

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

GRADO EN PSICOLOGÍA



Factores implicados en el desarrollo de dependencia a benzodicepinas.

Autora: Cinta Borrero Corte

Tutor: Juan Luis Sánchez Rodríguez

Salamanca, 2016

DECLARACIÓN DE AUTORÍA

Declaro que he redactado el trabajo "Factores implicados en el desarrollo de dependencia a las benzodiazepinas" para la asignatura de Trabajo Fin de Grado en el curso académico 2015-2016 de forma autónoma, con la ayuda de las fuentes bibliográficas citadas en la bibliografía, y que he identificado como tales todas las partes tomadas de las fuentes indicadas, textualmente o conforme a su sentido.

ÍNDICE DE CONTENIDOS:

I.	INTRODUCCIÓN:	1
1.1.	JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO:	1
1.2.	FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA:	1
1.2.1.	Trastornos de ansiedad. Prevalencia.	1
1.2.2.	Tratamiento farmacológico de los trastornos de ansiedad.	2
1.2.3.	Mecanismo de acción de las benzodiazepinas.	3
1.2.3.1.	Mecanismo de acción y dependencia.	4
1.2.3.2.	Efectos de las benzodiazepinas sobre el sistema neuroendocrino.	5
1.2.4.	Factores influyentes en el desarrollo de dependencia a las benzodiazepinas.	6
1.2.4.1.	Edad y sexo:	6
1.2.4.2.	Características de personalidad:	7
1.2.4.3.	Factores situacionales:	7
1.2.4.4.	Naturaleza del fármaco.	8
1.2.4.5.	Factores genéticos:	9
1.2.4.6.	Mecanismo de acción y uso continuado de benzodiazepinas.	9
1.3.	OBJETIVOS:	10
II.	METODOLOGÍA.	10
2.3.	MATERIALES:	10
2.4.	PROCEDIMIENTO.	12
2.5.	ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN.	13
III.	DISCUSIÓN.	14
IV.	CONCLUSIONES Y PROSPECTIVA.	18
V.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	22

ÍNDICE DE TABLAS:

Tabla 1: Prevalencia anual de los trastornos de ansiedad más frecuentes según el DSM-5.....	2
Tabla 2: Efectos de las benzodiacepinas en las distintas subunidades α del receptor GABAA. ...	4
Tabla 3: Factores influyentes en la dependencia a benzodiacepinas.	6
Tabla 4: Artículos, tipo, año de publicación e idioma en que están publicados.	11
Tabla 5: Bases de datos, descriptores y artículos utilizados.	13

ÍNDICE DE FIGURAS:

Figura 1: Orden de análisis de la información.	14
Figura 2: Factores principales que aumentan el riesgo de dependencia.	20

RESUMEN:

Actualmente, los trastornos de ansiedad constituyen uno de los problemas más comunes entre la población y las benzodiazepinas (BZD) conforman uno de los fármacos más prescritos para aliviar su sintomatología. Sin embargo, a pesar de las recomendaciones sobre su administración a corto plazo cada vez hay un mayor número de personas que siguen un tratamiento de larga duración que puede desencadenar en problemas de dependencia. El objetivo de esta revisión consiste en analizar los principales factores que pueden predisponer a una persona a padecer adicción a las BZD e intentar averiguar si la principal causa de ésta se encuentra en las características del fármaco y en los efectos que su utilización prolongada provoca en los sistemas de neurotransmisión. Para ello, hemos llevado a cabo una revisión de doce artículos científicos publicados en varias bases de datos durante los últimos diez años y hemos realizado un análisis en el que se ha tratado de sintetizar e integrar la información sobre la implicación de los posibles factores involucrados en el desarrollo de dependencia a las BZD. La evidencia disponible sugiere que la causa de dicha adicción es multifactorial ya que entre los principales factores no sólo estarían el uso continuado de dichos fármacos, su naturaleza y mecanismo de acción o sus efectos a largo plazo sino características propias del individuo como su edad, sexo, personalidad, genética o determinados factores situacionales. Se sugiere una mayor concienciación sobre el uso inadecuado de estos fármacos y sus consecuencias como medida preventiva así como información sobre otros tratamientos no farmacológicos alternativos.

Palabras clave: Benzodiazepinas, ansiolíticos, mecanismo de acción, dependencia, factores implicados.

I. INTRODUCCIÓN:

1.1. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO:

La elección del tema " *Factores implicados en el desarrollo de dependencia a las benzodiazepinas*" para la realización de este Trabajo de Fin de Grado se debe a que es un tema que me ha llamado mucho la atención. En la actualidad muchas personas siguen un tratamiento con benzodiazepinas (BZD) ya que éste es prescrito por los médicos de atención primaria para tratar distinta sintomatología a corto plazo. Sin embargo, cada vez se observa un mayor número de individuos con un tratamiento de larga duración que puede conllevar a problemas de dependencia o adicción. Es por ello, que este tema me ha suscitado dudas acerca de cuáles son los factores que predisponen a una persona a padecer dependencia y dentro de ellos, si las características de estos psicofármacos y los efectos que provocan durante un uso prolongado son los principales elementos que hacen que la dependencia se desarrolle.

Finalmente, he de decir que la futura investigación acerca de este tema podría resultar interesante puesto que si sabemos por qué dichas personas consumidoras se vuelven dependientes, se podrían tomar medidas preventivas.

1.2.FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA:

1.2.1. Trastornos de ansiedad. Prevalencia.

La ansiedad es un elemento presente en la mayoría de los trastornos psicológicos y psicosomáticos y constituye una de las causas primordiales por la que las personas acuden al médico (Belloch, 2008). Entre todos los trastornos mentales, los trastornos de ansiedad caracterizados por una predominancia de síntomas de ansiedad irracionales, intensos, persistentes y perturbadores para la persona constituyen el problema más común entre la población (Belloch, 2008). Además, según el DSM-5, la mayoría de dichos trastornos aparece con mayor frecuencia en mujeres con una proporción aproximada de 2:1.

En la Tabla 1 se puede observar la prevalencia anual que muestran los trastornos de ansiedad más frecuentes.

TRASTORNO DE ANSIEDAD	PREVALENCIA ANUAL (en porcentaje)
Fobia específica	7-9% en EEUU. 6% en Europa. 2-4% en Asia, África y América Latina
Fobia social	7% en EEUU. 2,3% en Europa.
Trastorno de pánico	2-3% en adultos y adolescentes en EEUU y Europa 0,1-0,8% en países asiáticos, africanos y latinoamericanos
Agorafobia	1,7% de adolescentes y adultos.
Trastorno de ansiedad generalizada	0,9% en adolescentes y 2,9% en adultos en EEUU. 0,4 al 9,0% en otros países.
Trastorno de ansiedad por separación	0,9-1,9% en adultos en EEUU.

