

ÁREA DE PSICOPATOLOGÍA

Factores de riesgo en el abuso y la dependencia a benzodiazepinas

Risk factors associated to benzodiazepine abuse and dependence

BUSTO, U. E.

Centre for Addiction and Mental Health; Faculty of Pharmacy, University of Toronto, Toronto, Canada.

RESUMEN: *Objetivo:* analizar los factores de riesgo asociados al abuso y dependencia de benzodiazepinas.

Material y métodos: revisión de los estudios publicados en los que se analizan distintos factores de riesgo asociado al abuso y dependencia de benzodiazepinas.

Resultados: son varios los factores que influyen para que un paciente abuse y/o se haga dependiente de las benzodiazepinas. En cada paciente es preciso evaluar la relación beneficio/riesgo antes de prescribir este grupo de fármacos.

Conclusiones: las benzodiazepinas continúan siendo los fármacos de elección de distintos procesos como la ansiedad y el insomnio. Sin embargo no debe minimizarse el potencial de riesgo de abuso y dependencia de estos fármacos. Desde el punto de vista de las políticas de salud, la regulación efectiva del uso de los medicamentos depende básicamente de si la medicación prescrita tiene un beneficio terapéutico que sobrepase los riesgos de salud que pueda presentar.

PALABRAS CLAVE: Benzodiazepinas. Ansiedad. Insomnio. Abuso. Dependencia.

ABSTRACT: *Objective:* analyze the risk factors associated to benzodiazepine drug abuse and dependence.

Material and methods: a review was made of the studies published in which different risk factors as-

sociated to benzodiazepine drug abuse and dependence are analyzed.

Results: there are several factors that influence the patient to abuse and/or become dependent on benzodiazepines. The risk/benefit relationship in each patient must be evaluated prior to prescribing this drug group.

Conclusions: benzodiazepines continue to be the drug of choice in different conditions such as anxiety and insomnia. However, the potential risk for abuse and dependence of these drugs should not be minimized. From the point of view of health care policies the effective regulation of the use of the drugs basically depends on whether the drug prescribed has a therapeutic benefit that is greater than health risks that can occur.

KEY WORDS: Benzodiazepines. Anxiety. Insomnia. Abuse. Dependence.

Introducción

Las benzodiazepinas continúan siendo los fármacos de elección para el tratamiento de los desórdenes de la ansiedad y el insomnio. Debido a esto las benzodiazepinas son una de las clases de medicamentos más prescritos en el mundo¹. Aunque la mayoría de los pacientes reciben estos medicamentos por períodos cortos de tiempo (menos de tres meses) hay un porcentaje importante —entre el 1 y 3% de la población mundial— que reciben estos fármacos por períodos prolongados¹.

El uso prolongado de las benzodiazepinas causa preocupación debido a la poca evidencia existente de eficacia prolongada, los trastornos de memoria y el riesgo de accidentes que se asocian a su uso y el posi-

Correspondencia:

U. E. BUSTO.
Centre for Addiction and Mental Health.
Faculty of Pharmacy, University of Toronto.
Toronto, Canadá.

ble abuso y dependencia que pueden causar. El uso crónico de las benzodiazepinas ha llevado a causar la impresión de que las benzodiazepinas tienen un alto potencial de abuso, cuando en realidad la incidencia de abuso es pequeña en comparación a sus legítimos usos médicos¹.

Las benzodiazepinas producen una serie de efectos farmacológicos activando receptores muy específicos en el cerebro, receptores que forman parte del principal sistema receptor/neurotransmisor que es inhibidor en el sistema nervioso central, el ácido (γ -aminobutírico (GABA)². Se han desarrollado diferentes clases de compuestos que se ligan al complejo receptor y estos compuestos pueden aliviar o producir ansiedad dependiendo de cambios estructurales muy sutiles que ocurren cuando estos ligandos interaccionan con el receptor benzodiazepínico. Existe evidencia de que hay sustancias endógenas que pueden causar un incremento o una reducción de la ansiedad actuando en el complejo receptor. La naturaleza única del complejo receptor y los efectos variados de los compuestos que se ligan a este receptor deberían permitir el desarrollo de compuestos nuevos y más específicos. A pesar de estudios en animales que muestran que la función del receptor cambia en respuesta al tratamiento, existe poca evidencia, que viene de estudios en humanos, de que los cambios sean relevantes para el fenómeno de tolerancia, dependencia y síndrome de privación².

