33

Farmacodependencias

J. Camí y *F. J. Ayesta*

I. PRINCIPIOS FUNDAMENTALES

Las sustancias sobre las que versa este capítulo se caracterizan por presentar propiedades reforzadoras: son capaces de generar dependencia y ser objeto de abuso, conceptos cuyo significado se explica a continuación. Las sustancias reforzadoras constituyen un conjunto muy heterogéneo en el que se incluyen desde compuestos cuyo consumo forma parte de nuestros hábitos alimentarios, como el alcohol, hasta medicamentos comercializados por su interés terapéutico, como algunos tranquilizantes o analgésicos, sin dejar de lado productos sin interés médico reconocido y cuya manufactura y distribución puede ser legal, como la nicotina, o ilegal, como la dietilamida del ácido lisérgico o LSD.

1. Abuso de drogas y farmacodependencia

El término «droga» suele utilizarse para designar estas sustancias; este término es de carácter popular y, a pesar de su gran difusión y empleo, es un tanto ambiguo, ya que en su uso habitual tiene dos sentidos no equiparables: por una parte, droga es lo que *coloca* o emborracha, lo que lleva a modificar la percepción consciente; por otra parte, droga es lo que *engancha*, lo que vuelve adicto, dependiente, aquello de lo que no es fácil prescindir. Hay sustancias que «enganchan» y «colocan», como la heroína y la cocaína; hay otras que «colocan», pero que no «enganchan» (o apenas lo hacen), como algunos alucinógenos; por último, hay sustancias que «enganchan», pero que no «colocan», como la nicotina. Estas últimas sustancias encuentran una enorme resistencia ambiental y cultural en el momento de ser calificadas como *drogas*; en cualquier caso, está fuera de toda duda su potencial de generar dependencia.

La expresión «abuso de drogas» suele utilizarse también con dos significados, por lo menos. Por una parte, la Asociación Psiquiátrica Norteamericana en su manual DSM-IV define el abuso como un patrón de consumo de sustancias que no llega a reunir los criterios de dependencia y que se manifiesta por consecuencias adversas significativas y recurrentes relacionadas con el consumo repetido de sustancias: sería un diagnóstico menos grave que el de dependencia. Por otra parte, «abuso de drogas» se utiliza también como juicio de valor para referirse a la ingestión de drogas en cantidades y circunstancias que se desvían de las pautas sociales o médicas de una determinada cultura. El término incluye desaprobación social y no es descriptivo de una forma particular de consumo. Existen diferencias transculturales en lo que se considera abuso de drogas. En nuestra cultura, por ejemplo, la intoxicación etílica moderada en reuniones lúdicas no tiene el mismo rechazo que en la cultura musulmana y lo mismo, pero a la inversa, ocurre con la embriaguez por el consumo de hachís. Que haya abuso de drogas no implica que se establezca o se haya establecido una conducta de dependencia.

También existe el concepto de «uso no médico»; se utiliza, sobre todo, cuando se aplica al «abuso de drogas» el primero de los sentidos referidos. Hace referencia al consumo ocasional o circunstancial de drogas con finalidades instrumentales de carácter no terapéutico. Al no existir un acuerdo unánime acerca de lo que es un consumo terapéutico, este término es objeto de muchas confusiones y controversias. Entre las pautas de uso no médico se incluyen desde el uso de medicamentos para indicaciones no reconocidas, como sería la preparación de un examen, hasta el consumo circunstancial de fármacos con fines de autoexperimentación, pasando por el consumo ritual de drogas en el marco de determinadas liturgias. Es un término que a menudo tiene connotaciones negativas. Por si se leen textos en inglés sobre este tema, conviene recordar que el término *drug* no es tan restrictivo como el castellano «droga»: además de hacer referencia a lo que suele entenderse por «drogas», sirve también para designar todo tipo de fármacos o medicamentos.

La *farmacodependencia*, *dependencia de drogas* o simplemente *dependencia* es un trastorno conductual en el cual, como resultado de los efectos biológicos de una determinada sustancia, una persona tiene disminuido el control sobre el consumo de esta sustancia. Los efectos biológicos aislados no son suficientes para generar dependencia ya que en su establecimiento intervienen también las características de la persona y del entorno en que se realiza el consumo. Lo característico de toda dependencia es la existencia de una compulsión (sensación subjetiva relativamente objetivable) a seguir tomando la sustancia de forma periódica o continuada. A medida que se instaura la dependencia, el consumo pasa a ser regular y el individuo fracasa reiteradamente en el intento de cesar o reducir el consumo; la conducta de autoadministración prosigue a pesar de la aparición de efectos adversos

y de la disminución de los efectos placenteros, que la persona quizá perseguía experimentar en las primeras etapas.

La dependencia es un fenómeno que se presenta con enorme variabilidad interindividual: muchas personas son capaces de consumir sustancias adictivas con moderación o de forma ocasional o social, mientras que otras, en cambio, tras un período breve o largo de consumo se convierten en consumidores compulsivos de una o varias de ellas con una enorme dificultad para abandonar su consumo.

Asimismo, la intensidad de la necesidad o compulsión por consumir varía entre las diversas personas y también varía a lo largo de la historia personal de cada consumidor. Una dependencia no es un fenómeno de todo o nada, sino que es un síndrome que presenta diversos grados. Por ello, no siempre es fácil delimitar la frontera entre un consumo periódico, regular o frecuente y una dependencia.

La dependencia no es el único problema que pueden ocasionar las sustancias adictivas y, en ocasiones, ni siquiera es el más importante. Así, por ejemplo, en el caso del alcohol en nuestra sociedad, muchos de los problemas graves a los que da lugar —como accidentes de tráfico o prácticas sexuales de riesgo— se derivan del mero consumo y no se presentan exclusiva ni mayoritariamente en personas que han desarrollado un síndrome de dependencia alcohólica.

Las sustancias capaces de producir farmacodependencia son muy diversas y las características de las dependencias que originan también pueden serlo. Las distintas dependencias tienen muchas características en común, como son los circuitos neuronales y los mecanismos implicados; sin embargo, cada una de ellas presenta también características propias: las pautas de consumo pueden ser distintas, los síntomas de intoxicación y abstinencia también son diferentes; asimismo, las dependencias difieren en la reducción del círculo de intereses vitales y en la compatibilidad con el cumplimiento de las obligaciones habituales.

En España, el alcohol y el tabaco constituyen las sustancias adictivas que ocasionan mayores problemas sanitarios. La cafeína es consumida de forma regular por la mayoría de personas adultas si bien ello no se traduce en mayores consecuencias sanitarias. Le sigue en proporción el consumo no médico de fármacos hipnosedantes y después el de las sustancias ilegales. Entre éstas, el consumo de hachís y el de las denominadas «drogas de diseño» es el que prevalece, aunque no comporta los problemas sanitarios y sociales que se derivan del consumo, mucho más minoritario, de otras sustancias ilegales, como la heroína o la cocaína.

En algunas dependencias suele desarrollarse una adaptación biológica que se manifiesta con un síndrome de abstinencia o de retirada al cesar el consumo; este fenómeno es conocido con el equívoco nombre de *dependencia física* y no es condición necesaria ni suficiente para el desarrollo de farmacodependencia. Así, hay sustancias no adictivas —como los β-bloqueantes, nitritos o corticoides— que producen un síndrome de retirada; del mismo modo, tal y como ocurre en algunos enfermos crónicos o quirúrgicos, o en recién nacidos de madres dependientes, puede existir un síndrome de abstinencia que no se acompaña de la conducta de búsqueda característica de toda dependencia. No obstante, la existencia de un síndrome de abstinencia puede ser un factor que refuerce la intensidad del proceso adictivo (v. I, 3).

Los términos adicción y habituación están «oficialmente» en desuso: *habituación* señalaba algo de menor gravedad (con menor desaprobación social) frente a la «incontestable» *adicción*. Hace varias décadas, los expertos de la OMS aconsejaron la sustitución de estos términos por el concepto único de *dependencia*, que haría referencia a un único comportamiento que se presentaría en distintos grados y con diversas fisonomías. A pesar de las recomendaciones oficiales, el término «adicción» (y «adicto») está tan arraigado que se utiliza de forma equivalente al de dependencia, aunque sus connotaciones suelen ser más negativas.

Abuso de sustancias que no producen dependencia. Además de los compuestos químicos que se tratan a continuación, existe un gran número de sustancias medicinales (hierbas, remedios populares y fármacos registrados) que, aunque no dan lugar a dependencia, pueden ser consumidas de manera regular y sistemática, y/o a grandes dosis. Los fármacos que más frecuentemente originan este tipo de consumo son laxantes, analgésicos menores (paracetamol o aspirina), antidepresivos, vitaminas, antiácidos, hormonas esteroideas y diuréticos. En ocasiones hubo una indicación terapéutica inicial y la facilidad de adquisición favoreció posteriormente el desarrollo de un consumo desproporcionado. El consumo persistente e injustificado de estas sustancias da lugar a gastos y a contactos con dispositivos asistenciales innecesarios, y frecuentemente ocasiona también lesiones somáticas. Incluso si existen complicaciones, a los intentos de disuadir o impedir el consumo de estas sustancias suele oponerse una gran resistencia. A pesar de la evidente predisposición a consumir las sustancias, en estos casos no se presentan síntomas de dependencia ni de abstinencia, como suele ocurrir con las sustancias psicotropas que se mencionan en este capítulo.

2. Circuitos cerebrales de recompensa

Puestos en las condiciones experimentales adecuadas, los animales tienden a administrarse las mismas sustancias que, con fines no médicos, nos administramos los seres humanos: opioides, cocaína, anfetaminas, «drogas sintéticas», nicotina, etanol, barbitúricos, disolventes orgánicos, cafeína, anestésicos, etc. Con algunas excepciones, cuando a los animales se les proporciona un acceso continuo a estas sustancias, sus patrones de autoadministración son extremadamente similares a los de las personas consumidoras. Esto sugiere que no es imprescindible la existencia de psicopatología previa para el consumo inicial o continuado de estas sustancias, presentando ellas mismas una notable capacidad de perpetuar su administración.

En la actualidad se piensa que, a lo largo de la escala evolutiva, el cerebro ha desarrollado una serie de mecanismos necesarios para la supervivencia del individuo o de la especie: son los *circuitos cerebrales de premio o de recompensa*. Estos circuitos refuerzan las conductas útiles y extinguen las dañinas, y son activados por un conjunto de impulsos relacionados con el placer y el dolor, la satisfacción emocional y sexual, el hambre, la sed y la saciedad. Por razones aún no bien entendidas, la activación de estos circuitos produce una compulsión poderosa a mantener este estado de estimulación o de poderosa satisfacción. Con los reforzadores naturales, las propias conductas ejercen una influencia inhibidora protectora, existiendo un límite superior de autoaplicación. Probablemente, esto se debe a la adaptación de los mecanismos responsables de la transducción sensorial y de la propagación de impulsos

nerviosos. Así, por ejemplo, la sensación de plenitud gástrica limita el placer de comer o tras la consecución de un orgasmo existe un período de refractariedad.

Se supone que las sustancias adictivas actúan en estos sistemas de recompensa sustituyendo a los neurotransmisores naturales, produciendo así un estado de intensa satisfacción. Al activar directamente los mecanismos centrales de reforzamiento, los fármacos al parecer eluden los mecanismos protectores de la vía de entrada, pudiendo saturar los receptores o los sistemas de transducción en un grado difícilmente alcanzable por los reforzadores naturales. Dependiendo del tipo de sustancia utilizada, la intensidad de esta estimulación puede llegar a desplazar el interés por los placeres biológicos, ya que la estimulación provocada por éstos, o bien no alcanza ya el umbral de excitación, que puede estar elevado, o bien no puede ser transmitida por las vías habituales, que se encuentran adaptadas para contrarrestar la saturación. En realidad, podría decirse que no es que las sustancias sean adictivas (que lo son), sino que nosotros respondemos de esa manera a determinadas sustancias: nuestras estructuras cerebrales están hechas de tal modo que, al ser estimuladas, tendemos a reaccionar así.

Los efectos reforzadores, es decir, los responsables de la adictividad de gran parte de las sustancias adictivas están relacionados con sistemas dopaminérgicos que se originan en el área tegmental ventral y se conectan con el núcleo *accumbens* y, directa o indirectamente, con la corteza límbica, el pálido ventral y la corteza prefrontal, constituyendo el haz prosencefálico medial (fig. 33-1). Ninguna clase de sustancias actúa exclusivamente en este sistema mesocórtico-límbico; diferentes grupos farmacológicos activan el sistema dopaminérgico por distintos mecanismos. Además, también se requiere el concurso de otros sistemas de neurotransmisión, como los GABAérgicos, serotonérgicos y opioides, cada uno de los cuales parece que desempeña un papel diferente en las acciones de cada sustancia. A pesar de conocerse algunos mediadores y circuitos neuronales implicados, los procesos de reforzamiento, su fisiología y regulación no se conocen aún con detalle.

En la base de toda farmacodependencia coinciden siempre tres constantes:

a) La existencia de un producto psicoactivo cuyos efectos son considerados merecedores de ser reexperimentados. Una sustancia es psicoactiva si altera alguna función del SNC, si produce cambios perceptibles en el humor, en la cognición o en la conducta; no es necesario que altere la conciencia o que *coloque*. Si bien todas las sustancias adictivas son psicoactivas, lo contrario no es cierto; para actuar como reforzadores que motiven la conducta de búsqueda deben activar, además, los circuitos de recompensa.

b) La instauración de un condicionamiento de tipo operante en que el fármaco actúa como elemento reforzador: la conducta de autoadministración queda condicionada por sus consecuencias, es decir, sus efectos, tendiendo a perpetuarse. Con el tiempo, la conducta va volviéndose menos voluntaria, con lo que disminuye —o incluso desaparece— el control existente sobre ella.

c) La existencia de diversos estímulos que se presentan simultáneamente a la administración de la sus-

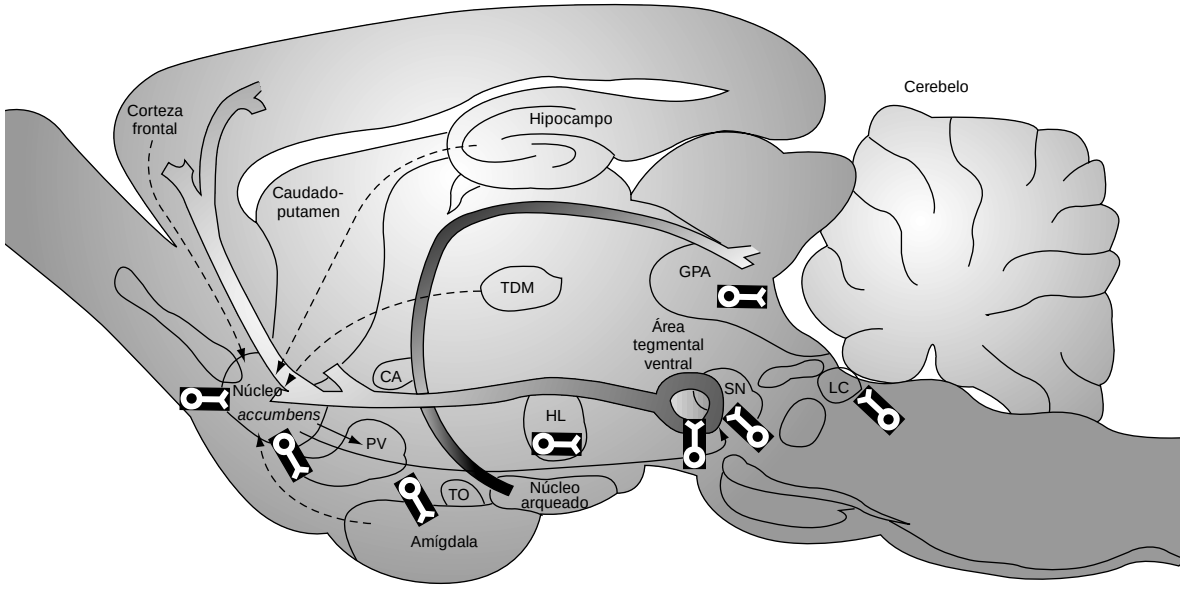

Fig. 33-1. Circuitos cerebrales de recompensa. El sistema dopaminérgico mesotelencefálico está representado en gris. Las líneas discontinuas indican aferencias límbicas que confluyen en el núcleo *accumbens* y modulan su actividad. Las eferencias importantes de este núcleo se señalan con líneas continuas. El sistema opioide endógeno está representado por las neuronas del sistema encefalinérgico de proyección corta (representadas sobre fondo negro), de localización muy variada, y un sistema endorfinérgico de proyección larga que va del núcleo arqueado a la sustancia gris periacueductal. En la figura no se encuentra representado el sistema GABA, el cual se encuentra profusamente disperso por estructuras corticales y subcorticales. (De Flórez, 1996.) CA: comisura anterior; GPA: sustancia gris periacueductal; HL: hipotálamo lateral; LC: *locus coeruleus*; PV: pálido ventral; SN: sustancia negra; TDM: tálamo dorsomedial; TO: tubérculo olfatorio.

tancia y que pueden quedar asociados a ella o a sus efectos. Estos estímulos pueden ser internos (sentimientos de tristeza o estrés) o externos (encontrarse con algunos amigos, un olor característico o una esquina concreta) y, de suyo, nada tienen que ver con las propiedades farmacológicas de la sustancia. Asociar estímulos internos con consumos reduce notablemente los mecanismos de adaptación o de confrontación con la realidad. Al quedar repetidamente asociados los efectos con las circunstancias y las condiciones de preparación y consumo, estos estímulos asociados desempeñan un importante papel en las recaídas. Por ello, en el tratamiento de una dependencia es importante conseguir la extinción de estas asociaciones.

Un claro ejemplo de esta asociación se observa con la nicotina: los estímulos ambientales, la conducta de fumar y el reforzamiento de la nicotina ocurren juntos muchas veces al día, quedando estos elementos fuertemente asociados. El *sabor*, olor y vista de un cigarrillo, o el de un anuncio, los estímulos generalmente presentes al fumar (amigos que fuman, una llamada de teléfono, una bebida alcohólica o una taza de café) y el ritual de obtener, manejar, encender y fumar el cigarrillo se vuelven estímulos que señalizan el fumar y que, por sí mismos, pueden ser altamente agradables para el fumador. De la misma manera, cuando se intenta dejar de fumar, la existencia de estos estímulos aumenta las probabilidades de recaída ya que señalan el fumar y, en algunas personas, precipitan deseos intensos y urgentes *(cravings)* por fumar.

El proceso de reforzamiento a veces es interpretado como un proceso de *incitación predominante*, situación por la que un estímulo ordinario o neutro (cualquiera de las circunstancias o sensaciones asociadas al consumo) pasa a ser un estímulo prominente o sobresaliente. Según esto, lo que llevaría al consumo compulsivo sería fundamentalmente la sensibilización que, ante determinados estímulos, el organismo ha desarrollado; más que por la búsqueda de efectos placenteros o euforizantes, la compulsividad estaría determinada por el *valor* adquirido de diversos estímulos (internos o externos) que, al producirse, tenderían a desencadenar las reacciones que conducen a la consumación de la conducta incentivada.

