



**Facultad de Medicina y Ciencias de la
Salud Carrera de Medicina**

**Año 2021
Trabajo Final de Carrera (Tesis)**

**Uso inapropiado de benzodiazepinas por la
población de adolescentes y jóvenes: Una
revisión sistemática de la literatura
Misuse of benzodiazepines by the
adolescent and young adult population: A
systematic review of the literature**

Alumno:

Tallytta Sarah Vitorino Silva

TallyttaSarah.Vitorino@Alumnos.uai.edu.ar

*Facultad de Medicina y Ciencias de la
Salud Universidad Abierta Interamericana*

Tutor:

Marcelo Adrian Estrin

Marceloadrian.estrin@uai.edu.ar

*Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad Abierta Interamericana*

Uso inapropiado de benzodiazepinas por la población de adolescentes y jóvenes: Una revisión sistemática de la literatura

Misuse of benzodiazepines by the adolescent and young adult population: A systematic review of the literature

Autores: Vitorino Silva T, Estrin M.A

Resumen

Introducción: El uso indebido de benzodiazepinas (BZD) constituye un problema de salud cada vez mayor. BZD es una de las drogas más consumidas en el mundo, perpetuando un aumento creciente en su uso. Entre los adultos y los adolescentes, las BZD se consumen de forma ilícita. Por tanto, es necesario un estudio sobre el perfil de los adolescentes y adultos jóvenes que abusan de las BZD. **Material y método:** Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos de LILACS a través de VHL, Medline a través de Pubmed, Embase, Scielo, Scopus, Cochrane, Web of Science, Cinahl y PsylNFO. Luego, se seleccionaron artículos observacionales y experimentales. Además, se llevó a cabo una evaluación de la calidad de los estudios utilizando la Escala de Newcastle-Ottawa (NOS) para la Evaluación de la Calidad Metodológica de los Estudios Transversales. **Resultados:** Mediante la estrategia de búsqueda se halló un total de 4618 artículos. Después de la selección, se incluyeron 6 estudios observacionales transversales. **Conclusión:** Es posible concluir que existe un uso preocupante de benzodiazepinas por adolescentes y adultos jóvenes. En este grupo, es posible verificar la relación entre el uso regular o dependiente de BZD y un mayor uso de otras sustancias controladas o ilícitas. Así como el uso aumenta con la edad.

Palabras Clave: (Benzodiazepinas; Adolescente; Adulto joven; Automedicación; Uso indebido de medicamentos recetados)

Abstract

Background: The misuse of benzodiazepines (BZD) poses as a growing health problem. BZD is one of the most consumed drugs in the world, perpetuating a growing increase in its use. Among adults and adolescents, BZD is highly illicitly consumed. Therefore, a study about the profile of adolescents and young adults who misuse BZD is necessary. **Material and methods:** Data were searched in LILACS databases via VHL, Medline via Pubmed, Embase, Scielo, Scopus, Cochrane, Web of Science, Cinahl and PsylNFO. Then, observational and experimental articles were selected. Furthermore, an assessment of the quality of studies was carried out using the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessment of the Methodological Quality of Cross-sectional Studies. **Results:** Through the search strategy, it was possible to reach a total number of 4618 articles found. After selection, 6 cross-sectional observational studies were included. **Conclusion:** It is possible to conclude that there is an alarming use of benzodiazepines by adolescents and young adults. In this group, it is possible to verify the relationship between regular or dependent use of BZD and greater use of other controlled or illicit substances. Just as usage increases with increasing age.

Keywords: (Benzodiazepines; Adolescent; Young Adult; SelfMedication; Prescription Medicine Misuse.)

