

Tratamiento farmacológico de la dependencia de sustancias desde una perspectiva neurocientífica (II): alcohol, benzodiacepinas y nicotina

G. Haro^a, G. Cervera^a, J. Martínez-Raga^b, B. Pérez-Gálvez^c, M. Fernández-Garcés^a y J. Sanjuan^d

^aServicio de Psiquiatría. Hospital Clínico de Valencia. ^bUnidad de Conductas Adictivas. Área 09 Servicio Valenciano de Salud. ^cDirección General de Drogodependencias. Conselleria de Bienestar Social Generalitat Valenciana. ^dDepartamento de Medicina. Universidad de Valencia

Pharmacological treatment of substance dependence from a neuroscientific perspective (II): alcohol, benzodiazepines and nicotine

Resumen

En la segunda parte de esta revisión se abordan aquellos aspectos neurocientíficos específicos del desarrollo y mantenimiento de la dependencia de tres sustancias, dos drogas legales (alcohol y tabaco) y un grupo de fármacos, las benzodiacepinas, con potencial de abuso. A partir de esta contextualización se aborda el tratamiento farmacológico de la dependencia del alcohol, tanto de los aspectos determinantes en la desintoxicación como en la deshabituación. Luego se revisa el tratamiento del síndrome de abstinencia de benzodiacepinas, así como aquellos aspectos más destacados en la bibliografía reciente para la prevención de recaídas y se analizan las publicaciones referentes al tratamiento de la dependencia de nicotina, tanto de los tratamientos sustitutivos como de las aportaciones del bupropión. Por último, se realiza una reflexión crítica sobre las fuentes utilizadas para la realización de las dos partes de esta revisión.

Palabras clave: Tratamiento. Psicofarmacología. Neurociencias. Trastornos por uso de sustancias.

Summary

The second part of this review deals with those neuroscientific aspects specific to the development and maintenance of dependence of three substances, two legal drugs (alcohol and tobacco) and a group of medications with abuse potential, benzodiazepines. Based on this context, the different pharmacological treatments of alcohol dependence, both related to detoxification and dehabituación, are discussed first. Treatment of the benzodiazepine withdrawal syndrome, together with the most outstanding aspects in the recent literature on relapse prevention, are reviewed. The publications on the treatment of nicotine dependence, both on replacement therapies and on bupropion, are analyzed. Finally, a critical reflection of the sources used to conduct this two-part review is done.

Key words: Treatment. Psychopharmacology. Neuroscience. Substance-related disorders.

INTRODUCCIÓN

Tras el abordaje de la dependencia de opiáceos y de cocaína, dos de las drogas que más problemas clínicos presentan, estudiaremos tres sustancias, dos drogas legales (alcohol y tabaco) y un grupo de fármacos (benzodiacepinas) con potencial de abuso, que tienen marcada importancia en la práctica clínica.

Nuestros conocimientos sobre las bases neurobiológicas de la dependencia han aumentado, como vimos en la

primera parte de esta revisión, de forma espectacular en los últimos años. Ya mencionamos los fundamentos genéticos, neuroquímicos, los circuitos implicados, los déficit neuropsicológicos y los hallazgos de neuroimagen en la primera parte. Conviene, sin embargo, hacer algunas breves matizaciones específicas de las sustancias a las que nos vamos a referir en esta segunda parte.

De todas las sustancias que afectan al sistema nervioso es probablemente el alcohol una de las que tenemos datos más amplios y detallados, dado su antiguo y amplísimo consumo. El alcohol afecta en la ingesta aguda al sistema nervioso como un depresor y puede provocar múltiples cambios conductuales, que van desde la ligera desinhibición hasta el coma. En la intoxicación crónica los daños al sistema nervioso son múltiples y también muy variados los cambios conductuales y psiquiátricos

Correspondencia:

Gonzalo Haro
Cervantes, 28
46380 Chestre (Valencia)
Correo electrónico: GHARO@mex.es

que puede llegar a ocasionar, desde un delirium por abstinencia hasta un deterioro cognitivo global, que se ha venido denominando demencia alcohólica¹.

El alcohol afecta a diversos neurotransmisores y receptores cerebrales, entre los que se incluyen la dopamina, el ácido gammaaminobutírico (GABA), glutamato, serotonina, adenosina, noradrenalina y péptidos opioides^{2,3}. Además se han relacionado diversos efectos neuroconductuales del alcohol con el desarrollo de la dependencia, entre los que destacan la estimulación, la sedación y la posibilidad de producir tolerancia y abstinencia, sin olvidar la relevancia que el fenómeno de *craving*, ya descrito en el artículo anterior, presenta en el desarrollo de esta enfermedad⁴. En términos generales, los tratamientos farmacológicos de la dependencia del alcohol se dividirían en dos grandes grupos. El primero se basa en nuestro conocimiento de los efectos placenteros y estimulantes del alcohol que están mediados por una vía dopaminérgica y que se proyecta desde el área tegmental ventral hasta el núcleo *accumbens*^{5,6}. El consumo excesivo y repetido de alcohol sensibiliza esta vía y produce el desarrollo de la dependencia^{7,8}. Los fármacos cuyo mecanismo de acción actúa sobre este sistema pueden reducir los efectos reforzadores del alcohol y por esta razón reducir el consumo del mismo. El segundo grupo de fármacos trata de contrarrestar el efecto reforzante con un efecto aversivo para reducir el consumo⁹.

En relación a las benzodiacepinas, éstas actúan básicamente en el complejo receptor del GABA que contiene un canal para el ion cloro, un lugar de unión para el GABA y un lugar bien definido para las benzodiacepinas. Cuando una de ellas se une al complejo, el efecto es un aumento de la afinidad del receptor por el neurotransmisor endógeno GABA y un incremento del flujo de los iones cloro a través del canal hacia el interior de la neurona, lo que se traduce en un efecto inhibitorio. Después de un consumo prolongado hay una atenuación de los efectos sobre el receptor, no siendo la clave de esta regulación a la baja una disminución del número de receptores, ni de la afinidad del receptor para el GABA, sino una disregulación entre el sitio de unión del GABA y la activación del canal del ion cloro.

Las propiedades adictivas de la nicotina reflejan tanto su capacidad de producir un refuerzo positivo como de provocar un síndrome de abstinencia al dejar de fumar tras un período de consumo crónico^{10,11}. La capacidad de la nicotina de producir un refuerzo positivo parece ser causada, al menos en parte, por la estimulación y desensibilización de una población heterogénea de receptores nicotínicos cerebrales, particularmente a nivel del sistema mesolímbico dopaminérgico^{12,13}. La nicotina compartiría, por tanto, la capacidad de estimular la neurotransmisión de la dopamina a nivel mesolímbico, y particularmente a nivel del núcleo *accumbens*, con sustancias tan diversas como el alcohol, la cocaína, la anfetamina, el cannabis, el fentanilo, la metadona, la heroína o la fenciclidina¹³⁻¹⁵. Por otra parte, los síntomas de abstinencia que experimentan los fumadores poco después de que han consumido el último cigarrillo parecen estar mediados por la hiperactiva-

ción, a nivel del *locus coeruleus*, de las neuronas noradrenérgicas y por la actividad de receptores serotoninérgicos (5-HT) a nivel del núcleo del rafe dorsal^{16,17}.

El alcohol tiene en común con el tabaco y con las benzodiacepinas el hecho de ser drogas legales y por tanto de un consumo mucho más amplio que las ilegales. Este dato explica en parte la alta comorbilidad entre el consumo de estas sustancias y diversos trastornos psiquiátricos. En los últimos años se han venido desarrollando hipótesis neurobiológicas que tratan de explicar esta alta prevalencia del diagnóstico dual como un fenómeno que va más allá del puro efecto adictivo de la droga y de la alta disponibilidad. Estos estudios sugieren que algunos individuos son dependientes de estas sustancias por su utilización como automedicación de trastornos psiquiátricos¹⁸.

TRATAMIENTO DE LA DEPENDENCIA DEL ALCOHOL

Actualmente se considera que el tratamiento farmacológico puede mejorar el tratamiento de la dependencia del alcohol¹⁹, principalmente la naltrexona y el acamprosato, pero es preciso que este tratamiento se combine con una terapia psicosocial para promover apoyo emocional para abordar los problemas psicológicos y sociales asociados con la dependencia del alcohol y para aumentar el cumplimiento del tratamiento farmacológico. Sin embargo, persisten las dudas sobre la dosis óptima de los fármacos, la duración del tratamiento, la terapia psicosocial concomitante más adecuada, el coste-eficacia del tratamiento farmacológico y los tipos de pacientes que se beneficiarían de cada fármaco específico¹⁹.

Existe en la actualidad un creciente interés en el tratamiento farmacológico para la dependencia del alcohol^{2,3,20}, el cual consta de dos fases claramente diferenciadas, como en el tratamiento de la dependencia de opiáceos: desintoxicación y deshabituación. La desintoxicación mejora los signos y síntomas de la abstinencia alcohólica; la deshabituación ayuda al paciente a evitar futuros problemas con el alcohol.

La descripción de los principales trabajos utilizados en esta revisión para el tratamiento de la dependencia de alcohol se especifican en la [tabla 1](#).