3. Potencial de reforzamiento

En los modelos experimentales se ha observado que el hecho de que un animal concreto se autoadministre una sustancia o no depende, además de la sustancia en sí, de diversos factores entre los que se encuentran la vía de administración, la dosis, la cantidad de esfuerzo que se requiere para obtener una dosis, la relación temporal entre este esfuerzo y el efecto, la presencia de otros compuestos y la historia previa de exposición del animal a aquélla o a otras sustancias adictivas; es decir, la adictividad de una sustancia varía según múltiples circunstancias.

Al conjunto de características que determinan la probabilidad de que, en unas determinadas circunstancias, una sustancia sea autoadministrada se le denomina *potencial de reforzamiento*. No es una propiedad absoluta de la sustancia: refleja el exceso de características reforzadoras frente al de aversivas existente en un individuo concreto y en una situación determinada. Así, una sustancia puede tener mayor poder reforzador en una persona con un problema de depresión o de ansiedad, que puede ser subclínico o no estar diagnosticado; de la misma manera, una sustancia puede ser más reforzadora al ser consumida con un grupo de amigos o, por el contrario, al ser consumida en soledad.

Los términos potencial de reforzamiento, potencial de abuso o adictividad son prácticamente equivalentes. Hay poderosos reforzadores, como es el caso de la cocaína, por los que un individuo, en una gran variedad de circunstancias, realiza grandes esfuerzos para intentar administrárselos. Por el contrario, existen reforzadores débiles, como la cafeína, que sólo son autoadministrados en determinados casos y siempre que ello no requiera un gran esfuerzo.

Las sustancias con un alto poder reforzador son muy adictivas. En el lenguaje habitual, «ser muy adictivo» tiene un doble significado. Por una parte, una sustancia es muy adictiva si muchas personas que entran en contacto con ella quedan enganchadas; por otra parte, se dice que una sustancia es muy adictiva si quienes se convierten en dependientes de ella, sean muchos o pocos, quedan muy enganchados. Las sustancias con alto poder reforzador, como la nicotina, la cocaína o la heroína, son muy adictivas en ambos sentidos; en cambio, otras sustancias, como el etanol, la *Cannabis* o el éxtasis son poco adictivas en el primer sentido, pero lo son en el segundo. Así, por ejemplo, la mayor parte de las personas pueden consumir bebidas alcohólicas con mayor o menor regularidad, más o menos intensamente, incluso emborrachándose en ocasiones, sin convertirse en dependientes del alcohol; sin embargo, para quien es alcohólico es difícil eliminar o reducir su consumo: es inútil —y absurdo— decirle que el alcohol es poco adictivo.

Conceptualmente, suele distinguirse entre reforzamiento positivo y negativo: el positivo ocasiona placer o euforia en un estado de ánimo normal; el negativo alivia una situación de malestar, estrés o disforia, devolviendo —o acercando— al individuo a un estado de ánimo normal. Un tipo especialmente importante de reforzamiento negativo es el alivio de la sintomatología de abstinencia. Ambos tipos de reforzamiento, que en la práctica no siempre son fáciles de diferenciar, contribuyen a la génesis y al mantenimiento de una dependencia; el papel de cada uno es variable según el tipo de dependencia y las circunstancias personales del consumidor.

El potencial de reforzamiento de una sustancia depende fundamentalmente de sus propiedades farmacodinámicas: de los receptores que activa, de los circuitos neuroquímicos con los que interactúa y, en definitiva, de los efectos que produce. Los miembros de las diversas familias de fármacos comparten cualitativamente sus propiedades reforzadoras; así, por ejemplo, todos los agonistas opioides μ o todos los barbitúricos pueden llegar a producir dependencia. No obstante, el potencial de reforzamiento de una sustancia también depende —y de forma muy importante— de sus características farmacocinéticas. Cuanto más rápidamente se produzcan los efectos, tanto mayor será el poder reforzador de una sustancia. Por ello, los compuestos muy liposolubles, como la heroína o la nicotina, tienen mayor potencial de abuso. De manera similar, el potencial de reforzamiento es mayor cuando la sustancia se administra por aquellas vías que permiten un rápido inicio de los efectos, como la pulmonar (7-8 seg) y la intravenosa (12-15 seg). La vía oral, por su lentitud de absorción y por fenómenos de primer paso, tiene menor potencial de reforzamiento.

La manera en que el organismo responde frente a los efectos de una sustancia condiciona o influye en las acciones reforzadoras de ésta. En este apartado se incluyen dos fenómenos farmacológicos: el desarrollo de *tolerancia* y la aparición de un *síndrome de abstinencia* al cesar o disminuir el consumo. La presencia de estos dos fenómenos no se considera imprescindible para la existencia de farmacodependencia.

El establecimiento de dependencia suele comportar un estado de adaptación psicofisiológica del organismo que da lugar a la aparición de una sintomatología adversa cuando se reduce o cesa el consumo de la sustancia. Esta reacción adversa es el *síndrome de abstinencia* y, generalmente, consiste en la aparición de unos signos o síntomas de carácter opuesto o rebote a las acciones farmacológicas de la sustancia; por ello, los signos y los síntomas de la abstinencia varían según qué sustancia se haya consumido. Hay grupos de sustancias cuya sintomatología abstinencial presenta muchas semejanzas y en los que la administración de una elimina el síndrome de abstinencia de otra, fenómeno que se conoce como *dependencia cruzada*; es lo que ocurre entre barbitúricos, benzodiazepinas y alcohol. Independientemente de las características de la sintomatología, la intensidad y el curso temporal del síndrome de abstinencia dependen de otras variables, como la frecuencia, cantidad y antigüedad en el consumo, así como de las propiedades farmacocinéticas de la sustancia. Así, un compuesto que desaparece del cerebro o que se excreta del organismo rápidamente, dará lugar a una abstinencia de rápida aparición, gran intensidad y duración breve, caso típico de la nicotina o de la heroína. En cambio, una sustancia con tendencia a la acumulación ocasionará un síndrome de abstinencia de menor intensidad, de aparición más lenta, pero también de más larga duración; éste sería el caso de la metadona o del diazepam. La abstinencia más florida y de aparición más rápida es aquella provocada por la administración de antagonistas farmacológicos específicos; es lo que ocurre cuando a un dependiente de opioides se le administra naloxona.

Se entiende por *tolerancia* la disminución progresiva de los efectos de una sustancia a medida que se consume de forma reiterada o, en otras palabras, la necesidad de ir aumentando progresivamente la dosis con el fin de alcanzar los efectos iniciales. La tolerancia es una manifestación de la capacidad de adaptación del organismo a la existencia continuada de un compuesto extraño. No se produce tolerancia a todas las sustancias por igual ni tan siquiera a todos los efectos de una misma sustancia; así, por ejemplo, aunque los consumidores de heroína pierden con cierta rapidez los efectos euforizantes y placenteros que experimentan durante los primeros meses, no se desarrolla tolerancia con la misma celeridad a otros efectos, como la miosis o el estreñimiento. Además, hay grupos farmacológicos que presentan *tolerancia cruzada* entre sí; es lo que ocurre cuando para conseguir los mismos efectos que en los abstemios, en los alcohólicos se necesitan dosis mayores de tranquilizantes. Otra particularidad especialmente relevante del desarrollo de tolerancia es su reversibilidad, es decir, cuando se abandona el consumo, se recupera gradualmente la sensibilidad inicial.

4. Factores de riesgo de las farmacodependencias

Una farmacodependencia es un trastorno pluricausal: en su génesis y mantenimiento intervienen numerosas variables. Éstas no son propiamente catalogables como etiológicas o causales, por lo que es preferible hablar de factores de riesgo, que son aquellas características personales o circunstancias ambientales que se asocian con una frecuencia mayor de lo normal con el desarrollo y el mantenimiento de una dependencia. Son muchos los factores que condicionan quién experimentará con una determinada sustancia, quién continuará con un uso esporádico o quién progresará a formas de consumo más intensivas o compulsivas.

Experimentar con una sustancia con propiedades reforzadoras es ya por sí mismo un factor de riesgo. En líneas generales, la experimentación depende de la aceptación social, de la disponibilidad, de la actitud y consumo de la familia y del grupo de amigos, de la percepción de riesgos asociados al hecho de probar, de la tendencia del individuo a buscar nuevas sensaciones y de su actitud frente a las normas sociales.

Entre los factores de riesgo más críticos para el desarrollo de dependencia de una sustancia se encuentran el consumo de la propia sustancia adictiva en la familia y la edad del primer consumo. Otros factores de riesgo importantes son la existencia de una familia disfuncional (aquella en que, por ejemplo, existe muy poca comunicación, gran autoritarismo o abuso físico o sexual), el consumo en el grupo de amigos y el aprendizaje previo con sustancias toleradas socialmente.

La vulnerabilidad a una dependencia también está relacionada con algunas características del individuo, como la edad, el sexo y la existencia de alteraciones psicológicas. La adolescencia es una edad de riesgo para muchas dependencias; se piensa que esto se debe a la propia inestabilidad emocional de esta etapa vital y a la influencia que puede ejercer el grupo de amigos, sobre todo en personas con problemas de autoestima, frecuentes también en esta etapa. Todas las dependencias de sustancias ilegales son más frecuentes en varones.

Existe una asociación estadística entre enfermedad psiquiátrica y farmacodependencias: cualquier dependencia es más frecuente en personas con problemas psiquiátricos; a la par, diversos trastornos psiquiátricos son más frecuentes en personas dependientes. En ocasiones, la dependencia puede ser consecuencia de un intento de aliviar una determinada sintomatología previa; más frecuentemente, la enfermedad psiquiátrica es consecuencia del consumo regular de la sustancia adictiva; en otros casos, es difícil establecer una relación causal entre ambos procesos.

En algunos casos se ha identificado la existencia de factores hereditarios. De hecho, no parece lógico asumir que el poder reforzador de una sustancia deba ser el mismo en todas las personas: al igual que varía según las circunstancias personales (ansiedad, estrés, aburrimiento, etc.), puede variar según las características personales. La existencia de factores hereditarios no implica que una dependencia sea un trastorno hereditario; este hecho se interpreta en el sentido de que diversos rasgos heredables, como la impulsividad, predisposición a la depresión, rapidez de metabolismo hepático, etc., son, o pueden ser, factores de riesgo —o de protección— frente a una determinada dependencia. La identificación de factores predisponentes hereditarios (a los que se les suele atribuir el 30 % de la influencia) no implica ausencia de riesgo en personas aparentemente menos vulnerables: en última instancia, las propiedades de la sustancia y diversos factores socioculturales constituyen el factor predominante en el establecimiento de la conducta de farmacodependencia.

Aunque una dependencia es un trastorno con un claro componente biológico, sobre todo una vez que está establecida, esto no implica que la influencia de los factores no biológicos o no farmacológicos sea pequeña o desdeñable. Así, por ejemplo, el hecho de que en el pasado las mujeres fumaran menos se debe indiscutiblemente a condicionamientos socioculturales.

5. Tratamiento: objetivos generales

Una dependencia es un trastorno conductual crónico. Para su tratamiento se requiere modificar la conducta; más que controlar el consumo directamente, se requiere dotar a la persona de una capacidad de control suficiente sobre las situaciones y las decisiones que, consciente o automáticamente, le conducen al consumo. Este proceso no se consigue en días ni en semanas; requiere mucho tiempo, incluso años. En el proceso de tratamiento es normal que haya recaídas. Se denomina recaída —*relapse*— a la vuelta al grado de consumo previo; por contraposición, caída —*slip*— indica un consumo esporádico en una persona por lo demás abstinente. Aunque hay quien abandona al primer intento, lo más frecuente es que la abstinencia se alcance tras varios intentos frustrados. Por ello, la recaída no debe ser vista como un fracaso del proceso terapéutico, sino como una etapa en el proceso de abandono de una sustancia.

Para abandonar una dependencia, la primera premisa es que la persona dependiente considere necesario dejar de serlo. Es prácticamente imposible recuperar a un dependiente en contra de su voluntad. Dado que en algunas dependencias la capacidad volitiva y de decisión están sensiblemente disminuidas, no parece lógico exigir al comienzo del tratamiento una gran motivación.

Ante una solicitud de tratamiento se realiza una valoración de la problemática personal, familiar y social. Tras ello, de acuerdo con el paciente, se establece un plan terapéutico individualizado. El objetivo ideal de este plan sería la abstinencia completa; sin embargo, algunos pacientes pueden encontrar este objetivo inasequible a corto plazo; por ello, puede ser conveniente plantearlo como objetivo a largo plazo, pudiéndose plantear entre tanto una terapéutica de mantenimiento. De manera similar, la amenaza de enfermedades mortales en personas no dispuestas a asumir programas libres de drogas o de mantenimiento puede hacer conveniente ofrecerles programas de menor exigencia, como los de reducción de riesgos (p. ej., distribución o intercambio de jeringuillas), con el fin de que, cuando quieran o estén en condiciones de dejar de consumir, mantengan unas expectativas de vida razonables.

Todo abandono de una dependencia implica un cambio comportamental, por lo que en la base del tratamiento es necesario algún tipo de psicoterapia o terapia conductual. Además, la psicoterapia suele ser ineficaz para manejar las complicaciones fisiológicas derivadas de la sustancia de la que se es dependiente, objetivo que se logra más adecuadamente con el empleo de diversos fármacos.

En general, los objetivos de la psicoterapia pueden resumirse en ayudar a los pacientes a: *a)* darse cuenta de los estímulos o conductas que mantienen su consumo; *b)* adquirir estrategias que les permitan dejar de consumir, y *c)* aprender nuevas competencias conductuales que les permitan enfrentarse a los problemas futuros, evitando así las recaídas. Hay quien consigue esto por sí mismo, sin ayuda externa; otros lo consiguen con el apoyo, informal o no, de algún grupo; los mejores resultados se consiguen con la ayuda de profesionales, en colaboración o no con grupos de autoayuda.

Con las sustancias que producen un síndrome de abstinencia grave o molesto, el primer paso del tratamiento suele ser la realización de una desintoxicación. Se denomina *desintoxicación* al proceso por el que se consigue que el paciente deje de consumir la sustancia objeto de su dependencia y permanezca sin experimentar un sustancial síndrome de abstinencia. Éste es solamente un primer paso y su importancia, aunque no despreciable, es relativa para el tratamiento de una adicción.

La población general, e incluso algunos medios profesionales, concede una gran importancia al tratamiento del *mono*, el síndrome de abstinencia; existe la tendencia a considerar que el problema de la dependencia está prácticamente solventado una vez pasado el síndrome de abstinencia. Esto es erróneo: un período prolongado de abstinencia no implica que se haya dejado de ser dependiente; los deseos intensos de consumir, aunque van disminuyendo, pueden persistir meses o años, y a lo largo de este tiempo un nuevo consumo puede dar lugar a una nueva recaída. Es frecuente encontrar a personas que, para celebrar que llevaban un año sin fumar, y probablemente para demostrarse que ya estaban desenganchados del tabaco, fuman un cigarrillo y se encuentran al día siguiente habiendo recaído y consumiendo de nuevo una cajetilla diaria.

En el tratamiento de una dependencia, el proceso más importante es el de la *deshabituación*, que es largo y complejo; en él se pretende que el paciente efectúe un aprendizaje de estrategias que le permitan enfrentarse, con probabilidad de éxito, a los factores internos y externos que normalmente tenderían a precipitar un nuevo consumo. Con las sustancias más marginalizadas, este proceso puede realizarse mediante un alejamiento temporal del medio (comunidades terapéuticas, granjas, etc.); en cualquier caso, la eficacia del tratamiento ha de medirse o comprobarse tras la vuelta de la persona dependiente a

su medio, sea éste aquel del cual provenía originalmente o uno nuevo.

Dependiendo de las circunstancias, los procesos de desintoxicación y de deshabituación se realizan simultánea o consecutivamente. Con las personas dependientes de las sustancias más marginalizadas, a menudo será preciso realizar también una labor de reinserción social, es decir, una progresiva integración del individuo en el medio familiar y social que sea factible, reestructurando su conducta hasta hacerla compatible con una forma de vida responsable y autónoma, sin dependencia de la droga.

El tratamiento de una dependencia se acompaña con una mejora de la salud, así como —según la sustancia consumida— de la situación mental, social y laboral. La mejor manera de prevenir las complicaciones clínicas derivadas de la patología adictiva es tratarla. Esto, aunque es obvio, suele omitirse. Por ejemplo, a la mayoría de los alcohólicos que ingresan en un centro sanitario para ser tratados de alguna complicación derivada de su alcoholismo no se les ofrece la posibilidad de tratar su alcoholismo ni se les aconseja que lo hagan; muchas veces ni siquiera se les aconseja reducir el consumo.

6. Clasificación

Las sustancias reforzadoras pueden clasificarse según muy diversos puntos de vista: farmacológico, comportamental, clínico, social, epidemiológico o legal, entre otras posibilidades. Toda clasificación tiene sus ventajas e inconvenientes. En el presente capítulo se ha utilizado un criterio farmacológico que tiene en cuenta fundamentalmente su mecanismo de acción y sus efectos biológicos predominantes. En este sentido se ha distinguido entre depresores, psicoestimulantes, alucinógenos, dejando aparte la nicotina.

II. DEPRESORES

El término «depresores del sistema nervioso central» suele aplicarse habitualmente al etanol y a los diversos hipnóticos-sedantes, es decir, a aquellas sustancias que actúan fundamentalmente potenciando la acción del GABA, que es el neurotransmisor inhibidor central más relevante. En el presente epígrafe se engloba bajo este término aquellos compuestos con propiedades reforzadoras que, entre sus efectos farmacológicos prominentes, destaca la reducción de la actividad funcional cerebral.

1. Opioides

1.1. Importancia y características de su consumo

El **opio** es una resina que se obtiene de los frutos de la adormidera *(Papaver somniferum);* la **morfina,** principal responsable de sus efectos, fue aislada por Sertürner en 1806. La utilización de la morfina inyectable se generalizó en la guerra de secesión norteamericana y en la guerra franco-prusiana de finales de siglo, observándose las primeras epidemias de consumo problemático (fue denominada «la enfermedad del soldado»). Aunque anteriormente había existido disponibilidad de opio y morfina, no se habían observado las actuales pautas de consumo compulsivo. La **heroína** (diamorfina o diacetilmorfina) fue desarrollada a partir de la morfina y comercializada en 1898 por Bayer. Al principio fue apreciada por su aparente capacidad de *curar* la adicción a la morfina; poco después se reconoció su adictividad y cesó su prescripción, aunque se continúa utilizando como medicamento en algunos países, como el Reino Unido.

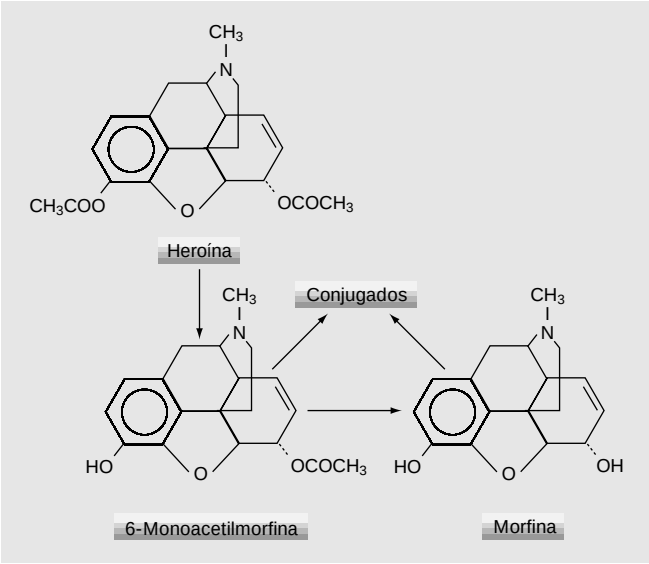

Fig. 33-2. Estructura química de la heroína (diacetilmorfina) y su metabolismo en los seres humanos. La heroína se transforma en 6-monoacetilmorfina y ésta, a su vez, en morfina. Los principales metabolitos en orina son la propia morfina y sus conjugados, sobre todo glucurónidos.

