autors atribueixen la celebritat d'aquests productes als avantatges que varen suposar sobre els barbitúrics en termes d'eficàcia i de seguretat; això va condicionar que les benzodiazepines es consideressin com el tractament ideal de l'insomni i de l'ansietat, i que fins i tot s'arribés a suggerir que podien ser prescrites per assistents socials i altre personal no mèdic, atesos els pocs riscos associats a llur prescripció (2). Alguns autors, fins i tot, es pregunten per què cal una prescripció mèdica per a comprar un tub de dragees de qualsevol benzodiazepina, mentre que no cal permís especial per a adquirir una ampolla de qualsevol licor (3). L'ús ampli d'aquests fàrmacs aparentment segurs per al tractament de l'ansietat podria estar lligat també al fet que aquella es diagnostiqui i es tracti més sovint. Hi ha autors que etiqueten l'abús de psicofàrmacs en general i el de benzodiazepines en particular com a *fet polític* afavorit per la indústria farmacèutica que, en el seu missatge al metge, classifica com a problemes mèdics un nombre cada cop més elevat de problemes humans i personals; així, s'ha dit que els psicofàrmacs es suggereixen i de vegades s'imposen com a solucions alternatives a propostes d'intervenció pre-

ventivo-ambiental (4). Altres autors afegeixen que l'augment del consum no sols és conseqüència de les pressions de la indústria farmacèutica, sinó també del model de malaltia que actualment és el culturalment dominant, el qual assumeix que la malaltia és una desviació de la normalitat, normalitat que ve definida per unes variables biològiques mesurables (5-7). Dins d'aquest model de malaltia es pot situar la prescripció d'una benzodiazepina com a resultat d'un procés en el qual els problemes de la vida quotidiana són etiquetats pel sistema sanitari com a símptomes psicològics de malaltia (8,9) generats a nivell individual i per tant tractats de manera individual i medicalitzada. Finalment, altres autors consideren que un dels factors condicionants de l'increment de l'ús d'aquests fàrmacs és el perill, demostrat en els darrers anys, d'aparició de dependència (2).

LA DEPENDÈNCIA DE LES BENZODIAZEPINES

El problema de la dependència i de l'aparició d'una síndrome d'abstinència després del tractament crònic, és un dels efectes indesitjables que cal tenir en compte en establir la relació benefici/risc dels psicofàrmacs (10). El fenomen de la dependència i la síndrome d'abstinència de benzodiazepines no ha començat a preocupar fins els darrers anys, aproximadament 20 anys després de llur introducció en terapèutica, bé que les primeres proves vénen de molts més anys enrera (11). Aquest interval tan llarg de temps pot ser degut a diversos factors, entre els quals cal esmentar els canvis en el concepte de dependència i addicció i també el fet que la síndrome d'abstinència que es presenta després de suspendre el tractament amb benzodiazepines és, en moltes ocasions, molt difícil de distingir de la simptomatologia que ha provocat la seva prescripció, és a dir, la pròpia ansietat (2), i, per tant, difícil de diagnosticar; aquest problema és complicat, ja que alguns estats ansiosos tendeixen a ser persistents i, en conseqüència, requeririen tandes llargues de tractament. Tanmateix, amb els coneixements actuals es pot afirmar que la reacció en suspendre el tractament es manifesta en



Les benzodiazepines es troben fàcilment a l'abast.

forma d'una síndrome d'abstinència característica, amb símptomes específics que no poden ser explicats per la pròpia ansietat, mentre que un retorn a la simptomatologia inicial només reflectiria un augment quantitatiu de la mateixa.

La revisió de la literatura apareguda en els últims temps ha permès de perfilar alguns trets diferencials de la síndrome d'abstinència:

- La seva aparició està relacionada amb la dosi i la durada del tractament i és més freqüent després de tractaments llargs (més de tres mesos) a dosis altes (12).

- La seva aparició està també relacionada amb la manera de suspendre el tractament i amb la durada d'acció de la benzodiazepina administrada. Així, és molt més comú quan es

suspèn bruscament el tractament en lloc d'anar disminuint gradualment les dosis i després d'un tractament amb benzodiazepines de curta durada d'acció, ja que aquestes tenen menys tendència a acumular-se.