Tratamiento de desintoxicación

El tratamiento de los síntomas de la abstinencia del alcohol tiene dos objetivos. En primer lugar, ayudar a que el paciente realice la desintoxicación de la manera más segura y cómoda posible. En segundo término, fomentar la motivación para el tratamiento de deshabituación. El tratamiento puede ser ambulatorio para aquellos pacientes que tengan una dependencia leve o moderada y que no padezcan problemas médicos o psiquiátricos que recomienden el tratamiento hospitalario. La pauta puede realizarse con diversos fármacos. En primer lugar, destacan las benzodiacepinas²¹, utilizando la administración oral de clordiacépoído (50 mg/2-4 h) o diacepam (10 mg/2-4 h) hasta el control de los síntomas. También pueden utili-

TABLA 1. Tratamiento de la dependencia de alcohol

<i>Tipo de tratamiento</i>	<i>Fármaco</i>	<i>Autor</i>	<i>Año</i>	<i>A favor (F) o en contra (C)</i>
Proceso de desintoxicación				
Benzodicepinas	Clordiacepóxido/diacepam	APA	2000	F
	Clometiazol	Sánchez-Turet M	1999	F
Antagonistas dopaminérgicos	Tiapride	Peters DH, et al.	1994	F
		Sánchez-Turet M	1999	F
Vitaminas	Tiamina	Soler PA, et al.	1999	F
Proceso de dehabituación				
Antagonistas opiáceos	Naltrexona	Gessa GL, et al.	1985	F
		Hubber CL, et al.	1986	F
		Frochlich JC, et al.	1990	F
		Benjamin D, et al.	1993	F
		Chick J	1996	C
		Davidson D, et al.	1996	F
		Croop RS, et al.	1997	F
		Anónimo	1998	F
		Hersh D, et al.	1998	C
		Anónimo	1999	C
		Anton RF, et al.	1999	F
		Knox PC, et al.	1999	C
		Swift RM	1999	F
		Grinspoon L, et al.	2000	F
		O'Malley SS, et al.	2000	F
		Monti PM, et al.	2001	F
		McCaul M, et al.	En prensa	C
		Mason BD, et al.	1994	F
		Anónimo	2000	F
		Lhuintre JP, et al.	1990	F
Agonista ácido gammaaminobutírico/ antagonista N-metil-D-aspartato	Acamprosato	Samson HH, et al.	1992	F
		Ladwid D, et al.	1993	F
		Soyka M, et al.	1994	F
		Tsai G, et al.	1995	F
		Sass H, et al.	1996	F
		Whitworth AB, et al.	1996	F
		Geerings PJ, et al.	1997	F
		Poldrugo F	1997	F
		Foster RH, et al.	1999	F
		Dahchour A, et al.	2000	F
		Grinspoon L, et al.	2000	F
		Tempesta E, et al.	2000	F
		Peters DH, et al.	1994	F
		Shaw GK, et al.	1994	F
		Naranjo CA, et al.	1997	C
		Fuller M, et al.	1986	C
		Peachey JE, et al.	1989	C
		Hughes JC, et al.	1997	C
		Grinspoon L, et al.	2000	C
Agonistas/antagonistas/ dopaminérgicos	Tiapride	Soler PA, et al.	1999	F
		Litio	1989	C
Fármacos aversivos	Disulfiram	Lejeyeux M, et al.	1993	C
		Mueller TI, et al.	1997	F
Otros	Cianamida cálcica	Ciraulo DA, et al.	1998	C
		Addolorato G, et al.	2000	C
		Naranjo CA, et al.	1986	F
		Gorelick DA	1993	C
		Naranjo CA, et al.	1994	F
		Naranjo CA, et al.	1994	F
		Kranzler HR, et al.	1995	C

zarse el clometiazol, el tetrabamato o el tiapride, con pautas claramente establecidas²², de 9 días para los dos primeros y de ocho para el tiapride. La abstinencia grave de alcohol con delirium obliga a hospitalización en unidad de cuidados intensivos. En aquellos casos en los que se presente un síndrome de abstinencia alcohólica grave pero sin delirium, la pauta con clometiazol es de 12 días, iniciando con 16 cápsulas de 192 mg en cuatro tomas el primer día. En estos casos puede iniciarse el tratamiento por vía endovenosa y a las 24 h pasar a pauta oral²². En cualquier caso, y fundamentalmente ante un cuadro abstinencial grave, hay que prestar atención a las necesidades hidroelectrolíticas y administrar 100 mg/día de tiamina por vía intramuscular para prevenir complicaciones neurológicas²³.

Tratamiento de deshabituación

Los fármacos que se han mostrado más eficaces en el tratamiento de la dependencia del alcohol son los siguientes.

Antagonistas opiáceos

El mecanismo de acción que dio lugar a ensayos clínicos con antagonistas opiáceos en pacientes con dependencia del alcohol fue la observación de que los agonistas mu opiáceos aumentan el consumo de alcohol y que los antagonistas reducen el consumo de alcohol en animales^{24,25}. Esto ha dado lugar a ensayos clínicos sobre naltrexona, algunos muy recientes²⁶, en pacientes con dependencia del alcohol. Se ha propuesto que la naltrexona reduce el consumo de alcohol y aumenta la abstinencia mediante una disminución del refuerzo positivo, disminuyendo el deseo intenso de consumir. El mecanismo particular de este fármaco, como otros antagonistas de los mu opiáceos, es bloquear la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens* inducida por el alcohol^{27,28}. Además, reduce el deseo de beber tanto en los pacientes alcohólicos²⁹ como en los bebedores sociales³⁰. Diversos estudios²⁴ han puesto de manifiesto que la naltrexona es eficaz cuando se combinan tratamientos psicosociales en la dependencia del alcohol. Sin embargo, otros estudios no han demostrado su eficacia³¹⁻³⁴, quizá debido a que utilizaron grupos muy reducidos o pacientes con abuso de múltiples sustancias¹⁹. También se ha observado que sus efectos cesan al poco tiempo de finalizar el tratamiento y todavía no existen estudios controlados que comparen su eficacia con la del acamprosato³⁵. Se ha mostrado una interacción entre la medicación y la psicoterapia³⁶. En este sentido, en los pacientes que no consumieron alcohol, la naltrexona aumentó la abstinencia en los asignados para recibir la psicoterapia de apoyo, pero no entre los asignados a la psicoterapia diseñada para aumentar las habilidades de afrontamiento. Sin embargo, en los pacientes tratados con naltrexona que consumieron alcohol la psicoterapia de afrontamiento se

mostró más eficaz que la psicoterapia de apoyo para disminuir las probabilidades de experimentar un gran consumo de alcohol²⁴.

La dosis recomendada para los 90 días iniciales de abstinencia es de 50 mg/día, aunque se utilizan desde 25 hasta 125 mg/día¹⁹. Los efectos adversos se presentan en el 5-10% de los pacientes³⁷, siendo los más frecuentes las náuseas (10%), las cefaleas (7%), la ansiedad (2%) y la sedación (2%)³⁸. Algunos de estos efectos adversos pueden ser prevenidos y evitados, principalmente las náuseas³⁹. Debe considerarse el bloqueo del efecto de los analgésicos opiáceos y los riesgos en los pacientes hepatopatas, en quienes se recomienda una monitorización periódica de la función hepática durante todo el tratamiento⁴⁰.

También el nalmefeno, un antagonista mu y kappa opiáceo, similar desde el punto de vista químico a la naltrexona pero menos hepatotóxico^{37,41}, puede ser efectivo ya que estudios que lo han utilizado mostraron una mayor abstinencia en los pacientes tratados que en aquellos que no fueron tratados^{42,43}.

Acamprosato

El acamprosato posee una actividad agonista de los receptores del ácido gammaaminobutírico⁴⁴ y una actividad inhibidora de los receptores del *N*-metil-*D*-aspartato (NMDA)^{45,46}. Este fármaco normaliza la excitación glutamérgica que se produce en la abstinencia^{47,48}. Este efecto podría reducir el deseo intenso de beber y la ansiedad y, por tanto, podría disminuir la necesidad de consumir⁴⁹. Los resultados de los ensayos clínicos han demostrado que la eficacia del acamprosato duplica al placebo durante un período de 3 meses^{37,50-57}, además de reducir los costes de hospitalización y rehabilitación⁵⁸. La dosis habitual del acamprosato es de 2-3 g/día en dosis fraccionadas. Este fármaco no se metaboliza, sino que se elimina por el riñón, por lo que debe administrarse con precaución en pacientes con deterioro de la función renal. Sus principales efectos secundarios son cefalea (20%) y diarrea (10%).

Agonistas/antagonistas dopaminérgicos

Los mecanismos de acción que justifican la utilización de estos fármacos son el bloqueo de los efectos reforzadores del alcohol mediante los antagonistas dopaminérgicos⁵⁹ y el alivio del estado de deficiencia de la dopamina con los agonistas⁶⁰. El tiapride es un antagonista D₂ de la dopamina que reduce los síntomas de abstinencia del alcohol, aprobado para el tratamiento del alcoholismo agudo y crónico⁶¹. Aquellos pacientes que están sometidos a tratamiento con tiapride tienen mayor probabilidad de permanecer abstinentes y utilizan menos los servicios sanitarios⁶². También la bromocriptina fue estudiada, pero no ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la dependencia del alcohol⁶³.

Fármacos aversivos

El alcohol se metaboliza en dos fases: el etanol se transforma mediante la alcoholdehidrogenasa en acetaldehído y, posteriormente, la aldehidodeshidrogenasa transforma el acetaldehído en acetato. En la mayoría de los alcohólicos el acetaldehído se metaboliza rápidamente, por lo que su acumulación no provoca síntomas como taquicardia, rubefacción, diaforesis, disnea, náuseas y vómitos. Los fármacos aversivos bloquean esta segunda fase provocando la acumulación de acetaldehído que produce dichos síntomas aversivos. La posibilidad de experimentar estos síntomas desagradables disuade del consumo de alcohol. El disulfiram inhibe irreversiblemente la aldehidodeshidrogenasa. Ésta fue la primera propuesta de tratamiento³⁷, pero los estudios controlados con dicho fármaco no han sido suficientemente concluyentes, siendo exclusivamente eficaz en varones que consumían alcohol y posteriormente se sintieron mal, reduciendo el consumo sólo después de la recaída^{37,64-66}. La dosis utilizada es de 250 mg/día, pero el rango oscila entre 125-1.000 mg, dependiendo de los efectos adversos y la respuesta. El disulfiram inhibe el metabolismo de diversos fármacos, especialmente fármacos anticoagulantes, fenitoína e isoniácida, exagerando sus efectos, siendo necesario administrarlo con cautela en pacientes con hepatopatías. Está contraindicado en mujeres embarazadas y pacientes con cardiopatía isquémica, pudiendo provocar, además, hepatitis. Es preciso realizar controles hepáticos con periodicidad¹⁹.

El otro fármaco aversivo es la cianamida cálcica⁶⁷, un inhibidor reversible, cuyo efecto aparece a las pocas horas de su administración y desaparece al día siguiente. La dosis utilizada es de 50 mg/12 h en solución oral. Como no produce inhibición de la enzima dopamina beta hidroxilasa, no interfiere en el metabolismo de la dopamina y puede ser administrada en pacientes psicóticos activos.

Otras sustancias

Aunque son muchos los fármacos que han demostrado una reducción en el consumo de alcohol, los siguientes no han sido aprobados para el tratamiento de la dependencia del alcohol. Dentro de los estabilizadores del humor, se ha experimentado con el litio, pero no se ha mostrado suficientemente eficaz^{68,69}. Sin embargo, sí se ha mostrado eficaz la carbamacepina⁷⁰, pero el número de pacientes estudiados es insuficiente.