Tabla 1: Prevalencia anual de los trastornos de ansiedad más frecuentes según el DSM-5.

1.2.2. Tratamiento farmacológico de los trastornos de ansiedad.

El tratamiento farmacológico más común en los trastornos de ansiedad consiste en la administración de benzodiacepinas. Se trata de una de las sustancias psicotrópicas más utilizadas por su gran eficacia, rápido inicio del efecto terapéutico y pocos efectos secundarios, por ello, son especialmente útiles en los pacientes que necesitan un alivio inmediato de sus síntomas (Ayuso Gutiérrez, 2008). Entre estos psicofármacos se utilizan más de quince tipos para tratar diversos malestares, tanto físicos como psicológicos, provocados por la ansiedad (Rosas-Gutiérrez, Simón-Arceo, & Mercado, 2013), de hecho, junto con los hipnóticos, constituyen uno de los fármacos más prescritos en la mayoría de los países desarrollados (Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS), 2014). En España, la media de consumo de ansiolíticos se sitúa por encima de la media europea y en los últimos años dicho consumo va en aumento, además, entre el año 2000 y el 2012 el consumo de ansiolíticos experimentó una subida de un 46,8% (AEMPS., 2014).

La principal utilización de estos fármacos se da para el tratamiento a corto plazo del insomnio y de los trastornos de ansiedad (AEMPS., 2014). Sin embargo, como defiende Ayuso Gutiérrez (2008), "a pesar del consejo generalmente aceptado para

mantener el tratamiento breve, las benzodiazepinas son frecuentemente prescritas y consumidas en periodos mucho más prolongados" (p. 429). De hecho, su uso en el tratamiento a largo plazo se ha convertido en una de las mayores preocupaciones por el riesgo de conducir a abuso o de producir dependencia farmacológica (Rosas-Gutiérrez *et al.*, 2013). Esto se evidencia en las afirmaciones que tanto Wafford KA (2005), citado por Cobos, Zurián, Martínez, & Valladolid (2006) como Lader & Kyriacou, (2016) realizan acerca de que el tratamiento crónico con BZD se acompaña de tolerancia y de síndrome de abstinencia tras el cese o suspensión del tratamiento. Existen evidencias que sustentan estos argumentos, una de ellas es la proporcionada por un estudio comentado por Ayuso Gutiérrez (2008) en el que se realizó un seguimiento del tratamiento con Alprazolam (un fármaco benzodiazepínico) en pacientes con trastorno de pánico. Al finalizar el tratamiento se observó que el 33% de los pacientes fueron incapaces de completar la supresión del fármaco satisfactoriamente.

Así pues, parece ser que el uso prolongado de estos psicofármacos se asocia al desarrollo de dependencia incluso cuando éstos se utilicen a dosis terapéuticas (Minaya, Ugalde, & Fresán, 2009).

1.2.3. Mecanismo de acción de las benzodiazepinas.

Las BZD son sustancias depresoras del Sistema Nervioso Central (SNC). Su mecanismo de acción se relaciona con los efectos del ácido gamma amino butírico (GABA) ya que mejoran la neurotransmisión en las sinapsis GABAérgicas gracias al aumento de la acción del GABA (Cobos *et al.*, 2006). En concreto, estos fármacos activan el receptor GABA_A que es el principal neurotransmisor inhibitorio en el cerebro (Mercado & Almanza, 2010).

El GABA_A está formado por varios subtipos (α , β , γ entre otros), cada uno de los cuales se conforma de varias subunidades (α_1 , α_2 , α_3 entre otras) (Cobos *et al.*, 2006). Concretamente, las BZD ejercen su acción en distintos subtipos lo que demuestra que poseen efectos heterogéneos (Vashchinkina, Panhelainen, Aitta-aho, & Korpi, 2014). Algunos estudios comentados por Tan, Rudolph, & Lüscher, (2011) y Vashchinkina *et al.*, (2014) muestran la correlación existente entre algunas subunidades α de dicho receptor GABA_A y algunos de los principales efectos de las BZD. En la Tabla 2 se muestra un resumen de dichos efectos.

Isoformas de subunidad α	Efectos de las benzodiazepinas
α_1	Efectos sedantes y adictivos a las BZD además de efectos sobre la memoria anterógrada y anticonvulsivos.
α_2	Acciones ansiolíticas y miorrelajantes.
$\alpha_{3,5}$	Acciones miorrelajantes
α_5	Efectos sobre la memoria espacial y temporal.

Tabla 2: Efectos de las benzodiazepinas en las distintas subunidades α del receptor GABAA.

1.2.3.1. Mecanismo de acción y dependencia.

La utilización de dichos fármacos produce dependencia física, por ello, se ha pretendido descubrir qué sistemas influyen en su desarrollo.

(Tan et al., 2010, 2011) han demostrado que las BZD tienen el mismo mecanismo de acción que otras sustancias para generar dependencia puesto que ejercen su efecto sobre el circuito área tegmental ventral (ATV) - núcleo accumbens (NAC). En el ATV, se encuentran las neuronas que liberan dopamina al NAC (neuronas dopaminérgicas) y un grupo de interneuronas que liberan el neurotransmisor GABA sobre las neuronas dopaminérgicas (Mercado & Almanza, 2010). La función de las interneuronas consiste en reducir la actividad eléctrica de las neuronas dopaminérgicas de forma que la cantidad de dopamina que se libera al NAC se mantiene controlada (Mercado & Almanza, 2010).

Como se ha comentado con anterioridad, las BZD potencian los efectos del GABA de modo que cuando éstas se unen a los receptores de las interneuronas evitan la liberación del GABA sobre las neuronas dopaminérgicas (Mercado & Almanza, 2010; Rosas-Gutiérrez et al., 2013; Tan et al., 2010, 2011; Vashchinkina et al., 2014).

Este mecanismo denominado desinhibición es el proceso mediante el cual los fármacos benzodiazepínicos generan dependencia ya que tal y como lo afirman Mercado *et al.*, (2010), "las neuronas dopaminérgicas pierden el control inhibitorio y aumentan de modo descontrolado la liberación de dopamina en el núcleo accumbens" (p. 58).

Ante esa reducción del control inhibitorio, la entrada excitatoria a las neuronas dopaminérgicas se ve aumentada mediante un fenómeno denominado plasticidad según

el cual las neuronas dopaminérgicas expresan un mayor número de receptores al neurotransmisor excitador glutamato, lo que produce mayor excitabilidad y, en último lugar, un incremento de la liberación de dopamina en el NAC generando aún más dependencia física (Mercado *et al.*, 2010).