Factores de riesgo

Son muchas las variables que operan en forma simultánea para determinar si una persona puede llegar a abusar o ser dependiente de un medicamento. Estas variables se pueden organizar en tres grandes categorías: 1) el medicamento o droga, 2) el individuo que la ingiere y 3) el medio ambiente que rodea al individuo³.

1. Factores que dependen de la droga

a) Propiedades intrínsecas del fármaco

Las drogas y medicamentos varían en forma considerable en su capacidad de producir efectos placenteros. Las drogas que producen sensaciones de bienestar, euforia, elación y aumento de energía, tienen mayor probabilidad de que los seres humanos las usen en forma repetida³.

Los efectos de refuerzo se refieren a la capacidad que tienen algunas drogas de producir efectos placenteros que hacen que el individuo que la tome la use en forma repetida. Cuanto mayor sea el efecto de refuerzo de una droga, más probable es que se abuse de la droga³.

Drogas con gran efecto reforzador —como la cocaína— tienen una gran capacidad para ser abusadas. El efecto de refuerzo de las benzodiazepinas, en contraste, es más bien bajo y es difícil que tanto humanos o animales se las autoadministren. Sin embargo, la autoadministración de las benzodiazepinas en animales y humanos es superior a la del placebo y/o a medicamentos que producen disforia como la clorpromacina³.

Los efectos de refuerzo de las drogas están asociados con la capacidad que tienen todas las sustancias de las que se abusa de —directa o indirectamente— elevar los niveles de ciertos neurotransmisores en áreas críticas del cerebro. La cocaína, por ejemplo, aumenta los niveles de dopamina y otras drogas aumentan los niveles de otros neurotransmisores como la norepinefrina, el GABA y otros. En contraste, medicamentos que bloquean los receptores de dopamina tales como los neurolépticos producen efectos disfóricos y no se los autoadministran ni los animales ni los humanos. Es así como las propiedades intrínsecas del fármaco son el mayor determinante de si se abusa o no de una sustancia³.

b) Factores cinéticos

La cinética de un fármaco también es una variable que tiene influencia en el abuso⁴. En el caso de las benzodiazepinas se ha hecho muy evidente que aquellas benzodiazepinas que son mas lipofílicas y que, por lo tanto, se absorben rápidamente, tienen una mayor probabilidad de ser abusadas que aquellas que se absorben más lentamente. Es así como una variedad de estudios realizados en Europa, algunos de ellos en España pero también en otros países, han demostrado que el flunitrazepam es la benzodiazepina que se abusa preferentemente por individuos que abusan de drogas, como por ejemplo, los heroinómanos^{5,6}. En su falta —que es el caso de Canadá y USA— es el diazepam el fármaco de elección⁶.

c) Disponibilidad

Otra variable que influye en el abuso de una droga es la disponibilidad. Hay amplia evidencia en la bibliografía que la disponibilidad de una droga —como

por ejemplo la cocaína— está relacionada con mayores niveles de consumo y esto a su vez con las consecuencias adversas en la salud y en los daños sociales que el abuso de esta droga puede traer⁷. La mayoría de la evidencia que apoya esta relación entre consumo y abuso existe para el alcohol. Controles sobre la disponibilidad del alcohol, tales como limitaciones en la edad para beber, restricciones en las horas en que se puede beber y restricciones en la promoción del uso del alcohol, están todas relacionadas con una disminución del consumo de alcohol. Además, es bien sabido que la probabilidad y severidad de las consecuencias adversas de salud debido al alcohol —como la cirrosis hepática— está directamente relacionada con la cantidad de alcohol que se consume⁷.

La evidencia para la relación entre disponibilidad y abuso para otras drogas que no son el alcohol es limitada. Existe alguna evidencia, sin embargo, y la que existe es para las benzodiazepinas⁴. En un estudio que hicimos en los años 80 se observó claramente que el cambio del tipo de benzodiazepinas que se usaban, repercutía en el tipo de benzodiazepinas que se abusaban. En esa época, los patrones de uso de benzodiazepinas estaban cambiando: las benzodiazepinas de vida media corta, como el lorazepam, acababan de ser introducidas en el mercado canadiense y estaban reemplazando a las benzodiazepinas de vida media larga, como el diazepam. A medida que la proporción de usuarios de las nuevas benzodiazepinas aumentó, también se incrementó el abuso de estos fármacos⁴. Este cambio en los patrones de abuso, sin embargo, se produce aparentemente sólo en los pacientes que son dependientes severos o los abusadores múltiples.