Las benzodiacepinas, fármacos sedantes que se utilizan para el tratamiento del síndrome de abstinencia, no se han mostrado eficaces en la deshabituación del alcohol, pues existe un elevado riesgo de que se cree dependencia de las mismas⁷¹. Sin embargo, se ha demostrado recientemente que el baclofén sí parece ser eficaz en el tratamiento de la deshabituación del alcohol⁷².

Los fármacos serotoninérgicos se han ensayado bajo la hipótesis de que la serotonina podría modular los efectos conductuales del alcohol, aunque sus efectos son com-

plejos debido a la presencia de múltiples subtipos de receptores de la serotonina⁷³⁻⁷⁵. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) como la fluoxetina, sertralina y citalopram, que aumentan la función serotoninérgica, disminuyen el consumo^{76,77}, pues disminuyen el gusto y el deseo por el alcohol⁷⁸ en los grandes bebedores. Sin embargo, no se han obtenido resultados concluyentes en el resto de pacientes dependientes del alcohol^{79,80}.

Los avances más recientes en la investigación sobre animales y pacientes prometen un rápido avance y ampliación de la batería de fármacos útiles, en un futuro próximo, para el abordaje de estos pacientes. La buspirona, la nefazodona, el ondansetrón y la ritanserina parecían ser eficaces en animales⁸¹⁻⁸³, pero no lo son en los pacientes dependientes de alcohol⁸⁴⁻⁸⁷. Otras sustancias en investigación son: acetil-L-carnitina⁸⁸, destrometorfán⁸⁹, antagonista MRZ 2/579 del receptor NMDA⁹⁰ y extractos de hipérico⁹¹.

Si la dependencia del alcohol se presenta en un paciente con algún trastorno psiquiátrico, la reducción de los síntomas de la enfermedad psiquiátrica puede disminuir el impulso de los pacientes a automedicarse con alcohol³², recomendándose incluir en el abordaje terapias cognitivo-conductuales⁹². Bajo esta hipótesis se han ensayado con éxito en pacientes con depresión la desipramina⁹³, la imipramina⁹⁴ y la fluoxetina⁹⁵; la buspirona se ha mostrado de diferente modo en los distintos estudios sobre pacientes con ansiedad^{96,97}; también se ha ensayado con gabapentina en pacientes con insomnio y dependencia del alcohol⁹⁸.

TRATAMIENTO DE LA DEPENDENCIA DE BENZODIACEPINAS

Hace varias décadas se sintetizó la primera benzodiacepina, el clordiacépoído (librium, 1960), desde entonces se han creado más de 3.000 compuestos y se han comercializado más de un centenar, siendo el mecanismo de acción común para todas ellas⁹⁹. El riesgo de abuso y dependencia de benzodiacepinas es real⁹⁹ y debe ser identificado por el clínico. La controversia no resuelta es valorar este riesgo en base a trastornos previos de abuso de sustancias y de personalidad, como dos factores que individualmente o, con frecuencia asociados, incrementan la vulnerabilidad.

Respecto a las benzodiacepinas, a nivel clínico su abuso está incluido en un apartado que abarca los trastornos relacionados con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos. Las benzodiacepinas, objeto de esta revisión, son las más usadas, pero también incluye los barbitúricos, que junto a otras sustancias de acción similar como la metacualona, el meprobamato y la glutetimida están en franco declive, tanto en su uso terapéutico como de abuso. Es por ello que esta revisión se centrará exclusivamente en las benzodiacepinas que se utilizan terapéuticamente como ansiolíticos, antiepilépticos y anestésicos, así como para tratar la abstinencia del alcohol.

El tratamiento de la dependencia de benzodiacepinas debe abordarse considerando los siguientes puntos:

diagnóstico correcto de dependencia de benzodicepinas, tratamiento del síndrome de abstinencia y prevención de recaídas.

Sin embargo, no existe un consenso generalizado sobre la terapia más adecuada, de modo que todas las recomendaciones están basadas en experiencias clínicas, que a su vez se basan en los complicados mecanismos de desarrollo de la dependencia de benzodicepinas¹⁰⁰⁻¹⁰².

La descripción de los principales trabajos utilizados en esta revisión para el tratamiento de la dependencia de benzodicepinas se especifican en la [tabla 2](#).

Tratamiento del síndrome de abstinencia

Una vez diagnosticada la dependencia de benzodicepinas, en la mayoría de los casos la abstinencia es autoli-

TABLA 2. Tratamiento de la dependencia de benzodicepinas

<i>Tipo de tratamiento</i>	<i>Fármaco</i>	<i>Autor</i>	<i>Año</i>	<i>A favor (F) o en contra (C)</i>	
Reducción gradual	Benzodiacepinas de vida media larga	Lader M	1989	F	
		Lader M, et al.	1991	F	
		Ashton H	1994	F	
		Ashton H	1994	F	
		Lader M	1994	F	
		Pertursson H	1994	F	
		Ito T, et al.	1996	F	
		Moro MA, et al.	1999	F	
		Nelson J, et al.	1999	F	
		Cervera G, et al.	2001	F	
Agonista parcial del receptor benzodiacepínico	Alpidem	Lader M, et al.	1993	F	
Betabloqueantes	Propranolol	Abernethy DR, et al.	1981	F	
		Tyrer P, et al.	1981	F	
		Cantopher T, et al.	1990	F	
		Hallström C	1998	C	
Agonista α ₂ -adrenérgico	Clonidina	Keshavan MS, et al.	1985	F	
		Goodman WK, et al.	1986	C	
		Rickels K, et al.	1999	F	
		Klein E, et al.	1986	F	
Anticonvulsiantes	Carbamacepina	Ries RK, et al.	1989	F	
		García-Borreguero D, et al.	1991	F	
		Schweizer E, et al.	1991	F	
		Pages KP, et al.	1998	F	
		Rickels K, et al.	1999	F	
		Roy-Byrne PP, et al.	1989	F	
		Apelt S, et al.	1990	F	
		Rickels K, et al.	1999	F	
	Valproato sódico	Rickels K, et al.	1999	F	
		Ansseau M, et al.	1993	F	
		Rickels K, et al.	1999	F	
		Dotiepina	Tyrer P, et al.	1996	F
		Imipramina	Rickels K, et al.	1999	F
Agonista parcial 5-HT _{1A}	Amitriptilina	Srisurapanont M, et al.	1998	F	
		Buspirona	Schweizer E, et al.	1986	C
		Delle Chiaie R, et al.	1995	F	
Barbitúricos	Varios	Marks J	1988	F	
		APA	1990	F	
		Bottlender R, et al.	1997	C	
Hipnóticos	Zolpidem/Zopiclona	Chopin P, et al.	1993	F	
		Aufdenbrinke B	1998	F	
Otros	Antagonistas CCK-B	Olsen RW, et al.	1995	F	
		Flumacénil	File SE, et al.	1987	F
		Savic I, et al.	1991	F	
		Schweizer E, et al.	1998	F	
	Neurosteroides	Flumacénil	Gerak LR, et al.	1999	F
			Jelovac N, et al.	1999	F
			Wala EP, et al.	1999	F
			Scheizer E, et al.	1995	C
	Pentadecapeptina	Difenilhidramina	Nath C, et al.	1997	F

mitada y evoluciona sin complicaciones⁹⁹. Desde el punto de vista farmacológico, las normas que deben regir el tratamiento de la abstinencia de benzodiazepinas incluyen: disminución gradual de la dosificación, sustitución de las benzodiazepinas por otros fármacos con menor capacidad adictiva y simultáneamente introducción de tratamientos de la ansiedad de carácter no farmacológico.

La relación de los principales fármacos estudiados para el tratamiento del síndrome de abstinencia de benzodiazepinas son: antidepresivos (tricíclicos, atípicos, ISRS e inhibidores de la monoaminoxidasa [IMAO]), ansiolíticos serotoninérgicos (agonistas 5-HT_{1A} y antagonistas 5-HT_{2/3}), anticomiciales (carbacepina y ácido valproico), antagonistas CCK-B, hormonas esteroideas con metabolitos de tipo barbitúrico, fármacos activos sobre el receptor benzodiazepínico (agonistas parciales y antagonistas), así como otros fármacos.

La mayoría de los autores¹⁰³⁻¹⁰⁸ coinciden en la reducción gradual. Se sustituyen las benzodiazepinas de acción corta o intermedia, que son las que más problemas de abuso y dependencia generan, por una de vida media larga en dosis equivalentes⁹⁹, tal y como se representa en la **tabla 3**, y luego se van haciendo reducciones paulatinas.

A lo largo del proceso de tratamiento se recomienda la utilización de escalas de evaluación de la intensidad de la abstinencia para valorar la correcta eficacia del tratamiento¹⁰⁹. Aunque no existe consenso sobre la existencia de una terapia de primera elección para el tratamiento del síndrome de abstinencia, se considera que las benzodiazepinas de semivida larga son los fármacos de mayor utilidad puesto que presentan tolerancia cruzada^{110,111}. Ya que la frecuencia y gravedad de los síntomas de abstinencia están directamente relacionadas con la rapidez de la disminución de las concentraciones plasmáticas del fármaco, las benzodiazepinas de semivida corta deben ser reemplazadas por dosis equisustitutivas de otras benzodiazepinas de acción prolongada¹¹² como el diazepam, el cual produce sus efectos de manera rápida, siendo eficaz tanto por su efecto hipnótico como ansiolítico.

También los agonistas parciales del receptor benzodiazepínico deberían producir una mejoría de las manifestaciones de abstinencia, mientras el paciente (y probablemente sus receptores) se adapta a la interrupción

de las benzodiazepinas. Sin embargo, el único estudio piloto publicado hasta la actualidad en el que se evalúa la eficacia del alpidem fue negativo¹¹³. A nivel farmacológico también se ha propuesto la utilización de fármacos de tipo no benzodiazepínico, como el propranolol, un fármaco betabloqueante que se ha ensayado para reducir la intensidad de los síntomas de abstinencia relacionados con una hiperactividad del sistema nervioso vegetativo^{114,115}. Este grupo de fármacos, aunque con cierta popularidad en la práctica clínica, parecen ser poco eficaces en el tratamiento de las manifestaciones de ansiedad, sobre todo si son graves¹¹⁶. El propranolol también se ha ensayado como fármaco para mantener la abstinencia a dosis decrecientes¹¹⁷.