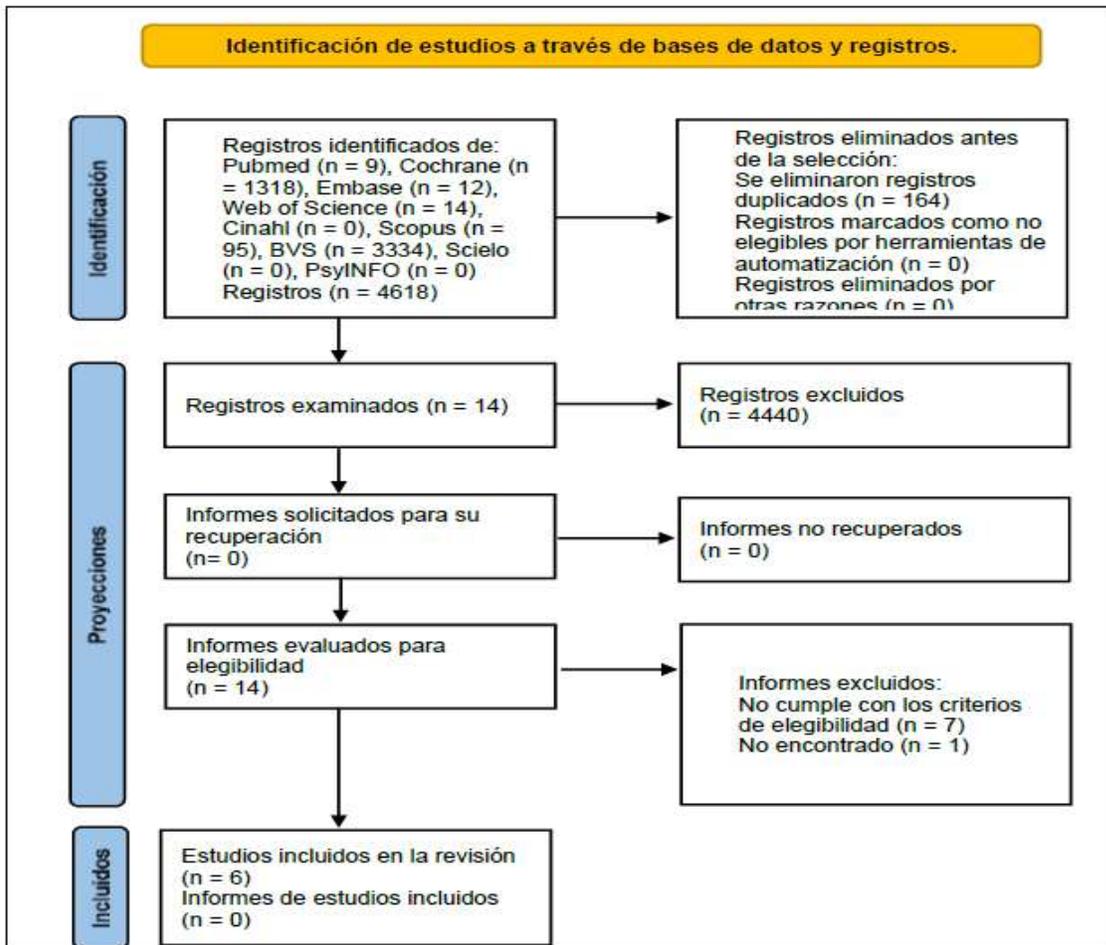
INTRODUCCIÓN

Los benzodiazepinas son una clase de fármacos que actúan mediante la modulación alostérica de los receptores GABA. Por lo tanto, se produce un aumento de la actividad del neurotransmisor GABA, que tiene un efecto inhibitor, provocando una desaceleración de la neurotransmisión (1). Por ello, esta clase de fármacos tiene uso terapéutico relacionado con sus efectos sobre la ansiedad, la relajación muscular, la promoción del sueño y la acción anticonvulsiva (2).