En la población en general, en cambio, esta relación no existe o es mucho menos clara.

En los países europeos y de Norteamérica las benzodiazepinas están disponibles sólo bajo receta médica. En otras partes del mundo, en cambio, como en países de Asia, África y Latinoamérica, las benzodiazepinas se obtienen en muchos casos sin receta médica. Por ejemplo, un estudio efectuado en Concepción, Chile, encontró que más del 50% de las benzodiazepinas vendidas en las farmacias se obtenían sin receta médica. Esta situación nos dio la oportunidad única de estudiar si la disponibilidad de estos medicamentos influenciaba el abuso y la dependencia a las benzodiazepinas.

Nuestro estudio incluye a toda la población mayor de 15 años de Santiago, Chile. La muestra incluye 1.500 personas estratificadas por edad y sexo basado en los datos del Instituto Nacional de Estadísticas de Chile⁸. La obtención de los datos se hizo de manera sistemática y por personas especialmente entrenadas.

El instrumento que se usó fue un cuestionario que obtenía información muy completa sobre la demografía de la muestra (ej.: edad, sexo), datos sobre uso de benzodiazepinas incluyendo la prevalencia de uso en el año anterior, la dosis, la causa (ej.: insomnio), la frecuencia de uso, la fuente de obtención (ej.: receta médica) y variables psicosociales (ej.: participación en actividades deportivas, etc.). El cuestionario también incluía preguntas relacionadas con todos los criterios del DSM III R que se necesitan para el diagnóstico de abuso y dependencia⁸.

Los resultados mostraron que las características de los usuarios eran similares a las de los estudios hechos en otros países: el uso de benzodiazepinas es dos veces más alto entre las mujeres y también entre las personas de más edad (mayores de 60 años). Ni la situación económica ni el estado civil estaban relacionados con el uso.

Distinto a lo encontrado en otros países, el diazepam era la benzodiazepina que más se usaba, tal vez por su bajo costo. Otras benzodiazepinas como el alprazolam y el lorazepam también se usaban con frecuencia⁸.

La mayoría (66%) de los usuarios obtenía la benzodiazepina sin receta médica. Sin embargo la proporción de sujetos que obtenían las benzodiazepinas sin receta no era mayor entre los sujetos que cumplían los criterios de dependencia —incluso los que usaban el medicamento en forma regular y prolongada— a la de aquellos sujetos que las usaban en forma ocasional. Además, la conducta característica de adicción a drogas (pérdida de control sobre el uso del medicamento) estaba ausente, confirmando así otros estudios que sugieren que los usuarios crónicos de benzodiazepinas (10% de los usuarios) tienden a usar dosis constantes y dentro de las dosis terapéuticas de estos medicamentos y el síntoma de dependencia que presentan más frecuente es el síndrome de privación, que más bien revela neuroadaptación que dependencia, como se la entiende y diagnostica en el DSM IV⁹.

Los resultados de este estudio llevaron a que el Ministerio de Salud de Chile impusiera restricciones muy severas al uso de las benzodiazepinas. Si esa decisión fue la más acertada es tema de gran controversia. Tenemos datos canadienses que muestran que las restricciones que se pusieron en Canadá para el uso de triazolam redujeron su uso en forma dramática, pero aumentó en la misma proporción el uso de otros medicamentos hipnóticos. Es más, hay evidencia que viene de un estudio que observó la influencia de la implementación de la prescripción triplicada para las benzodiazepinas (una medida de restricción de uso) en el es-

tado de Nueva York que muestra que si bien este tipo de receta disminuyó con éxito el uso de benzodiacepinas, el uso de otros medicamentos potencialmente más peligrosos, como los barbituratos, aumentó en forma proporcional y el uso total de medicamentos psicotrópicos no cambió¹⁰. Todos estos datos, tomados en conjunto, sugieren que hay que ser muy cuidadoso cuando se regula el uso de medicamentos que tienen una indicación terapéutica legítima, pues si bien las políticas de salud pueden ser exitosas desde el punto de vista de limitar el uso del fármaco, pueden dejar mucho que desear desde el punto de vista de la calidad de cuidado del paciente (10).