Todos los agonistas opioides μ (v. cap. 25) presentan propiedades reforzadoras. Por su gran liposolubilidad, éstas son mucho mayores en el caso de la heroína, que atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica y una vez en el cerebro es desacetilada en morfina, que es la forma activa (fig. 33-2). No obstante, cuando la morfina y la heroína son administradas por vía subcutánea ni siquiera los individuos experimentados son capaces de distinguirlas.

La mayoría de los heroinómanos son politoxicómanos: consumen regularmente benzodiazepinas, más o menos regularmente *Cannabis* y, en ocasiones, cocaína. Los heroinómanos utilizan habitualmente la vía intravenosa, aunque actualmente está cambiando la forma de consumo: disminuye su uso parenteral y se mantiene o aumenta su uso por vía nasal (esnifada) o fumada *(chinos).*

A finales de los setenta se produjo en España una epidemia de consumo de heroína que afectó a un segmento de la población característicamente joven y que en la actualidad —fundamentalmente por los estragos causados por el SIDA— está en declive. Se ha estimado que a principios de los noventa existían unos 100.000 heroinómanos, en su mayor parte varones de 20 a 30 años. La actual tendencia al cambio en la vía de administración se debe en parte a la difusión del SIDA y en parte a que en algunos lugares ha disminuido el suministro de heroína

blanca, aumentando el de heroína marrón. Es posible que se asista a nuevas epidemias, ya que el precio de la heroína puede descender ya que la oferta internacional sigue en aumento.

1.2. Efectos subjetivos y desarrollo de dependencia

A menudo, las primeras experiencias con opioides pueden ser más bien desagradables, predominando las náuseas y los vómitos. Aun así, en parte por la presión del grupo, algunos experimentan de nuevo, predominando entonces, por rápido desarrollo de tolerancia a la acción emética, la sensación eufórica. La reiteración puede conducir rápidamente a un consumo compulsivo. A diferencia de otras sustancias, la heroína rara vez cuenta con consumidores esporádicos o sociales.

La inyección intravenosa de heroína u otro opioide produce una breve sensación placentera, descrita como similar a un orgasmo, que es seguida de un período más o menos prolongado de euforia. Con la administración repetida se crea tolerancia a estos efectos, lo que obliga a aumentar la dosis para alcanzar los mismos efectos iniciales. Con el tiempo, los períodos entre las sucesivas administraciones cursan con una sintomatología de abstinencia cada vez más intensa, por lo que la conducta de autoadministración se dirige también a paliar el malestar de la privación.

Además de los efectos eufóricos, se observa lenguaje farfullante, deterioro de la memoria y gran disminución de la atención al entorno. Los signos más característicos de la intoxicación grave son la miosis (midriasis si hay anoxia), la depresión respiratoria y la somnolencia o el coma.

La tolerancia a los efectos opioides no se desarrolla de manera uniforme: es rápida para la acción emética y la euforia; apenas existe para el estreñimiento y algunos efectos hormonales, como la pérdida de libido en el varón y la amenorrea en la mujer. Aunque la dosis letal está muy elevada en individuos tolerantes, algunos factores ambientales pueden disminuir el grado de tolerancia. Ésta se reduce al disminuir o cesar el consumo de opioides, por lo que es frecuente observar accidentes por sobredosificación tras un período de abstinencia voluntaria o forzosa.

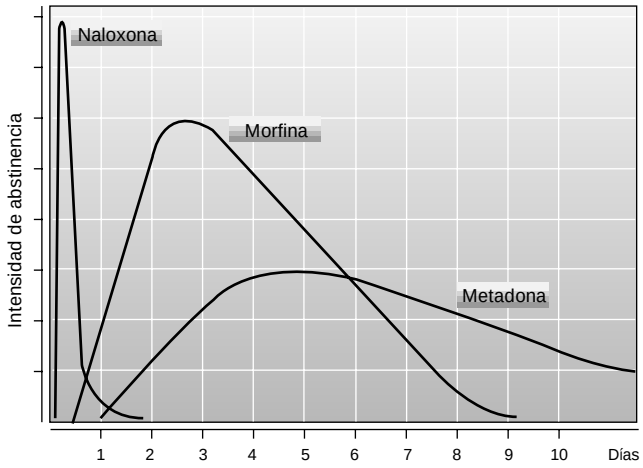

Fig. 33-3. Variaciones en el curso temporal de la abstinencia espontánea según la semivida de diferentes agonistas μ (morfina frente a metadona). Se muestra también la simulación del curso de la abstinencia precipitada por un antagonista como la naloxona.

La mayor parte de las complicaciones del consumo crónico de opioides derivan de la utilización de la vía parenteral. Las principales complicaciones de esta vía son el riesgo de sobredosis opioide, que es potencialmente mortal a causa del paro respiratorio, edema agudo de pulmón y coma, y los procesos infecciosos derivados de las malas condiciones higiénicas en las que se realiza la inyección: hepatitis, endocarditis, abscesos, sepsis y sida. Esta última enfermedad es responsable de gran mortalidad entre los usuarios de la vía parenteral. La prevalencia de seropositividad frente al VIH en heroinómanos es excepcionalmente alta en España (60-70 %). El consumo crónico de heroína puede ocasionar, además, alteraciones de las funciones cognitivas y de la personalidad, así como sintomatología psiquiátrica asociada, en particular ansiedad y depresión.

1.3. Sintomatología y tratamiento del síndrome de abstinencia

Tras cesar o disminuir el consumo de opioides comienza a aparecer la sintomatología de abstinencia, cuya fase más aguda (el «mono») dura unas 2-3 semanas. Sus signos y síntomas en parte son opuestos a las acciones opioides y, en parte, derivan de una hiperactividad noradrenérgica central, especialmente de neuronas situadas en el *locus coeruleus*. Los primeros síntomas que se perciben son subjetivos (ansiedad, inquietud e irritabilidad) y se acompañan de dolores y calambres musculares. Existe un deseo intenso y urgente *(craving)* de consumir opioides. También se observa disforia, náuseas o vómitos, lagrimeo, rinorrea, midriasis, sudoración, diarrea, bostezos e insomnio, piloerección y fiebre. El cuadro se asemeja a un fuerte resfriado con insomnio y depresión. Aunque no representa un riesgo vital, en casos graves se presentan alteraciones cardiocirculatorias e hidroelectrolíticas. Dependiendo de la semivida del agonista empleado, existen diferencias en el curso temporal del síndrome de abstinencia (fig. 33-3): con la heroína y la morfina, los síntomas aparecen unas 8 horas después de la última dosis, alcanzan su máximo a las 36-72 horas y ceden poco a poco en 5-10 días; con la metadona, la máxima intensidad tarda en alcanzarse algunos días y puede durar varias semanas, no siendo la sintomatología tan intensa o florida. La administración de antagonistas opioides provoca un síndrome mucho más intenso y de aparición más rápida (síndrome de abstinencia precipitado). La administración de un agonista opioide en cualquier fase del síndrome revierte inmediatamente toda la sinto-

matología.

Una vez transcurrido el síndrome de abstinencia, existe una etapa (denominada de abstinencia retardada), que dura varios meses y en la que suele haber deseos intensos de consumir, ansiedad, insomnio, intolerancia al estrés y sentimientos de baja autoestima. La administración de un agonista también suele revertir estos síntomas. Ésta es una etapa de gran vulnerabilidad a la recaída.

El recién nacido de madre heroinómana presenta un síndrome de abstinencia que aparece el primer día de vida o pocos días después si la madre toma metadona. Cursa con llanto incoercible y muy agudo, succión inoperante, temblores, hiperreflexia, estornudos y diarrea e hiperpnea con sus consecuencias metabólicas. Se trata con tintura de opio (paregórico), reduciendo paulatinamente la dosis.

El tratamiento de la sintomatología del síndrome de abstinencia se denomina desintoxicación; frecuentemente es una etapa previa o la primera fase del tratamiento de la dependencia opioide, aunque en ocasiones —como en los programas de mantenimiento con agonistas— se realiza en una fase muy tardía del tratamiento de la dependencia. Hay gran cantidad de pautas de desintoxicación que no difieren notablemente en su eficacia. Suelen utilizarse habitualmente agonistas opioides μ de semivida larga, como la metadona y el dextropropoxifeno, u otros opioides como el agonista-antagonista buprenorfina. En general, se sustituye la cantidad de heroína que el paciente toma en 24 horas por la dosis equivalente del opioide que se piensa utilizar y se va reduciendo gradualmente la dosis diaria. La reducción diaria es variable: puede oscilar entre el 10 y el 75 %, pero lo más frecuente es entre el 25 y el 50 %. En personas en mantenimiento con metadona la desintoxicación debe ser más lenta.

Como parte de la sintomatología abstinencial se debe a una hiperactividad noradrenérgica central, se puede utilizar la clonidina o algún otro análogo, como la lofexidina. Su empleo permite reducir el período de desintoxicación a unos pocos días, aunque puede comportar la aparición de efectos secundarios característicos, como hipotensión ortostática, bradicardia, sequedad de boca y sedación. Como regla general, 10 mg de metadona equivalen a 0,3 mg de clonidina.

Aunque las benzodiazepinas pueden paliar síntomas importantes de la abstinencia, como son la tensión muscular, el insomnio y la ansiedad y, de hecho, los heroinómanos las consumen en grandes cantidades, las benzodiazepinas no son superiores a los fármacos antes citados para el tratamiento de la desintoxicación.

Últimamente se están introduciendo en España pautas de desintoxicación «ultrarrápidas», que en ocasiones se presentan engañosamente como «curaciones en un día de la adicción». Consisten básicamente en la inducción de abstinencia aguda mediante dosis elevadas de naloxona y posterior transferencia a una pauta de mantenimiento con naltrexona. La administración aguda de los antagonistas opioides en individuos dependientes debe realizarse necesariamente bajo anestesia con midazolam y requiere la administración concomitante de antieméticos. A veces, la pauta se combina con agonistas adrenérgicos. La eficacia de estas pautas de desintoxicación parece satisfactoria, pero el procedimiento conlleva riesgos y requiere la tecnología propia de una unidad de cuidados intensivos. No existen datos acerca de su eficacia a largo plazo, es decir, de su utilidad en el tratamiento de la dependencia.

1.4. Tratamiento de la dependencia de opioides

El tratamiento de la dependencia de opioides es complejo, por su duración y por el apoyo multidisciplinario que requiere. En algunos programas, como los programas libres de drogas o los de mantenimiento con naltrexona, se suele distinguir entre desintoxicación, deshabituación y reinserción. En otros programas, no es tan fácil delimitar las fases.

Una vez que la persona dependiente ha pasado el síndrome de abstinencia, espontáneamente o con medicación, se inicia la deshabituación, etapa larga que se dirige a mantener una abstinencia lo más prolongada posible y a dotar a la persona de los recursos que le permitan evitar las recaídas (v. I, 5). En esta fase, una elevada proporción de pacientes padece crisis de ansiedad u otra sintomatología psiquiátrica asociada, por lo que es frecuente que, por prescripción facultativa, continúen tomando hipnótico-sedantes durante períodos más o menos prolongados. Es una etapa en que el apoyo psicoterapéutico y la ayuda para la obtención de vías de reinserción social se consideran imprescindibles.

En determinadas personas pueden ser muy útiles los programas de mantenimiento con el antagonista opioide naltrexona. Una dosis oral diaria de 50 mg (o de 150 mg cada 2-3 días) antagoniza continuadamente los efectos euforizantes y reforzadores de la heroína. Estos programas pueden durar 6 meses o más y para evitar la precipitación de un síndrome de abstinencia requieren una fase previa de desintoxicación. En esta fase es preferible la utilización de clonidina, ya que reduce el tiempo necesario entre el abandono de la heroína o la metadona y el inicio de la administración de naltrexona.

Muchos heroinómanos son candidatos a programas de mantenimiento con agonistas, que son los programas con que se consiguen los mejores resultados, si lo que se analiza es la interrupción o reducción del consumo de heroína o las tasas de retención de los programas. En general, los programas de mantenimiento con agonistas son medios para conseguir la abstinencia a corto o medio plazo. No obstante, hay personas que, por su deterioro personal o el de su entorno, pueden necesitar años de rehabilitación, lo que las hace candidatas a períodos de mantenimiento indefinidos.

Estos programas no requieren desintoxicación previa y están indicados especialmente en personas que han sufrido recaídas, en embarazadas y en personas con enfermedad orgánica. En ellos se emplean agonistas opioides μ de larga semivida, que se administran por vía oral; el más utilizado es la metadona. La metadona produce una estabilización, disminuye los deseos de consumir,

disminuye los efectos de la inyección de heroína ya que existe tolerancia cruzada, permite el restablecimiento de los ritmos neuroendocrinos, así como el desarrollo de una actividad escolar, laboral o social normal. Así, por ejemplo, la conducción de vehículos no está sustancialmente alterada en una persona en mantenimiento con metadona. La amplia extensión de los programas de mantenimiento con metadona en España al parecer es responsable también de la disminución de la criminalidad asociada al consumo de drogas por vía parenteral. No obstante, los individuos en mantenimiento con metadona consumen con frecuencia otras sustancias, como alcohol, benzodiazepinas y, menos habitualmente, cocaína.

Un derivado de la metadona, el LAAM o *l*-α-acetilmetadol, ha sufrido recientemente un renacimiento comercial. Se caracteriza por una semivida más prolongada, lo que permite su administración cada 2-3 días. Esta potencial ventaja frente a la administración diaria de metadona puede verse contrarrestada por la posibilidad de que las propiedades de ambos no sean absolutamente comparables; de hecho, las personas acostumbradas a la metadona la prefieren al LAAM. Aunque éste es un medicamento que de momento no se ha estudiado adecuadamente, es una posible alternativa a la metadona. También están en estudio programas de mantenimiento con buprenorfina.

2. Etanol (alcohol etílico)

2.1. Consideraciones generales y características de su consumo

El etanol es una de las sustancias psicoactivas más consumidas en el mundo industrializado. A dosis moderadas es un ansiolítico socialmente aceptado; dosis excesivas producen distintos grados de embriaguez en la que predominan las alteraciones del rendimiento psicomotor. Aunque su mortalidad es menor que la del tabaco, pro-

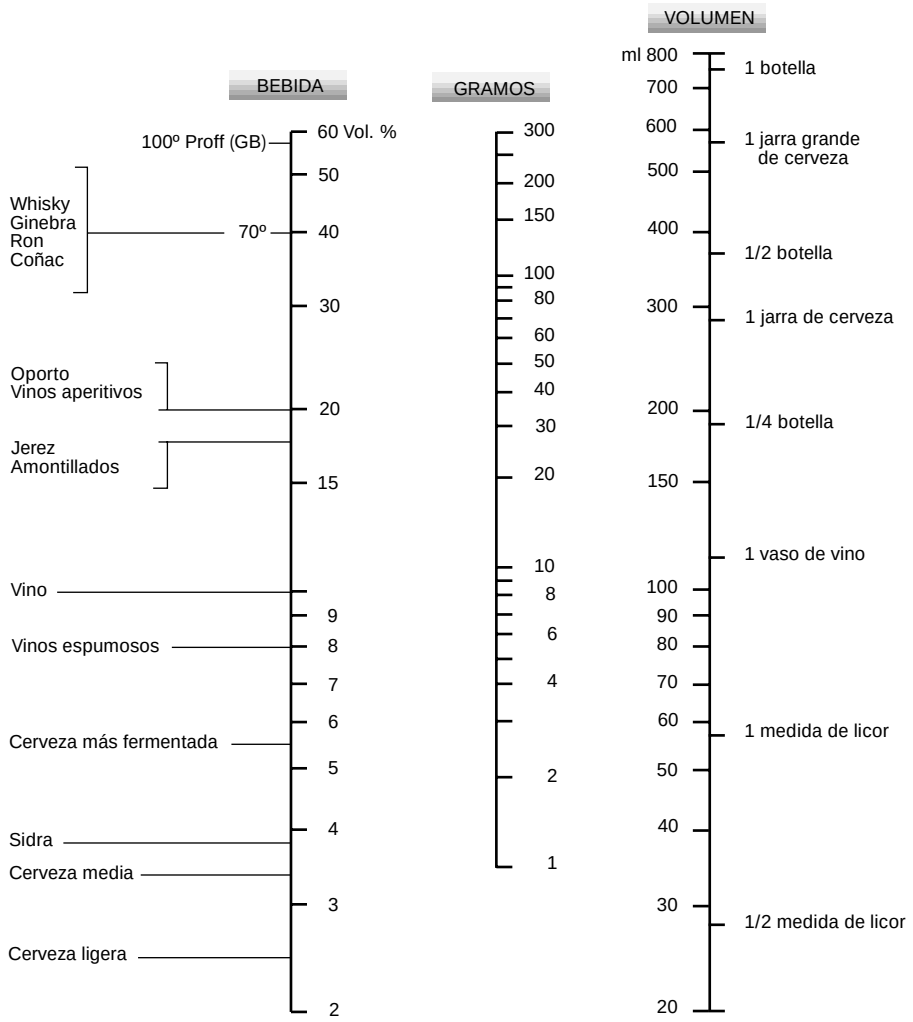

Fig. 33-4. Nomograma para calcular la masa de alcohol en diversas bebidas. La masa de alcohol absoluto se obtiene en la intersección en la escala central de una línea que une la escala de volumen con la escala de los tipos de bebidas.

duce una morbilidad significativa y da lugar a gran número de problemas familiares, laborales y sociales, siendo también una de las primeras causas de accidentes, laborales y de tráfico. Su consumo excesivo es, en muchos países, el principal problema social y de salud pública.

España ocupa uno de los primeros lugares del mundo en el consumo de alcohol por habitante adulto y año. Aunque el vino es la bebida alcohólica más consumida en España, en los últimos años se observa un desplazamiento del consumo de vino hacia el de cerveza y licores, así como la progresiva desaparición de las diferencias de consumo entre ambos sexos. En los últimos años, especialmente entre las personas más jóvenes, se ha observado la aparición de nuevas pautas de consumo alcohólico que están más ligadas al ocio y se centran en el fin de semana.

Se han propuesto múltiples factores como posibles predisponentes al alcoholismo. La disponibilidad de alcohol y su consumo excesivo ante la existencia de conflictos personales son factores que contribuyen al establecimiento de conductas de ingesta excesiva. Asimismo, en algunos casos se ha reconocido la existencia de factores genéticos que explican mayores propiedades reforzadoras o aversivas del etanol.

El alcohol etílico o etanol se obtiene de la fermentación anaeróbica de líquidos azucarados; por destilación de bebidas fermentadas o de otras soluciones de azúcar se obtienen las bebidas destiladas, con mayor contenido alcohólico.