Los antipsicóticos, también a dosis bajas, pueden ser efectivos para contrarrestar las manifestaciones de abstinencia, aunque en la práctica no todos los antipsicóticos resultan útiles. Si bien, en algunos casos, los antipsicóticos podrían ser una alternativa al tratamiento con benzodiazepinas, el riesgo de efectos secundarios es excesivo en relación al posible beneficio que puedan aportar.

También se ha estudiado la utilización de clonidina en el tratamiento farmacológico de la abstinencia de las benzodiazepinas^{118,119} aunque con resultados dispares¹²⁰. La base de su indicación es la existencia de una hiperactividad noradrenérgica similar a la que se produce en la abstinencia opiácea donde la clonidina ya ha demostrado su eficacia con la idea de que reduciendo la actividad adrenérgica disminuiría la gravedad de la abstinencia. Las dosis ensayadas oscilan de 0,4 a 0,6 mg/día y a pesar de prolongar el tratamiento durante varias semanas su eficacia es prácticamente nula.

Adicionalmente se ha ensayado la carbamazepina¹¹⁹ como anticonvulsivante y para disminuir la hiperactividad del sistema nervioso central (SNC)^{121,122} en dos ensayos clínicos abiertos^{123,124} y en un estudio a doble ciego controlado con placebo en pacientes que tomaban dosis diarias iguales o superiores a 20 mg/día de diazepam¹²⁵. En general, los efectos beneficiosos pueden considerarse como moderados en el control del síndrome de abstinencia y algo mejores para evitar las recaídas. El valproato sódico también actúa aumentando la función gabaérgica y presenta tolerancia cruzada con las benzodiazepinas, por lo que parece disminuir la gravedad de la abstinencia^{119,126,127}.

Algunos fármacos antidepresivos como la trazodona^{119,128}, la dotieipina¹²⁹, la imipramina¹¹⁹ o la amitriptilina¹³⁰ también han sido ensayados en el tratamiento de la dependencia de benzodiazepinas. Recientemente se han intentado desarrollar nuevos antidepresivos que presentaran un mejor perfil farmacológico que los tricíclicos, como es el caso de los ISRS y otros antidepresivos de tercera generación como la venlafaxina, pero su eficacia no ha sido suficientemente demostrada.

La sustitución de benzodiazepinas por fármacos ansiolíticos no benzodiazepínicos como la buspirona no suprime ni evita el desarrollo del síndrome de abstinencia¹³¹. Si bien se trata de un fármaco ansiolítico agonista parcial 5-HT_{1A}, indicado en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizado, goza de escaso predicamento entre los

TABLA 3. Dosis equivalentes de los efectos ansiolíticos e hipnóticos de las diferentes benzodiazepinas

Benzodiazepinas	Dosis equivalente (mg)	Tabletas/cápsulas (mg)	Solución Oral (mg/ml)
Clordiazepóxido	25	5, 10, 25	—
Diazepam	10	2, 5, 10, 25	2/5, 5/5
Lorazepam	1	1, 5	—
Lormetazepam	1	1, 2	—
Nitrazepam	10	5	2, 5/5
Oxazepam	20	10, 20	—
Temazepam	20	10, 20, 30	10/5

clínicos por el retraso en el inicio de su acción y porque no presenta alguna de las cualidades de las benzodiacepinas, por lo que se considera un fármaco poco eficaz en pacientes que previamente han tomado benzodiacepinas. Sin embargo, en un reciente estudio, los pacientes previamente tratados con buspirona durante varias semanas antes de interrumpir el tratamiento con benzodiacepinas, mostraron una buena respuesta, si bien se trataba de usuarios de benzodiacepinas de 5 meses evolución¹³².

La utilización de barbitúricos de vida media intermedia o larga puede aliviar los síntomas de abstinencia, especialmente en los pacientes con dependencia mixta benzodiacepinas-alcohol¹³³. Este tipo de tratamientos es mejor realizarlos en medio hospitalario siguiendo las recomendaciones de la American Psychiatric Association¹³⁴.

Los fármacos hipnóticos no ansiolíticos como el zolpidem o la zopiclona tampoco consiguen revertir las manifestaciones de abstinencia y no pueden considerarse como fármacos alternativos en la desintoxicación de las benzodiacepinas, habiéndose descrito incluso casos de dependencia¹³⁵.

Debido a su posible acción moduladora sobre la neurotransmisión monoaminérgica se ha propuesto la utilización de antagonistas de la CCK-B¹³⁶. Otra posible estrategia terapéutica es la utilización de fármacos que directa o indirectamente aumentan la transmisión gabaérgica, como los agonistas parciales tipo el abecarnil¹³⁷ o neuroesteroides con actividad de tipo barbitúrico¹³⁸. En algún caso se ha planteado actuar directamente sobre el receptor benzodiacepínico y algunos estudios piloto de tolerancia o dependencia de benzodiacepinas han ensayado el tratamiento de las crisis comiciales mediante la administración del antagonista flumacemil¹³⁹⁻¹⁴², pentadecapeptine BPC 157¹⁴³ y PK 11195¹⁴⁴. La progesterona también se cree que puede ser un fármaco prometedor, puesto que presenta metabolitos que tienen una acción moduladora de tipo barbitúrico en la neurotransmisión gabaérgica; sin embargo, en un ensayo clínico controlado no se mostró eficaz¹⁴⁵. Por último, otra familia de sustancias estudiadas es la de los antihistamínicos sedativos, destacando la difenilhidramina, la cual ha demostrado ser eficaz para el tratamiento de la dependencia de benzodiacepinas en ratas¹⁴⁶.

En pacientes con consumo de dosis muy altas se recomienda la hospitalización para proceder a la desintoxicación por si ocurrieran complicaciones, por ejemplo, convulsiones, al ir disminuyendo las dosis⁹⁹. Si se producen estas convulsiones y no se pueden controlar, se puede usar fenitoína por vía intravenosa. Los antipsicóticos están contraindicados, ya que pueden agravar los síntomas. No existe consenso en cuanto a la duración del proceso, pero se suele recomendar la disminución de la dosis semanalmente en un período aproximado de 6-8 semanas.

Prevención de recaídas

Es difícil evaluar el porcentaje de pacientes con dependencia de benzodiacepinas que sufren recaídas. Esto

varía de un estudio a otro, según los criterios de selección de los pacientes, pero se considera que el riesgo es del 20% en los pacientes que comienzan el tratamiento con benzodiacepinas¹⁴⁷ y es mayor en aquellos pacientes con tendencia al consumo frecuente¹⁴⁸ de cápsulas.

El mejor tratamiento, una vez más, es la prevención. Moro et al.⁹⁹ recomiendan las siguientes medidas para evitar las recaídas:

1. Individualizar la dosis para cada paciente, prefiriéndose las dosis mínimas¹⁴⁷, y llevar un control estricto de la prescripción a pacientes con indicaciones, adoptando un plan racional para el uso del medicamento, con objetivos a corto plazo y evaluación periódica de la eficacia del tratamiento.
2. Evitar el consumo de otros depresores del SNC (alcohol, barbitúricos, etc.) simultáneamente.
3. Evitar las interrupciones bruscas y recomendar la retirada paulatina del medicamento, aunque se ha demostrado que la duración del tratamiento tiene una importancia menor en el patrón de abstinencia¹⁰⁶.
4. No existen evidencias clínicas de que sean más eficaces los tratamientos prolongados (superiores a 4 meses), incluso existen estudios que indican que el uso prolongado durante años de benzodiacepinas puede agravar el estado de ansiedad o de insomnio. El uso de benzodiacepinas de vida media prolongada presenta un margen de seguridad superior.
5. No prescribir las benzodiacepinas como antidepresivos o analgésicos, ya que no poseen tales efectos, y tener presente que la terapéutica farmacológica es sólo una parte de la estrategia global en el tratamiento del paciente ansioso.

TRATAMIENTO DE LA DEPENDENCIA DE NICOTINA

La dependencia de nicotina constituye el trastorno psiquiátrico más frecuente y la principal causa evitable de morbilidad y mortalidad en países occidentales^{149,150}. Se estima que un 68,5% de los españoles de 15 a 65 años ha probado un cigarrillo en alguna ocasión y que el 35-38% fuman diariamente, el 80% de los cuales serían dependientes de nicotina¹⁵¹. Hay una clara relación causal entre el consumo de tabaco y las cardiopatías, accidentes cerebrovasculares, otras enfermedades vasculares, diversos tipos de cánceres o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, así como también son conocidos los efectos nocivos sobre el embarazo^{150,152}. Los cigarrillos contienen más de 4.000 elementos químicos, y al menos 400 sustancias con claro efecto carcinógeno, entre las que destaca el alquitrán (asociado al cáncer de pulmón), el monóxido de carbono y la nicotina (asociado a enfermedades cardiovasculares), así como ciertos componentes y partículas del humo que favorecen la aparición de enfermedades respiratorias¹⁵³.

Aproximadamente el 70 % de fumadores afirman que quieren dejarlo y un tercio de fumadores adultos realizan un intento serio de dejar de fumar al año, la mayor parte lo intentan por sus propios medios sin tratamiento formal. El 75-80% de fumadores han tratado de dejarlo alguna vez, el 55 % de ellos no lo han conseguido nunca; sólo un 5 % de los que lo intentan por su cuenta logran una abstinencia mantenida. La mayoría de los que han dejado de fumar necesitan intentarlo varias veces hasta que lo logran¹⁵⁴.

Los tratamientos farmacológicos para la dependencia de nicotina se pueden dividir en función de las evidencias existentes sobre su eficacia en dos grandes grupos^{154,155}:

1. Tratamientos de primera línea que incluirían las terapias de sustitución con nicotina (TSN) y bupropión.
2. Tratamientos de segunda línea, que incluyen la clonidina, la nortriptilina o la combinación de TSN. Por otro lado, existen una serie de agentes farmacológicos que están actualmente en investigación y que pueden llegar a ser de utilidad en el tratamiento para dejar de fumar, como es el caso de la vacuna antitabaco, el metoxsalén, el antagonista nicotínico mecamilamina y otros inductores del metabolismo.

Los principales artículos que han sido utilizados en esta revisión para elaborar el tratamiento de la dependencia de nicotina están especificados en la **tabla 4**.