Los factores que son inherentes al medicamento, sin embargo, no explican totalmente por qué se abusa de las drogas. Existen también factores que dependen de la predisposición del individuo y también influyen las normas sociales imperantes³.

2. Factores que dependen del individuo

a) *Biológicos*

En general, los efectos de los medicamentos varían considerablemente entre individuos. Incluso los niveles sanguíneos varían mucho cuando se da la misma dosis del medicamento a personas diferentes. Por ejemplo, los niveles sanguíneos de brotizolam varían entre 7 y 31 mg/ml cuando se administraron 3 mg de este medicamento a un grupo de personas. Es decir una variación del orden de tres a cuatro veces en magnitud.

La genética de un individuo también es un factor importante que tiene influencia en el abuso de drogas¹¹. La cantidad de fármaco que un individuo metaboliza está —al menos en parte— determinada genéticamente. Para muchos medicamentos la variación del metabolismo sigue una curva normal, unimodal. En el caso de otras drogas, en cambio, la distribución es bimodal y a veces hasta trimodal lo que indica la existencia de poblaciones capaces de metabolizar drogas a diferentes velocidades y también la existencia de grupos de personas que —debido a mutaciones genéticas— no poseen la encima metabolizadora. A estas personas se las conoce en genética como «mut/mut» o «metabolizadores lentos» para diferenciarlos de los que poseen la encima que se denominan «wt/wt» o «metabolizadores rápidos». Las consecuencias clínicas de las deficiencias de las enzimas que metabolizan un medicamento pueden llevar a un respuesta exageradamente aumentada —a veces beneficiosa— al tra-

tamiento, pero más frecuentemente a un incremento en la toxicidad a los fármacos en los metabolizadores lentos si el compuesto activo es el que produce la acción farmacológica. A la inversa, si es el metabolito de la droga el que produce el efecto farmacológico, los metabolizadores lentos no obtendrían beneficio terapéutico y pueden ser la causa de fracasos terapéuticos inexplicados. El primer polimorfismo genético se describió hace ya 30 años para el proceso de acetilación. La incidencia de acetiladores lentos en los americanos es alrededor del 50% y sube hasta un 70% en las poblaciones nórdicas. Sin embargo, sólo un 5-10% de los asiáticos son acetiladores lentos. Esto lleva a marcadas diferencias en los efectos de los medicamentos en las dos poblaciones¹¹. Por ejemplo, la frecuencia de neuropatías periféricas es más alta en los metabolizadores lentos de la isoniacida y por lo tanto se observa con mas frecuencia en las poblaciones nórdicas¹¹. En cambio se ha postulado que la frecuencia de daño hepático es más alta entre los acetiladores rápidos de este medicamento y se observaría con mayor frecuencia en las poblaciones asiáticas¹¹.

Las benzodiacepinas se metabolizan a través de la superfamilia conocida como citocromo P450. Esta familia es la ruta más importante de las reacciones de biotransformación. Desde que esta familia de enzimas apareció y se desarrolló hace ya 3,5 billones de años, ha evolucionado y se ha diversificado para acomodar el metabolismo de muchas sustancias químicas, toxinas y medicamentos. La superfamilia está compuesta de al menos 14 familias de genes P450.

Muchas benzodiacepinas se metabolizan exclusivamente vía la familia conocida como CYP 3A. Esta enzima no es polimórfica pero su actividad varía mucho entre los individuos¹¹. También se encuentra en el tracto gastrointestinal¹¹. El midazolam, por ejemplo, es un caso típico de medicamento metabolizado exclusivamente por esta enzima. Tanto así, que se usa como marcador de la actividad de esta enzima en los seres humanos.

La enzima CYP 3A, sin embargo, sólo metaboliza muy parcialmente el diacepam y el flunitrazepam. Aproximadamente 40% —o más en el caso del flunitrazepam— se metaboliza vía la enzima denominada CYP 2C19. Esta enzima es polimórfica. Aproximadamente 2% de los individuos caucásicos son metabolizadores lentos de CYP 2C19, y no poseen esta enzima. En las poblaciones asiáticas, sin embargo, la incidencia de metabolizadores lentos es de 17 a 20%. Es decir, existen 250 millones de personas aproximadamente a los que le falta una enzima crucial para el metabolismo efectivo del diacepam y flunitrazepam.