1.2.3.2. Efectos de las benzodiazepinas sobre el sistema neuroendocrino.

El eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) es uno de los ejes más importantes implicados en el sistema de respuesta al estrés (Arce, Catalina, & Mallo, 2006). Éste es el encargado de producir la hormona liberadora de corticotropina (CRH) la cual activa la secreción de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) que a su vez estimula la liberación de cortisol (Arce *et al.*, 2006).

La activación del eje HHA provoca síntomas como una mayor actividad motora, ansiedad, pérdida de peso o trastornos del sueño (Heberlein, Bleich, Kornhuber, & Hillemacher, 2008).

Las BZD varían la actividad del eje HHA porque antagonizan los efectos de la CRH, es por ello que se han utilizado para disminuir la activación del eje en situaciones estresantes (Heberlein *et al.*, 2008).

Además de afectar directamente a la liberación de CRH, el tratamiento con dichas sustancias también influye en la liberación de algunos neurotransmisores involucrados en los síntomas de ansiedad y en la respuesta al estrés, como son el neuropéptido Y (NPY), el cual reduce los niveles de ansiedad provocados por la CRH, y la colecistoquinina (CCK), que aumenta los niveles de ansiedad al incrementar la liberación de CRH. Esta influencia se produce porque las BZD actúan sobre la neurotransmisión GABAérgica y ésta parece afectar a la liberación de NPY y CCK, es decir, la neurotransmisión GABAérgica modula positivamente la expresión de NPY mientras que provoca una disminución de los efectos de la CCK (Heberlein *et al.*, 2008).

1.2.4. Factores influyentes en el desarrollo de dependencia a las benzodiacepinas.

Uno de los mayores interrogantes dentro de esta temática consiste en saber por qué algunas personas evolucionan de un uso terapéutico hacia un abuso y adicción a las BZD. En la causa de la adicción a estos psicofármacos parecen influir distintas variables, por ello existen varios factores de riesgo que pueden conllevar a desarrollar dependencia (Rosas-Gutiérrez *et al.*, 2013). En la Tabla 3 se muestra un resumen de los factores influyentes y de aquellos aspectos relacionados que suponen una mayor probabilidad de abuso.

FACTORES INFLUYENTES:	MAYOR PROBABILIDAD DE ABUSO:
Edad y sexo de la persona	Personas de edad avanzada y mujeres.
Características de personalidad	Neuroticismo e introversión. Personas con dependencia a otras drogas. Trastornos de la personalidad de tipo compulsivo. Inestabilidad emocional Aislamiento social.
Factores genéticos	Diferencias entre individuos en metabolismo de algunas benzodiacepinas.
Factores situacionales	Vivencias adversas previas al tratamiento. Inadecuación al tratamiento
Naturaleza del fármaco	Benzodiacepinas de vida media más corta, mayor potencia, menor duración de acción, mayor lipofilia.
Mecanismo de acción	Cambios en los sistemas de neurotransmisión debido a un tratamiento continuado.

Tabla 3: Factores influyentes en la dependencia a benzodiacepinas.

1.2.4.1. Edad y sexo:

La edad influye en el uso de BZD, de hecho, las personas de mayor edad las consumen más que las más jóvenes. Una de las causas podría ser un mayor padecimiento de insomnio (Rosas-Gutiérrez *et al.*, 2013) o que la prevalencia de los trastornos de ansiedad entre la población de edad avanzada es mayor, en concreto de un 3,8% (Organización Mundial de la Salud (OMS), 2015). Además de una mayor

frecuencia de uso, los pacientes de mayor edad son más vulnerables al efecto depresor debido a variaciones en el metabolismo y eliminación de estos fármacos. Una evidencia de esto presentada por Danza, Cristiani, & Tamosiunas, (2009), tiene relación con la vida media de eliminación de Diazepam (un fármaco benzodiazepínico), la cual pasa de 20 a 80 horas en personas de 20 y 80 años respectivamente.

También existe diferencia entre mujeres y hombres, las primeras son las que más recurren a su uso. A este respecto Rosas-Gutiérrez *et al.*, (2013) comentan que la progesterona influye en el efecto que provocan, ya que niveles altos lo potencian y favorecen su uso y abuso.

1.2.4.2. Características de personalidad:

Debido a la sensibilidad de algunas personas a los efectos de refuerzo de las sustancias de abuso, se podría pensar en la existencia de una personalidad predispuesta al abuso de sustancias (Cobos *et al.*, 2006). En relación con algunas facetas de la personalidad, Konopka, Pełka-Wysiecka, Grzywacz, & Samochowiec, (2013), realizaron una investigación con 120 personas en la que se pretendía averiguar si existen características psicológicas y sociales diferentes entre personas adictas y no adictas a BZD. En ella, se averiguó que las personas con adicción presentaban mayor neuroticismo e introversión que las no adictas.

Cobos *et al.*, (2006) hacen referencia a que los rasgos del síndrome de dependencia a estos fármacos son menos frecuentes en los consumidores de dosis terapéuticas. Pese a ello, los riesgos de dependencia y abuso son mayores en personas con dependencia a otras drogas, en aquellos trastornos de la personalidad de tipo compulsivo, en personas que presentan inestabilidad emocional o en pacientes con aislamiento social (Cobos *et al.*, 2006).

1.2.4.3. Factores situacionales:

Haciendo alusión a los factores situacionales, en el estudio anteriormente comentado de Konopka *et al.*, (2013) también se identificaron algunos relacionados con el tratamiento a BZD como influyentes sobre las personas con adicción. En concreto, que la persona tuviera experiencias adversas previas al tratamiento fue uno de los

elementos que contribuyeron a la dependencia en aquellas personas que mostraban adicción.

Según Konopka *et al.*, (2013), otro de los elementos que tiene una gran influencia en el desarrollo de dependencia es la inadecuación del tratamiento cuyos efectos se comentarán con posterioridad.

1.2.4.4. Naturaleza del fármaco.

Uno de los factores por los que una persona puede desarrollar dependencia a las BZD podría venir dado por las características de los propios fármacos.

La vida media de un fármaco se entiende como el tiempo que tarda la concentración plasmática en reducirse a la mitad (Vallejo, 2009). Según su vida media, estos fármacos pueden clasificarse en BZD de vida media corta, intermedia o prolongada. Aquellas que tienen una menor vida media tienen mayor riesgo de generar dependencia (Danza *et al.*, 2009).

La potencia de un fármaco es la relación entre la dosis consumida y el efecto que ésta produce. Las BZD pueden tener una potencia alta, intermedia o baja, y son las que tienen una mayor potencia las que presentan mayor riesgo de desarrollar dependencia (Danza *et al.*, 2009).