Tratamiento de sustitución con nicotina

Hasta muy recientemente, el tratamiento farmacológico de deshabituación del tabaco se ha enfocado princi-

palmente a la administración de la nicotina por una vía distinta a la del consumo de cigarrillos y en una dosis suficiente para disminuir el síndrome de abstinencia. El TSN puede ser empleado con todos los fumadores que superen los 10 cigarrillos al día, excepto en la presencia de patologías médicas graves que lo contraindiquen¹⁵⁴. Se ha desarrollado la terapia sustitutiva mediante:

1. Parche de nicotina. Existen presentaciones de 16 y 24 h y en dosis de 5-30 mg.
2. Chicle de nicotina. La dosificación habitual oscila entre los 2 y 4 mg.
3. Aerosol nasal. Produce niveles en sangre más rápidos y genera un alivio inmediato del *craving*.
4. Inhalador bucal.
5. Tabletas sublinguales.

Todas estas formulaciones farmacéuticas son igualmente efectivas y doblan las tasas de abstinencia en comparación con el placebo, disminuyen los síntomas de abstinencia de la nicotina y disminuyen el *craving* por los cigarrillos^{154,156}. La eficacia global de las TSN en estudios de seguimiento controlados y randomizados con al menos 6 meses de seguimiento ha sido establecida en un reciente metanálisis en una tasa de abstinencia de 13,9-23,8%, mientras que las tasas de abstinencia con el placebo tras al menos 6 meses de seguimiento en los estudios incluidos en el metanálisis eran de 8,3-12,7 %¹⁵⁶.

Efectos adversos y contraindicaciones

Las TSN son generalmente bien toleradas, siendo sus efectos adversos más frecuentes insomnio, irritación en el lugar de aplicación, cefaleas, náuseas o rinitis¹⁵⁴. Las

TABLA 4. Tratamiento de la dependencia de nicotina

<i>Tipo de tratamiento</i>	<i>Fármaco</i>	<i>Autor</i>	<i>Año</i>	<i>A favor (F) o en contra (C)</i>
Tratamiento sustitutivo	Nicotina	Fiore MC, et al.	2000	F
		Silagy C, et al.	2000	F
		West R, et al.	2000	F
Antidepresivo atípico/ mecanismo controvertido	Bupropión	Hurt RD, et al.	1997	F
		Hayford KE, et al.	1999	F
		Jorenby DE, et al.	1999	F
		Fiore MC, et al.	2000	F
		Shiffman S, et al.	2000	C
		Slemmer JE, et al.	2000	F
		West R, et al.	2000	F
		Dong J, et al.	2001	F
		Hays JT, et al.	2001	F
		McRobbie H, et al.	2001	F
		Tashkin DP, et al.	2001	F
		Tonstad S, et al.	2001	F
		Martínez-Raga J, et al.	En prensa	F
		Fiore MC, et al.	2000	F
		West R, et al.	2000	F
Agonista α_2 -adrenérgico	Clonidina	Fiore MC, et al.	2000	F
Antidepresivo típico	Nortriptilina	Fiore MC, et al.	2000	F
		West R, et al.	2000	F

TSN están contraindicadas en pacientes alérgicos a estos fármacos y en individuos con antecedentes de infarto agudo de miocardio, angina de pecho, arritmias cardíacas graves o accidentes cardio o cerebrovasculares. Asimismo, los parches transdérmicos con nicotina están contraindicados en pacientes con una enfermedad dermatológica crónica (psoriasis, urticaria o dermatitis crónica). Las TSN también están contraindicadas en individuos que están tomando algún agonista α_2 -adrenérgico (como la clonidina). También deben ser evitadas en el embarazo.

Bupropión

El bupropión es un nuevo agente farmacológico que recientemente ha sido aprobado para el tratamiento de la dependencia de nicotina en su formulación de liberación lenta¹⁵⁷ y cuya eficacia y tolerabilidad ha sido demostrada en diversos ensayos clínicos doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo de más de 6 meses de seguimiento¹⁵⁸⁻¹⁶³. El bupropión es un antidepresivo atípico que estaba siendo utilizado para el tratamiento de la depresión en los Estados Unidos desde 1989, no así en Europa. Las primeras sugerencias de su posible utilidad en el tratamiento del tabaquismo surgió de los informes anecdóticos de cesación tabáquica en fumadores que estaban tomando el fármaco por tener una depresión. Sin embargo, se ha descrito que actúa con igual eficacia en pacientes con y sin antecedentes de depresión, lo que sugiere que su acción en el tratamiento del tabaquismo no es debida a sus propiedades antidepresivas¹⁶⁴.

Mecanismo de acción

Se desconoce el mecanismo de acción exacto del bupropión en el tratamiento de la dependencia de nicotina. Tradicionalmente este fármaco ha sido catalogado como un inhibidor débil de la recaptación de noradrenalina y dopamina¹⁶⁵. De este modo, los efectos sobre la neurotransmisión noradrenérgica serían responsables de sus efectos sobre los síntomas abstinenciales nicotínicos, mientras que sus acciones dopaminérgicas podrían afectar la capacidad de refuerzo y las propiedades adictivas de la nicotina y explicarían sus aparentes efectos anti-craving. Sin embargo, estudios de laboratorio no han mostrado un efecto del bupropión sobre el craving de nicotina¹⁶⁶ sugerido por los ensayos clínicos^{159,163}. A partir de estos datos y de estudios neurofarmacológicos se ha sugerido un mecanismo de acción del bupropión distinto al originalmente propuesto¹⁵⁷. Por una parte, un estudio reciente no ha podido mostrar ninguna acción dopaminérgica del bupropión, mientras que se sugería un efecto sobre la liberación de noradrenalina y una activación del sistema serotoninérgico¹⁶⁷. Por otro lado, recientemente se ha descrito un efecto antagonista no competitivo del bupropión a nivel de los receptores nicotínicos¹⁶⁸.

Características farmacocinéticas

Por vía oral, el bupropión presenta una absorción rápida y completa, observándose la concentración plasmática máxima a las 3 h de su administración¹⁶⁹. Su metabolización se produce fundamentalmente a nivel hepático, con la formación de tres metabolitos farmacológicamente activos. La vida media de eliminación del bupropión es de aproximadamente 21 h. La concentración plasmática en estado estable del bupropión y de sus metabolitos se alcanza al cabo de 5 y 8 días, respectivamente¹⁶⁹. Por ello, los pacientes deberán fijar la fecha para dejar de fumar en la segunda semana de tratamiento. La farmacocinética es similar en hombres y mujeres, en ancianos, así como en fumadores y en no fumadores^{169,170}.

La dosis inicial de bupropión es de un comprimido diario de 150 mg (administrado por la mañana) durante los 6 primeros días, que se deberá aumentar, a partir del séptimo día, a 150 mg dos veces al día, administrados con un intervalo de 8 horas. No se deben administrar nunca dosis superiores a 300 mg diarios. El tratamiento con bupropión debe durar entre 7 y 12 semanas, si bien su duración dependerá de los beneficios que reporte y de los riesgos que conlleve para el paciente^{154,155}.

Contraindicaciones y efectos adversos

El bupropión está contraindicado en pacientes con enfermedad convulsiva, así como en otras situaciones que pueden aumentar el riesgo de experimentar convulsiones, como es el caso de anorexia o bulimia nerviosa presente o pasada, antecedentes de un tumor en el SNC, o en casos de abstinencia brusca de alcohol o benzodiacepinas. También está contraindicado en casos con cirrosis hepática grave o en pacientes con trastorno bipolar¹⁷¹⁻¹⁷³. Asimismo está contraindicada la administración simultánea de bupropión e IMAO. Por otro lado, el fármaco debe ser administrado con precaución en otras situaciones que aumenten el riesgo de convulsiones, como es el caso de otros medicamentos que reduzcan el umbral convulsivo, abuso de alcohol, antecedentes de traumatismo cerebral grave o diabetes. También debe ser evitada por lo general en fumadoras embarazadas o lactantes¹⁷⁴.

El bupropión es habitualmente bien tolerado, tanto en fumadores de población general¹⁵⁸⁻¹⁶⁰ como en aquellos con enfermedad respiratoria crónica¹⁶² o con patología cardiovascular¹⁶¹. Sus efectos adversos más frecuentes son: insomnio, cefaleas, sequedad de boca, náuseas o estreñimiento, si bien los únicos que son significativamente más frecuentes a dosis terapéuticas (300 mg/día) que con placebo son el insomnio y la sequedad de boca^{159,160}. También presenta un pequeño riesgo de provocar convulsiones, que es dosis dependiente, siendo el riesgo a dosis terapéuticas de 0,1%, similar al de otros antidepresivos¹⁷⁴.

CONCLUSIONES

Como reflexión final debe realizarse una última consideración, que perfectamente puede extenderse para cualquier psicofármaco propuesto en el tratamiento de cualquier enfermedad psiquiátrica. Esta consideración se refiere a la calidad de los ensayos clínicos, recientemente revisada por la American Society of Clinical Psychopharmacology Recommendations¹⁷⁵ y que descubre las carencias de este tipo de estudios. En esta revisión han sido utilizadas estas recomendaciones para la lectura y el análisis de los artículos, observando algunas de estas carencias, lo cual ha llevado a tener que completar la información con otras fuentes distintas de los ensayos clínicos como son las revisiones previas y los consensos de expertos.