El nomograma de la figura 33-4 muestra en su columna de la derecha el contenido etílico aproximado de las diversas bebidas alcohólicas y sirve para calcular la masa absoluta de alcohol que hay en las diversas consumiciones. Se considera que el consumo de más de 200 g de alcohol puro a la semana (equivalente a tres cañas de cerveza diarias) empieza a constituir un riesgo de dependencia y de patología alcohólica, lo que es más evidente a partir de los 400 g (equivalente a medio litro de vino de mesa al día o a dos whiskies diarios). Por los motivos explicados en el siguiente apartado, estas cifras orientativas deben reducirse en un tercio en las mujeres.

2.2. *Acciones fisiofarmacológicas y farmacocinética*

El etanol es fundamentalmente un depresor de la transmisión nerviosa en el SNC. Sin embargo, esta acción se ejerce inicialmente en sistemas inhibidores de la formación reticular que controlan la actividad cortical asociativa. Por ello, el efecto inicial se manifiesta en forma de aparente estimulación: la conducta aparece más espontánea y menos autocontrolada; la ideación y su expresión verbal pueden aparecer más fluidas, pero disminuye la habilidad psicomotora más fina. La afectación del sistema reticular activador disminuye la capacidad de atender y procesar la información sensorial que llega simultáneamente desde diversas fuentes. Por ello, las funciones complejas que requieren un estado de alerta y la toma de decisiones rápidas se ven más afectadas que aquellas en que el tiempo no es un factor crítico.

Tabla 33-1. Relación entre la concentración sanguínea de alcohol y sus efectos en el SNC

Alcoholemia (mg/100 ml)	Efectos en el SNC
20-30	Primeros síntomas en el estado de ánimo Ligera incoordinación motora
50	Primeras pruebas cerebelosas positivas Disminución de la capacidad de percepción
75	Signos de disfunción cerebelosa y vestibular Prolongación del tiempo de reacción
150	Notable deterioro psicomotor Límite de reacción coordinada
170-300	Confusión
250-350	Estupor
300-450	Coma
> 400	Muerte

Conforme aumenta la alcoholemia, se generaliza la depresión central y se vuelve más manifiesta, tanto a nivel psicológico como psicomotor. Así se perturba de forma creciente la capacidad ideativa y asociativa, aparece una torpeza expresiva y motora (disartria y ataxia) con pérdida de reflejos, sopor y sueño. Concentraciones más elevadas producen coma, depresión bulbar y muerte.

Dentro de una gran variabilidad individual, los efectos centrales del etanol son proporcionales a su concentración sanguínea (tabla 33-1). Dependiendo de los países y del tipo de vehículo suele estar prohibida la conducción de vehículos de motor con alcoholemias superiores a 50-80 mg/100 ml, ya que con estos niveles se observa mayor accidentabilidad. La proporcionalidad entre concentraciones y efectos se ve alterada por la aparición de tolerancia; ésta tiene un componente agudo, por el que los efectos son menores cuando la alcoholemia desciende o está estabilizada, y otro crónico, en parte farmacocinético (por inducción del sistema microsómico), en parte tisular (común con otros hipnótico-sedantes) y en parte conductual o por aprendizaje.

Mecanismo de acción. Los mecanismos moleculares responsables de sus efectos centrales no son claros aún, aunque se aprecia una particular sensibilidad al etanol por parte de algunos canales iónicos ligados a receptores como el $GABA_A$ y el glutamatérgico NMDA. En el receptor $GABA_A$, el etanol favorece el flujo de Cl^- estimulado por GABA; sin embargo, no todos los receptores $GABA_A$ son sensibles al etanol quizá debido a la heterogeneidad de las subunidades que componen el receptor. Esta acción GABAérgica del etanol explica su sinergismo con otros depresores centrales que actúan sobre el mismo receptor (como benzodiazepinas y barbitúricos), así como la tolerancia y dependencia cruzadas que existen entre ellos. En el receptor NMDA, el etanol se comporta como inhibidor, quizá por interferir la acción de la glicina sobre dicho receptor. El etanol, sobre todo tras la administración crónica, modifica alternativa o complementariamente la homeostasia del Ca^{2+}.

El etanol es una molécula pequeña y poco polar que atraviesa bien las membranas biológicas. Se absorbe por difusión simple en el estómago y sobre todo en el intestino, distribuyéndose en el agua total del organismo y atravesando con facilidad las barreras hematoencefálica y placentaria. Más del 90 % del etanol sufre metabolización hepática. En una primera oxidación pasa a acetal-

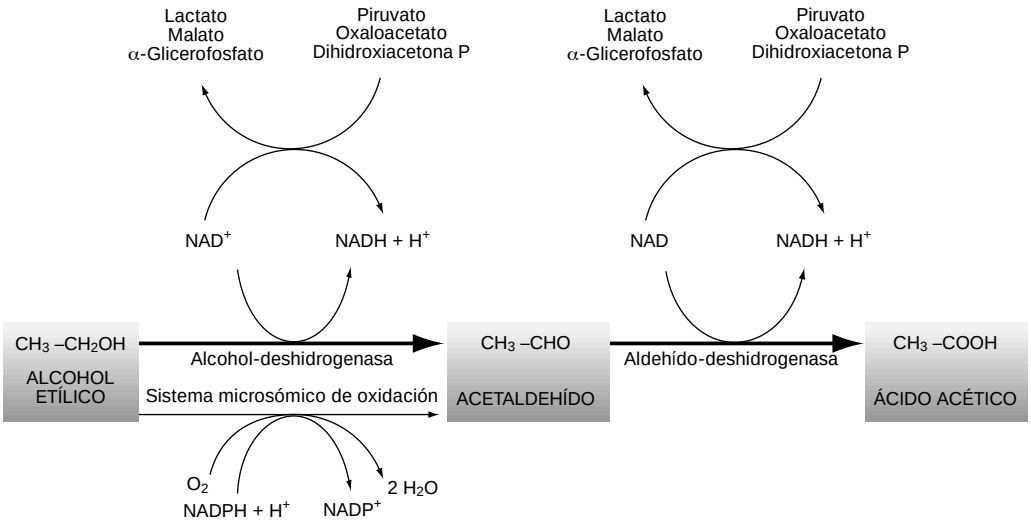

Fig. 33-5. Metabolización del etanol.

dehído que, a su vez, es oxidado a ácido acético, que forma acetil-CoA y se metaboliza en CO_2 y agua (fig. 33-5).

Los factores que retrasan el vaciamiento gástrico, como la existencia de comida o el ejercicio físico, disminuyen la velocidad de absorción y, consecuentemente, las concentraciones máximas que se alcanzan. Existe un primer paso gástrico y, una vez absorbido, un primer paso hepático. Además de menor peso corporal, las mujeres presentan un primer paso gástrico menor y, sobre todo, un menor volumen de distribución (ya que la cantidad de agua corporal es menor); por ello, en igualdad de ingesta, en ellas se alcanzan mayores alcoholemias.

La mayor parte del etanol es catabolizado por la alcohol-deshidrogenasa, enzima citoplásmica que presenta polimorfismo genético y que por su alta afinidad por el etanol se satura fácilmente, presentando cinética de orden cero (velocidad de eliminación constante). El 10 % del etanol, más con alcoholemias altas, es oxidado por el sistema de oxidasas mixtas microsómicas del retículo endoplásmico liso hepático; este complejo enzimático presenta cinética de orden uno (velocidad de eliminación concentración-dependiente) y es autoinducible, siendo responsable de la mayor parte de las interacciones medicamentosas que se observan con el etanol. El acetaldehído formado por ambas vías es metabolizado por la aldehído-deshidrogenasa, enzima citoplásmica y mitocondrial, que también presenta polimorfismo. Entre el 2 y el 10 % del etanol, dependiendo de la cantidad ingerida, se elimina sin metabolizar por la respiración, la orina y el sudor. Estas pequeñas cantidades presentan gran interés toxicológico, ya que permiten determinar indirectamente la alcoholemia.

2.3. Toxicidad crónica e interacciones

La ingestión crónica de etanol produce una amplia gama de efectos dosis-dependientes en el hígado, que van desde una acumulación de depósitos grasos inicial hasta la hepatitis alcohólica y la cirrosis hepática. La ingestión crónica de etanol facilita la aparición de pancreatitis, tanto aguda como crónica. La perturbación de la función hepática o pancreática puede ocasionar síndromes de malabsorción, alteraciones en el metabolismo de la glucosa y en su regulación, y un síndrome de feminización en el varón, con impotencia, atrofia testicular y ginecomastia. El alto contenido calórico del etanol provoca una disminución en la ingesta de otros principios inmediatos, lo que lleva a dietas desequilibradas, pudiendo provocar malnutrición, déficit vitamínicos (sobre todo del complejo B) y de aminoácidos esenciales. Esto puede dar lugar a anemia, glositis, estomatitis, pelagra, etc.

En el sistema nervioso, el déficit de tiamina es responsable de polineuropatías periféricas, de la encefalopatía de Wernicke y de parte de la sintomatología del síndrome de Korsakoff. En el alcohólico crónico se observan también otras formas de demencia no carenciales, así como varios cuadros degenerativos cerebelosos.

La ingestión de *pequeñas* dosis de etanol (10 g/día) se correlaciona con una menor incidencia de enfermedad coronaria. No obstante, el uso crónico de etanol produce diversas alteraciones miocárdicas irreversibles, siendo probablemente la causa más frecuente de miocardiopatía en nuestro medio. En el músculo esquelético produce miopatía crónica, relativamente similar a la cardíaca. Los alcohólicos presentan también mayor incidencia de enfermedad hipertensiva y cerebrovascular.

Además, diversos cánceres, como el de mama, faringe, esófago e hígado, son más frecuentes en los bebedores crónicos. Por estos motivos, así como por una mayor incidencia de accidentes y de suicidios, la tasa de mortalidad de los alcohólicos es mayor que la de la población general.

La ingestión crónica por parte de la embarazada de grandes cantidades de etanol puede dar lugar a la aparición del *síndrome alcohólico fetal*, caracterizado por una serie de anomalías faciales características (fisuras palpebrales cortas, hipoplasia maxilar y mandibular), microcefalia, retraso en el crecimiento y un conjunto variable de otras malformaciones mayores y menores. Está asociado a deficiencia mental y a otros trastornos conductuales, como hiperactividad y dificultades en el aprendizaje. Es probablemente la primera causa teratógena de deficiencia mental en nuestro medio. El sín-

drome alcohólico fetal completo sólo se ha descrito en grandes bebedoras. Sin embargo, parte de la sintomatología se observa con mayor frecuencia y no sólo en grandes bebedoras. Aunque no se ha comprobado que la ingestión de pequeñas cantidades de alcohol produzca el síndrome alcohólico fetal (completo o parcial), como tampoco ha sido posible establecer la existencia de un umbral por debajo del cual éste no se produzca, se recomienda a las embarazadas reducir al máximo la ingesta alcohólica.

La teratogenicidad etílica deriva tanto del etanol como del acetaldehído. Ambos son directamente tóxicos e inhiben y dificultan la proliferación, migración y diferenciación celular embrional. Indirectamente, por lesión placentaria, pueden causar malnutrición fetal. El consumo elevado de alcohol se ha asociado también a una mayor incidencia de abortos espontáneos y partos prematuros.

Interacciones. a) Administrado de forma aguda, el etanol potencia los efectos de otros depresores del SNC: ansiolíticos, hipnóticos, opioides, antihistamínicos, etc. *b)* La administración aguda de etanol reduce temporalmente la depuración de diversos fármacos metabolizados por oxidación microsómica (paracetamol, doxiciclina, isoniazida, difenilhidantoína, barbitúricos, anticoagulantes orales e hipoglucemiantes orales) prolongando su vida media; en cambio, por inducción enzimática, la exposición crónica acelera la depuración de estas sustancias. *c)* Determinados fármacos (como algunas cefalosporinas, cloranfenicol, metronidazol y las sulfonilureas) pueden inhibir la aldehído-deshidrogenasa, produciendo una reacción parecida, aunque menor, a la del disulfiram.

2.4. *Síndrome de abstinencia alcohólico*

La disminución brusca de la ingesta etílica en bebedores crónicos o la aparición de una enfermedad intercurrente origina un síndrome de abstinencia que es potencialmente mortal. Este síndrome puede contribuir notablemente al mantenimiento de la dependencia. En él se observan alteraciones del receptor GABA-BZD-cloro y del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, así como hiperactividad noradrenérgica central. Sus signos y síntomas son en parte rebote de los efectos del etanol. Su intensidad depende del grado y la duración del consumo de alcohol, y de la velocidad con que el etanol es metabolizado.

Grados moderados de consumo sólo ocasionan una sintomatología menor. Ésta aparece 6-8 horas después de la última ingesta e incluye temblor distal matutino, insomnio, agitación, irritabilidad, náuseas, vómitos, anorexia, taquicardia e hipertensión leves. Su evolución natural es variable: puede remitir al cabo de 3 o 5 días o dar paso (1 o 2 días después de suprimir la ingesta) a la alucinosis alcohólica o a convulsiones tónico-clónicas del tipo gran mal. Si entonces no es tratado, puede remitir o progresar a *delirium tremens*, urgencia médica con el 10-15 % de mortalidad, que cursa con alucinaciones visuales muy vivas, agitación, confusión, desorientación, fiebre y un cuadro de hiperactividad autonómica (con sudoración, taquicardia, midriasis, piloerección e hipertensión) muy llamativo. La existencia de fiebre, malnutrición y alteraciones hidroelectrolíticas complica la morbilidad de la abstinencia alcohólica. Excepcionalmente, algunos alcohólicos presentan sólo una manifestación clínica prominente, que puede ser convulsión, temblor, alucinaciones o arritmia cardíaca.

Los signos leves de abstinencia pueden tratarse con medidas generales de apoyo. No obstante, para prevenir complicaciones como el *delirium tremens*, es necesaria la farmacoterapia, sobre todo en pacientes con enfermedad orgánica asociada. La habitación debe estar bien iluminada, lo que alivia las ideas delirantes y las alucinaciones; la presencia de familiares, amigos o colaboradores ayuda a tranquilizar y orientar al paciente. Para tratar la sintomatología de abstinencia puede utilizarse cualquier depresor del SNC a dosis equisustitutivas. Habitualmente se emplea clormetiazole o benzodiazepinas de semivida larga, como el diazepam. En general, el primer día se administra la cantidad de fármaco necesaria para aliviar la mayor parte de los síntomas. El diazepam se administra a dosis de 20 mg cada 1-2 horas hasta que mejora la sintomatología; si no se puede administrar oralmente, se utiliza la vía IV. El clormetiazol se emplea a dosis de 400-800 mg hasta que el paciente está sedado; su administración IV debe hacerse en dilución y muy lentamente, ya que puede provocar apnea. Una vez controlado el paciente, se van reduciendo las dosis el 20 % aproximadamente, ajustándolas según la aparición de temblor e insomnio o de sueño e hipotensión ortostática.

Excepcionalmente, el tratamiento de las complicaciones puede requerir el uso de otros fármacos. Deben corregirse las alteraciones hidroelectrolíticas y del equilibrio ácido-base. En casos de alcoholismo crónico e indigencia está indicada la administración de tiamina (dosis única de 100 mg IV), con el fin de prevenir trastornos neurológicos por carencia. Si existe polineuropatía, debe administrarse piridoxina (50 mg/día).

2.5. *Tratamiento de la dependencia alcohólica*

Al igual que en otras dependencias, el tratamiento de desintoxicación alcohólica —pasar el síndrome de abstinencia— no garantiza la curación del paciente alcohólico. Éste requiere una terapéutica multidisciplinaria —médica, psiquiátrica y social— que aborde el problema en toda su profundidad. El alcoholismo es una enfermedad compleja y pluricausal; el modelo de tratamiento deberá ajustarse a las características del paciente.

En el proceso de tratamiento de las personas con problemas relacionados con el alcohol, el objetivo es conseguir un cambio de conducta, para lo cual algún tipo de terapia cognitivo-conductual (informativa, motivadora, de estrategias de enfrentamiento, etc.) suele ser la base del tratamiento. En nuestro medio, los grupos de autoayuda (del tipo de las asociaciones de alcohólicos rehabilitados) constituyen uno de los sistemas más eficaces para los alcohólicos que deseen mantener su abstinencia.

Algunos fármacos pueden ayudar en este proceso, aunque de momento su papel es secundario. Clásicamente se han empleado los aversivos, que originan un

síndrome muy molesto y alarmante tras la ingesta etílica. En la actualidad, hay especial interés por los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y por la naltrexona y el acamprosato.

Fármacos aversivos del alcohol. El **disulfiram** o la **cianamida cálcica** inhiben la aldehído-deshidrogenasa, produciendo, tras la ingesta de etanol, una acumulación plasmática de acetaldehído, la cual da lugar a un síndrome caracterizado por vasodilatación cutánea con rubefacción facial, sudoración, sed, cefalea pulsátil intensa, disnea, náuseas, vómitos, debilidad, desasosiego, vértigo, visión borrosa, reacción sincopal y confusión mental. Esta reacción es usada como técnica de condicionamiento que refuerza la decisión de evitar la toma de alcohol en aquellas personas muy motivadas para eliminar su consumo alcohólico. Estos fármacos ocupan un lugar secundario en el tratamiento del alcoholismo; su utilización —no exenta de dificultades ni de controversias— por vía oral o subcutánea requiere que el paciente esté abstinente.

Fármacos que disminuirían el consumo. Recientemente se han ensayado muchos medicamentos activos sobre la transmisión serotonérgica central como, por ejemplo, la **zimelidina**, el **citalopram** o la **fluoxetina,** por su capacidad, que se pone de manifiesto en el animal de experimentación, para reducir el apetito por el consumo de alcohol; sin embargo, los ensayos clínicos controlados realizados hasta la fecha no han satisfecho las expectativas, obteniéndose solamente reducciones parciales. Al parecer, tanto el agonista opioide **naltrexona** (v. cap. 25) como el **acamprosato,** un fármaco que inhibe la hiperexcitabilidad neuronal mediante el antagonismo de la actividad de aminoácidos excitadores, contribuye a ciertas mejoras en el mantenimiento de la abstinencia, aunque siempre dentro de programas terapéuticos más amplios. Los resultados obtenidos, sin embargo, aún son preliminares y, a pesar de las presiones por su prescripción, su eficacia real en el tratamiento del alcoholismo aún está por definir.

3. Hipnótico-sedantes

3.1. Importancia y características de su consumo

Actualmente tienen especial relevancia las benzodiazepinas, precisamente uno de los medicamentos más utilizados. Se distinguen dos patrones de consumo de benzodiazepinas. Por una parte, existe un grupo de personas, minoritario comparado con el gran uso de estos compuestos, que, sin una clara indicación terapéutica (aunque probablemente hubo una prescripción médica inicial), consumen benzodiazepinas de forma crónica. Este tipo de automedicación se ha extendido entre la población adulta de mediana edad; gran parte de estos consumidores tienen dificultades para abandonarlas, sin ser, a menudo —ni pacientes ni médicos—, conscientes de ello. Por otra parte, existen grupos de heroinómanos que las consumen de forma más compulsiva. En España, por razones que aún no son bien comprendidas, los heroinómanos tienen una preferencia especial por el flunitrazepam y por las especialidades que contienen dosis elevadas de clorazepato.