Suele estar indicado para tratamientos psiquiátricos de corta duración debido a sus diversos efectos secundarios y propensión a la dependencia del usuario (3). Los efectos durante un período de tiempo más corto incluyen disminución del estado de alerta, deterioro del rendimiento psicomotor y disfunción de la memoria, y los

efectos pueden intensificarse según la dosis (4,5). Además, algunos estudios muestran los efectos negativos del uso prolongado de benzodiazepinas, donde es posible tener un alto deterioro cognitivo en varios dominios, como la velocidad psicomotora, la memoria no verbal, el procesamiento sensorial, la concentración, la inteligencia general y el razonamiento verbal. (5, 6).

En este contexto, el uso indebido de benzodiazepinas es un problema de salud creciente. La BZD es una de las drogas más consumidas en el mundo, perpetuando un aumento creciente en su uso (7). En relación con esto, los datos revelan que las muertes por sobredosis relacionadas con BZD aumentaron en más del 400% entre 1996 y 2013, así como las emergencias médicas relacionadas con su uso (8). Esto se debe al mayor riesgo de depresión respiratoria y cardíaca cuando se usa este medicamento en dosis altas,



Fuente: McKenzie et al. Adaptado (2020).

Figura 1 – Diagrama PRISMA

especialmente cuando se usa concomitantemente con alcohol, opioides u otras sustancias (9,10).

Entre los adultos y los adolescentes, la BZD se consume de forma ilícita (3). En este contexto, el uso entre grupos más jóvenes denota un problema importante. En la adolescencia, el cerebro aún atraviesa un proceso de maduración no uniforme que hace que la región límbica responsable de las emociones, comportamientos y motivaciones se desarrolle más rápido que la región de la corteza pre frontal en la que es responsable de las funciones ejecutivas del cerebro. Individual. Por lo tanto, es más probable que los adolescentes tomen decisiones arriesgadas que conduzcan al abuso y la dependencia de drogas como los benzodiazepinas (11). Concomitantemente, el uso de BZD por adolescentes puede causar graves daños a la plasticidad cerebral, así como consecuencias psicosociales y ocupacionales (11,12). Además, todavía puede haber daños económicos relacionados con los costos asociados con los intentos de rehabilitar al paciente dependiente de la medicación (12).

Por tanto, es necesario un estudio sobre el perfil de los adolescentes y adultos jóvenes que abusan de BZD. Con el fin de comprender los factores estresantes involucrados en la mayor susceptibilidad de este joven a la farmacodependencia y aspectos relacionados con la continuidad de esta situación.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estrategia de búsqueda

La revisión sistemática en cuestión se basó en los criterios establecidos en los ítems de informes preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis (PRISMA) y el Manual Cochrane (1,2). La estrategia de búsqueda se estableció mediante descriptores contenidos en los Encabezamientos de Temas Médicos (Mesh) y Descriptores de Ciencias de la Salud (Decs), siguiendo la estrategia PICO, acrónimo de P: población /pacientes; I: intervención; C: comparación /control; O: resultado / resultado.

En esta revisión se utiliza la siguiente estrategia: #1 Adolescent OR Adolescents OR Adolescence OR Teens OR Teen OR Teenagers OR Teenager OR Youth OR Youths OR "Female Adolescent" OR "Female Adolescents" OR "Male Adolescent" OR "Male Adolescents" OR "Young Adult" OR "Young Adults"; #2 Benzodiazepines OR "Benzodiazepine Compounds" OR Benzodiazepine OR "Psychotropic Drugs" OR "Psychoactive Agent" OR "Psychoactive Drug" OR "Psychopharmaceuticals" OR "Psychoactive Agents" OR "Psychoactive Drugs" OR "Psychotropic Drug" OR "Psychopharmaceutical"; #3 "Self Medication" OR "Self Medications" OR "Prescription Drug Misuse Drug" OR "NMUPD" OR "Non-Medical Use of Prescription Drugs" OR "Non Medical Use of Prescription Drugs" OR "Prescription Medicine Misuse" OR "Prescription Medicine Misuses"; #4 #1 AND #2 AND #3.