La relación de las carencias descritas por esta asociación¹⁷⁵ son diversas, pero cabe destacar aquellas que se han observado durante la lectura y análisis de los ensayos clínicos utilizados en esta revisión. En primer lugar, que algunos de los fármacos propuestos para el tratamiento de alguna dependencia específica se han ensayado por haber sido demostrada su eficacia previamente en otra dependencia, lo que facilita y hace más seguro el ensayo, pero no ofrece avances terapéuticos verdaderos y significativos. En segundo lugar, que la mayoría de artículos publicados sobre algunos psicofármacos dan resultados positivos, en algunos casos todos, lo cual no sólo puede ser por la excelencia del mismo, sino porque, por un lado, se tiende a aceptar las publicaciones que van en esta dirección, pero también porque, tal y como destacan Klein et al.¹⁷⁵, la presión de la competencia en la industria farmacéutica debe ser compensada con esfuerzos reguladores por parte de las administraciones pertinentes. Este último aspecto se refiere a que estrategias como el acortamiento de la fase 2 de estos estudios, por ejemplo en la que se decide la dosis terapéutica, o la ausencia de información sobre resultados no tan positivos, no ayuda a la hora de determinar la eficacia de un psicofármaco.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lishman WA. Alcoholic dementia: a hypothesis. *Lancet* 1986;1(8491):1184-6.
2. Litten RZ, Ajien J, Fertig J. Pharmacotherapies for alcohol problems: a review of research with focus on developments since 1991. *Alcohol Clin Exp Res* 1996;20:859-76.
3. Chick J, Erickson CY. Conference summary: Consensus Conference on Alcohol Dependence and the Role of Pharmacotherapy in its Treatment. *Alcohol Clin Exp Res* 1996;20:391-402.
4. Meyer RE. Craving: what can be done to bring the insights of neuroscience, behavioral science and clinical science into synchrony. *Addiction* 2000;95(Suppl 2): 219-27.
5. Koob GP, Weiss F. Neuropharmacology of cocaine and ethanol dependence. *Recent Dev Alcohol* 1992;10:201-33.
6. Samson HH, Hodge CW. The role of the mesoaccumbens dopamine system in ethanol reinforcement: studies using the techniques of microinjection and voltammetry. *Alcohol Alcohol Suppl* 1993;2:469-74.
7. Wisc RA, Bozarth MA. A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychol Rev* 1987;94:469-92.
8. Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Rev* 1993;18:247-91.
9. Schuckit MA. Alcohol sensitivity and dependence. *EXS* 1994;71:341-8.
10. Gamberino WC, Gold MS. Neurobiology of tobacco smoking and other addictive disorders. *Psychiatr Clin North Am* 1999;22:301-12.
11. Henningfield JE, Keenan RM. Nicotine delivery kinetics and abuse liability. *J Consult Clin Psychol* 1993;61:743-50.
12. Balfour DJK. Neural mechanisms underlying nicotine dependence. *Addiction* 1994;89:1419-23.
13. Pontieri FE, Tanda G, Orzi F, Di Chiara G. Effects of nicotine on the nucleus accumbens and similarity to those of addictive drugs. *Nature* 1996;382:255-7.
14. Koob GF. Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13:177-84.
15. Di Chiara G. The role of dopamine on drug abuse viewed from the perspective of its role in motivation. *Drug Alcohol Depend* 1995;38:95-137.
16. Cheeta S, Irvine EE, Kenny PJ, File SE. The dorsal raphe nucleus is a crucial structure mediating nicotine's anxiolytic effects and the development of tolerance and withdrawal responses. *Psychopharmacology* 2001;155: 78-85.
17. Henningfield JE, Heishman SJ. The addictive role of nicotine in tobacco use. *Psychopharmacology* 1995;117: 11-3.
18. Khantzian EJ. The self-medication hypothesis of addictive disorders. Focus on heroin and cocaine dependence. *Am J Psychiatry* 1985;142:1259-64.
19. Swift RM. Tratamiento farmacológico del alcoholismo. *N Engl J Med* 1999;19:340.
20. Broadening the base of treatment for alcohol problems: report of a study by a committee of the institute of Medicine, Division of Mental Health and Behavioral Medicine. Washington: National Academy Press, 1990.
21. American Psychiatric Association. Trastornos relacionados con el alcohol: principios y alternativas de tratamiento. En: Trastorno por abuso de sustancias. Autoevaluación y actualización en psiquiatría. Barcelona: Masson, 2000; p. 43.
22. Sánchez-Turet M. Tratamiento farmacológico del alcoholismo. En: Enfermedades y problemas relacionados con el alcohol. Barcelona: Espaxs, 1999; p. 152-3.
23. Soler PA, Gascón J. Síndrome de abstinencia alcohólica. En: Recomendaciones terapéuticas en los trastornos mentales, 2.ª ed. Barcelona: Masson, 1999; p. 15.
24. Hubber CL, Czirr SA, Hunter GA, Beaman CM, Le Cann NC, Reid LD. Consumption of ethanol solution is potentiated by morphine and attenuated by naloxone persistently across repeated daily administrations. *Alcohol* 1986; 3:39-54.
25. Froehlich JC, Harts J, Lirng L, Li TK. Naloxone attenuates voluntary ethanol intake in rats selectively bred for high ethanol preference. *Pharmacol Biochem Behav* 1990; 35:385-90.
26. Sonne SC, Brady KT. Naltrexone for individuals with comorbid bipolar disorder and alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20(1):114-5.

27. Gessa GL, Muntoni E, Collu M, Vargiu L, Mercuri G. Low doses of ethanol activate dopaminergic neurons in the ventral tegmental area. *Brain Res* 1985;348:201-3.
28. Benjamin D, Grant E, Phorecky LA. Naltrexone reverses ethanol-induced dopamine release in the nucleus accumbens in awake, freely moving rats. *Brain Res* 1993; 621:137-40.
29. Monti PM, Rohsenow DJ, Swift RM, Abrams DB, Colby SM, Muciller TI. Effect of naltrexone on urge to drink during alcohol cue exposure: preliminary results. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25(11):1634-47.
30. Davidson D, Swift RM, Fitz E. Naltrexone increases the latency to drink alcohol in social drinkers. *Alcohol Clin Exp Res* 1996;20:732-9.
31. McCaul ME, Wand GS, Sullivan J, Mumford G, Quigley J. Betanaltrexol level predicts alcohol relapse (abstract). *Alcohol Clin Exp Res* (in press).
32. Chick J. UK multicenter study of naltrexone as adjunctive therapy in the treatment of alcoholism: efficacy results. Presented at the 10th World Psychiatry Conference, Madrid, Spain, August 24, 1996.
33. Hersh D, Van Ijck JR, Kranzler HR. Naltrexone treatment of comorbid alcohol and cocaine use disorders. *Psychopharmacology* 1998;139:44-52.
34. Knox PC, Donovan DM. Using naltrexone in inpatient alcoholism treatment. *J Psychoactive Drugs* 1999;31(4): 373-88.
35. Naltrexone: new preparation. Transient preventive efficacy on alcoholic relapse. *Prescrire Int* 1999;8(39):9-11.
36. Anton RF, Moak DH, Wald LR. Naltrexone and cognitive behavioral therapy for the treatment of outpatient alcoholics: results of a placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 1999;156(11):1758-64.
37. Grinspoon L, Bakalar JB. Treatment of alcoholism (I). *Harvard Health Publications* 2000;16(11).
38. Croop RS, Faulkner EB, Labriola DF. The safety profile of naltrexone in the treatment of alcoholism: results from a multicenter usage study. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54: 1130-5.
39. O'Malley SS, Krishan-Sarin S, Farren C, O'Connor PG. Naltrexone-induced nausea in patients treated for alcohol dependence: clinical predictors and evidence for opioid-mediated effects. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20(1):69-76.
40. Naltrexone and alcoholism treatment. Treatment improvement protocol (TIP) series 28. Rockville, Md.: Center for Substance Abuse Treatment, 1998. (DHHS publication no. [SMA] 98-3206.)
41. Salvato FR, Mason BJ. Changes in u-ansaffinases over the course of a 12-week double-blind nalmefene trial in a 38-year-old female subject. *Alcohol Clin Exp Res* 1994;18: 1187-9.
42. Mason BJ, Ritvo EC, Morgan RO, et al. A double-blind, placebo-controlled pilot study to evaluate the efficacy and safety of oral nalmefene HCl for alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 1994;18:1162-7.
43. Nalmefene for alcohol dependence (Noticia). *Harv Ment Health Lett* 2000;16(9):7.
44. Daoust M, Legrand E, Gewiss M, et al. Acamprosate modulates synaptosomal GABA transmission in chronically alcoholized rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1992;41: 669-74.
45. Zeise ML, Kasparov S, Capogna M, Zieglansberger W. Acamprosate (calciumacetylhomotaurinate) decreases postsynaptic potentials in the rat neocortex: possible involvement of excitatory amino acid receptors. *Eur J Pharmacol* 1993;231:47-52.
46. Nie Z, Madamba SG, Siggins GR. Ethanol inhibits glutamatergic neurotransmission in nucleus accumbens neurons by multiple mechanisms. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 271:1566-73.
47. Samson HH, Harris RA. Neurobiology of alcohol abuse. *Trends Pharmacol Sci* 1992;13:206-11.
48. Tsai G, Gastfriend DR, Coyle JT. The glutamatergic basis of human alcoholism. *Am J Psychiatry* 1995;152:332-40.
49. Dahchour A, De Witte P. Ethanol and amino acids in the central nervous system: assessment of the pharmacological actions of acamprosate. *Prog Neurobiol* 2000; 60(4):343-62.
50. Whitworth AB, Fischer F, Usch OM, et al. Comparison of acamprosate and placebo in long-term treatment of alcohol dependence. *Lancet* 1996;347:1438-42.
51. Lhuin JP, Moore N, Tran G, et al. Acamprosate appears to decrease alcohol intake in weaned alcoholics. *Alcohol Alcohol* 1990;25:613-22.
52. Ladwig D, Knecht T, Leher P, Fendl A. Acamprosate in Stabli-Listerungs faktor in der Langzeitentwöhnung von Alkoholabhängigen. *Ther Umsch* 1993;50:182-8.
53. Soyka M, Saas H. Acamprosate: a new pharmacotherapeutic approach to relapse prevention in alcoholism-preliminary data. *Alcohol Alcohol Suppl* 1994;2:531-6.
54. Sass H, Soyka M, Mann K, Zieglansberger W. Relapse prevention by acamprosate: results from a placebo-controlled study on alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53:673-80. [Erratum, *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:1097.]
55. Gierings PJ, Ansoms C, van der Brink W. Acamprosate and prevention of relapse in alcoholics: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study in outpatient alcoholics in the Netherlands, Belgium and Luxembourg. *Eur Addict Res* 1997;3:129-37.
56. Poldrugo F. Acamprosate treatment in a long-term community based alcohol rehabilitation programme. *Addiction* 1997;92:1537-46.
57. Tempesta E, Janiri L, Bignamini A, Chabac S, Potgieter A. Acamprosate and relapse prevention in the treatment of alcohol dependence: a placebo-controlled study. *Alcohol Alcohol* 2000;35(2):202-9.
58. Foster RH, McClellan KJ. Acamprosate. *Pharmacoeconomic implications of therapy. Pharmacoeconomics* 1999; 16(6):743-55.
59. Broadbent JG, Grahame NJ, Cunningham CL. Haloperidol prevents ethanol-stimulated locomotor activity but fails to block sensitization. *Psychopharmacology* 1995;120: 475-82.
60. George SR, Fan T, Ng GM, Jung SY, O'Dowd BF, Naranjo CA. Low endogenous dopamine function in brain predisposes to high alcohol preference and consumption: reversal by increasing synaptic dopamine. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;273:373-9.
61. Peters DH, Pauls D. Tiapride: a review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of the alcohol dependence syndrome. *Drugs* 1994;147: 1010-32.
62. Shaw GK, Waller S, Majumdar SI, Alberts IL, Latharn CJ, Dunn G. Tiapride in the prevention of relapse in recently detoxified alcoholics. *Br J Psychiatry* 1994;165:515-23.
63. Naranjo CA, Dongier M, Bremner KE. Long-acting injectable bromocriptine does not reduce relapse in alcoholics. *Addiction* 1997;92:969-78.