La duración de la acción también es un factor influyente, aquellas que tengan una mayor duración no generan tan rápidamente dependencia en comparación con aquellas que tienen una menor duración. Además, la supresión de BZD de acción corta supone una presentación más rápida e intensa de síntomas de abstinencia (Cobos *et al.*, 2006).

Según la lipofilia de estas sustancias, aquellas que tienen más lipofilia y, por lo tanto, una mayor absorción, presentan un mayor riesgo de generar dependencia (Rosas-Gutiérrez *et al.*, 2013).

1.2.4.5. Factores genéticos:

Se piensa que podría haber implicaciones genéticas características del propio individuo relacionadas con la adicción. Parece ser que existen diferencias entre individuos en el metabolismo de los fármacos benzodiazepínicos. Un ejemplo de ello es comentado por Rosas-Gutiérrez *et al.*, (2013), en el que determinadas BZD cuyo metabolismo se realiza mediante las enzimas CYP3A (que forman parte de la familia del citocromo P450, mediante el cual se metabolizan la mayoría de BZD), son metabolizadas de distinta forma entre los individuos. Estos mismos autores hacen referencia a que entre un 17% y un 20% de los individuos asiáticos metabolizan lentamente el Diacepam y el Flunitrazepam a través de CYP2C19 (la enzima con mayor presencia en su metabolismo) lo que indicaría que esas personas no metabolizan correctamente dichos psicofármacos.

1.2.4.6. Mecanismo de acción y uso continuado de benzodiazepinas.

Un consumo continuado de sustancias podría provocar alteraciones en los circuitos neuroanatómicos y en los sistemas de neurotransmisión, de hecho, las sustancias adictivas podrían producir cambios en las vías de transmisión del SNC que permanecen a largo plazo (Cobos *et al.*, 2006).

El uso continuado de BZD produce una adaptación de los sistemas biológicos ya que después de una interacción constante entre éstas y el complejo receptorial GABA_A, se ponen en marcha mecanismos que inducirían un cambio en la expresión genética de la célula sometida a dicho uso prolongado (Cobos *et al.*, 2006).

Esto tiene importancia a nivel funcional puesto que el tratamiento continuado con dichos fármacos reduce la actividad inhibitoria del GABA (Cobos *et al.*, 2006). Dichos cambios en el funcionamiento GABAérgico se acompañan de cambios en la función glutamatérgica que podrían explicar los síntomas de dependencia y abstinencia. En concreto, la administración continuada de BZD supone un aumento de la función GABAérgica y para compensar dicho aumento, el sistema glutamatérgico aumentaría su función excitadora, lo que explicaría la tolerancia. La supresión repentina del tratamiento con estas sustancias descompensaría ese equilibrio formado, de manera que

se incrementaría la excitación mediada por el sistema glutamatérgico produciendo síntomas de abstinencia.

Según Cobos *et al.*, (2006), el tratamiento a largo plazo también parece producir cambios a nivel genético lo que parece aumentar la vulnerabilidad de la persona al abuso de sustancias. Alguna de las evidencias acerca de cómo el tratamiento a largo plazo cambia la expresión genética es mostrada por Cobos *et al.*, (2006), quienes afirman que dicho uso continuado inhibe la expresión genética a nivel del cromosoma 5 (cuyos genes codifican las subunidades α_1 , β_2 y γ_2 del receptor GABA_A), mientras que aumenta la misma a nivel del cromosoma 15 (cuyos genes codifican las subunidades $\alpha_{3,4,5}$, β_1 y γ_3 del mismo receptor).

1.3. OBJETIVOS:

El principal objetivo que se intenta conseguir en esta revisión es el de averiguar si la principal causa de la dependencia a BZD se encuentra en las características del fármaco y en los efectos que provoca su uso continuado en los sistemas de neurotransmisión. Además de este objetivo más general, también he pretendido alcanzar otros objetivos que detallo a continuación:

- Describir la implicación de los diversos sistemas de neurotransmisión en el desarrollo de dependencia física.
- Analizar los principales factores que predispongan a una persona a padecer dependencia a las BZD intentando averiguar si existen diferencias interindividuales que hagan a una persona más propensa al abuso de dichos psicofármacos.

II. METODOLOGÍA.

2.3. MATERIALES:

En este trabajo, las unidades de análisis con las que hemos elaborado la revisión han sido doce artículos de los que nueve son de revisión y tres de investigación. En la Tabla 4 se pueden observar dichos artículos, la tipología de cada uno y el año e idioma en el que se encuentran publicados.

	ARTÍCULO	TIPO DE ARTÍCULO	AÑO	IDIOMA
Artículo 1	<i>¿Está justificado el tratamiento a largo plazo de las benzodicepinas?</i>	De revisión	2008	Castellano
Artículo 2	<i>Mecanismo celular y molecular de la adicción a benzodicepinas.</i>	De revisión	2013	Castellano.
Artículo 3	<i>Uso inapropiado de fármacos de prescripción médica dependencia a benzodicepinas en adultos mayores.</i>	De investigación	2009	Castellano
Artículo 4	<i>GABA A receptor drugs and neuronal plasticity in reward and aversion: focus on the ventral tegmental area</i>	De revisión.	2014	Inglés
Artículo 5	<i>Hooked on benzodiazepines: GABAA receptor subtypes and addiction.</i>	De revisión.	2011	Inglés.
Artículo 6	<i>Neural Bases for addictive properties of benzodiazepines.</i>	De investigación.	2010	Inglés.
Artículo 7	<i>El cerebro, las drogas, sus mecanismos neurobiológicos.</i>	De revisión.	2010	Castellano.
Artículo 8	<i>Psychosocial characteristics of benzodiazepine addicts compared to not addicted benzodiazepine users.</i>	De investigación	2013	Inglés
Artículo 9	<i>Riesgos asociados al uso de benzodicepinas.</i>	De revisión.	2009	Castellano
Artículo 10	<i>Adicción a benzodicepinas: bases neuronales</i>	De revisión.	2010	Castellano
Artículo 11	<i>Neuroendocrine pathways in benzodiazepine dependence: New targets for research and therapy.</i>	De revisión.	2007	Inglés.
Artículo 12	<i>Withdrawing Benzodiazepines in Patients With Anxiety Disorders.</i>	De revisión	2016	Inglés.

Tabla 4: Artículos, tipo, año de publicación e idioma en que están publicados.

Además de dichos artículos, también hemos utilizado los siguientes libros, manuales y publicaciones relacionadas con la temática:

- Tratado de Psicofarmacología (Vallejo, 2009).
- Tratado Set de Trastornos Adictivos (Cobos et al., 2006)
- Manual de Psicopatología (Belloch, 2008).
- Informe de utilización de medicamentos (AEMPS, 2014)
- DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013).