Fuente de datos

La extracción de artículos para selección se realizó de las siguientes bases de datos: LILACS vía VHL, Medline vía Pubmed, Embase, Scielo, Scopus, Cochrane, Web of Science, Cinahl y PsylINFO.

Criterio de elegibilidad

Se consideraron elegibles los estudios observacionales y experimentales destinados a estudiar el uso indiscriminado de benzodiazepinas por adolescentes y adultos jóvenes. Se incluyeron artículos en inglés, español y portugués. No hubo limitaciones temporales ni regionales. Se excluyeron todos los materiales considerados como literatura gris, tales como: resúmenes de congresos, informes de casos, protocolos de ensayos clínicos sin presentación de resultados y "preprints".

Extracción de datos

Después de verificar los estudios de las bases de datos ya presentadas, los archivos con los artículos de búsqueda se insertaron en Rayyan QCRI (15). En esta herramienta, es posible filtrar estudios analizando el título y el resumen de los artículos. Después de seleccionar los estudios siguiendo los criterios de elegibilidad, los artículos se enviaron al software de gestión de referencias Mendeley. Los investigadores leyeron íntegramente los artículos preseleccionados. Finalmente, los datos se extrajeron de los estudios considerados relevantes para esta revisión y posteriormente se sistematizaron en hojas de cálculo utilizando Microsoft Excel.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de los estudios como forma de caracterizar la población de la muestra total. Para ello se utilizó media aritmética, frecuencia y porcentaje.

Evaluación de la calidad del estudio

La evaluación de la calidad de los estudios incluidos se realizará a través de la herramienta Newcastle-Ottawa Scale (NOS) para la evaluación de la calidad metodológica de los estudios transversales (16). Esta escala se mide mediante un sistema con una gradación de estrellas que va de 0 a 7 delimitada en tres dominios: selección, comparabilidad y resultado, donde las calificaciones más altas representan una mejor calidad de los estudios.

RESULTADOS

Selección de estudios incluidos

Mediante la estrategia de búsqueda se logró llegar a un total de 4618 artículos encontrados. Después de la exclusión de estudios duplicados, quedaron 4454 artículos. Después de la selección siguiendo los criterios de elegibilidad, quedaron 13 artículos que se leyeron en su totalidad. Finalmente, se incluyeron 6 artículos en esta revisión sistemática. La Figura 1 comprende el Diagrama

PRISMA, que demuestra el proceso de selección de artículos.

Características de los estudios incluidos

La presente revisión sistemática incluyó 6 estudios observacionales transversales (17-22). En cuanto al origen de los estudios, cuatro son de origen americano y dos son correspondiente a Irlanda. La tabla 1 muestra las características de los estudios incluidos.

La población total de esta revisión comprende 46182 participantes. Considerando solo los estudios que proporcionaron datos sobre el sexo de los participantes, la muestra total está compuesta por un 33,5% de participantes masculinos. Se incluyeron participantes de 12 a 29 años. La edad media de los participantes del estudio es de 19,4 años. De los estudios incluidos, 2 no proporcionaron la edad media (19,21) y 3 estudios no presentaron la desviación estándar de las edades (17, 19,21), por lo que no se consideraron en la caracterización.

Estudios excluidos

En total se excluyeron 4448 artículos por no cumplir con los criterios de elegibilidad.

Calidad metodológica de los estudios incluidos

Se analizó la calidad metodológica de todos los estudios mediante la escala de Newcastle-Ottawa adaptada para estudios transversales. A través de esta escala, se verificó que 5 de los estudios tienen buena calidad metodológica (17, 20,22). Y solo 1 tiene calidad metodológica moderada (21). Ninguno de los estudios mostró información sobre los participantes que no respondieron. En la tabla 2 se muestra el análisis de la calidad de los estudios por NOS.

DISCUSIÓN

Esta revisión sistemática incluye 6 estudios observacionales con un diseño transversal.