El uso de barbitúricos y otros compuestos (como meprobamato o glutetimida) ha decaído notablemente. En general, existe preferencia por los barbitúricos de semivida corta-intermedia (pentobarbital, secobarbital, amobarbital y butalbital). En determinados ambientes, al margen de la prescripción médica, persiste el consumo problemático de otros tranquilizantes, provinientes de síntesis clandestina más que del desvío de especialidades farmacéuticas, como la metacualona o el gamma-hidroxibutirato (derivado del GABA más conocido como *GBH* o *éxtasis líquido*).

3.2. Dependencia de benzodiazepinas

La dependencia de benzodiazepinas tras su uso en dosis moderadas se caracteriza por una mezcla de signos y síntomas específicos de abstinencia y de otros trastornos, indistinguibles de lo que sería la reaparición del trastorno existente previamente (irritabilidad, insomnio, ansiedad y depresión); esto dificulta el diagnóstico de un verdadero cuadro de dependencia. La sintomatología existente previamente puede retornar transitoriamente con mayor intensidad y originar un síndrome de rebote, que con las benzodiazepinas de acción corta, como el oxazepam o el triazolam, llega a observarse el día siguiente a su ingesta.

La sintomatología de abstinencia puede aparecer incluso tras el uso de dosis terapéuticas, cuando éstas se han tomado continuadamente durante varios meses. La aparición de insomnio de rebote y algo de ansiedad pueden ser los únicos síntomas, pero con dosis más altas se observan movimientos musculares involuntarios, *tinnitus* persistente y trastornos sensoriales (parestesias, hiperacusia, fotofobia y gusto metálico). Los síntomas duran de 10 días a varias semanas y aunque suelen ser leves, ocasionan suficientes molestias como para inducir a continuar con la ingesta de benzodiazepinas.

El tratamiento de desintoxicación, cuando se considera necesario, es ambulatorio ya que la intensidad de la abstinencia no suele ser grave. Se hace mediante sustitución por una benzodiazepina de semivida prolongada —el diazepam es habitualmente el sustituto de elección— y una disminución gradual durante 4-6 semanas de la dosis total.

3.3. Dependencia de otros hipnótico-sedantes

Se desarolla tolerancia a la acción de los hipnótico-sedantes. Fundamentalmente es farmacodinámica, pero, en parte, es también farmacocinética ya que muchos de estos fármacos, sobre todo los barbitúricos, son inductores enzimáticos. Habitualmente se observan diversos grados de tolerancia cruzada entre todos los hipnótico-sedantes. Se considera que existe un síndrome de abstinencia común de los depresores centrales. Éste puede ser producido por benzodiazepinas, barbitúricos, etanol y otros hipnóticos-sedantes, compuestos entre los que se observa dependencia cruzada.

El síndrome de abstinencia de estas sustancias es similar al que se observa en el alcoholismo; su aparición es más tardía y variable, pero debe ser tratado por ser potencialmente mortal. Su rapidez de aparición y su intensidad depende de la semivida del producto: con los compuestos de semivida corta, los síntomas empiezan a observarse a las 12-16 horas; con los de semivida más larga, a los 2-3 días y alcanzan el máximo al cabo de una semana. Entre los signos y síntomas específicos destacan las anormalidades paroxísticas en el EEG y el aumento rebote de las fases IV y REM del sueño. Se observan también ansiedad e insomnio, que pueden acompañarse de temblor y debilidad. En casos graves pueden aparecer convulsiones tónico-clónicas y *delirium tremens*. Las convulsiones se observan más frecuentemente con los compuestos de semivida corta. En la desintoxicación se utiliza preferentemente, por su semivida prolongada, el fenobarbital. Una técnica

muy cómoda consiste en la administración de 1-1,5 mg/kg por vía oral cada 2 horas hasta la desaparición completa de la abstinencia o la aparición de tres de los siguientes signos: nistagmo, somnolencia, ataxia, disartria o labilidad emocional. Una vez alcanzado este grado de intoxicación, se suprime el tratamiento y el paciente puede ser dado de alta en pocos días.

En los recién nacidos de madres dependientes de hipnótico-sedantes puede aparecer un síndrome de abstinencia de mayor o menor gravedad, cuyos síntomas son parecidos al descrito para el caso de los opioides; se trata con benzodiazepinas o barbitúricos.

4. Inhalables

4.1. Concepto y características de su consumo

El abuso de inhalables, o inhalantes, consiste en la aspiración de disolventes orgánicos volátiles o de gases anestésicos con fines intoxicantes. Es un grupo heterogéneo de sustancias (tabla 33-2) que se encuentran en multitud de productos comerciales: gasolina, aerosoles, pinturas, barnices, lacas, pegamentos y adhesivos, líquidos correctores, limpiacristales y anticongelantes, etc. Se consumen metiendo la cabeza en una bolsa de plástico que contenga la sustancia, aplicando un trapo empapado a la cara o pulverizándolos directamente en la boca o en la nariz. Diversos gases anestésicos (óxido nitroso, éter) o vasodilatadores de acción corta (nitrito de amilo, de butilo) suelen incluirse en este grupo, aunque sus pautas de consumo son distintas.

El efecto buscado fundamentalmente por los inhaladores es una especie de borrachera rápida; para ello, aunque suele haber preferencias o modas, inhalan indistintamente unas sustancias u otras y, en ocasiones, mezclas de varios productos. A pesar de que existen diferencias en los efectos orgánicos y psicoactivos de los diferentes compuestos, sus efectos diferenciales no son lo suficientemente conocidos como para distinguirlos.

El inicio del consumo, frecuentemente fruto de una gran presión de grupo, ocurre durante la adolescencia temprana. Muchos consumos son transitorios o fruto de modas, pero algunas personas se vuelven inhaladoras crónicas. En su mayoría, los niños inhaladores provienen de grupos socioeconómicamente bajos, viven en barriadas con carencias sustanciales y pertenecen a familias desestructuradas; casi todos ellos presentan bajo rendimiento escolar. Su gran accesibilidad, bajo coste y fácil administración determinan que este grupo de sustancias sea una de las drogas de la pobreza. Aunque sea un problema con dimensiones epidemiológicas reducidas, su gravedad reside en la toxicidad que ocasionan, en la dificultad que existe para tratar a las personas dependientes de estos productos y en que el abuso de inhalables en niños es un factor de riesgo del consumo de otras sustancias adictivas.

4.2. Efectos farmacológicos y toxicidad

Tras su inhalación, los niveles plasmáticos de los inhalables alcanzan su máximo en unos pocos minutos, concentrándose poco después en los lípidos del organismo. El mecanismo de acción de estos compuestos no está del todo claro, pero parece similar al del etanol y al de los anestésicos generales. En el pasado se pensaba que sus efectos se derivaban de la fluidificación de las membranas celulares; hoy en día se cree que actúan sobre proteínas específicas, concretamente sobre canales iónicos receptor-dependientes, entre los que destaca el receptor $GABA_A$. Aunque no pueden descartarse otros mecanismos, en un sen-

Tabla 33-2. Inhalables más frecuentemente consumidos

Inhalable	Principales productos que lo contienen
Acetato de etilo	Pegamentos
Acetona	Pegamentos, quitaesmaltes de uñas y disolvente general
Bromoclorodifluorometano (BCF)	Extintores
Butano	Gas combustible embotellado (bombonas, mecheros, etc.)
Butanona (metiletilcetona)	Pegamentos y disolvente general
Cloroformo	Disolvente de laboratorio
Criofluorano (CFC-114)	Aerosoles (lacas, desodorantes, ambientadores, etc.)
Diclorodifluorometano (CFC-12)	Aerosoles y refrigerante
Diclorometano	Disolvente de pinturas
Éter (dietiléter)	Disolvente de laboratorio
Halotano, enflurano, etc.	Anestésicos
n-Hexano	Disolvente general
Hidrocarburos alifáticos	Gasolina
Metilisobutilcetona (isopropilacetona)	Disolvente general
Óxido nitroso	Anestésicos y algunas cremas batidas
Propano	Gas combustible embotellado
Tetracloroetileno (percloroetileno)	Productos de limpieza en seco, quitamanchas y limpiacristales
Tolueno	Pegamentos, pinturas acrílicas y disolvente de pinturas
1,1,1-Tricloroetano (metilcloroformo)	Líquido corrector de mecanografía
Tricloroetileno	Productos de limpieza en seco, quitamanchas y limpiacristales
Triclorofluorometano (CFC-11)	Aerosoles y refrigerante
Xileno	Pegamentos de carpintería

tido amplio puede decirse que su acción fundamental es potenciar la acción hiperpolarizante del GABA en este receptor.

Los inhalables son depresores centrales. Poco tiempo después de su inhalación, producen una euforia por desinhibición, similar a la alcohólica, que se acompaña de mareos, alteraciones visuales (visión borrosa, diplopía y nistagmo), incoordinación y marcha inestable, lenguaje farfullante y temblores. La intoxicación por inhalables puede originar conductas agresivas. A dosis altas puede aparecer confusión, apatía, letargia, debilidad muscular generalizada, disminución de los reflejos, estupor y coma. En ocasiones puede aparecer distorsión perceptual y alucinaciones. Con el consumo crónico puede aparecer pérdida de peso, debilidad muscular, desorientación y falta de atención y de coordinación.

Se han descrito casos de muerte súbita tras el consumo de inhalables por anoxia, aspiración del vómito, síncope vagal, arritmias cardíacas o traumatismo. Las prácticas inhalatorias ocasionan eccema perioral e inflamación crónica de las vías respiratorias altas. La toxicidad de estas sustancias varía notablemente de una a otra; en general, son muy tóxicas, pudiendo originar enfermedad orgánica irreversible. La toxicidad descrita más frecuentemente es la neurológica: los síndromes más comunes son neuropatía periférica y encefalopatía; más raramente se observa disfunción cerebelosa o parkinsonismo. Con relativa frecuencia, estos compuestos producen también lesiones a nivel renal y hepático.

Aunque algunos de los inhalables producen cierta resaca (son característicos los dolores de cabeza), no parece que su uso crónico ocasione un síndrome de abstinencia específico. El tratamiento de los inhaladores crónicos es complicado, ya que los esfuerzos suelen ser inútiles si no se modifican sustancialmente las condiciones socioeconómicas de la persona. Parte de la prevención indirecta consiste en obligar a las empresas comercializadoras a añadir sustancias repelentes en los productos con disolventes volátiles objeto de abuso.

5. *Cannabis*

5.1. *Importancia y características de su consumo*

El consumo de los derivados de la planta del cáñamo (*Cannabis sativa*, en sus variedades india y americana) como sustancias embriagantes se remonta a la Antigüedad, especialmente en culturas del Oriente Medio y del norte de África. La planta sintetiza gran cantidad de productos químicos distintos, de los que más de 60 son cannabinoides. El Δ^9-tetrahidrocannabinol (Δ^9-THC) es responsable de la mayor parte de los efectos psicoactivos (fig. 33-6).

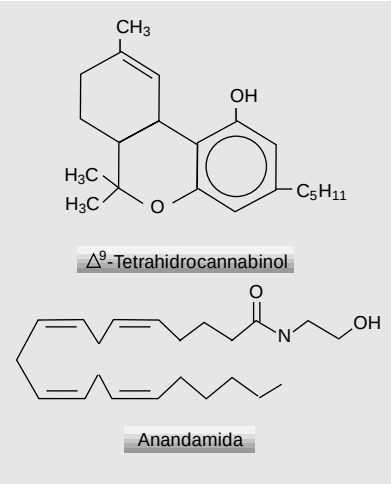

Fig. 33-6. Estructura química del Δ^9-tetrahidrocannabinol y de la anandamida.

Habitualmente, los derivados de la *Cannabis* se fuman, pero pueden ser consumidos por vía oral, mezclados con té, sopas, pasteles u otras comidas. La preparación de la *Cannabis* más popular en nuestro medio es el hachís, exudado resinoso de la planta presentado en pastillas de consistencia pétrea, que se consume deshecho al calor y mezclado con tabaco rubio («porro»). La marihuana es una preparación triturada y seca de las flores, hojas y pequeños tallos de la planta, que se fuma directamente en forma de cigarrillos. Aunque estas sustancias siempre han estado presentes en nuestro medio, su consumo no se hizo muy popular entre la juventud hasta los años setenta. La prevalencia de su consumo ha disminuido últimamente. Se calcula que en España el 10 % de la población la ha consumido alguna vez y que el 3 % aproximadamente la consume con distintos grados de regularidad.

5.2. *Mecanismo de acción y farmacocinética*

El Δ^9-THC y los diversos cannabinoides actúan mediante receptores específicos, de los que hasta el momento se han descrito dos tipos, denominados CB1 y CB2. El CB1 se encuentra presente en diversas áreas cerebrales, tiene siete dominios transmembrana y está acoplado a proteínas G; las acciones farmacológicas importantes de los cannabinoides, sobre todo las centrales, parece que están mediadas exclusivamente por este receptor. El CB2 es un receptor periférico, estructuralmente distinto del cerebral.

Se ha aislado un derivado etanolamida del ácido araquidónico que se fija al receptor cannabinoide y que comparte algunas de las propiedades farmacológicas del Δ^9-THC. Este posible ligando endógeno del receptor cannabinoide ha sido denominado *anandamida*; de hecho, probablemente exista una familia entera (las anandamidas) de ligandos endógenos derivados de ácidos grasos. Se desconoce qué papel fisiológico ejercen estos compuestos; se sospecha que pueden participar en la coordinación motora, en la memoria a corto plazo o en determinadas funciones límbicas relacionadas con las percepciones, el humor o las emociones.

Las propiedades farmacológicas de los derivados de la *Cannabis* están determinadas por la distinta proporción de cannabinoides de las diferentes preparaciones. En general, el hachís es más concentrado que la marihuana. Tras inhalar el humo de un cigarrillo de marihuana o de hachís, los efectos son inmediatos, alcanzan su máximo a los 20-30 min y pueden durar 2-3 horas. Por vía oral, los efectos son más diferidos, más prolongados y menos intensos (en parte, por un gran fenómeno de primer paso), siendo cualitativamente distintos.

Los cannabinoides desaparecen con rapidez del plasma y del cerebro pero, al ser muy liposolubles, tienden a acumularse en el tejido adiposo, eliminándose lentamente del organismo. Por ello, varias semanas después del consumo de cannabinoides es posible detectarlos en orina. El Δ^9-THC se metaboliza principalmente en el sistema microsómico hepático, originando gran variedad de metabolitos. Entre ellos destacan el 11-hidroxi-THC, con actividad semejante a su precursor, y el 9-carboxi-THC,

que se elimina en su mayor parte por la orina y se utiliza como marcador biológico del consumo de cannabinoides. La mayoría de los metabolitos se eliminan por las heces.

5.3. *Características de la intoxicación*

Los efectos de la *Cannabis* varían según la distinta proporción de cannabinoides existente en las diferentes preparaciones. Éstos no dependen sólo de la dosis o de la vía de administración, porque la personalidad, las expectativas y la experiencia del consumidor, así como las condiciones ambientales en que se realiza el consumo, ejercen una notable influencia en la intensidad y calidad de los efectos que se perciben. En general, una dosis produce efectos que están a medio camino entre los del alcohol (que predominan a dosis bajas y moderadas) y los de una sustancia alucinógena.

El consumo de *Cannabis* produce un estado de relajación y bienestar eufórico («ir colgado o pasado»). Cuando se consume en solitario, predominan los efectos depresores, como la apatía y la somnolencia, pero en un ambiente social apropiado el efecto eufórico puede manifestarse como logorrea, gregarismo y aparente hilaridad. Se producen cambios en la percepción subjetiva del tiempo, que parece transcurrir lentamente, y en la esfera de lo visual. Existe, en general, una sobreestimación sensorial. A veces se producen alucinaciones auditivas, visuales o táctiles en las que el juicio de realidad se mantiene intacto. Se pierde la capacidad para realizar pequeñas tareas que requieran cierto número de procesos y aparecen trastornos en la capacidad de concentración y en la memoria inmediata. Los efectos agudos se diferencian de los de una borrachera alcohólica en los cambios que aparecen sobre la percepción, pero al final la intoxicación termina con sedación, letargia y somnolencia.

Típicamente, los cannabinoides aumentan el apetito y alteran la coordinación motora. También producen taquicardia y la dilatación de los vasos conjuntivales y esclerales, lo que ocasiona la característica inyección conjuntival. A veces, se observa ptosis palpebral, cierta amimia, sequedad de boca e inhibición de la sudoración.

Usos terapéuticos. La única indicación de las preparaciones de cannabinoides con un balance beneficio-riesgo claramente favorable es su uso como antieméticos de segunda línea en el tratamiento combinado de los vómitos que produce la quimioterapia antineoplásica. Suelen utilizarse el **dronabinol** (forma sintética del Δ^9-THC) o la **nabilona** (análogo de los cannabinoides). Otras acciones con posible utilidad terapéutica son la analgesia, la estimulación del apetito, la broncodilatación y la disminución de la presión intraocular. Por el aumento del apetito y por la disminución de las náuseas que producen se recomiendan a veces en el síndrome caquectizante asociado al sida *(AIDS-wasting syndrome)*. Su falta de especificidad es el mayor obstáculo a su empleo terapéutico. La aparición de efectos neurológicos, como el vértigo, la confusión, el adormecimiento y la euforia, limita a menudo la actividad normal; se está intentando evitar esto mediante el desarrollo de parches de liberación retardada y mediante la síntesis de agonistas y antagonistas más selectivos.

5.4. *Interacciones y efectos crónicos*

El índice terapéutico de las preparaciones de *Cannabis* es muy superior al de las otras sustancias de abuso; de hecho, no se han descrito muertes atribuibles inequívocamente a sobredosis. Sin embargo, como produce incoordinación motora y sedación, su consumo puede alterar la conducción de vehículos; esto ocurre especialmente cuando se asocia con otros depresores centrales, como el alcohol, lo cual no es infrecuente ya que así se aumenta la sensación de intoxicación de ambas sustancias. El consumo de hachís en una persona que haya ingerido dosis excesivas de alcohol puede producir náuseas, vómitos e hipotensión ortostática; no ocurre lo mismo cuando ambas sustancias se consumen en orden inverso.

El consumo de *Cannabis* puede precipitar, incluso sin psicopatología previa, ataques de pánico. Algunos estudios indican que el 50 % de los usuarios de marihuana han sufrido una experiencia de ansiedad. Estas reacciones son más frecuentes por vía oral y en consumidores no experimentados. Se ha descrito psicosis aguda tóxica provocada por la *Cannabis,* caracterizada por alucinaciones paranoides con juicio de realidad intacto, que desaparece al cabo de unos días de cesar el consumo. En los esquizofrénicos, los derivados de la *Cannabis* pueden precipitar recaídas.

Aparte la psiquiátrica, la principal toxicidad crónica de la *Cannabis* es la respiratoria: hay mayor frecuencia de bronquitis, asma y enfisema. A la toxicidad del humo de la *Cannabis* (las inspiraciones suelen ser prolongadas y profundas) se suma la del tabaco. El consumo de *Cannabis* durante el embarazo aumenta el riesgo de dar a luz niños de bajo peso; quizás aumente también el riesgo de prematuridad.