- La salud mental y los mayores (OMS, 2015).
- Endocrinología (Arce et al., 2006).

2.4. PROCEDIMIENTO

En la realización de este trabajo hemos llevado a cabo dos búsquedas generales de artículos para poder elaborar la revisión bibliográfica. Como uno de los objetivos consiste en realizar una revisión actual sobre el tema tratado, una de las restricciones en la primera búsqueda fue limitar la exploración a aquellos artículos publicados desde el año 2005 hasta el 2015 mientras que en la segunda la exploración se limitó al año 2016.

Así pues, la primera búsqueda fue llevada a cabo en noviembre de 2015 mientras que la segunda se realizó en el año 2016. En ambas búsquedas utilizamos varias bases de datos además de distintos descriptores o palabras clave relacionadas con el tema a estudiar. Esto se puede observar en la Tabla 5, en la que además de dichos datos, también se aporta información sobre el número de artículos encontrados y aquellos elegidos.

BASES DE DATOS	BÚSQUEDA	DESCRIPTORES	NÚMERO DE ARTÍCULOS	ARTÍCULOS ELEGIDOS	
PSICODOC	Primera búsqueda	Adicción a fármacos	111		
		Adicción a psicofármacos	89		
		Adicción a benzodiazepinas	73	1	<i>Mecanismo celular y molecular de la adicción a benzodiazepinas.</i>
		Genes y adicción	18	1	<i>El cerebro, las drogas, sus mecanismos neurobiológicos.</i>
	Segunda búsqueda	Trastornos de ansiedad	3596		
		Tratamiento	1467		
		Tratamiento farmacológico	314		
		Benzodiazepinas	40	1	<i>¿Está justificado el tratamiento prolongado con benzodiazepinas?</i>
PUBMED	Primera búsqueda	Drugs addiction	75.375		
		Psychotropic drug addiction	1.004		
		Addiction to benzodiazepines	134	1	<i>Neural Bases for addictive properties of benzodiazepines.</i>
	Segunda búsqueda en 2016	Addiction to benzodiazepines	28	1	<i>Withdrawing Benzodiazepines in Patients With Anxiety Disorders.</i>

PSYCINFO	Primera búsqueda	Adiction	54339		
		Drug addiction	6969		
		Benzodiazepine addiction	35	1	<i>Psychosocial characteristics of benzodiazepine addicts compared to not addicted benzodiazepine users.</i>
	Segunda búsqueda	Addiction to benzodiazepines	62	1	<i>Neuroendocrine pathways in benzodiazepine dependence: New targets for research and therapy.</i>
		Dependence	32	1	<i>Hooked on benzodiazepines: GABA-A receptor subtypes and addiction.</i>
MEDLINE	Primera búsqueda	Drugs addiction	658		
		Benzodiazepine	15	1	<i>GABA A receptor drugs and neuronal plasticity in reward and aversion: focus on the ventral tegmental área</i>
SCIELO	Primera búsqueda	Adicción a fármacos	16		
		Uso inapropiado de fármacos	8	1	<i>Uso inapropiado de fármacos de prescripción: dependencia a benzodiazepinas en adultos mayores.</i>
	Segunda búsqueda	Risks benzodiazepine	7	1	<i>Riesgos asociados al uso de benzodiazepinas</i>
SCHOLAR GOOGLE	Primera búsqueda	Adicción a benzodiazepinas	927	1	<i>Adicción a benzodiazepinas: bases neuronales.</i>

Tabla 5: Bases de datos, descriptores y artículos utilizados.

2.5. ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN.

Durante la realización de este trabajo, se ha llevado a cabo un análisis en el que se ha tratado de estudiar, sintetizar e integrar la información obtenida a partir de una serie de artículos científicos seleccionados con anterioridad. El proceso de análisis de la información se ha realizado mediante el estudio de dichos artículos de una forma circular de manera que se han pretendido revisar las evidencias científicas relacionadas con el tema tratado proporcionadas hasta la fecha. El material seleccionado se organizó conceptualmente atendiendo en primer lugar a la información relacionada con los trastornos de ansiedad y su tratamiento, en segundo a la información recabada sobre el mecanismo de acción de las BZD y, finalmente, a los factores que influyen en el desarrollo de dependencia.

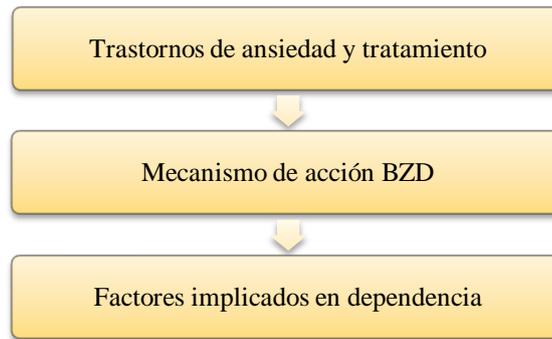


Figura 1: Orden de análisis de la información.

III. DISCUSIÓN.

Esta revisión ha sido llevada a cabo con el objetivo de comprobar si el mecanismo de acción de las BZD y su uso continuado constituyen la principal causa del desarrollo de dependencia y a su vez, se han pretendido clarificar y sintetizar los factores que predisponen al abuso de estos psicofármacos.

En primer lugar, cabe hacer referencia al hecho de que en la literatura científica se da una preocupación general por el uso continuado de las BZD y su relación con el desarrollo de dependencia (Ayuso Gutiérrez, 2008; Mercado & Almanza, 2010; Minaya *et al.*, 2009; Rosas-Gutiérrez *et al.*, 2013; Vashchinkina *et al.*, 2014). A partir de los datos analizados, en nuestro trabajo se muestra que a pesar de las recomendaciones por mantener un tratamiento a corto plazo para los trastornos de ansiedad o el insomnio, existe una alta tasa de personas que lo mantiene durante un período superior al aconsejado lo que podría constituir el inicio de la adicción (Ayuso Gutiérrez, 2008; Danza *et al.*, 2009; Rosas-Gutiérrez *et al.*, 2013). Las causas de porqué esto ocurre no son claras, sin embargo, algunas evidencias revelan que la reducción o cese del tratamiento puede conllevar a una reaparición de síntomas (Cobos *et al.*, 2006; Minaya *et al.*, 2009), lo que puede hacer que la persona recurra de nuevo a estos fármacos creando cada vez mayor dificultad para suspender el tratamiento.

En segundo lugar, al uso inapropiado de estos fármacos se suma su mecanismo de acción que parece constituir uno de los principales factores implicados en la aparición de tolerancia, dependencia física y síntomas de abstinencia tras el cese del tratamiento.