- Els símptomes que apareixen més freqüentment descrits es poden agrupar en dos tipus: símptomes menors, molt difícils de distingir de la mateixa ansietat, i símptomes majors, nous però menys comuns que inclouen atacs epilèptics, confusió associada a trastorns de la memòria i desorientació, psicosis amb idees paranoïdes, canvis de la personalitat i rarament allucinacions visuals o auditives, percepció augmentada dels estímuls auditius, tàctils i olfatoris, percepció anormal dels moviments, fasciculacions i pèrdua de la gana, i, en conseqüència, pèrdua de pes.

- El període de latència entre la suspensió del tractament i l'aparició de la simptomatologia acostuma a variar entre 3 i 10 dies, segons la durada d'acció de la benzodiazepina. La durada pot ser de 5-20 dies, bé que en alguns casos persisteix l'ansietat. Amb les benzodiazepines de durada d'acció més curta, com el triazolam, la reacció d'abstinència podria aparèixer fins i tot el dia següent de la presa de l'última dosi.

- La incidència és molt difícil d'avaluar. Els estudis publicats fins ara suggereixen incidències que van des del 100% (13,14) fins a incidències d'un cas per cada 5 milions de malalts-mes (15). Evidentment, aquestes diferències depenen de la mateixa definició de la síndrome i del tipus de malalts inclosos en cada estudi. Per tant, la incidència no es coneix, però es presenta segurament en una minoria significativa. Al nostre país no s'han publicat dades de prevalença de la síndrome d'abstinència per benzodiazepines. No obstant això, en alguns centres d'atenció psiquiàtrica hi ha fins a centenars d'històries clíniques d'aquest quadre.

- Per a prevenir la síndrome d'abstinència cal començar per tenir en compte les indicacions d'aquests productes. És ben cert que les benzodiazepines constitueixen el tractament farmacològic d'elecció de l'insomni i de l'ansietat, però el tractament farmacològic no ha de ser mai considerat com la intervenció de primera elecció, ja que s'ha de valorar en cada cas la possibilitat d'altres formes de teràpies; un cop s'ha decidit efectuar una intervenció provisional, de curta durada, associada a altres intervencions que ajudin el malalt a comprendre i eliminar la causa de la simptomatologia (4,16). En el cas que calgui prescriure una benzodiazepina, cal tenir una cura especial quan hi hagi addicció a altres medicaments o a l'alcohol, ja que el risc de dependència és més elevat (2,17); també cal realitzar tractaments de curta durada a dosis mínimes, a fi d'evitar el risc de dependència i cal efectuar una reducció gradual de les dosis en finalitzar el tractament (18,19).

dependència, en alguns casos s'ha intentat de substituir la benzodiazepina per un altre fàrmac sense capacitat de produir addicció; en aquest sentit, un fàrmac habitualment utilitzat en patologia cardíoc-vascular, el propranolol, s'ha demostrat eficaç per a reduir la severitat de la simptomatologia, però no sembla que pugui prevenir l'aparició de la síndrome (20). Teòricament l'ús d'antipsicòtics a dosis baixes podria ser eficaç en el tractament i la prevenció de l'abstinència, però en la pràctica un d'aquests fàrmacs, provat en un assaig clínic, l'oxipertina, no ha donat cap resultat satisfactori (2,17). La clonidina, un altre fàrmac, habitualment utilitzat per al tractament de la hipertensió arterial, també ha estat emprada per a tractar la síndrome d'abstinència per benzodiazepines, però de moment no es disposa de dades concloents. Per tant, no hi ha un tractament específic de la síndrome; la retirada gradual de la benzodiazepina productora del quadre sembla ser el més important, bé que no es coneix com s'ha de reduir la dosi (21,22). Els mètodes psicològics (tècniques de relaxació, *cognitive and*

behaviour therapy) per al tractament de la síndrome poden ser eficaços, però el nombre de malalts tractats fins ara és encara molt petit perquè se'n puguin extreure conclusions (22).

