

VI ABUSO Y ADICCION A DROGAS

DR. STEVEN E. HYMAN

El abuso y adicción a alcohol, tabaco y drogas ilegales puede representar el problema de salud pública más costoso en los Estados Unidos. La adicción afecta en forma directa a alrededor de 30 millones de norteamericanos, y puede afectar de modo indirecto a muchos más. Los problemas relacionados con las drogas pueden costar más de \$160 billones de dólares por año.¹ Además de causar enfermedad médica y consecuencias destructivas para el adicto y sus familias, el abuso y adicción a drogas es un factor contribuyente importante en ilícitos sociales graves como accidentes, crímenes, suicidios, homicidios y violencia familiar.² También participa en la transmisión del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), no solo por compartir agujas infectadas sino por algunos comportamientos del individuo relacionados con el uso de drogas. Por ejemplo, en comunidades urbanas pobres, algunos fumadores de crack, en especial las mujeres, tienen relaciones sexuales a cambio de dinero para comprar drogas, lo que promueve la transmisión heterosexual del VIH.³ El daño relacionado con las drogas no depende totalmente de los individuos adictos dependientes. Los adictos no dependientes y los traficantes de las mismas son responsables de muchos problemas sociales y relacionados con la salud, principalmente accidentes y violencia. Para los individuos susceptibles a la dependencia a drogas, las secuelas del abuso y adicción son especialmente serias porque el uso de la sustancia comienza en una etapa temprana de la vida y compromete en forma grave su desempeño personal y laboral.

Abuso, tolerancia, dependencia y adicción

El abuso drogas puede definirse como el uso de una droga u otra sustancia por una persona para modificar un estado de ánimo o mental en una forma que puede ser dañina o ilegal. El abuso per se no implica adicción. Un ejemplo de abuso de drogas sin adicción es el uso de alcohol, una sustancia psicoactiva legal, solo dos veces por mes, pero llegando a la embriaguez en esas ocasiones y manejando un vehículo. Debe considerarse que no todos los problemas médicos y sociales relacionados con las drogas son resultado de la adicción. De hecho, los abusadores de drogas no dependientes pueden causar gran número de accidentes, lesiones y actividades criminales, incluyendo asaltos.

La tolerancia es un estado en el que una dosis constante de droga produce una menor respuesta con el tiempo o un estado en el que se requiere mayor dosis de la droga para alcanzar un mismo efecto. La tolerancia puede ser resultado de adaptaciones farmacocinéticas (i.e., mayor metabolismo o depuración), o de adaptaciones farmacodinámicas (i.e., menor respuesta cerebral a la droga). Los aspectos más significativos de la tolerancia a las sustancias psicoactivas tienen una base farmacodinámica.

La dependencia a una droga se define como un estado fisiológico de adaptación a una sustancia de modo que ocurren síntomas y signos patológicos al suspender su uso. Los síntomas y signos causados por la adaptación a la sustancia suelen dividirse clínicamente en dos categorías que se superponen: rebote y supresión. Los síntomas de rebote se definen como una exacerbación de los síntomas por los cuales se tomó la droga en forma inicial. Por ejemplo, alguien que emplea alcohol o sedantes-hipnóticos para dormir puede tener insomnio de rebote después de su suspensión. Con el alcohol puede ocurrir rebote después de una sola dosis (i.e., la persona despierta durante la mitad de la noche, es incapaz de volverse a dormir y suele tener taquicardia e inquietud). Un problema clínico importante asociado con los síntomas de rebote es la tendencia de los individuos para malinterpretarlos como un estado endógeno en lugar de efectos adversos de la droga. Por lo tanto, los síntomas de rebote pueden contribuir a aumentar el uso de la sustancia, cuando su suspensión tendría más posibilidad de causar alivio duradero. Los síntomas de rebote se presentan también con medicamentos que no son psicoactivos. Por ejemplo, los agonistas beta-adrenérgicos inhalados que se emplean en el asma pueden originar broncoespasmo de rebote, y la suspensión demasiado rápida del antihipertensivo clonidina puede ocasionar hipertensión severa.

Por lo general los síntomas de supresión se caracterizan por un complejo de síntomas y signos específicos de la sustancia que se presenta después de su suspensión. Los síntomas de supresión pueden superponerse a los de rebote, pero con frecuencia incluyen nuevos síntomas. Por ejemplo, la supresión de opiáceos puede causar epífora, hipertensión y cólicos abdominales. En general, los mecanismos biológicos responsables de los aspectos farmacodinámicos de la tolerancia y los relacionados con la dependencia tienen relación o son idénticos.

La adicción a sustancias tiene muchas definiciones, pero los aspectos centrales de las definiciones más modernas, incluyendo la de la *American Psychiatric Association* (Asociación americana de psiquiatría, n. del t.),⁴ incluye el uso compulsivo de una droga y la incapacidad de controlar su uso a pesar de consecuencias negativas. La vida de la persona adicta gira alrededor de la obtención de la droga, su uso y la recuperación de los efectos de la misma a pesar de las complicaciones médicas, los fracasos en la vida y los problemas interpersonales serios. Aunque no es una característica de la definición, la negación del problema es casi universal en por lo menos algunas fases de la vida de la persona adicta.