El estudio de Bouvier (2018) tiene una muestra compuesta por usuarios de opioides. De estos usuarios, 125 participantes hacen uso regular de benzodiazepinas y 43 participantes tenían prescripción médica. En este estudio, independientemente de si los benzodiazepinas fueron recetados por un profesional de la salud o no, la mayoría de los usuarios comenzaron a usarlas a p r o x i m a d a m e n t e a los 19 años de edad. Incluso entre los pacientes recetados, hubo una parte de los participantes (39) que comenzaron a usarlo para otros fines antes de que hubiera una prescripción médica. Además, se observó que existe una relación entre el uso regular de benzodiazepinas y el inicio de opioides para experimentar menos ansiedad y síntomas depresivos. Asimismo, son individuos con mayor probabilidad de sufrir episodios de sobredosis.

En cuanto al estudio de Kurtz (2016), todos eran usuarios de benzodiazepinas (356). Sin embargo, solo el 12,6% de la muestra se consideró dependiente siguiendo los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales - Cuarta Edición (DSM-IV). Se observó que los usuarios dependientes de BZD son en promedio 1,5 años más jóvenes que los demás participantes de la muestra. Además, al igual que en el estudio de Bouvier (2018), se encontró una relación entre el uso de BZD y una mayor propensión a consumir opioides, además de marihuana. En este grupo también se encontró relación con sobredosis de drogas, victimización infantil y malestar mental severo. Otro factor importante reportado son las fuentes de suministro de drogas, la mayoría de ellas entre

Tabla 1 - Características de los estudios incluidos

Autor, año	País	Población	Esquema	N	Nº de Hombres	Edad (Médica) + DP	
Bouvier et al, 2018	EUA	Participantes de 18-29 años usuarios de opioides	Observacional transversal	200	131	25	-
Kurtz et al, 2016	EUA	Participantes de 18-29 años	Observacional transversal	356	189	21,5	3.2
McCabe et al, 2014	EUA	Alumnos del último año de la secundaria	Observacional transversal	11.248	5.135	-	-
Murphy et al, 2014	Irlanda	Participantes de 12-21 años integrantes de un centro de recuperación	Observacional transversal	198	185	16.4	1.25
Murphy et al, 2015	Irlanda	Menores de 18 años	Observacional transversal	14.916	-	-	-
Rigg et al, 2014	EUA	Participantes entre 12-17 años	Observacional transversal	19.264	9.825	14.72	1.7

Fuente: Los autores.

adictos por robo y tráfico de drogas. Entre los no dependientes y dependientes, la oferta a través de profesionales de la salud es la menos utilizada.

Según McCabe (2014), el 9,7% de los estudiantes de secundaria en los EE. UU. Fueron contactados y utilizaron BZD con o sin receta. En este estudio, se observó que entre los usuarios de BZD tanto recetados como no recetados, las participantes femeninas son predominantes. Además, el 63% de los usuarios no médicos informó que la fuente del suplemento farmacológico es a través de amigos y familiares. Además, el 71% de los que consumieron BZD antes de necesitar un uso médico obtienen el fármaco a través de compras a familiares, amigos, comerciantes o extraños. Entre los que usaron medicamentos antes que los no médicos, alrededor del 64,5% informó que el uso para otros fines se realizó a partir de una BZD recetada por un profesional de la salud.

En la encuesta de Murphy (2014) realizada con adolescentes, 80 de los participantes usaban BZD y de estos 43 mantenían un uso regular. En este estudio, el promedio de inicio del uso de BZD es de 14,4 años. Se observó una relación entre el uso regular de BZD y el uso continuado de otras sustancias. Además, los usuarios habituales tenían síntomas conductuales y físicos que eran totalmente diferentes de los usuarios no habituales, con una diferencia significativa en los informes de paranoia, pérdida de interés en deportes / pasatiempos y comportamiento de búsqueda de atención. Además, hubo una diferencia significativa en los informes de vómitos y palidez, siendo mayor para los usuarios habituales.