Según los datos expuestos por Cobos *et al.*, (2006), las causas de la tolerancia y la dependencia no parecen ser comunes, los mecanismos relacionados con ambos fenómenos consisten en procesos de adaptación de los sistemas biológicos ante el consumo prolongado pero mientras que los primeros serían procesos pasivos relacionados con la interacción de las BZD con su receptor, los segundos consistirían en procesos activos de readaptación de los sistemas afectados por estos psicofármacos.

Por un lado, haciendo referencia a la tolerancia según Cobos *et al.*, (2006), hasta la fecha existen muchos datos contradictorios sobre su etiología y aunque no existan evidencias suficientes para atribuir una causa definitiva parecen darse posibles causas como la sensibilización de los receptores, la disminución de la unión de las BZD al receptor o la reducción del efecto favorecedor que ejerce el GABA sobre la unión de las BZD a su locus específico en el complejo receptorial.

Por otro lado, en relación a la dependencia física, los datos aportados sugieren que las BZD actúan sobre el circuito ATV-NAC lo que las asemeja a otras sustancias de abuso a la hora de generar adicción (Mercado & Almanza, 2010; Rosas-Gutiérrez *et al.*, 2013; Tan *et al.*, 2010, 2011; Vashchinkina *et al.*, 2014). El mecanismo de acción por el que estos psicofármacos desencadenan dependencia, denominado desinhibición, hace que la liberación de dopamina hacia el NAC aumente y además, la plasticidad que presentan las neuronas dopaminérgicas al expresar más receptores al glutamato provoca un incremento de dicha liberación (Mercado & Almanza, 2010; Rosas-Gutiérrez *et al.*, 2013; Tan *et al.*, 2010, 2011; Vashchinkina *et al.*, 2014). Además, tal y como se puede observar en la Tabla 2, la subunidad α_1 del receptor GABA_A interviene en el efecto adictivo a las BZD y como afirman Rosas-Gutiérrez *et al.*, (2013): "hay un correlato funcional-conductual entre la desinhibición del circuito AVT-NAC y la conducta de consumo compulsivo de la droga" (p. 328).

Cobos *et al.*, (2006) afirman que en esa constante interacción entre BZD y receptor durante el consumo a largo plazo, parece ser que la continua estimulación del GABA_A podría provocar alteraciones en la expresión genética de la neurona y dichos cambios podrían manifestarse en modificaciones estructurales del receptor. De hecho, el uso continuado con algunos fármacos benzodiazepínicos provocan una inhibición de la expresión genética a nivel del cromosoma 5 y un incremento de ésta a nivel del

cromosoma 15, ambos constituidos por genes que codifican subunidades del receptor GABA_A.

Dichos cambios van a cobrar bastante importancia a nivel funcional puesto que se produce una disminución en la actividad inhibitoria del GABA y unos cambios en la función glutamatérgica que podrían explicar la tolerancia y la abstinencia (Cobos et al., 2006; Mercado & Almanza, 2010; Rosas-Gutiérrez et al., 2013; Tan et al., 2010, 2011; Vashchinkina et al., 2014). A la luz de todos estos datos parece razonable pensar que el consumo continuado podría aumentar la vulnerabilidad de la persona al abuso de estas sustancias ya sea mediante un incremento de la cantidad de BZD consumida (debido a tolerancia) o por una evitación de la aparición de síntomas negativos (síndrome de abstinencia) que favorecerían el desarrollo de dependencia.

El mecanismo de acción de las BZD no se limita a lo ya mencionado, como hemos comentado con antelación la activación del eje HHA provoca síntomas como ansiedad o trastornos del sueño y los fármacos benzodiazepínicos varían su actividad al antagonizar los efectos de la CRH además de estar implicados en la liberación de neurotransmisores como el NPY y la CCK también implicados en la respuesta al estrés (Heberlein *et al.*, 2008). Así pues, es comprensible que dada su acción, estas sustancias sean también utilizadas para disminuir la activación en situaciones provocadoras de estrés.

Además de un uso inapropiado de las BZD, de su mecanismo de acción y de los cambios que produce su utilización a largo plazo en los sistemas de neurotransmisión, en este trabajo hemos intentado recopilar otros posibles factores que hacen más probable la presentación de dependencia.

En primer lugar, las evidencias recogidas en nuestro trabajo sugieren que las personas de mayor edad consumen más BZD que los jóvenes y parece haber causas concretas por las que esto sucede. Por ejemplo, Rosas Gutiérrez *et al.*, (2013) hacen referencia a que las personas de mayor edad presentan más trastornos del sueño y la OMS (2015) las relaciona con una mayor prevalencia de los trastornos de ansiedad lo que explicaría la tasa superior de consumo. Además, Danza *et al.*, (2009) muestran la

importancia de la relación entre la función hepática de la persona y su edad. Según estos autores, los sujetos de edad avanzada presentan mayor vulnerabilidad al efecto de estos psicofármacos debido a variaciones en su metabolismo y eliminación. De este modo podríamos deducir que una persona de edad avanzada podría tener mayor riesgo si presenta además, una patología hepática.

En segundo lugar, los datos expuestos en nuestro estudio muestran también una mayor recurrencia a las BZD por parte del sexo femenino. Como se comenta en el DSM-5, esto podría deberse a la existencia de un mayor porcentaje de mujeres con trastorno de ansiedad. A pesar de ello, los datos analizados en nuestro trabajo aportan diferencias entre ambos sexos sobre los efectos que las BZD pueden provocar, en concreto, las mujeres pueden ser más vulnerables y esto podría estar relacionado con los niveles de progesterona (Rosas-Gutiérrez *et al.*, 2013). Estos mismos autores revelan que a lo largo de su vida, las mujeres están expuestas a niveles distintos de esta hormona lo que las hace más sensibles a las consecuencias negativas de estos fármacos favoreciendo su uso y abuso.

En tercer lugar, a la luz de los datos revisados, la existencia de una personalidad que predisponga a la persona al abuso de sustancias parece ser un factor a tener en cuenta. En la investigación comentada de Konopka *et al.*, (2013) se observó la presencia de un mayor neuroticismo e introversión en las personas adictas a BZD lo que nos hace pensar que, aunque no haya aportaciones suficientes para deducir que estos rasgos predisponen a la adicción, merecen nuestra atención. Cobos *et al.*, (2006) también ofrecen información sobre una mayor probabilidad de desarrollar dependencia si el paciente presenta aislamiento social, inestabilidad emocional o si abusa de otras drogas. En relación a esto último, el abuso de BZD suele concurrir con el abuso de alcohol (Tan *et al.*, 2011), de hecho, las personas con antecedentes de alcoholismo son considerados de alto riesgo para el abuso y dependencia a BZD (Minaya *et al.*, 2009) lo que podría deberse a que el alcohol potencia su efecto al actuar sobre los mismos receptores (Rosas-Gutiérrez *et al.*, 2013). Todos estos datos nos sugieren que, dado el riesgo que conlleva, se deberían extremar las precauciones a la hora de prescribir estos psicofármacos a aquellas personas con antecedentes de alcoholismo.