Nuestro grupo ha emprendido un estudio para determinar la influencia que estas variaciones genéticas tienen en la cinética y en los efectos clínicos del flunitrazepam en las personas que son metabolizadores lentos de 2C19 comparadas con los metabolizadores rápidos. Nuestra hipótesis es que aquellos individuos que son metabolizadores lentos de flunitrazepam tendrían niveles sanguíneos más altos de flunitrazepam comparados a los metabolizadores rápidos. Los metabolizadores lentos tendrían, además, efectos más pronunciados del medicamento. En un estudio piloto en que se administró un mg de flunitrazepam a dos metabolizadores lentos y a un metabolizador rápido se observó que, efectivamente, los individuos que eran metabolizadores lentos de las benzodiazepinas tenían niveles sanguíneos más altos que el metabolizador rápido y además presentaban mucha mayor sedación y disturbios psicómotores¹².

En este momento estamos estudiando la influencia que la administración de los inhibidores de la enzima CYP 3A (ej.: el quetazozol) y los inhibidores de CYP 2C19 (ej.: el omeprazol) tienen sobre los efectos cinéticos y dinámicos del flunitrazepam.

b) Edad

Todos los estudios sobre el uso de benzodiazepinas han mostrado que, independientemente del país o estrato social, las personas de más edad usan una mayor proporción de estos medicamentos que las personas más jóvenes. Esto se atribuye a la alta prevalencia del insomnio en personas de edad madura.

Para identificar el tipo de medicamentos que las personas de edad usan para dormir, el año pasado hicimos un estudio a lo largo de Canadá que nos dio información sobre el uso de estos medicamentos en la población mayor de 60 años de edad¹³.

A través de un cuestionario anónimo y autocontestado que se distribuyó a farmacias elegidas al azar a través de Canadá, identificamos la cantidad y tipo de medicamentos que las personas de más de 60 años usaban para dormir. De un total de 3.860 cuestionarios que se distribuyeron, 364 se devolvieron completos. La edad promedio de los que contestaron fue de 72 años (rango 60-95) y un 66% (2/3) de los que contestaron eran mujeres. Los resultados mostraron que el 40% de la población no había usado nunca una sustancia para inducir el sueño. Cincuenta y tres por ciento había usado al menos una sustancia el año previo al cuestionario (17% más de una sustancia) y las benzodiazepinas eran los medicamentos más usados (66%). El uso de los medicamentos que no necesitan pres-

cripción, como los antihistamínicos y productos herbales eran también frecuentes (16%). Las personas que usaban benzodiazepinas utilizaban además, un promedio de cuatro medicamentos más. El uso del hipnótico era regular y prolongado (promedio seis años) y, pese a ello, los usuarios los percibieron como eficaces y no reportaron tolerancia. Los efectos laterales que se reportaron más frecuentemente fueron leves y transitorios e incluían sequedad bucal y pérdida de memoria¹³. Estos resultados confirmaron nuestra hipótesis de que las benzodiazepinas se usan frecuentemente entre los ancianos y llevan también a postular que es posible que estos medicamentos mantengan su eficacia por períodos más prolongados de tiempo que los que inicialmente se pensaba.

c) Comorbilidad

Las personas que tienen trastornos de ansiedad, depresión, insomnio o incluso síntomas sutiles como la timidez pueden encontrar —bien por accidente bien por experimentación— que un cierto medicamento o droga alivia sus síntomas³.

Los individuos que son abusadores o dependientes de drogas suelen tener altas tasas de síntomas y patologías psiquiátricas concomitantes³.

Estudios en poblaciones de pacientes heroínómanos —muchos de ellos efectuados en España— han documentado que, entre un tercio y un cuarto de esta población cumplen con criterios del DSM III R para depresión y desórdenes de la personalidad^{5,6}. Hay estudios que también muestran que estos pacientes frecuentemente abusan o son dependientes a las benzodiazepinas.