En el estudio de Murphy (2015) se realiza un análisis de adherencia a las pautas de prescripción de

benzodicepinas y denuncias de mal uso en menores. Se encontró que la dosis diaria definida utilizada por cada participante fue un promedio de 5.3, siendo el fármaco principal el diazepam. En este estudio, es posible verificar que el consumo y prescripción de BZD crece con el aumento de edad de los participantes. Además, el 15% de los pacientes usaron BZD durante más de 4 semanas, en contra de una de las pautas del país del estudio. Además, la mitad de los que transgredieron las pautas anteriores adquirieron BZD en una cantidad mayor que la indicada, suficiente para una semana de uso.

En el estudio de Rigg (2014), se observa que el 3% de la muestra reportó haber usado BZD de manera inadecuada en algún momento de su vida. Al igual que en los estudios de Bouvier (2018), Kurtz (2016) y Murphy (2014), se presentó una relación entre el uso de BZD y la propensión a consumir otras sustancias. Además, se encontró que la prevalencia de mal uso en individuos blancos es mayor, así como en aquellos con menores ingresos familiares. Además, se informa que las personas mayores también tienen más probabilidades de usar BZD. También se estableció la relación entre el uso de BZD sin receta y factores de riesgo psicosocial, como menor apego religioso, delincuencia, depresión y riesgo de involucramiento con drogas.

Es posible concluir que existe un uso preocupante de benzodicepinas por adolescentes y adultos jóvenes. En este grupo, es posible verificar la relación entre el uso regular o dependiente de BZD y un mayor uso de otras sustancias controladas o ilícitas. Así como el uso aumenta con la edad. Además, se verifica que las fuentes de los suplementos de medicamentos varían según el perfil del

Tabla 2- Escala Newcastle-Ottawa (NOS) de los estudios que fueron incluidos

Autor	Selección (máximo 3 estrellas *)			Comparabilidad (máximo 2 *)	Resultado (máximo 2 *)		Puntuación total (máximo 7 estrellas *)
	Representatividad de la muestra	No encuestados	Determinación de la exposición (factor de riesgo)	Los sujetos en diferentes grupos de resultados son comparables, según el diseño o análisis del estudio. Se controlan los factores de confusión.	Evaluación del resultado	Prueba estadística	
Bouvier et al, 2018	*		*	**	*	*	*****
Kurtz et al, 2016	*		*	**	*	*	*****
McCabe et al, 2014	*		*	*	*	*	*****
Murphy et al, 2014	*		*	**		*	*****
Murphy et al, 2015	*		*		*	*	****
Rigg et al, 2014	*		*	**	*	*	*****

Fuente: Los autores.

usuario de BZD, incluyendo la compra con personas cercanas, el robo, el tráfico y por prescripción de profesionales de la salud.

Esta revisión sistemática tiene limitaciones. Aún existen pocos estudios que aborden el mal uso y prescripción indiscriminada de benzodiazepinas en adolescentes, por lo que es necesario realizar más estudios primarios con este público. Además, existe una limitación en cuanto a la ubicación geográfica de los estudios, donde se encontró investigación realizada en solo dos países. Por tanto, no es posible verificar la situación en diferentes continentes del mundo. Finalmente, no fue posible realizar un metanálisis debido a la heterogeneidad de las variables en los estudios incluidos.