64. Peachcy JE, Annis H. Effectiveness of aversion therapy using disulfiram and related compounds. En: Crow KE, Batt RD, editores. Human metabolism of alcohol. Vol. 1. Pharmacokinetics, medicolegal aspects, and general interest. Boca Raton, Fla.: CRC Press, 1989; p. 157-69.
65. Hughes JC, Cook CCH. The efficacy of disulfiram: a review of outcome studies. *Addiction* 1997;92:381-95.
66. Fuller M, Branchey L, Brightwell DR, et al. Disulfiram treatment of alcoholism: a Veterans Administration cooperative study. *JAMA* 1986;256:1449-55.
67. Soler PA, Gascón J. Síndrome de dependencia alcohólica. En: Recomendaciones terapéuticas en los trastornos mentales, 2.^a ed. Barcelona: Masson, 1999; p. 12-3.
68. Dorus W, Ostrow DG, Anton R, et al. Lithium treatment of depressed and nondepressed alcoholics. *JAMA* 1989; 262:1646-52.
69. Lejoyeux M, Ades J. Evaluation of lithium treatment in alcoholism. *Alcohol Alcohol* 1993;28:273-9.
70. Mueller TI, Stout RL, Rudden S, et al. A double-blind, placebo controlled pilot study of carbamazepine for the treatment of alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 1997; 21:86-92.
71. Ciraulo DA, Sands BF, Shader RI. Critical review of liability for benzodiazepine abuse among alcoholics. *Am J Psychiatry* 1998;145:1501-6.
72. Addolorato G, Caputo F, Capristo E, et al. Ability of baclofen in reducing alcohol craving and intake: II-Preliminary clinical evidence. *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24(1): 67-71.
73. Linnoila M, Eckardt M, Durcan M, Lister R, Martin P. Interactions of serotonin with ethanol: critical and animal studies. *Psychopharmacol Bull* 1987;23:452-7.
74. Kranzler HR, Anton RF. Implications of recent neuropsychopharmacologic research for understanding the etiology and development of alcoholism. *J Consult Clin Psychol* 1994;62:1116-26.
75. Schreiber R, Manze B, Haussels A, De Vry J. Effects of the 5-HT_{1A} receptor agonist ipsapirone on operant self-administration of ethanol in the rat. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999;10(1):37-42.
76. Naranjo CA, Sellers EM, Sullivan JT, Woodley DV, Kadice K, Sykora K. The serotonin uptake inhibitor citalopram attenuates ethanol intake. *Clin Pharmacol Ther* 1987;41:266-74.
77. Naranjo CA, Poulos CX, Bremner KE, Lanetot KL. Fluoxetine attenuates alcohol intake and desire to drink. *Int Clin Psychopharmacol* 1994;9:163-72.
78. Naranjo CA, Bremner KE. Serotonin-altering medications and desire, consumption and effects of alcohol-treatment implications. *EXS* 1994;71:209-19.
79. Gorelick DA. Recent developments in alcoholism: pharmacological treatment. *Recent Dey Alcohol* 1993;11:413-27.
80. Kranzler HR, Burleson JA, Korner P. Placebo-controlled trial of fluoxetine as an adjuvant to relapse prevention in alcoholics. *Am J Psychiatry* 1995;152:391-7.
81. Collins DM, Myers RD. Buspirone attenuates volitional alcohol intake in the chronically drinking monkey. *Alcohol* 1987;4:49-56.
82. Knapp DJ, Pohorecku LA. Zaccopride, a 5HT₃ receptor antagonist, reduces voluntary ethanol consumption in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1992;41:847-50.
83. Bruno F. Buspirone in the treatment of alcoholic patients. *Psychopathology* 1989;22(Suppl 1):49-59.
84. Malec E, Malec T, Gagne MA, Dongier M. Buspirone in the treatment of alcohol dependence: a placebo-controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res* 1996;20:307-12.
85. Johnson BA, Jasinski Dlk, Galloway GP. Ritanerlin in the treatment of alcohol dependence a multi-center clinical trial: Wtanerlin Study Group. *Psychopharmacology (Berl)* 1996;128:206-15.
86. Sellers EM, Toncatto T, Romach MK, Somer GR, Sobell LC, Sobell MB. Clinical efficacy of the 5-HT₃ antagonist ondansetron in alcohol abuse and dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 1994;18:879-85.
87. Kranzler HR, Modesto-Lowe V, Van Kirk J. Naltrexone vs. Nefazodone for treatment of alcohol dependence. A placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology* 2000; 22(5):493-503.
88. Mangano NG, Clementi G, Costantino G, Calvani M, Matera M. Effect of acetyl-L-carnitine on ethanol consumption and alcohol abstinence syndrome in rats. *Drugs Exp Clin Res* 2000;26(1):7-12.
89. Schutz CG, Soyka M. Dextromethorphan challenge in alcohol-dependent patients and controls. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57(3):291-2.
90. Holter SM, Danysz W, Spanagel R. Novel uncompetitive N-methyl-D-aspartate (NMDA)-receptor antagonist MRZ 2/579 suppresses ethanol intake in long-term ethanol-experienced rats and generalizes to ethanol cue in drug discrimination procedure. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;292 (2):545-52.
91. De Vry J, Maurel S, Schreiber R, de Beun R, Jentzsch KR. Comparison of hypericum extracts with imipramine and fluoxetine in animal models of depression and alcoholism. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999;9(6):461-8.
92. Davidson C. Identification and treatment of psychiatric comorbidity associated with alcoholism. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1999;88(42):1720-5.
93. Mason BJ, Koesis JH, Ritvo EC, Cutler FB. A double-blind, placebo controlled trial of desipramine for primary alcohol dependence stratified on the presence or absence of major depression. *JAMA* 1996;275:761-7.
94. McGrath PJ, Nunes EV, Stewart JW. Imipramine treatment of alcoholics with major depression: a placebo-controlled clinical trial. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53: 232-40.
95. Cornelius JR, Salloum IM, Ehler JG, et al. Fluoxetine in depressed alcoholics: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:700-5.
96. Kranzler HR, Burleson JA, Del Boca FK, et al. Buspirone treatment of anxious alcoholics: a placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:720-31.
97. Malcom R, Anton RF, Randall CL, Johnston A, Brady K, Thevos A. A placebo-controlled trial of buspirone in anxious inpatient alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1992; 16:1007-13.
98. Karam-Hage M, Brower KJ. Gabapentin treatment for insomnia associated with alcohol dependence. *Am J Psychiatry* 2000;157(1):151.
99. Moro MA, Lizasoain L. Benzodiazepinas y barbitúricos. En: Lorenzo P, Ladero JM, Leza JC, Lizasoain I, editores. *Drogodependencias*. Madrid: Editorial Medica Panamericana, 1999; p. 317-27.
100. Kokmaz S, Wahlstrom G. Physical dependence after benzodiazepine treatment in rats: Comparison of short and long treatments with diazepam and lorazepam. *J Stud Alcohol* 1999;60(4):546-54.
101. Kippin TE, Kalynchuk LE, St Denis M, Pinel JP. Contingent tolerance, compensatory responses, and physical dependence in diazepam-treated amygdala-kindled rats. *Mehav Neurosci* 1998;112(6):1526-31.