5.5. *Tolerancia y dependencia*

Se desarrolla tolerancia a la mayor parte de los efectos cardiovasculares y psicológicos de los cannabinoides. No obstante, como las expectativas de tipo cognitivo contribuyen enormemente a los efectos subjetivos, un consumidor experimentado puede percibir efectos con pequeñas dosis. Es capaz, además, de ejercer un alto grado de control de la intoxicación; aunque pueda sufrir reacciones ansiosas, en general prevalecen los efectos depresores, como la sedación y el aturdimiento. La tolerancia cannabinoide es cruzada, en parte, con el alcohol y otros depresores centrales, pero no con la LSD.

La privación de cannabinoides rara vez produce sintomatología; cuando lo hace, ésta es poco intensa y relativamente inespecífica: irritabilidad, alteraciones del sueño y temblor, remedando en cierta forma la abstinencia benzodiazepínica. También puede observarse nistagmo, anorexia y pérdida de peso. No está claro que exista relación entre este leve síndrome de abstinencia y la conducta de autoadministración. La existencia de una sintomatología de abstinencia más diferida y también más

imprecisa puede ser responsable de un uso mantenido durante largos períodos.

Aunque el consumo diario de derivados cannábicos puede generar dependencia, en general los consumidores exclusivos de dosis moderadas pueden abandonar el hábito con facilidad y son raros los casos de demanda de ayuda sanitaria por problemas relacionados exclusivamente con su utilización. El consumo de *Cannabis* es causa de preocupación social cuando se asocia a determinados estilos de vida (el «pasar de todo») o cuando es un ingrediente más del arsenal de los policonsumidores.

III. PSICOESTIMULANTES

Se entiende por psicoestimulante el fármaco capaz de estimular la conducta por un mecanismo que implica la reducción del umbral de los sistemas de alerta o vigilia. De esta manera, el individuo se encuentra en situación de responder con más facilidad o prontitud a los estímulos exógenos y endógenos. Aunque los antidepresivos también elevan la capacidad de respuesta de la persona, lo hacen esencialmente y sólo en individuos cuyo humor y vitalidad se encuentran previa y patológicamente deprimidos.

Los efectos de los psicoestimulantes fueron identificados muy tempranamente y las plantas que contienen algunas de estas sustancias son medicamentos de los más antiguos que se conocen. Entre estos usos ancestrales destacan la utilización del *ma huang* en China, del *khat* en África y de la *coca* en Sudamérica. Empleadas como instrumentos para rituales sagrados o como remedios ancestrales para múltiples aflicciones, la curiosidad humana descubrió en ellas unos productos para uso recreativo y unos principios activos provistos de esperanzadoras propiedades terapéuticas. Nuestra civilización también dispone de otros estimulantes, como los productos ricos en cafeína, cuyo consumo está muchísimo más extendido; sus efectos son moderados y sus propiedades reforzadoras mucho más débiles, y casi nunca originan conductas compulsivas.

1. Anfetaminas y cocaína

Las anfetaminas y la cocaína difieren en su estructura química, farmacocinética y mecanismos de acción. Sin embargo, sus efectos farmacológicos, su toxicidad crónica y la dependencia que crean son similares: ni siquiera los individuos experimentados son capaces de distinguir sus efectos cuando se administran por vía intravenosa.

1.1. Características químicas y consumo de anfetaminas

La **efedrina** es el principio activo de la planta efedra (*Ephedra vulgaris*, en chino *ma huang*), la cual es conocida por sus propiedades estimulantes y broncodilatadoras desde hace varios miles de años. A principios de los años treinta, por razones comerciales, se introdujo la **anfetamina** como una alternativa a la efedrina para el tratamiento del asma y la narcolepsia. Unos 10 años más tarde se introdujo un derivado suyo, la **metanfetamina.** Hasta los años ochenta, las especialidades farmacéuticas que contenían anfetaminas fueron ampliamente consumidas en el mundo occidental como fármacos antifatiga y para el control de la obesidad, generalmente al margen de la prescripción médica. Durante la década de los sesenta y los setenta también se extendió su consumo con fines recreativos. Paralelamente, la metanfetamina (o *speed*) ha sido la principal anfetamina sintetizada en laboratorios químicos clandestinos, los cuales, en las últimas décadas, nunca han dejado desabastecido el mercado de psicoestimulantes, sobre todo el dirigido a los consumidores de opioides por vía parenteral.

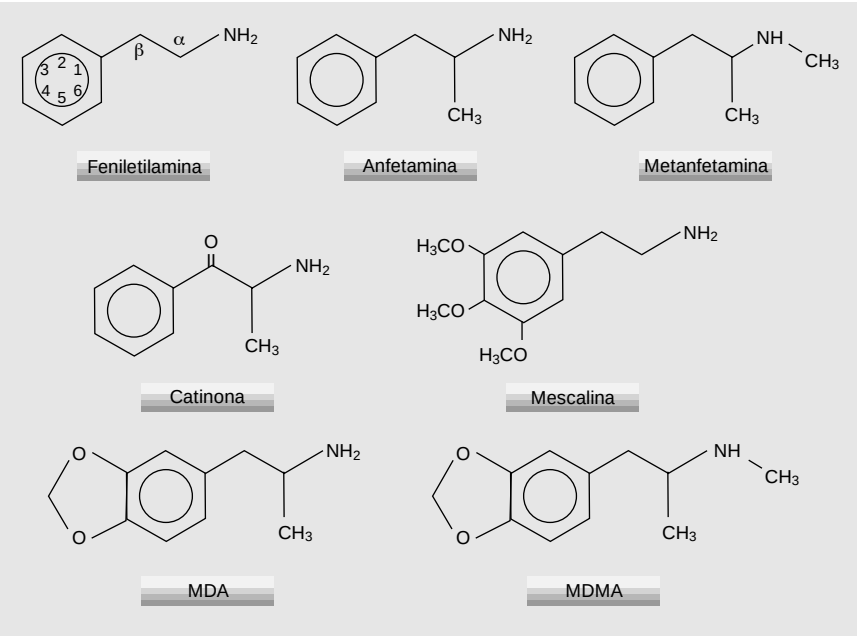

Fig. 33-7. Estructura química de diversos compuestos relacionados con la feniletilamina.

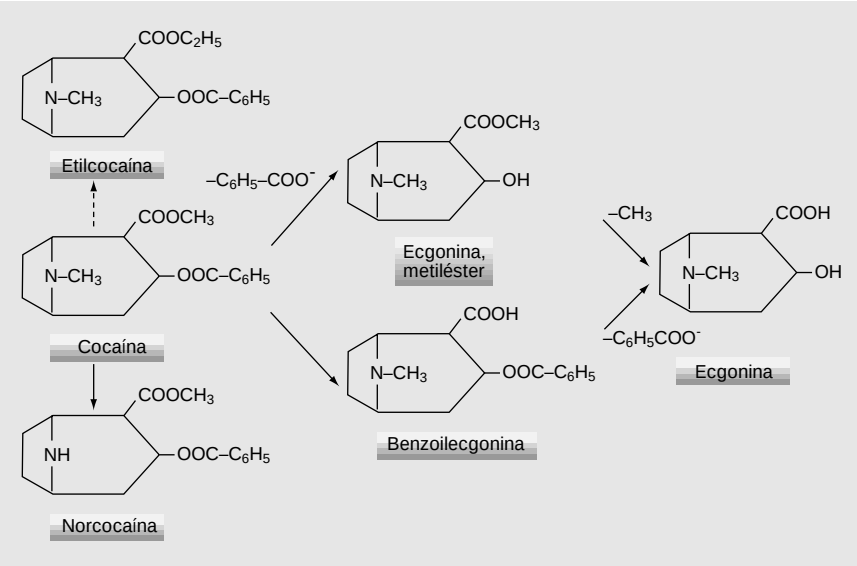

Fig. 33-8. Metabolismo de la cocaína (metiléster de benzoilecgonina). Si existe alcohol, se origina un producto de transesterificación con actividad farmacológica parecida a la cocaína y que se denomina etilcocaína (etiléster de benzoilecgonina).

La **anfetamina** pertenece a la familia de los fármacos adrenérgicos (fig. 33-7) (v. cap. 15). A nivel central es más potente el isómero *d*. Se absorbe bien en el tracto gastrointestinal y por vía oral sus efectos aparecen a los 30-60 min. Atraviesa con rapidez la barrera hematoencefálica. Es hidrolizada y desmetilada en el hígado, eliminándose en la orina como p-hidroxiefedrina y norefedrina, y en parte sin metabolizar. Su excreción urinaria aumenta al acidificar la orina. Su semivida es de unas 10 horas. Diversos análogos de la anfetamina presentan potencial de abuso; entre ellos destaca, sobre todo, la **metanfetamina,** cuya semivida es de unas 5 horas. Una forma fumable de metanfetamina (el *ice*) presenta un potencial de abuso comparable al de la cocaína base.

A lo largo de este siglo se han descrito varias epidemias de consumo de anfetaminas. En nuestro medio, su consumo por vía oral se ha presentado típicamente entre estudiantes, conductores de camiones y deportistas. Debido a las restricciones en su disponibilidad, en la actualidad este uso es limitado. Aun así, obtenidas generalmente por síntesis en laboratorios clandestinos, son objeto de consumo entre personas dependientes de otras sustancias.

La anfetamina y sus análogos presentan escasas indicaciones terapéuticas; se utilizan en la narcolepsia (anfetamina) y en los síndromes de déficit de atención en la infancia (metilfenidato y pemolina). Las propiedades anorexiantes de la anfetamina han promovido el desarrollo de análogos para el tratamiento de la obesidad; muchos de éstos han sido descartados por sus efectos euforizantes y su riesgo de abuso (v. cap. 55).

1.2. Origen, preparados y consumo de cocaína

La **cocaína** es un alcaloide que se extrae de las hojas de la planta de coca *(Erythroxylon coca),* arbusto cultivado en las regiones tropicales de los Andes y consumido ya hace miles de años por civilizaciones preincaicas. Coincidiendo con la conquista española, el consumo de coca se extendió entre la población indígena; en el momento actual, mascar coca es aún una «costumbre» entre los campesinos y mineros de las zonas rurales de las regiones andinas. En Europa, el interés por las hojas de coca no se popularizó hasta mediados del siglo XIX; en 1860 se aisló la cocaína y unos veinte años más tarde se descubrieron sus propiedades anestésico-locales en cirugía oftalmológica. Hasta la primera década del siglo XX se difundieron libremente todo tipo de fórmulas de coca y cocaína, tanto con fines medicinales como para el consumo alimentario, destacando entre estas últimas el Vin Mariani y la Coca-Cola (en su fórmula original). El consumo de cocaína fue reemplazado, a principios de los años treinta, por las anfetaminas, sustancias que tenían las ventajas de ser más baratas, estar menos restringidas y poseer efectos más prolongados.

La cocaína se ha consumido habitualmente en forma de clorhidrato, inhalada por vía intranasal o fumada en cigarrillos con tabaco. Recientemente se ha empezado a consumir mediante la inhalación de cocaína base *(crack)* mediante unos canutillos o pipas de agua. Los efectos de la cocaína intranasal se empiezan a percibir al cabo de 3-5 min y alcanzan su máximo a los 10-20 min; fumada o por vía IV, los efectos se producen en unos 10 seg y desaparecen en unos pocos minutos. La rapidez de inicio y término de los efectos dota a estas vías de gran capacidad reforzadora. La cocaína (metiléster de benzoilecgonina) se hidroliza en el plasma y también sufre transformaciones metabólicas en el hígado (fig. 33-8). Su semivida de eliminación es de 1 hora, aunque la duración de sus efectos guarda mejor relación con la semivida de distribución, que es mucho más corta.

En la historia de la dependencia de psicoestimulantes, la principal novedad toxicológica fue, durante los años ochenta, la eclosión del consumo de formas fumables de cocaína *(free base y crack)* y de anfetaminas *(ice).* Al igual que las anfetaminas, la cocaína corriente es una sal, el clorhidrato, una forma soluble que permite ser esnifada o inyectada. Mientras que la sal de cocaína prácticamente

se destruye toda en la combustión cuando se fuma mezclada con tabaco, la cocaína base se vaporiza cuando se calienta a temperaturas elevadas y así puede ser inhalada. El cambio en la forma de administración, de la vía intranasal (esnifada) a la vía pulmonar (fumada), ha determinado mayor toxicidad y mayor adictividad ya que la vía pulmonar garantiza que el psicoestimulante llegue casi inmediatamente al cerebro sin comportar el riesgo y las molestias que representa la inyección.

En nuestro medio, su consumo ha sufrido una fuerte expansión en la última década. Durante este período se ha introducido de nuevo la cocaína en Europa, siendo España uno de los puntos más importantes de entrada de cocaína procedente de América Central y del Sur. Mientras su consumo recreativo se ha extendido a amplias capas de la población, las demandas de asistencia sanitaria por consumos problemáticos atribuibles exclusivamente a la cocaína son relativamente escasas en comparación con la importancia que tiene su consumo social, en el que no es ajeno el consumo simultáneo de alcohol. Caso aparte lo constituyen los consumidores de otras sustancias por vía parenteral y los dependientes incluidos en programas de mantenimiento con metadona, en los que la cocaína se ha introducido como una sustancia más de su policonsumo; en los primeros es conocida la inyección simultánea de cocaína y heroína (denominada *speedball*).

1.3. Mecanismos de acción y efectos farmacológicos

La cocaína inhibe la recaptación de catecolaminas (dopamina y noradrenalina) y serotonina por actuar específicamente sobre el recaptador; de hecho, lo que a veces se denomina «receptor de la cocaína» es el recaptador de dopamina (v. cap. 15). La anfetamina también bloquea la recaptación de estos neurotransmisores y, además, es capaz de penetrar en la terminación y provocar la liberación de dopamina y noradrenalina. También puede activar directamente receptores adrenérgicos pre y postsinápticos.

La cocaína y las anfetaminas producen su euforia característica mediante un aumento de la actividad de las vías dopaminérgicas mesolímbicas y mesocorticales. Se cree que estos efectos son el resultado de la interacción simultánea de las vías serotonérgicas y catecolaminérgicas. Los psicoestimulantes objeto de abuso tienen en común el hecho de que estimulan estas vías.

El consumo crónico de cocaína o anfetaminas ocasionaría supersensibilidad de los receptores D_2 postsinápticos y otras disfunciones neurofisiológicas que explicarían fenómenos que se observan en la abstinencia, como el anhedonismo y la depresión. Este proceso neuroadaptativo afecta principalmente las vías dopaminérgicas de estructuras límbicas y olfatorias, y de forma secundaria las vías relacionadas con éstas.

La administración de cocaína o anfetamina produce una elevación del humor y un aumento de la energía y del estado de alerta, que se acompañan con una disminución del apetito y de la sensación subjetiva de cansancio. También disminuye el sueño, sobre todo en su fase REM. Provoca un aumento general de la actividad psicomotora, mejorando la realización de tareas simples y repetitivas. Se experimenta, en definitiva, un incremento subjetivo de las capacidades y las habilidades. A medida que la reacción eufórica desaparece, se experimenta una sensación de disforia y decaimiento, más pronunciada cuanto más rápidos e intensos han sido los efectos. Este cuadro disfórico se acompaña del deseo de volver a experimentar los efectos.

A nivel central, la cocaína y las anfetaminas también pueden producir nerviosismo, agitación, temblor, fiebre, insomnio, confusión y, en algunos casos, estados de ideas delirantes y de pánico, no siendo infrecuente las ideas paranoides. A nivel periférico, los psicoestimulantes ejercen efectos adrenérgicos de carácter α y β. Producen taquicardia, hipertensión sistólica y diastólica, vasoconstricción, midriasis, aumento de la glucemia y de la temperatura, constricción de esfínteres y enlentecimiento de la función digestiva.

La anfetamina estimula la actividad del centro respiratorio, presentando además acción anticinetósica. La cocaína prolonga la euforia del alcohol y mejora algunos de sus efectos depresores; sin embargo, potencia sus acciones cardíacas y empeora el rendimiento psicomotor, aunque parezca paradójico; la cocaína tiene además propiedades anestésicas locales.

1.4. Características de la dependencia

La mayoría de personas que consumen estas sustancias lo hacen de forma instrumental, ocasional e incluso de forma regular sin problemas. Sin embargo, algunos consumidores pierden el control sobre este consumo y desarrollan graves problemas. El paradigma clínico de la pérdida de control serían episodios de consumos exagerados o atracones *(binges)*. Entre los factores que predisponen al consumo problemático destacan las pautas de consumo y la disponibilidad del psicoestimulante en cuestión.

En cuanto a las pautas de consumo se refiere, lo importante es el cambio en la vía de administración. Aunque se puede ser dependiente utilizando solamente cocaína esnifada, pasar a consumir por vía inhalatoria o intravenosa manifiesta o condiciona la aparición de una dependencia grave. Al igual que con otras sustancias, en el espectro del consumo de psicoestimulantes cabe distinguir, pues, entre el consumo ocasional y el período de transición a consumos de alta intensidad o de pérdida del control sobre el consumo.

A diferencia de lo observado con el alcoholismo o la dependencia de heroína, el uso crónico de psicoestimulantes se caracteriza por unas etapas de consumo de carácter cíclico, las denominadas crisis tóxico-letárgicas. En estos ciclos pueden llegar a distinguirse tres etapas: *a)* la primera, tras los mencionados episodios de consumo exagerado sin control, se caracterizaría por una disforia aguda con posterior quiebra o derrumbamiento psicofisiológico; durante la quiebra se presentan crisis de hiperfagia e hipersomnolencia; *b)* a esta etapa sigue otra de disfunción emocional o síndrome abstinencial propiamente dicho, en la que la sintomatología típica es la disforia y la anhedonía, la pérdida de la capacidad para

percibir una recompensa o satisfacción, lo que suele ocasionar gran falta de motivación. Aún hoy es controvertido precisar la naturaleza del síndrome abstinencial de psicoestimulantes, porque se trata de un nuevo paradigma que no sigue los modelos de abstinencia descritos clásicamente para otras sustancias, y *c)* la tercera etapa de disfunción se caracteriza por la aparición de un deseo apremiante e intermitente de volver a tomar psicoestimulantes, crisis que sería la expresión de la denominada sensibilización comportamental.

Desde el punto de vista conductual, el tratamiento de las personas dependientes de psicoestimulantes es, en líneas generales, similar al que se realiza en otras dependencias.

Ninguna medicación sirve claramente para el tratamiento de la dependencia por estimulantes; no obstante, determinadas subpoblaciones se pueden beneficiar de algunos tratamientos. No existen antagonistas específicos; se han ensayado algunas sustancias (como la bromocriptina, la buprenorfina y el flupentixol) como posibles inhibidores del deseo de consumo de cocaína, pero los resultados han sido poco alentadores; a nivel experimental se está desarrollando un anticuerpo con actividad enzimática que destruiría la cocaína circulante.

Es necesario tratar adecuadamente la sintomatología psiquiátrica asociada, sobre todo la de carácter depresivo. Para ello se utilizan antidepresivos tricíclicos, del tipo de la imipramina, o el litio. El fundamento de este tratamiento parece que consiste en la hiposensibilidad que produce en los autorreceptores dopaminérgicos y que contrarresta la hipersensibilidad originada en los receptores D_2 postsinápticos por la administración crónica del psicoestimulante.

Junto a los trastornos de la abstinencia a menudo existen problemas familiares, económicos, legales y sociales, que también requieren asistencia. Una minoría puede sufrir accidentes estando intoxicado o realizar intentos de suicidio.