EL CONSUM DE BENZODIAZEPINES

Finalment cal afegir que diversos autors coincideixen a afirmar que un dels possibles factors que hauria contribuït a l'actual consum elevat és l'alt nombre de principis actius comercialitzats amb la mateixa estructura química bàsica (2,4). És ben cert que en l'actualitat el nombre de principis actius benzodiazepínic presents al mercat farmacèutic és de més de 20, que donen lloc a alguns països (entre els quals es troba Espanya) a un nombre més elevat d'especialitats farmacèutiques (vegeu la taula 1) (23). Aquest nombre elevat de diferents principis actius benzodiazepínic no respon a diferències d'efectes substancials, la traducció clínica dels quals és insignificant (21,24,25). Totes les benzodiazepines són estructuralment i farmacològica simi-

TAULA 1. Nombre de principis actius benzodiazepínic i nombre d'especialitats farmacèutiques que els contenen segons països (23).

	nombre de principis actius	nombre d'especialitats comercialitzades
Espanya (1)	20	176
Alemanya (2)	22	69
França (3)	15	21
Estats Units (4)	9	23
Noruega (5)	9	17
Suècia (5)	8	18
Finlàndia (5)	9	34
Dinamarca (5)	13	25
Islàndia (5)	7	13

(1) Catálogo de Especialidades Farmacéuticas, 1980

(2) Rote Liste, 1982

(3) Dictionnaire Vidal, 1982

(4) Physician's Desk Reference, 1982

(5) Nordic Statistics on Medicines, 1978-80

Pel que fa al tractament de la

lars, i alguns autors han suggerit que l'existència en el mercat de tantes benzodiazepines no respon a necessitats clíniques, sinó a raons purament comercials (4). La distinció entre benzodiazepines *hipnòtiques* i benzodiazepines *ansiolítiques* no té cap justificació farmacològica, ja que l'efecte depèn fonamentalment de la concentració de benzodiazepina al receptor i, per tant, de la dosi, de l'interval entre les dosis i de la via d'administració (22). L'elecció d'una de les diferents benzodiazepines ha de tenir en compte, doncs, les característiques farmacocinètiques i no la pretesa especificitat d'acció. La recent introducció al nostre mercat farmacèutic d'una nova benzodiazepina amb l'etiqueta d'*antidepressiva* tampoc no té cap justificació i no s'ha pogut demostrar cap característica diferencial, ni estructural ni farmacològica, que pugui explicar-ne l'efecte antidepressiu (27).

TAULA 2. Consum de benzodiazepines a diversos països l'any 1980 (23).

	% de població tractada
Espanya (1)	2,9
Noruega (2)	5,6
Suècia (2)	4,6
Finlàndia (2)	3,1
Dinamarca (2)	8,6
Islàndia (2)	5,4

(1) Elaboració pròpia

(2) Nordic Statistics on Medicines, 1978-1980

A la taula 2 es presenta una estimació comparada del consum global de benzodiazepines a diferents països europeus. És una llàstima que no es pugui comparar el consum entre nosaltres amb el de països veïns, però no es disposa fins ara de xifres estadístiques que permetin de fer

aquestes comparacions, excepte amb els Països Nòrdics, que són els que apareixen a la taula. Com es pot apreciar, contràriament a la creença més generalitzada, des d'un punt de vista quantitatiu el consum espanyol no difereix molt del dels països del Nord d'Europa.