CONFLICTOS DE INTERÉS

No existen conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Nielsen S. Benzodiazepines. In: *Current Topics in Behavioral Neurosciences* [Internet]. 2015. p. 141–59. Available from: http://link.springer.com/chapter/10.1007/7854_2011_176
- Faizi M, Jahani R, Ebadi SA, Tabatabai SA, Rezaee E, Lofaliei M, et al. Novel 4-thiazolidinone derivatives as agonists of benzodiazepine receptors: Design, synthesis and pharmacological evaluation. *EXCLI J*. 2017;16:52–62.
- Votaw VR, Geyer R, Rieselbach MM, McHugh RK. The epidemiology of benzodiazepine misuse: A systematic review*. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2019 Jul 1;200:95. Available from: </pmc/articles/PMC6639084/>
- Deckersbach T, Moshier SJ, Tuschen-Caffier B, Otto MW. Memory dysfunction in panic disorder: An investigation of the role of chronic benzodiazepine use. *Depress Anxiety*. 2011;28(11):999–1007.
- Janhsen K, Roser P, Hoffmann K. The Problems of Long-Term Treatment With Benzodiazepines and Related Substances: Prescribing Practice, Epidemiology, and the Treatment of Withdrawal. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 2015 Jan 5;112(1–2):1. Available from: </pmc/articles/PMC4318457/>
- Craske MG, Stein MB. Anxiety. *Lancet*. 2016;388(10063):3048–59.
- Mosfiak MA, Brzozowski FS, Cichota LC. Analysis of benzodiazepine consumption in a city of Northern Rio Grande. *Rev Saúde Coletiva da UEFS do Rio Gd do Sul, Bras*. 2020;10:49–57.
- Bachhuber MA, Hennessy S, Cunningham CO, Starrels JL. Increasing Benzodiazepine Prescriptions and Overdose Mortality in the United States, 1996–2013. *Am J Public Health* [Internet]. 2016 Apr 1;106(4):686. Available from: </pmc/articles/PMC4816010/>
- Jones JD, Mogali S, Comer SD. Polydrug abuse: A review of opioid and benzodiazepine combination use [Internet]. Vol. 125, *Drug and Alcohol Dependence*. NIH Public Access; 2012. p. 8–18. Available from: </pmc/articles/PMC3454351/>
- Kang M, Ghassemzadeh S. Benzodiazepine Toxicity [Internet]. *StatPearls Publishing*; 2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482238/>
- Guerri C, Pascual M. Impact of neuroimmune activation induced by alcohol or drug abuse on adolescent brain development. *Int J Dev Neurosci* [Internet]. 2019;77:89–98. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2018.11.006>
- Filho FCL da C, Silva HDM. Abuso de Benzodiazepínicos e suas consequências: Um estudo sistemático. *Rev Extendere*. 2018;6(1):17–28.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews [Internet]. Vol. 372, *The BMJ*. British Medical Journal Publishing Group; 2021. Available from: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71>
- Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. *Cochrane Handb Syst Rev Interv*. 2019;1–694.
- Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. 2016 Dec 5;5(1):1– Available from: <https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-016-0384-4>
- Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. Ottawa, ON: Ottawa Hospital Research Institute. 2021. Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
- Bouvier BA, Wayne KM, Elston B, Hadland SE, Green TC, Marshall BDL. Prevalence and correlates of benzodiazepine use and misuse among young adults who use prescription opioids non-medically. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2018;183(October 2017):73–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.10.023>
- Kurtz SP, Buttram ME, Surratt HL. Benzodiazepine Dependence among Young Adult Participants in the Club Scene Who Use Drugs. *J Psychoactive Drugs* [Internet]. 2017;49(1):39–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/02791072.2016.1269978>
- McCabe SE, West BT. Medical and nonmedical use of prescription benzodiazepine anxiolytics among U.S. high school seniors. *Addict Behav* [Internet]. 2014;39(5):959–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.addbeh.2014.01.009>
- Murphy KD, Byrne S, McCarthy S, Lambert S, Sahn LJ. Benzodiazepine use among young attendees of an Irish substance treatment center. *J Addict Med*. 2014;8(3):199–204.

21. Murphy KD, Sahn LJ, McCarthy S, Byrne S. Benzodiazepine prescribing guideline adherence and misuse potential in Irish minors. *Int J Clin Pharm*. 2015;37(5):749–52.

22. Rigg KK, Ford JA. The misuse of benzodiazepines among adolescents: Psychosocial riskfactors in a national sample. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2014;137(1):137–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.01.026>