1.5. Toxicidad aguda y crónica

Dosis altas de psicoestimulantes ocasionan los signos típicos de la hiperestimulación simpática: sequedad de boca, sudoración, midriasis, tensión muscular e hiperreflexia, náuseas y vómitos, palpitaciones, hipertensión, cefalea, dolor torácico, ataxia y movimientos anormales de la mandíbula (bruxismo). También se producen estados extremos de excitación y activación psicomotora, en los que puede observarse lenguaje prolijo o confuso, ansiedad y comportamientos estereotipados y repetitivos; también pueden presentarse ideas delirantes pasajeras. Los cambios durante la intoxicación remedan, en cierto sentido, a cuadros de manía o hipomanía, con impulsividad, grandiosidad, generosidad atípica o crisis de hipersexualidad. Durante la intoxicación pueden emprenderse irreflexivamente acciones con posteriores consecuencias económicas y psicosociales adversas.

Conforme la dosis y la duración de la administración de psicoestimulantes aumentan, la euforia puede convertirse en disforia; pueden desencadenarse crisis de ansiedad (tipo ataque de pánico) y en intoxicaciones graves pueden aparecer cuadros de psicosis tóxicas, episodios de carácter delirante con alucinaciones de predominio táctil que remedan los brotes agudos de la esquizofrenia paranoide. En casos extremos, particularmente en consumidores de *crack*, puede generarse violencia por comportamiento agresivo; estos casos, generalmente, suelen remitir tras la administración de haloperidol.

La toxicidad más común de los psicoestimulantes es la cardiovascular; la aparición de formas fumables de psicoestimulantes ha aumentado el riesgo de complicaciones tanto o más graves, como infarto de miocardio, muerte súbita por paro respiratorio o cardíaco y accidentes vasculares cerebrales. Esnifar cocaína se asocia con mayor frecuencia de sinusitis, irritación y hemorragia de la mucosa nasal. El empleo de la vía parenteral conlleva un riesgo elevado de contraer enfermedades infecciosas, sobre todo hepatitis y sida. Además, el consumo de cocaína por mujeres embarazadas se ha asociado a irregularidades placentarias, placenta previa y nacimiento de niños con bajo peso.

2. Otros psicoestimulantes

2.1. Metilenodioxianfetaminas

Algunas variantes de la anfetamina sintetizadas a principios de este siglo, y desechadas comercialmente por sus efectos, forman parte en la actualidad de las denominadas **drogas de síntesis** o **de diseño.** Entre ellas destacan la **MDMA** o *éxtasis* (metilenodioximetanfetamina), la **MDA** o *píldora del amor* (metilenodioxianfetamina) y la **MDE** o *Eva* (metilenodioxietilanfetamina). Se trata de compuestos cuyos efectos predominantes son de tipo anfetamínico, pero también presentan efectos sobre la percepción, es decir, con un perfil a medio camino entre un psicoestimulante y un alucinógeno. En general, las sustancias de este grupo son bastantes similares entre sí.

El patrón de consumo más frecuente es el experimental o recreativo. Se administran por vía oral en gran variedad de presentaciones; en las pastillas circulantes se han encontrado —a veces en exclusiva— anfetaminas, cafeína y efedrina. Su consumo suele asociarse al de alcohol y otras sustancias. La MDMA y las otras sustancias de este grupo producen una percepción alterada del tiempo, alucinaciones visuales a dosis altas y mayor conciencia de las emociones, existiendo euforia, locuacidad y sensación de tranquilidad.

Entre las sensaciones subjetivas descritas más frecuentemente tras su consumo se encuentran una capacidad mayor de interactuar con otras personas y un menor sentimiento de separación o de alienación de los otros. Por ello, en ocasiones este grupo ha recibido el nombre de *entactógenos* y se ha propuesto, aunque no se ha demostrado, que podrían ser útiles en la entrevista psiquiátrica, en la que favorecerían la comunicabilidad. La síntesis clandestina de estas variantes anfetamínicas tuvo

gran auge en los años sesenta, en los que su consumo estaba principalmente vinculado a la obtención de experiencias místicas. Desde finales de los ochenta se han vuelto a poner de moda; quizá lo más importante es que se asiste a una reformulación cultural de los efectos percibidos: en la actualidad se hace hincapié en las propiedades estimulantes y su consumo no es ajeno al gusto por «vivir peligrosamente» y al comportamiento agresivo. Lo que en Inglaterra fue al principio el movimiento *House* o *Acid House*, en España se ha convertido en la *Ruta del Bakalao*, una moda juvenil asociada al consumo de estas pastillas (las *rulas*) y a su disfrute en discotecas al ritmo de variedades de música *tecno*, fundamentalmente la denominada *música máquina*.

Tras su ingestión producen frecuentemente taquicardia, aumento de la presión arterial, sequedad de boca, disminución del apetito y dolores musculares; a dosis mayores pueden ocasionar visión borrosa, agitación e hipertermia. Los síntomas de sobredosis son los de una hiperestimulación simpaticomimética central y periférica.

Comparado con su gran consumo, es poca la toxicidad descrita para estas variantes anfetamínicas: la mayor parte de los usuarios no presentan complicaciones agudas; no obstante, no son inocuas; a medida que ha crecido su consumo, se han ido describiendo más complicaciones. A nivel psiquiátrico, las reacciones adversas incluyen trastornos del tipo psicosis tóxicas y crisis de ansiedad (ataques de pánico). En varias de las muertes atribuidas a estas sustancias se ha observado hiperpirexia, colapso cardiocirculatorio y convulsiones, lo que concuerda con una sobredosis anfetamínica.

Las propiedades hipertérmicas constituyen una adversidad en los ambientes en los que, siguiendo la moda, se consumen actualmente las *pastillas* de variantes anfetamínicas. Al ambiente caldeado de las discotecas se le suma la hiperactividad de aquellos consumidores que, bajo los efectos de la psicoestimulación, bailan horas seguidas, reponiendo inadecuadamente la pérdida de fluidos solamente a base de agua. En estas circunstancias puede desarrollarse un síndrome del tipo «golpe de calor» que a veces requiere la asistencia médica urgente del afectado. En casos graves, el cuadro clínico puede complicarse por la aparición de hipertermia maligna, convulsiones y un cuadro evolutivo de rabdomiólisis, coagulopatía y fracaso renal que puede tener un desenlace fatal.

Algunas personas que consumen MDMA describen una resaca el día posterior al consumo que se caracteriza por insomnio, fatiga, somnolencia, dolor mandibular al apretar los dientes, pérdida de equilibrio y dolores de cabeza.

La mayor preocupación que existe en la actualidad sobre su toxicidad es que a nivel cerebral, tanto en roedores como en primates (y a dosis no mucho más altas que las consumidas habitualmente por los seres humanos), producen degeneración de las neuronas serotonérgicas. De hecho, la MDMA está comercializada para fines experimentales y se utiliza como toxina cerebral serotonérgica. Puesto que la serotonina participa en multitud de funciones cerebrales, como el estado de ánimo, la ansiedad, el sueño, el apetito y el control de impulsos, se sospecha que la afectación crónica y subclínica del sistema serotonérgico *podría* ser responsable de una sintomatología inespecífica en estas esferas.

2.2. Catinona

Es un simpaticomimético indirecto con propiedades farmacológicas semejantes a la anfetamina; es una sustancia lábil, que se transforma fácilmente en catina (seudonorefedrina), cuyos efectos psicoestimulantes son mucho menores. La catinona es el alcaloide principal del *khat (Catha edulis)*, arbusto que se cultiva en la península arábiga y en ciertas zonas del este de África, regiones en las que el consumo de *khat* es un hábito social. El *khat* se mastica, se fuma o se ingiere en forma de infusiones o bebidas refrescantes.

El *khat* se ha utilizado como remedio antifatiga y para mitigar el hambre al menos desde hace siete siglos; hoy día persiste, más minoritariamente, su consumo para aumentar el rendimiento laboral (p. ej., en conductores profesionales). Sin embargo, en la actualidad, lo más frecuente es su consumo —generalmente, por varones— en un contexto social en que actúa como factor de integración y de interacción; cada persona mastica 100-200 g de tallos de *khat,* lo que requiere la ingestión conjunta de abundantes cantidades de bebidas. También existen otras pautas de consumo menos rituales y más minoritarias asociadas al consumo de alcohol y otras sustancias.

El *khat* da lugar a una estimulación general, comparable aunque inferior a la de las anfetaminas: produce euforia, insomnio, hipertermia, midriasis y anorexia; también produce una estimulación simpática cardiovascular; muchos de sus consumidores padecen estreñimiento crónico debido al elevado contenido en taninos de las hojas; se han descrito casos de psicosis tóxicas por *khat.* Puede generar dependencia; existen personas que por su consumo desatienden necesidades vitales y obligaciones familiares y profesionales, gastando todo el presupuesto familiar en su adquisición. Probablemente, muchos de sus efectos deletéreos están limitados por el volumen de material que se debe masticar y por la necesidad de que éste sea fresco.

Tabla 33-3. Contenido aproximado de cafeína de diversos preparados

Producto	Contenido de cafeína (mg)
Café (150 ml)	60-120
Café descafeinado	2-4
Té (150 ml)	30-70
Bebidas de cola (330 ml)	40-50
Chocolate líquido (200 ml)	4-5
Tableta de chocolate (40-50 g)	25-35

2.3. Cafeína

La cafeína es un psicoestimulante poco adictivo; su consumo está muy extendido por todo el mundo. Es el principal ingrediente psicoactivo del café, del té y de las bebidas de cola; también se encuentra en el cacao y en el chocolate (tabla 33-3). La cafeína se absorbe bien por vía oral; la concentración máxima se alcanza a los 30-45 min de la ingesta. Su semivida es de 3 horas y es metabolizada en el 90 %.

Químicamente, la cafeína es 1,3,7-trimetilxantina. Su mecanismo de acción es el de las xantinas (v. cap. 42), presentando sus mismas acciones diuréticas, inotrópicas y cronotrópicas, broncodilatadoras y de aumento de la secreción ácida gástrica. Sus acciones reforzadoras y psicoestimulantes al parecer son debidas a la liberación central, sobre todo a nivel mesolímbico, de catecolaminas.

Aunque es un tema poco estudiado, es posible que el cacao y el chocolate tengan ciertas acciones reforzadoras. Esto, que habitualmente se ha atribuido a sus cualidades sensoriales (sabor, textura, etc.) o a la influencia de recompensas orales infantiles, también podría estar justificado por su contenido en cafeína, en precursores de catecolaminérgicos y serotonérgicos y, según se ha descrito recientemente, por su contenido en anandamida, el ligando endógeno del receptor cannabinoide.

En general, la cafeína disminuye el cansancio y la fatiga, pudiendo aumentar la capacidad de realización de determinadas tareas. Dosis altas pueden producir inquietud, nerviosismo, excitación, insomnio, rubefacción facial, taquicardia, diuresis y problemas digestivos. En la intoxicación se observan contracciones musculares, logorrea y pensamiento acelerado, arritmias cardíacas y agitación psicomotora. Existen notables diferencias en la sensibilidad a la cafeína: mientras que algunas personas manifiestan gran tolerancia otras, en cambio, son muy sensibles a sus efectos.

Se ha descrito la aparición de un síndrome de abstinencia, más frecuente en grandes consumidores de café, caracterizado por sensación de fatiga y letargia con bostezos, cefaleas, irritabilidad y náuseas. La mayor parte de los consumidores de cafeína pueden reducir o interrumpir su consumo sin especiales dificultades.

IV. ALUCINÓGENOS

1. Definición y clasificación

Bajo este epígrafe se incluye a un grupo heterogéneo de sustancias capaces de provocar alteraciones sobre los mecanismos cerebrales responsables de percibir, valorar e interpretar la información sensorial recibida. Para denominarlas, en farmacología se utilizan indistintamente los términos alucinógeno o psicomimético, a sabiendas de que no resumen satisfactoriamente sus propiedades predominantes. Desde otras perspectivas, se las llama psicodislépticas, psicodélicas, enteógenas o visionarias.

Los alucinógenos son sustancias, naturales o sintéticas, que milenariamente han formado parte —y aún hoy continúan haciéndolo— de rituales religiosos y ceremonias mágicas en numerosas culturas. Aun cuando no se caracterizan por su capacidad para generar dependencia, su uso en el mundo occidental casi siempre está asociado al consumo de otras sustancias capaces de producirla. El estudio adecuado de su farmacología no es sencillo ya que, generalmente, se trata de brebajes u extractos obtenidos de plantas, cuya ingesta comporta el análisis simultáneo de varios principios farmacológicos con acciones distintas entre sí.

Los alucinógenos se clasifican en función de su estructura química y de su similitud con determinados neurotransmisores del SNC.

a) Grupo relacionado con el ácido lisérgico, núcleo de los alcaloides del cornezuelo del centeno (v. cap. 16). El producto alucinógeno prototípico y mejor estudiado es la **lisérgida,** o **dietilamida del ácido lisérgico,** o **LSD-25** o simplemente **LSD** (fig. 33-9); descubierto por Hoffman en 1943, es el compuesto de referencia para el estudio de los efectos farmacológicos de los alucinógenos.

b) Sustancias relacionadas estructuralmente con las catecolaminas. La **mescalina** es el alcaloide principal del cactus peyote y presenta unos efectos comparables a los de la LSD, en los que predominan las acciones simpaticomiméticas. La **elemicina** y la **miristicina** se encuentran en la nuez moscada; sólo presentan propiedades psicomiméticas a dosis muy elevadas. Las metoxianfetaminas son variantes anfetamínicas con propiedades alucinógenas cuya síntesis clandestina y consumo resurgió en los años sesenta y setenta; entre ellas destacan la **PMA** y los isómeros de la **DMA** (p-metoxi y dimetoxi-anfetaminas) y la **DOM** o «STP» (dimetoximetanfetamina), probablemente la anfetamina alucinógena más característica de todo este grupo.

c) Alucinógenos varios, naturales o sintéticos, cuya estructura química está íntimamente relacionada con la serotonina. Destacan los derivados indólicos o de la triptamina, entre los que se encuentran la **psilocibina** y la **psilocina,** principios activos de diversos hongos (del género *Psylocibe*, *Stropharia* y *Paneolus*); la **bufotenina** (5-hidroxi-N,N-dimetiltriptamina) y algunos análogos que se encuentran en las semillas de determinadas leguminosas sudamericanas. El auge de la síntesis química clandestina durante los años sesenta introdujo en el mercado otros análogos de la triptamina de origen sintético: **DMT** (N,N-dimetiltriptamina) y **DET** (N,N-dietiltriptamina). Con una estructura química distinta están los alcaloides de la harmala: **harmina, harmalina, harmalol,** que son algunos de los principios activos de las bebidas alucinógenas sudamericanas llamadas *Ayahuasca* (o *Caapi* o *Yagé*), que se preparan con especies de la liana selvática *Banisteria*; también es rica en estos alcaloides la *Peganum harmala*, planta originaria de África y de las estepas rusas, sirias e indias. La acción fundamental de estos alcaloides es inhibir la enzima MAO A; lo que realmente hacen es potenciar los efectos de la DMT que contienen las hojas de otras plantas (como la *Psychotria viridis* o la *Diplopterys cabrerana*) que siempre se mezclan en el brebaje de la ayahuasca. Otros derivados triptaminérgicos de interés son la **ibogaína,** alcaloide de las raíces y granos de la especie africana *Tabernanthe iboga*, y el **ácido iboténico** y el **muscimol,** principios activos con propiedades alucinógenas de la seta *Amanita muscaria*.

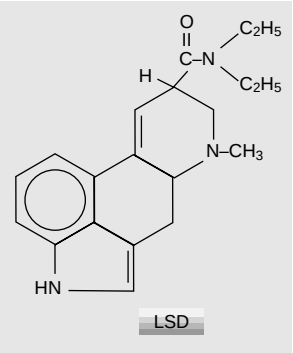

Fig. 33-9. Estructura química de la LSD.

2. LSD

2.1. *Propiedades farmacológicas*

El descubrimiento de la LSD estuvo acompañado de grandes expectativas acerca del manejo de determinados trastornos mentales, sobre todo de las psicosis. En un principio se pensó que la LSD remedaba exactamente la propia enfermedad mental, de forma que podía permitir un rápido y adecuado acceso a la conciencia oculta del individuo, motivo por el cual la LSD fue comercializada (Delysid). Su escaso éxito terapéutico determinó su retirada comercial y su prohibición internacional. Su síntesis clandestina y consumo con fines recreativos se extendió notablemente durante los años sesenta y setenta en el entorno del movimiento *hippy*. Su uso ha disminuido en los últimos 20 años, aunque todavía permanece en determinados ambientes.

Aunque en sistemas periféricos la LSD se comporta como un antagonista serotonérgico, en el SNC actúa como agonista parcial de los receptores 5-HT_2, tanto pre como postsinápticos, pudiendo causar efectos propios de los sistemas serotonérgicos centrales, así como inhibir la activación de neuronas serotonérgicas de los núcleos del rafe. Los subtipos de receptores 5-HT_2 implicados en esta acción son el 5-HT_{2A} y el 5-HT_{2C}. La ketanserina (v. cap. 19) bloquea algunos de los efectos específicos de la LSD. La LSD activa también receptores dopaminérgicos. Todas estas acciones al parecer ocasionan un desequilibrio funcional a diversos niveles (áreas corticales, sistema límbico, etc.), contribuyendo a distorsionar su acción integradora.

La LSD produce alteraciones en varias funciones psicológicas:

a) En la *percepción* (sinestesias), sobre todo en la esfera de lo visual y en la concepción subjetiva del tiempo. Los objetos del entorno cobran un interés inusitado, aumenta exageradamente la sensibilidad acerca de nimios detalles, pueden aparecer distorsiones en las formas y en los contornos de los objetos que se visualizan («se oye el color y se ve el sonido»). Se trata de un estado de hipersensibilidad en que se desarrollan ilusiones e incluso seudoalucinaciones.

b) En el *umbral emocional* frente a los estímulos externos, por ejemplo, puede aumentar la capacidad de sugestión, de manera que cualquier asunto de carácter ordinario puede percibirse con un simbolismo extraordinario; de ahí la importancia que siempre se ha atribuido a la presencia de un «conductor» experimentado, ya que la labilidad emocional generada por la LSD puede ocasionar que algunos consumidores pasen fácilmente de un estado depresivo a un estado hipomaníaco.

c) En la *organización del pensamiento*, siendo característica la profusión atolondrada de ideas que el individuo se ve incapaz de verbalizar ordenadamente y que frecuentemente son referidas como una percepción trascendental de la experiencia. Todos estos efectos dependen del estado emocional previo de la persona y del entorno en que se produce la experiencia.

La LSD ejerce acciones de carácter simpático y anticolinérgico, como midriasis (principal signo de intoxicación), taquicardia, piloerección, temblores e hiperreflexia, así como aumento de la tensión muscular, ligera pirexia, incoordinación y ataxia.

La LSD se absorbe bien por el tubo digestivo; sufre hidroxilación y conjugación hepática. Su semivida es de unas 3 horas, pero sus efectos son más prolongados: tras la ingesta de una dosis única de 20-100 µg (la LSD destaca por su gran potencia) aparecen al cabo de unos 30-90 min, tienen su máximo unas 3-5 horas después de la ingesta y posteriormente van declinando, pudiendo durar de 8 a 12 horas.