102. Wala EP, Sloan JW, Jing X, Holtman JR. Precipitated withdrawal in the substantia nigra in diazepam-dependent female rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1999;64(4): 857-68.
103. Ashton H. Guidelines for the rational use of benzodiazepines. *Drugs* 1994;48:25-40.
104. Ashton H. The treatment of benzodiazepines dependence. *Addiction* 1994;89:1535-41.
105. Ito T, Suzuki T, Wellman SE, Ho IK. Pharmacology of barbiturate tolerance/dependence: GABA receptors and molecular aspects. *Life Sci* 1996;59:169-95.
106. Lader M. Biological processes in benzodiazepine dependence. *Addiction* 1994;89:1413-8.
107. Petursson H. The benzodiazepine withdrawal syndrome. *Addiction* 1994;89:1455-9.
108. Cervera G, Haro G. Tratamiento farmacológico de la dependencia de sustancias. En: Cámara JM, Dualde F, editores. *Manual de Psicofarmacología*. Madrid, 2001.
109. Busto UE, Sykora K, Sellers EM. A clinical scale to assess benzodiazepine withdrawas. *J Clin Psychopharmacol* 1989; 19:412-6.
110. Lader M. Benzodiazepine dependence. *Int Rev Psychiatry* 1989;1:149-56.
111. Lader M, Morton S. Benzodiazepine problems. *Br J Addict* 1991;86:823-8.
112. Nelson J, Chouinard G. Guidelines for the clinical use of benzodiazepines: pharmacokinetics, dependency, rebound and withdrawal. *Canadian Society for clinical Pharmacology*. *Can J Clin Pharmacol* 1999;6(2):69-83.
113. Lader M, Farr I, Morton S. A comparison of alpidem and placebo in relieving benzodiazepine withdrawal symptoms. *Int Clin Psychopharmacol* 1993;8:31-6.
114. Tyrer P, Rutherford D, Huggett T. Benzodiazepine withdrawal symptoms and propranolol. *Lancet* 1981;1: 520-2.
115. Abernethy DR, Greenblatt DJ, Shader RI. Treatment of diazepam withdrawal syndrome with propranolol. *Ann Intern Med* 1981;94:354-5.
116. Hallström C. Benzodiazepine dependence: avoidance and withdrawal. *Int J Psych Clin Pract* 1998;2:31-4.
117. Cantopher T, Olivieri S, Cleave N, Edwards JG. Chronic benzodiazepine dependence: A comparative study of abrupt withdrawal under propranolol cover versus gradual withdrawal. *Br J Psychiatry* 1990;156:406-11.
118. Keshavan MS, Crammer JL. Clonidine in benzodiazepine withdrawal. *Lancet* 1985;1:1325-6.
119. Rickels K, Demartinis N, Rynn M, Mandos L. Pharmacologic strategies for discontinuing benzodiazepine treatment. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19(Suppl 2):12-6.
120. Goodman WK, Charney DS, Price LH, Woods SW, Heninger GR. Infectiveness of clonidine in the treatment of the benzodiazepine syndrome: report of three cases. *Am J Psychiatry* 1986;143:900-3.
121. García-Borreguero D, Bronish T, Apelt S, Yassouridis A, Emrich HM. Treatment of benzodiazepine withdrawal symptoms with carbamazepine. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1991;241:145-50.
122. Pages KP, Ries RK. Use of anticonvulsants in benzodiazepine withdrawal. *Am J Addict* 1998;7:198-204.
123. Klein E, Uhde TW, Post RM. Preliminary evidence for the utility of carbamazepine in alprazolam withdrawal. *Am J Psychiatry* 1986;143(2):235-6.
124. Ries RK, Roy-Byrne PP, Ward NG, Neppe V, Cullison S. Carbazepine treatment for benzodiazepine withdrawal. *Am J Psychiatry* 1989;146:536-7.
125. Schweizer E, Rickels K. Carbamazepine treatment in patients discontinuing long-term benzodiazepine therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:448-52.
126. Roy-Byrne PP, Ward NG, Donnelly PJ. Valproate in anxiety and withdrawal syndrome. *J Clin Psychiatry* 1989;50 (Suppl 3):44-8.
127. Apelt S, Emrich HM. Sodium valproate in benzodiazepine withdrawal. *Am J Psychiatry* 1990;147:950-1.
128. Ansseau M, De Roeck J. Trazodone in benzodiazepine dependence. *J Clin Psychiatry* 1993;54:189-91.
129. Tyrer P, Ferguson B, Hallström C, Michie M, Tyrer M, Cooper S, Caplan R, Barczak P. A controlled trial of dothiepin and placebo in treating benzodiazepine withdrawal symptoms. *Br J Psychiatry* 1996;168:457-61.
130. Srisurapanont M, Jarusuraisin N. Amitriptyline vs. Lorazepam in the treatment of opiate-withdrawal insomnia: a randomized double-blind study. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 97:233-5.
131. Schweizer E, Rickels K. Failure of buspirone to manage benzodiazepine withdrawal. *Am J Psychiatry* 1986;143: 1590-2.
132. Delle Chiaie R, Pancheri P, Casacchia M, Stratta P, Kotzaidis GD, Zibellini M. Assessment of the efficacy of buspirone in patients affected by generalizad anxiety disorder, shifting to buspirone from prior treatment with lorazepam: a placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15:12-9.
133. Marks J. Techniques of benzodiazepine withdrawal in clinical practice: a consensus workshop report. *Med Toxicol* 1988;3:324-33.
134. American Psychiatric Association. *Benzodiazepine dependence: toxicity and abuse*. Washington, DC: APA, 1990.
135. Bottlender R, Schutz C, Moller HJ, Soyka M. Zolpidem dependence in a patient with former polysubstance abuse. *Pharmacopsychiatry* 1997;30:108.
136. Chopin P, Briley M. The benzodiazepine antagonist flumazemil blocks the effects of CCK receptor agonist and antagonist in the elevated plus-maze. *Psychopharmacology* 1993;110:409-14.
137. Aufdembrinke B. Abecarnil, a new beta-carboline, in the treatment of anxiety disorders. *Br J Psychiatry* 1998;173 (Suppl 34):55-63.
138. Olsen RW, Sapp DW. Neuroactive steroid modulation of GABA receptors. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1995; 48:57-74.
139. File SE, Balwin HA. Flumazemil: a posible treatment for benzodiazepine withdrawal anxiety. *Lancet* 1987;2: 106-7.
140. Savic I, Widen L, Stone-Elander S. Feasibility of reversing benzodiazepine tolerance with flumazemil. *Lancet* 1991; 337:520-2.
141. Schweizer E, Rickels K, De Martinis N, Case G, García-España F. The effect of personality on withdrawal severity and taper outcome in benzodiazepine dependent patients. *Psychol Med* 1998;28:713-20.
142. Gerak LR, France CP. Discriminative stimulus effects of flumazemil in untreated and in diazepam-treated rhesus monkeys. *Psychopharmacology* 1999;146:252-61.
143. Jelovac N, et al. The effect of a novel pentadecapeptide BPC 157 on development of tolerance and physical dependence following repeated administration of diazepam. *Clin J Physiol* 1999;42(3):171-9.
144. Wala EP, Sloan JW, Jing X. Substantia nigra: the involvement of central and peripheral benzodiazepine recep-

- tors in physical dependence on diazepam as evidence by behavioral and EEG effects. *Pharmacol Biochem Behav* 1999;64(3):611-23.
145. Scheizer E, Case WG, García F, Greenclatt DJ, Rickels K. Progesterone co-administration in patients discontinuing long-term benzodiazepine therapy: effects on withdrawal severity and taper outcome. *Psychopharmacology* 1995; 117:424-9.
 146. Nath C, Patnaik GK, Saxena RC, Gupta MB. Evaluation of inhibitory effect of diphehydramine on benzodiazepine dependence in rats. *Indian J Physiol Pharmacol* 1997; 41(1):42-6.
 147. Ishigooka J, Sugiyama T, Suzuki M, Kobayashi K, Takeuchi H, Murasaki M. Survival analytic approach to long-term prescription of benzodiazepine hypnotics. *Psychiatry Clin Neurosci* 1998;52(5):541-5.
 148. Oswald LM, Roache JD, Rhoades HM. Predictors of individual differences in alprazolam self-medication. *Exp Clin Psychopharmacol* 1999;7(4):379-90.
 149. Breslau N, Johnson EO, Hiripi E, Kessler R. Nicotine dependence in the United States. Prevalence, trends, and smoking persistence. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58: 810-6.
 150. Peto R, López AD, Boreham J, Thun M, Heath C. Mortality from tobacco in developed countries: indirect estimation from national statistics. *Lancet* 1992;39:1268-78.
 151. Plan Nacional Sobre Drogas. Memoria 1999. Madrid: Delegación del Gobierno para el PNSD, 1999.
 152. Giovino GA, Henningfield JE, Tomar SL, Escobedo LG, Slade JD. Epidemiology of tobacco use and dependence. *Epidemiol Rev* 1995;17:48-65.
 153. Glassman AH, Koob GE. Psychoactive smoke. *Nature* 1996; 379:677-8.
 154. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ. Treating tobacco use and dependence. Clinical practice guideline. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. June 2000.
 155. West R, McNeill A, Raw M. Smoking cessation guidelines for health professionals: an update. *Thorax* 2000;55: 987-99.
 156. Silagy C, Mant D, Sowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000146.
 157. Martínez-Raga J, Keaney F, Sutherland G, Pérez-Gálvez, Strang J. Treatment of nicotine dependence with bupropion SR. Review of its efficacy, safety and pharmacological profile. *Addiction Biol* (en prensa).
 158. Hays JT, Hurt RD, Rigotti NA. Sustained-release bupropion for pharmacologic relapse prevention after smoking cessation. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;135:423-33.
 159. Hurt RD, Sachs DPL, Glover ED. A comparison of sustained released bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 1997;337:1195-202.
 160. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999;340: 685-91.
 161. McRobbie H, Aaserud E, Lefrandt JD. Bupropion SR (Zyban(r)) is an effective and well-tolerated aid to smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: an international study. Poster presentado en el 3^{er} Congreso de SRNT, París, Septiembre de 2001.
 162. Tashkin DP, Kanner R, Bailey W. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2001;357:1571-5.
 163. Tonstad S, Aaserud E, Hjalmarson A. Bupropion SR (Zyban(r)) is an effective and well-tolerated aid to smoking cessation: an international study (zyb40017). Poster presentado en el 3^{er} Congreso de SRNT. París, Septiembre de 2001.
 164. Hayford KE, Patten CA, Rummans TA. Effectiveness of bupropion for smoking cessation in smokers with a former history of major depression and alcoholism. *Br J Psychiatry* 1999;174:173-8.
 165. Ascher JA, Cole JO, Colin JN. Bupropion: a review of its mechanisms of antidepressant activity. *J Clin Psychiatry* 1995;56:395-401.
 166. Shiffman S, Johnston JA, Khayrallah M. The effect of bupropion on nicotine craving and withdrawal. *Psychopharmacology* 2000;148:33-40.
 167. Dong J, Blier P. Modification of norepinephrine and serotonin, but not dopamine, neuron firing by sustained bupropion treatment. *Psychopharmacology* 2001;155: 52-7.
 168. Slemmer JE, Martin BR, Damaj MI. Bupropion is a nicotinic antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;295:321-7.
 169. Hsyu P-H, Singh A, Giargiari TD, Dunn JA, Ascher JA, Johnston JA. Pharmacokinetics of bupropion and its metabolites in cigarette smokers versus nonsmokers. *J Clin Pharmacol* 1997;37:737-43.
 170. Sweet RA, Pollock BG, Kirshner M, Wright B, Altieri LP, DeVane CL. Pharmacokinetics of single- and multiple-dose bupropion in elderly patients with depression. *J Clin Pharmacol* 1995;35:876-84.
 171. Dunner DL, Zisook S, Billow AA, Batey SR, Johnston JA, Ascher JA. A prospective safety surveillance study for bupropion sustained-release in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1998;59:366-73.
 172. Horne RL, Ferguson JL, Pope HG Jr. Treatment of bulimia with bupropion: a multicenter controlled trial. *J Clin Psychiatry* 1988;49:262-6.
 173. Glaxo Wellcome. Bupropion hydrochloride (ZybanTM) sustained release prescribing information. Research Triangle Park, North Carolina, US, May 2001.
 174. Holm KJ, Spencer CM. Bupropion: a review of its use in the management of smoking cessation. *Drugs* 2000;59: 1007-24.
 175. Klein DF, Thase ME, Endicott J, Adler L, Glick I, Kalali A, et al. Improving Clinical Trials. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59:272-85.