En cuarto lugar, los datos mostrados también arrojan luz acerca de la existencia de factores situacionales que puedan desencadenar, junto con otros factores, la

dependencia a BZD. Entre ellos, Konopka *et al.*, (2013) hacían referencia a experiencias adversas vividas por la persona, en base a ello podríamos deducir que si dichas experiencias son recurrentes, se podría dar un uso continuado de estas sustancias debido a que la persona encuentra en su uso una reducción rápida de las sensaciones negativas que esas experiencias pueden provocar, sin sopesar otras alternativas posibles para reducir el malestar generado por dicha situación.

En quinto lugar, según la literatura revisada las BZD con menor vida media, menor duración de acción, mayor potencia y mayor lipofilia presentan mayor riesgo de provocar dependencia (Cobos *et al.*, 2006; Danza *et al.*, 2009; Rosas-Gutiérrez *et al.*, 2013). Estas propiedades nos hacen pensar en el riesgo que conllevan estos fármacos y por ello, consideramos que cabría sopesar la relación riesgo/beneficio a la hora de prescribir un tratamiento con BZD. En relación a ello Danza *et al.*, (2009) establecen que: "a menor duración de empleo más eficaz y seguro (relación riesgo/beneficio favorable); a mayor duración de uso menos eficaz y más riesgoso para la salud del individuo y la sociedad (relación riesgo/beneficio desfavorable)" (p. 104).

Finalmente, en nuestro trabajo se exponen evidencias que demuestran la diferencia existente entre algunas personas a la hora de metabolizar estos fármacos (Rosas-Gutiérrez *et al.*, 2013). Estos hechos arrojan más luz sobre la razón de porqué algunas personas son más vulnerables a la dependencia a las BZD.

IV. CONCLUSIONES Y PROSPECTIVA.

Antes de plantear las conclusiones de este trabajo consideramos importante señalar algunas de sus limitaciones. Por un lado, cabe hacer referencia a la ausencia de artículos de investigación centrados en posibles factores genéticos implicados en la adicción a BZD lo que nos ha limitado a la hora de exponer más información relacionada con esta temática. Por otro lado, los artículos científicos encontrados no respondían a los objetivos propuestos en nuestro trabajo lo que nos ha obligado a realizar búsquedas de factores concretos para poder sintetizarlos. Esto nos ha hecho ver que, en realidad, nuestro tema es relativamente actual ya que, por ejemplo, encontrábamos estudios sobre factores de influencia en la adicción a sustancias de abuso como cocaína, alcohol, etc., pero no factores relacionados con la dependencia a las

BZD. Ahora bien, a pesar de ello la literatura científica analizada nos ha permitido recabar suficiente información como para extraer una serie de conclusiones que pueden resultar de interés para futuras investigaciones y que mostramos a continuación.

A pesar de que nuestro principal objetivo era el de averiguar si el uso continuado del fármaco y su mecanismo de acción eran los principales factores implicados en el desarrollo de dependencia a las BZD, a lo largo de nuestro estudio hemos podido comprobar que solo constituyen uno más de los múltiples factores que median en este proceso. Sin embargo, no por ello hay que restarles importancia ya que ambos constituyen la base para dar una posible explicación a los distintos fenómenos de tolerancia, dependencia o síndrome de abstinencia.

Una de las primeras conclusiones estaría relacionada con que el uso a largo plazo de estos fármacos que constituye uno de los mayores problemas porque supone riesgo de desencadenar adicción a las BZD (Cobos *et al.*, 2006; Minaya *et al.*, 2009; Rosas-Gutiérrez *et al.*, 2013). Es por ello, que sería recomendable que el consumo de estas sustancias se limitara a la dosis prescrita y que se siguiera el tratamiento durante el tiempo aconsejado. Nos parece razonable pensar que una persona que sigue los consejos dados por su médico y cesa el tratamiento de manera adecuada no tendrá riesgo de padecer dependencia, sin embargo, la persona que mantiene el tratamiento durante más tiempo del recomendado podría estar dando el primer paso hacia ella ya que esto probablemente conllevaría un incremento de la dosis (debido a la tolerancia) y dificultades para la supresión del fármaco por presentar síntomas de abstinencia.

La primera cuestión a resolver en futuras investigaciones sería: ¿por qué la persona no sigue las recomendaciones médicas y cesa el tratamiento? Las BZD no parecen estar conformadas para un tratamiento a largo plazo pues según los datos analizados un tratamiento continuado parece estar inevitablemente ligado al desarrollo de adicción.

La segunda conclusión estaría relacionada con el mecanismo de acción de las BZD ya que el mecanismo por el cual éstas ejercen dependencia resulta ser similar a la forma en que lo hacen otras sustancias de abuso (Mercado & Almanza, 2010; Rosas-Gutiérrez *et al.*, 2013; Tan *et al.*, 2010, 2011; Vashchinkina *et al.*, 2014). Este descubrimiento nos permite deducir que dichos psicofármacos no son tan diferentes de otras sustancias de abuso, de modo que, por ello se deben prescribir con cautela, sopesar

la relación riesgo/beneficio y no olvidar el riesgo que conlleva un tratamiento con fármacos que comparten características con otras drogas.

En base a estas dos conclusiones podríamos entresacar una tercera, y es que si al uso a largo plazo de las BZD le sumamos su mecanismo de acción sobre el receptor GABA_A (incluyendo la implicación de la subunidad α_1 en los efectos adictivos (Rosas-Gutiérrez *et al.*, 2013)) y los fenómenos por los cuales las BZD generan dependencia (desinhibición del circuito AVT-NAC y plasticidad de las neuronas dopaminérgicas (Mercado & Almanza, 2010; Rosas-Gutiérrez *et al.*, 2013; Tan *et al.*, 2010, 2011; Vashchinkina *et al.*, 2014)), el riesgo de abuso de estos psicofármacos aumenta.



Figura 2: Factores principales que aumentan el riesgo de dependencia.