2.2. Efectos indeseables y efectos crónicos

Los cambios en la organización del pensamiento causados por la LSD pueden derivar hacia verdaderas crisis de despersonalización durante las cuales los individuos pueden experimentar trastornos agudos de ansiedad y requerir asistencia psiquiátrica de urgencias. En general, estas crisis son autolimitadas y responden a la tranquilización verbal y al uso de benzodiazepinas. Además de estas reacciones de pánico (*bad trips* o «malos viajes»), el consumo crónico de LSD puede conllevar la aparición de problemas psiquiátricos de carácter permanente; se han descrito psicosis esquizoafectivas prolongadas, generalmente en personas especialmente vulnerables o con antecedentes psicóticos previos. También se han descrito unos trastornos perceptuales característicos, denominados *flashbacks*, consistentes en recidivas espontáneas de las imágenes visuales o auditivas y de algunos aspectos de la experiencia, sin necesidad de la sustancia.

El consumo continuado de LSD provoca gran tolerancia a los efectos psicológicos. Existe tolerancia cruzada entre los diversos alucinógenos, pero no con las anfetaminas y los cannabinoides. Los alucinógenos del tipo LSD parece que carecen de acciones reforzadoras en otras especies. En la especie humana, en general, no ocasionan pautas de uso continuado durante períodos prolongados; lo más común consiste en consumos esporádicos, separados por intervalos de semanas o meses, en los que se fuma *Cannabis* con relativa frecuencia. El cese del consumo de alucinógenos no produce sintomatología de abstinencia.

3. Fenciclidina

La fenciclidina (*PCP* o *polvo de ángel*) no suele encuadrarse habitualmente en el grupo de los alucinógenos ya que presenta un amplio espectro de efectos subjetivos difícilmente clasificables. Apenas se consume en Europa; se inyecta por vía intravenosa, se fuma o se ingiere por vía oral.

La PCP se fija con alta afinidad a unos lugares de fijación situados en el receptor glutamatérgico del tipo NMDA, bloqueándolos. A dosis bajas produce euforia, locuacidad y farfulleo, ataxia, náuseas, vértigo, nistagmo, debilidad y movimientos estereotipados. Es frecuente la aparición de episodios confusionales y agresivos transitorios (con agitación psicomotora, beligerancia e impulsividad). Mayores dosis provocan cambios en la percepción, desorganización del pensamiento y sensaciones de irrealidad. Dosis aún más altas producen analgesia, amnesia y coma. La intoxicación grave es potencialmente mortal y en ella puede observarse hiperpirexia, rigidez muscular, convulsiones, hipertensión grave, hemorragia intracerebral y depresión respiratoria; se trata sintomáticamente.

Al igual que con los alucinógenos, las reacciones adversas parece que son más frecuentes en individuos con trastornos mentales previos. Además de las reacciones adversas mencionadas, algunas de las cuales pueden persistir después de la intoxicación, también puede producir psicosis tóxicas. Tiende a ser usada irregularmente, aunque existe un pequeño porcentaje de consumidores diarios. No se ha demostrado claramente desarrollo de tolerancia ni aparición de abstinencia.

V. NICOTINA

1. Importancia y características de su consumo

El consumo de tabaco constituye uno de los principales problemas sanitarios de nuestra sociedad. En España, el 30-40 % de la población adulta es fumadora crónica y gracias a una publicidad específica y agresiva prácticamente la misma cifra de jóvenes lo son. Paradójicamente, uno de los grupos con mayor índice de tabaquismo en nuestro país es el de los profesionales sanitarios. La nicotina es el principal ingrediente psicoactivo que buscan los consumidores de tabaco; los cigarrillos y los demás preparados tabáquicos pueden ser considerados *instrumentos* para la administración de nicotina.

El humo del tabaco, además de la nicotina, contiene varios miles de productos, algunos de los cuales son altamente tóxicos. La composición del humo depende no sólo del tipo de tabaco, sino de múltiples factores, como son la profundidad de inhalación, la temperatura de combustión, la longitud del cigarrillo, la porosidad del papel y la existencia de aditivos y filtros. La adicción al tabaco y la mayor parte de la enfermedad cardiovascular derivada del consumo de tabaco se debe a la nicotina; la mayor parte de las enfermedades orgánicas no cardiovasculares se deben al monóxido de carbono y al *alquitrán*; se denomina alquitrán al residuo sólido que queda tras eli-

minar la nicotina y la humedad. En el humo del tabaco se distingue entre corriente principal, que es el humo ingerido por el fumador, y corriente secundaria o lateral, que es el humo producido entre las diversas *caladas*; al variar la temperatura de combustión, sus componentes no son los mismos y difieren también en su toxicidad.

2. Acciones centrales

La primera vez que se fuma, la experiencia suele ser desagradable, pudiendo aparecer lipotimia, náuseas y vómitos. La presión de grupo y otros condicionantes favorecen la continuación del consumo, desarrollándose rápidamente tolerancia a estos efectos desagradables.

La nicotina a nivel cerebral es estimulante: produce un patrón de alerta en el EEG, mejora las pruebas de ejecución motora y sensorial, facilita la memoria y disminuye la irritabilidad. Muchos de los efectos que perciben los fumadores (relajación, ayuda a *despejarse* y a concentrarse, mejoría de la atención y el tiempo de reacción) se deben en gran parte a una reversión de la abstinencia nicotínica, detectable sobre todo al levantarse por la mañana tras el período nocturno de privación.

A nivel cardiovascular, en parte por liberación de catecolaminas adrenales, la nicotina produce taquicardia, aumento de la presión arterial, de la contractilidad cardíaca y del consumo miocárdico de oxígeno; también produce vasoconstricción periférica.

Algunos fumadores refieren que fumar les mejora la depresión y otros trastornos afectivos; de hecho, al dejar de fumar aparecen en ocasiones episodios depresivos. Las personas con trastornos depresivos fuman más y entre los fumadores hay mayor prevalencia de trastornos depresivos. Es posible que, al igual que algunas personas utilizan el alcohol para calmar su ansiedad, algunos fumadores usen el tabaco para aliviar sus trastornos del ánimo.

A nivel celular, la nicotina produce excitación neuronal por producir la abertura de los receptores colinérgicos nicotínicos (v. cap. 17). El receptor nicotínico es una canal de cationes receptor-dependiente compuesto por 5 subunidades (3 de tipo α y 2 de tipo β). Hay gran diversidad de receptores nicotínicos: los diversos receptores tienen distinta distribución y presentan diferentes conductancias para el sodio y el calcio, así como una sensibilidad diferente a los distintos agonistas nicotínicos. El receptor neuronal predominante es el $\alpha_4\beta_2$, que representa más del 90 % de la fijación de alta afinidad. Aunque el efecto principal de la nicotina es la activación de los receptores nicotínicos, la activación prolongada de éstos da lugar a una desensibilización, con bloqueo de la transmisión sináptica. Se ha propuesto que el efecto global de la nicotina podría reflejar un equilibrio entre la activación y la desensibilización de los receptores nicotínicos. La diversidad de receptores nicotínicos y la doble acción activadora/desensibilizadora podría explicar los múltiples efectos de la nicotina y ser objetivo de terapias específicas con agonistas o antagonistas.

3. Dependencia

El tabaquismo puede definirse como una nicotino-dependencia: poco después de intentar reducir o eliminar el consumo de tabaco, la mayoría de los fumadores vuelven a sus niveles habituales de consumo; quienes buscan tratamiento por su adicción a la heroína, cocaína o alcohol refieren que dejar fumar les resulta al menos tan difícil como abandonar estas sustancias. Además de su acción en los circuitos cerebrales de recompensa, donde se ha comprobado que la nicotina aumenta la dopamina extracelular en el núcleo *accumbens*, diversos efectos, como la facilitación de la memoria o de la atención, la disminución de la irritabilidad o del estrés, la modulación del estado anímico y la capacidad de alterar el apetito y de suprimir el aumento de peso pueden actuar como reforzadores. No obstante, estos efectos pueden ser incidentales a la acción reforzadora primaria. Muchos grandes fumadores ajustan inconscientemente su concentración de nicotina dentro de límites relativamente estrechos: con cigarrillos de alto contenido de nicotina, fuman un número menor y/o dan menos caladas (o menos profundas), haciendo lo contrario cuando los cigarrillos son bajos en nicotina. Fumar produce un alivio inmediato de la sintomatología de abstinencia nicotínica, sea ésta sutil o florida, lo cual puede ejercer también una notable influencia reforzadora en algunas personas.

Aunque por sus características farmacocinéticas los cigarrillos son los productos con mayor adictividad, cualquier producto que contenga nicotina, incluso los que se utilizan para dejar de fumar, puede generar dependencia; la capacidad de hacerlo depende de la vía de administración y de su contenido en nicotina.

4. Características farmacocinéticas

La nicotina es un alcaloide líquido de carácter básico ($pK_a = 8{,}5$). Su absorción depende del pH de la formulación: en los cigarros puros y pipas, que son de carácter alcalino, la nicotina está menos ionizada y se absorbe más por la mucosa orofaríngea sin necesidad de que el humo sea *tragado* (inhalado); en cambio, en los cigarrillos, el humo —más ácido— tiene que ser inhalado, absorbiéndose la nicotina en el pulmón. La absorción pulmonar y consiguiente llegada de la nicotina al cerebro es muy rápida, lo que contribuye a sus acciones reforzadoras. En las preparaciones alcalinas, la acción irritante de la nicotina es también mayor, por lo que los niveles sanguíneos de nicotina son habitualmente menores en los fumadores de cigarros puros y pipas. Esto explica que en ellos el tabaco produzca más toxicidad local y menos toxicidad general que en los fumadores de cigarrillos.

La nicotina sufre un gran fenómeno de primer paso hepático; atraviesa la barrera placentaria y se encuentra en la leche materna. Es metabolizada en parte en el pulmón y en el 90 % en el hígado. Su semivida es de 1-2 horas. Su principal metabolito, la cotinina, tiene una semivida de 16-20 horas y se elimina por la orina; se utiliza como marcador de exposición, tanto directa como indirecta.

Los fumadores metabolizan con mayor rapidez una amplia variedad de sustancias, como la teofilina, el propranolol, la imipramina y la cafeína; en quienes han dejado de fumar recientemente, el café presenta mayores efectos, pudiendo ser responsable de parte de la excitación, ansiedad e insomnio que se observa.

5. Toxicidad crónica

En nuestro medio el consumo de tabaco es la principal causa de morbilidad y mortalidad prevenible; se le atribuye el 15-20 % del total de muertes. La tasa general de mortalidad de los fumadores de un paquete diario es el 70 % más alta que la de los no fumadores; en los fumadores de dos o más cajetillas diarias, la tasa llega a ser el doble. Este exceso de mortalidad se correlaciona con el número de cigarrillos, los años del hábito y la profundidad de la inhalación. Dejar de fumar disminuye este riesgo: esta disminución se observa ya desde el primer año; diez años después del cese, la tasa de mortalidad de ex-fumadores y de no fumadores es similar.

Los fumadores presentan un riesgo mucho más elevado de padecer cáncer de pulmón, que es el cáncer más frecuente en los países industrializados. También es mayor su riesgo de sufrir cáncer laríngeo, oral, esofágico, pancreático y vesical. Fumar es la principal causa de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (bronquitis crónica y enfisema), con la morbilidad y la mortalidad que conlleva. Fumar es también uno de los principales factores de riesgo de enfermedad coronaria e infarto de miocardio, así como de accidente cerebrovascular; agrava también la isquemia periférica. La prevalencia de úlcera gástrica y duodenal es mayor en fumadores.

El consumo de tabaco durante el embarazo reduce significativamente el peso de la descendencia al nacer: el feto recibe menos oxígeno por la vasoconstricción nicotínica de los vasos placentarios y por la mayor cantidad de monóxido de carbono presente en la sangre materna. También están aumentados el riesgo de aborto espontáneo, muerte perinatal y muerte súbita del lactante. La exposición crónica de un no fumador al humo del tabaco aumenta el riesgo de padecer procesos respiratorios agudos, síntomas respiratorios crónicos y quizá cáncer de pulmón. Esto es particularmente evidente en niños.

6. Síndrome de abstinencia nicotínica

La mayor parte de los fumadores presenta sintomatología de abstinencia al dejar de fumar. Los síntomas comienzan ya el primer día, alcanzan su mayor intensidad el segundo o el tercero; el 40 % de los fumadores continúa presentando síntomas al cabo de un mes. Algunos síntomas, como el aumento del apetito y los deseos de fumar, pueden persistir durante meses. La intensidad del síndrome de abstinencia varía mucho entre las diversas personas y casi todos sus síntomas se deben a la ausencia de nicotina, como se comprueba al aplicar nicotina por vías alternativas (chicles o parches).

Además del deseo de fumar, tras el cese del consumo de tabaco se observa ansiedad, irritabilidad, impaciencia, inquietud y dificultad en la concentración. También son comunes el aumento del apetito y el insomnio. A veces, los fumadores se quejan de cefaleas o trastornos intestinales. Objetivamente se detectan cambios en el EEG, disminución en el rendimiento de pruebas de vigilia o en tareas que exigen coordinación psicomotora y aumento en la hostilidad. También se observa bradicardia, disminución de la presión arterial y de las concentraciones plasmáticas de adrenalina y cortisol.

Tabaco y peso corporal. En general, los fumadores pesan unos 3-4 kg menos que los no fumadores y al dejar de fumar, tienden a recuperar esta cantidad. Estos datos son globales y así, mientras que más de la mitad ganan menos de 3 kg, el 15 % puede sobrepasar los 8 kg. Dada la importancia que actualmente tiene en nuestra sociedad poseer una figura muy estilizada, se piensa que éste es uno de los factores que más influye en que determinadas personas —sobre todo, mujeres— adquieran el hábito tabáquico y sean especialmente reticentes a abandonarlo. Este incremento de peso es muy difícil de evitar. Fundamentalmente se debe a un aumento en la ingesta calórica (de unas 250-300 kcal/día), que a partir del primer mes va volviendo a los valores basales; en menor grado es ocasionado por una disminución de la tasa metabólica basal. A pesar del aumento de peso, el patrón de grasa corporal que se observa es más fisiológico: mejora el índice cintura-cadera y, sin variar el colesterol total, se elevan las lipoproteínas de alta densidad.

7. Tratamiento de la dependencia

El tratamiento del tabaquismo requiere el cese drástico del hábito de fumar. La mayor parte de los que han dejado de fumar lo han conseguido sin ayuda especial. Otros, en cambio, requieren ayuda especial, sobre todo durante las primeras 8-12 semanas de abstinencia, que son las más críticas para evitar la recaída.

Los programas que se organizan conjugan diversas técnicas. Los programas más eficaces son los que utilizan una técnica conductual junto con terapia sustitutiva con nicotina (parches o chicles). La terapia sustitutiva de nicotina dentro de programas con apoyo psicosocial consigue doblar las tasas de abstinencia a largo plazo (pasan del 15 al 30 %, aproximadamente). Aun así, esto implica que el 70 % de los que utilizan estos programas recaen. La utilización de la terapia sustitutiva con una mínima intervención de consejo (de unos 10 min) o incluso sin intervención consigue también incrementos en las tasas de abstinencia, aunque un poco menores. La utilización conjunta de chicles y parches parece que mejora la eficacia de cualquiera de los dos métodos aislados.

Aunque éste es un campo en continua evolución, en la actualidad se recomienda hacer los primeros intentos de abandono sin terapia sustitutiva y si hay recaídas, debe recurrirse posteriormente al tratamiento con terapia de sustitución. En aquellas personas en que han fallado los chicles y los parches pueden utilizarse inhaladores nasales de nicotina, recientemente introducidos en clínica.

Los chicles suelen contener 2-4 mg de nicotina cada uno; los mejores resultados parece que se consiguen con 2 mg/hora (4 mg/hora en fumadores muy dependientes) al menos durante 3 meses; el máximo de concentración plasmática se consigue a los 30 min y los niveles en sangre venosa son aproximadamente la mitad de los que se obtienen tras fumar cigarrillos; en sangre arterial, los niveles son 5-10 veces menores; la absorción de la nicotina de los chicles disminuye en un ambiente ácido (café y diversos zumos). Las reacciones adversas más frecuentes son do-

lor mandibular, sensación de quemazón e irritación faríngea.

Los parches dérmicos se usan durante 16 horas (con 15 mg de nicotina) o, más frecuentemente, durante 24 horas (21-22 mg); se aplican al levantarse. Los nicotinemias suelen ser la mitad de las que se obtienen en los fumadores de cigarrillos. Los tratamientos suelen durar unos 6-12 semanas y, en ocasiones, en las últimas semanas se usan dosis más bajas; el cese brusco no ocasiona síntomas de abstinencia significativos. Las reacciones adversas suelen ser menores e incluyen irritación dérmica (que disminuye variando la localización de los parches), insomnio y sueños vívidos (que podrían ser debidos a la abstinencia), y náuseas.

BIBLIOGRAFÍA

Abraham HD, Aldridge AM, Gogia P. The psychopharmacology of hallucinogens. *Neuropsychopharmacology* 1996; 14: 285-298.

Adams IA, Martin BR. Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction* 1996; 91: 1585-1614.

Altman J, Everitt BJ, Glautier S, et al. The biological, social and clinical basis of drug addiction: commentary and debate. *Psychopharmacology* 1996; 125: 285-345.

Arif A, Westermeyer J. *Manual of Drug and alcohol abuse. Guidelines for teaching in medical and health institutions*. Nueva York: Plenum Medical Book, 1988.

Benowitz NL. Pharmacology of nicotine: addiction and therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1996; 36: 597-613.

Best SE, Oliveto AH, Kosten TR. Opioid addiction: recent advances in detoxification and maintenance therapy. *CNS Drugs* 1996; 6: 301-314.

Camí J. Farmacología y Toxicidad de la MDMA (Éxtasis). Barcelona: Ediciones en Neurociencias, 1995.

Camí J. Psicoestimulantes: de la cocaína al éxtasis pasando por las anfetaminas. Madrid: Aguilar, 1996.

Camí J, Farré M. Farmacología de los alucinógenos. En: San L, Gutiérrez L, Casas M, ed. *Alucinógenos: la experiencia psicodélica*. Barcelona: Ediciones en Neurociencias, 1996.

Dinwiddie SH. Abuse of inhalants: a review. *Addiction* 1994; 89: 925-939.

Erstad BI, Cotugno CL. Management of alcohol withdrawal. *Am J Health-Syst Pharm* 1995; 52: 697-709.

Farrell M, Ward J, Mattick R, et al. Methadone maintenance treatment in opiate dependence: a review. *BMJ*, 1994; 309: 997-1001.

Flórez J. Cerebro: el mundo de las emociones y de la motivación. En: Mora F, ed. *El cerebro íntimo*. Barcelona: Ariel, 1996.

Goldstein A. *Adicción*. Barcelona: Ediciones en Neurociencias, 1995.

Lader M. Anxiolytic drugs: dependence, addiction and abuse. *Eur Neuropsychopharmacol* 1994; 4: 85-91.

Lago JA, Kosten TR. Stimulant withdrawal. *Addiction* 1994; 89: 1477-1481.

Levy M, Spino M. Neonatal withdrawal syndrome: associated drugs and pharmacological management. *Pharmacotherapy* 1993; 13: 202-211.