Dolors Capellà
Joan-Ramon Laporte

BIBLIOGRAFIA

- MELLINGER, G.D.; BALTER, M.B.; UHLENHUTH, E.H. **Prevalence and correlates of the long term regular use of anxiolytics.** *JAMA*, 251: 375-379, 1984.
- OWEN, R.T.; TYRER, P. **Benzodiazepines dependence: a review of the evidence.** *Drugs*, 25: 385-398, 1983.
- OSWALD, I. **Drugs for poor sleepers?** *Br med J*, 292: 715, 1986.
- TANSELLA, M. **Le benzodiazepine nella pratica psichiatrica. Revisione critica.** *Atti del Seminario su Revisione critica della terapia in psichiatria, dir per C. Bellantuono, F. Colombo, A. Righetti i G. Tognoni* (pp 1-32). *Centro Regionale di Informazione e Documentazione sul Farmaco. Milano, 1978.*
- FOUCAULT, M. **Enfermedad mental y personalidad.** *Paidós. Buenos Aires, 1979.*
- CANGUILHEM, G. **Lo normal y lo patológico. Siglo XXI Argentina, S.A. Buenos Aires, 1971.**
- ENGEL, G.L. **The need for a new medical model: a challenge for biomedicine.** *Science*, 196: 129-136, 1977.
- HELMAN, C.G. **"Tonic", "fuel" and "food": social and symbolic aspects of the long-term use of psychotropic drugs.** *Soc Sci Med*, 15 B: 521-523, 1981.
- COOPERSTOCK, R.; LENNARD, H.L. **Some social meanings of tranquilizer use.** *Soc Health & Illness*, 1: 331-347, 1979.
- LADER, M. **Epidemic in the making: benzodiazepine dependence.** *A Epidemiological impact of psychotropic drugs, dir per G. Tognoni, C. Bellantuono i M. Lader* (pp. 313-324). *Elsevier North-Holland Biomedical Press. Amsterdam, 1981.*
- HOLLISTER, L.E.; MOTZEMBECHER, F.P.; DEGAN, R.O. **Withdrawal reactions from chlordiazepoxide (Librium)** *Psychopharmacology*, 2: 63-68, 1961.
- AYD, F.J. **Benzodiazepines: dependence and withdrawal.** *JAMA*, 242: 1401-1402, 1979
- PETURSSON, H.; LADER, M.H. **Withdrawal from long-term benzodiazepine treatment.** *Br med J*, 283: 643-645, 1981.
- ASHTON, H. **Benzodiazepine withdrawal: an unfinished story.** *Br med J*, 288: 1135-1140, 1984.
- MARKS, J. **The benzodiazepines: use, overuse, misuse and abuse.** *MTP Press. Lancaster, 1978.*
- WHO Review Group. **Use and abuse of benzodiazepines.** *Bull WHO*, 61 (4): 551-562, 1983.
- LADER, M.; PETURSSON, H. **Rational use of anxiolytic/sedative drugs.** *Drugs*, 25: 514-528, 1983.
- Committee on the Review of Medicines. **Systematic review of the benzodiazepines. Guidelines for data sheets on diazepam, chlordiazepoxide, medazepam, cloradepate, lorazepam, oxazepam, temazepam, triazolam, nitrazepam and flurazepam.** *Br med J*, 280: 910-912, 1980.
- TYRER, P.J. **Benzodiazepines on trial.** *Br med J*, 288: 1101-1102, 1984.
- TYRER, P.; RUTHERFORD, D.; HUGGET, T. **Benzodiazepine withdrawal symptoms and propranolol.** *Lancet*, 1: 520-522, 1981.
- LADER, M.H.; HIGGITT, A.C. **Management of benzodiazepine dependence-Update 1986.** *Br J. Addict*, 81: 7-10, 1986.
- Editorial. **Treatment of benzodiazepine dependence.** *Lancet*, 1: 78-79, 1987.
- CAPELLÀ, D. **Estudis d'utilització de psicofàrmacs. La frontera entre salut i malaltia mental.** *Tesi doctoral. Bellaterra, 1985.*
- HOLLISTER, E. **Clinical pharmacology of psychotherapeutic drugs. Monographs in Clinical Pharmacology, vol 1, dir. per DL Azarnoff, Churchill Livingstone. New York, 1978.**
- GREENBLATT, D.J.; SHADER, R.I.; ABERNATHY, D.R. **Current status of benzodiazepines.** *N. Engl J Med*, 309: 354-358, 410-416, 1983.
- GREENBLATT, D.J.; SHADER, R.I.; DIVOLL, M.; HARWATZ, S.S. **Benzodiazepines: a summary of pharmacokinetic properties.** *Br J. Clin Pharmacol*, 11 (suppl. 1): 11S-16S, 1981.