En relación a lo comentado, parece ser que el mecanismo de acción de estas sustancias contribuye a aumentar el riesgo. Ahora bien, algunos fármacos benzodiazepínicos presentan más riesgo a parte del conformado por su mecanismo de acción y es el que tendría que ver con su perfil farmacológico. Las BZD de vida media más corta, mayor potencia, menor duración de acción y mayor lipofilia podrían constituir otro factor a considerar sobre el desarrollo de dependencia ya que la supresión del tratamiento con algunas BZD que tienen estas características resulta ser más complicado por la aparición más rápida e intensa de síntomas de abstinencia (Cobos *et al.*, 2006; Danza *et al.*, 2009; Rosas-Gutiérrez *et al.*, 2013). En relación con estos datos, sugerimos que la elección de una u otra por parte de los profesionales en el momento de determinar un tratamiento para una persona con trastorno de ansiedad debería también tener en cuenta dichas propiedades dada la mayor probabilidad de generar problemas al retirar el medicamento.

Una cuarta conclusión estaría relacionada con otros posibles factores que si se dan en la persona podrían aumentar su vulnerabilidad a la dependencia de BZD. Entre

ellos estarían la edad y el sexo de la persona (Rosas-Gutiérrez *et al.*, 2013), sus vivencias y si éstas son negativas o estresantes (Konopka *et al.*, 2013), sus características de personalidad como presencia de neuroticismo e introversión, inestabilidad emocional, aislamiento social, problemas de dependencia con otras sustancias (Cobos *et al.*, 2006; Konopka *et al.*, 2013) e incluso la composición genética de cada uno que determina la forma de metabolizar estos fármacos (Rosas-Gutiérrez *et al.*, 2013). En base a estos factores no nos sería difícil establecer un perfil propenso al desarrollo de dependencia, sin embargo, no existen evidencias científicas suficientes que apoyen esta conclusión de modo que todos estos aspectos podrían constituir un punto de inflexión para futuras investigaciones.

A pesar de ello, consideramos importante tener en cuenta todos estos factores puesto que según la literatura revisada podrían contribuir a un mayor uso y probable abuso de las BZD.

Los datos analizados en este trabajo deben tratarse con cautela debido a un escaso número de estudios dirigidos a explorar los factores implicados en el desarrollo de dependencia. De hecho, nos parece importante recalcar que un mayor número de investigaciones en este campo supondría una mejora en la prevención y tratamiento con el objetivo de combatir la dependencia a estos psicofármacos. Por esta razón, una propuesta de investigación pasaría por indagar sobre las condiciones que predisponen a un sujeto a abusar de las BZD y concretar cuáles pueden empeorar esa situación o frenar la recuperación.

Dada la alta tasa de personas con trastornos de ansiedad y el aumento del número de tratamientos con BZD en la actualidad, el hecho de arrojar más luz sobre los datos analizados supondría una importante mejora para la sociedad. Mientras tanto, la concienciación sobre el uso inadecuado de estos fármacos y sus consecuencias podría constituir un punto de partida para la prevención de esta problemática y, en la misma línea, sería positivo ofrecer información a las personas con problemas de ansiedad sobre otros tratamientos no farmacológicos alternativos.

V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). (2014). *Utilización de medicamentos ansiolíticos e hipnóticos en España durante el periodo 2000-2012*. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Recuperado de http://aemps.gob.es/gl/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/ansioliticos_hipnoticos-2000-2012.pdf
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Dsm-5* (5ªed.). Washington, DC: Autor.
- Arce, V. M., Catalina, P. F., & Mallo, F. (2006). *Endocrinología*. Santiago de Compostela: Universidad de Santiago de Compostela.
- Ayuso Gutiérrez, J. L. (2008). ¿Está justificado el tratamiento prolongado con benzodiazepinas? *Salud mental*, 31(6), 429–430.
- Belloch, A. (2008). *Manual de psicopatología*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana de España S.L.
- Cobos, J. P. de los, Zurián, J. C. V., Martínez, G. C., & Valladolid, G. R. (2006). *Tratado SET de trastornos adictivos*. Madrid: Médica Panamericana.
- Danza, Á., Cristiani, F., & Tamosiunas, G. (2009). Riesgos asociados al uso de Benzodiazepinas: Benzodiazepine-related risks. *Archivos de Medicina Interna*, 31(4), 103–108.
- Heberlein, A., Bleich, S., Kornhuber, J., & Hillemacher, T. (2008). Neuroendocrine pathways in benzodiazepine dependence: new targets for research and therapy. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 23(3), 171-181. Recuperado de <http://doi.org/10.1002/hup.911>
- Konopka, A., Pełka-Wysiecka, J., Grzywacz, A., & Samochowiec, J. (2013). Psychosocial characteristics of benzodiazepine addicts compared to not addicted benzodiazepine users. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 40, 229-235. Recuperado de <http://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.09.001>
- Lader, M., & Kyriacou, A. (2016). Withdrawing Benzodiazepines in Patients With Anxiety Disorders. *Current Psychiatry Reports*, 18(1). Recuperado de <http://doi.org/10.1007/s11920-015-0642-5>
- Mercado, F., & Almanza, A. (2010). Adicción a las benzodiazepinas: bases neuronales. *Elementos*, 79, 57-58.

- Minaya, O., Ugalde, O., & Fresán, A. (2009). Uso inapropiado de fármacos de prescripción: dependencia a benzodiazepinas en adultos mayores. *Salud mental*, 32(5), 405–411.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). (2015). *La salud mental y los adultos mayores*. Recuperado de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs381/es/>
- Rosas-Gutiérrez, I., Simón-Arceo, K., & Mercado, F. (2013). Mecanismo celular y molecular de la adicción a benzodiazepinas. = Cellular and molecular mechanism of the benzodiazepines addiction. *Salud Mental*, 36(4), 325-329.
- Tan, K. R., Brown, M., Labouèbe, G., Yvon, C., Creton, C., Fritschy, J.-M., ... Lüscher, C. (2010). Neural bases for addictive properties of benzodiazepines. *Nature*, 463(7282), 769-774. Recuperado de <http://doi.org/10.1038/nature08758>
- Tan, K. R., Rudolph, U., & Lüscher, C. (2011). Hooked on benzodiazepines: GABAA receptor subtypes and addiction. *Trends in Neurosciences*, 34(4), 188-197. Recuperado de <http://doi.org/10.1016/j.tins.2011.01.004>
- Vallejo, M. S. (2009). *Tratado de Psicofarmacología*. Madrid: Médica Panamericana.
- Vashchinkina, E., Panhelainen, A., Aitta-aho, T., & Korpi, E. R. (2014). GABAA receptor drugs and neuronal plasticity in reward and aversion: focus on the ventral tegmental area. *Frontiers in Pharmacology*, 5. Recuperado de <http://doi.org/10.3389/fphar.2014.00256>