Debido a que el término adicción ha tomado connotaciones peyorativas, la *American Psychiatric Association* usa el término dependencia a drogas en la cuarta edición del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (Manual de trastornos mentales diagnóstico y estadístico, n. del t.), (DSM-IV)⁴ [ver tabla 1]. Esto tiene la desventaja de confundir el estado del paciente que se vuelve dependiente a drogas prescritas, por ejemplo analgésicos psicotrópicos o narcóticos, pero que no muestra comportamiento de adicción (i.e., uso compulsivo). Por ejemplo, los pacientes que requieren usar a largo plazo benzodiacepinas de potencia alta para el trastorno de pánico o morfina en dosis altas para el dolor por cáncer pueden sufrir síntomas de rebote si se disminuye la dosis o se suspende. Estos síntomas de dependencia pueden complicar la suspensión del medicamento, pero no indican adicción. De hecho, el requerimiento de tratamiento a largo plazo puede malinterpretarse como adicción incluso en pacientes

que usan medicamentos con poca o ninguna propensión a causar dependencia o uso compulsivo, como los antidepresivos. En la práctica clínica y para la educación del paciente es importante que el médico tenga claras estas diferencias.

Tabla 1 Criterios del DSM-IV para dependencia a sustancias

Patrón de mala adaptación de uso de sustancias, que causa deterioro o estrés clínicos significativo, manifestado por tres (o más de los siguientes aspectos, que ocurre en cualquier momento en un mismo periodo de 12 meses.

1. Tolerancia, definida por cualquiera de lo siguiente:
 - a. Necesidad de cantidades cada vez mayores de la sustancia para lograr la intoxicación o el efecto deseado
 - b. Efecto marcadamente disminuido con el uso continuo de la misma cantidad de sustancia
2. Supresión, manifestada por lo siguiente:
 - a. Síntomas característicos de supresión de la sustancia
 - b. Ingestión de la misma sustancia (o una relacionada para aliviar o evitar los síntomas de supresión
3. La sustancia suele ingerirse en cantidades mayores o durante un periodo más largo de lo que se pretendía
4. Existe deseo persistente o un esfuerzo inútil por suspender o controlar el uso de la sustancia
5. Se ocupa una gran cantidad de tiempo en las actividades necesarias para obtener la sustancia (v. gr., visitas a múltiples doctores o manejar distancias largas), usar la sustancia (v.gr., fumar en cadena) o recuperarse de sus efectos
6. Se abandonan o disminuyen actividades sociales, laborales o recreativas importantes por el uso de la sustancia
7. Se continúa el uso de la sustancia a pesar de saber que existe un problema físico o recurrente que debe ser causado o exacerbado por la sustancia (v. gr., uso continuo de cocaína a pesar de detectar la depresión inducida por ésta o persistencia de la ingesta de alcohol pesar de conocer que una úlcera ha empeorado por eso)

La posibilidad de confusión entre algunos aspectos de dependencia y adicción se magnifica por el hecho

de que hasta los años 80 se consideraba que la característica más importante de la adicción a drogas era la dependencia física, que se manifestaba por síntomas físicos de supresión. Actualmente se sabe que, en el caso de algunas drogas psicoactivas, la dependencia física contribuye al síndrome de adicción, pero no es necesaria ni suficiente para establecer que existe adicción. No ocurre dependencia física con todas las drogas adictivas, puede ser producida por los opiáceos y el alcohol etílico, pero no por otros compuestos que causan mucha adicción, como la cocaína, las anfetaminas o la nicotina. Por el contrario, muchos medicamentos que se usan en medicina general y que no son adictivos (v.gr., clonidina y agonistas beta-adrenérgicos inhalados) pueden producir dependencia física, como lo demuestran los síntomas de rebote al suspenderlos.

Un aspecto más de confusión al analizar la adicción es la idea de que existe cierta distinción científica o biomédica entre las drogas ilegales como la heroína y la cocaína y las drogas legales, como el alcohol y el tabaco. Esta diferencia no existe. La morbilidad total asociada a drogas legales supera con mucho la de las drogas ilegales, lo que quizá refleja su mayor disponibilidad y la aceptación de las drogas legales. En términos de morbilidad directa, la droga con mayor impacto en la salud nacional es la nicotina⁵: un total de 418,690 muertes en los Estados Unidos se atribuyeron al tabaquismo en 1990.⁶ Alrededor de 50,000 muertes por año pueden atribuirse al alcohol.