En un estudio que hicimos en la Addiction Research Foundation de Canadá, el 77% de los consumidores excesivos de benzodiazepinas abusaban además de un opiáceo¹⁴. Comparados con usuarios de dosis terapéuticas de benzodiazepinas, los pacientes que eran abusadores de dosis altas eran significativamente más jóvenes, usaban dosis más altas de benzodiazepinas, y tenían un funcionamiento global mucho más deteriorado. En cuanto a la comorbilidad, los usuarios de dosis altas de benzodiazepinas abusaban de opiáceos en mucha mayor proporción que los usuarios de dosis terapéuticas, tenían más trastornos de la personalidad y, principalmente, de la personalidad antisocial. Es decir, los pacientes que abusan en dosis altas las benzodiazepinas se parecen mucho más a los abusadores de múltiples medicamentos que a aquellos pacientes que usan estos medicamentos en forma prolongada y —uno podría argumentar— terapéutica.

La coexistencia frecuente de desórdenes psiquiátricos y de abuso de drogas en pacientes dependientes a las benzodicepinas tiene importancia para la identificación y tratamiento adecuado de los desórdenes secundarios y puede ser importante en el tratamiento y pronóstico de mejoría de estos pacientes.

En resumen, son muchos los factores que influyen para que un paciente se haga dependiente a las benzodicepinas. Desde el punto de vista clínico es impor-

tante evaluar, en forma regular y en cada paciente individual, el balance entre el riesgo y el beneficio que ese paciente particular pueda obtener del uso del medicamento. Desde el punto de vista de políticas de salud es importante recordar que el balance apropiado para una regulación efectiva del uso de los medicamentos depende principalmente de si el medicamento en cuestión tiene un beneficio terapéutico que sobrepase los riesgos de salud que se puedan presentar.

Bibliografía

1. Woods JE, Katz JL, Winger G. Abuse and therapeutic use of benzodiazepines and benzodiazepine-like drugs. In *Psychopharmacology: the fourth generation of Progress* edited by Floyd E Bloom and David J Kupfer. Raven Press Ltd, New York; 1995.
2. Leonard BE. Therapeutic applications of benzodiazepine receptor ligands in anxiety. *Human Psychopharmacol Clin Exp* 1999;14:125-35.
3. O'Brien CP. Drug addiction and drug abuse. In *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* edited by JG Hardman and LE Limbird; McGraw-Hill: New York; 1996. p. 557-78.
4. Busto U, Sellers EM. Pharmacokinetic determinants of drug abuse and dependence. *Clin Pharmacokin* 1986;11:144-53.
5. San L, Tato J, Torrens M, Castillo C, Farre M, Cami J. Flunitrazepam consumption among heroin addicts admitted for in-patient detoxification. *Drug Alcohol Depend* 1993;32:281-6.
6. Woods JE, Winger G. Abuse liability of flunitrazepam. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:1S- 57S.
7. Goodwin DW. Alcohol: clinical aspects. In *Substance Abuse. A Comprehensive textbook*. Second edition. Edited by JH Lowinson, P Ruiz, RB Millman. William and Wilkins: Baltimore; 1992. p. 144-51.
8. Busto U, Ruiz I, Busto M, Gacitúa A. Benzodiazepine use in Chile: Impact of availability on abuse and dependence. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16:363-72.
9. Romach MK, Busto U, Somer G, Kaplan HL, Sellers EM. Clinical aspects of chronic use of alprazolam and lorazepam. *Am J Psychiatry* 1995;152:1161-7.
10. Weintraub M, Singh S, Byrne L, Maharaj K, Guttmacher L. Consequences of the 1989 New York state triplicate benzodiazepine prescription regulations. *JAMA* 1991;266:2392-7.
11. Kalow W, Grant DM. Human Pharmacogenetics. In *Principles of Medical Pharmacology*. Sixth Edition. Edited by H Kalant and WHE Roschlau. Oxford University Press. Oxford; 1998. p. 120-34.
12. Busto U, Kilicarslan T, Tyndale RF, Sellers EM. Genetic variations in flunitrazepam kinetics and dynamic effects. Abstracts of the 7th International Pacific Rim Association for Clinical Pharmacogenetics Conference Taipei, Taiwan, April 1999.
13. Busto U, Sproule B, Knight K, Herrmann N. Hypnotic use in the elderly: Perceived effectiveness, tolerance and toxicity. *Clin Pharmacol Ther* 1999;65:170.
14. Busto U, Romach MK, Sellers EM. Multiple drug use and psychiatric comorbidity in patients admitted to hospital with severe benzodiazepine dependence.