Epidemiología

Aunque la prevalencia global del uso de drogas en Estados Unidos ha disminuido un poco en los últimos años, la prevalencia de uso intenso entre los individuos dependientes no ha cambiado en forma evidente.⁷ La sustancia psicoactiva más empleada en los Estados Unidos y quizá en todo el mundo es la cafeína. La cafeína puede producir un síndrome de supresión leve al suspender su uso regular (v.gr., somnolencia y en ocasiones cefalea); sin embargo, no causa un comportamiento adictivo. Entre las sustancias que pueden provocar intoxicación o adicción significativas, el alcohol es la más empleada. En un estudio de 1992, se calculó que el 48 por ciento de la población de los Estados Unidos consume alcohol y el 26 por ciento fuma tabaco durante alguna ocasión en un mes al azar. Alrededor de 11 personas en el estudio reconocieron haber empleado drogas ilícitas durante el año previo.⁸ Las clases principales de drogas ilícitas son la marihuana, los opiáceos, los psicoestimulantes (principalmente cocaína y derivados de las anfetaminas), los sedantes-hipnóticos (sobre todo parecidos a barbitúricos o benzodiacepinas), los alucinógenos, la fenciclidina y los esteroides anabólicos.⁹ También existe un problema mundial importante con el abuso de solventes e inhalantes entre la gente joven.¹⁰

Una investigación reciente y razonablemente representativa calculó la prevalencia de uso y dependencia a drogas en los Estados Unidos, empleando datos del *National Comorbidity Survey* (Investigación nacional de morbilidad concomitante, n. del t.).¹¹ Estos datos confirmaron una gran prevalencia no solo del uso de drogas, sino también de la dependencia. La información se obtuvo de entrevistas directas con más de 8,000 personas de 15 a 54 años de edad pertenecientes a la población civil no institucionalizada de 48 estados. En la investigación se encontró que el 7.5 por ciento de los individuos dependieron de una sustancia psicoactiva en algún momento de su vida. Los hombres tuvieron mucho más probabilidad que

las mujeres (9.2 contra 5.9 por ciento, respectivamente). Esta dependencia no se atribuyó solo a que los hombres usaran más drogas, sino que, de quienes las usaron, los varones tuvieron más propensión que las mujeres a volverse dependientes (16.4 contra 12.6, respectivamente).⁹ También se encontró una tendencia constante a mayor prevalencia de dependencia en los grupos de edad más joven.

El 1.8 por ciento de los entrevistados aceptó sufrir dependencia a drogas durante el año previo al estudio. La prevalencia de dependencia durante ese periodo fue significativamente más alta para las personas entre 15 y 24 años de edad (3.3 por ciento) que para las de 25 a 34 años de edad (1.6 por ciento) o las de 45 a 54 años (0.7 por ciento).

Con frecuencia ocurren juntos los trastornos de abuso de sustancias y otros padecimientos psiquiátricos mayores. La prevalencia durante la vida de padecimientos psiquiátricos comórbidos en individuos con trastorno de abuso de sustancias puede ser hasta del 70 por ciento, dependiendo de la población estudiada y de los criterios diagnósticos.^{12,13} Por ejemplo, en una muestra de 298 adictos a cocaína, la mitad con tratamiento como internos y la mitad como externos, el 55.7 por ciento tuvo criterios actuales y el 73.5 por ciento tuvo criterios previos para un trastorno psiquiátrico diferente al abuso de sustancias.¹³ Entre los que abusan de cocaína, los trastornos de ansiedad, el trastorno de personalidad adicional, y los trastornos de deficiencia de la atención son los que con más frecuencia preceden al abuso de cocaína, y los trastornos del ánimo y el alcoholismo son posteriores al inicio del abuso.¹³ La alta prevalencia de comorbilidad tiene implicaciones importantes para el tratamiento porque muchas instituciones de desintoxicación y programas de tratamiento no están preparados para atender otros trastornos psiquiátricos, como depresión, trastorno bipolar, trastornos de ansiedad o esquizofrenia.

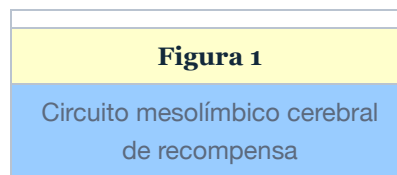
Fisiopatología

Desde mediados de los años 80 ha surgido un marco fisiopatológico dentro del cual parecen comprenderse las características principales de la adicción (i.e., uso compulsivo de drogas y pérdida del control).^{14,15} De acuerdo con este marco, los comportamientos adictivos son causados por la administración de ciertas sustancias (v.gr., cocaína, anfetaminas, opiáceos, nicotina o etanol) a un individuo vulnerable, con la dosis, frecuencia y cronicidad adecuadas. Se supone que el bombardeo excesivo del cerebro por estas drogas causa adaptaciones moleculares de vida media muy larga en tres clases de sistemas neurales: los sistemas encargados del control de las funciones autonómicas o otras funciones somáticas, causando dependencia física, los sistemas que participan en el control del comportamiento motivado, causando deterioro de la voluntad y pérdida del control, y los sistemas que predisponen al deseo por la droga, causando recaídas en los individuos que han sido totalmente detoxificados. De las drogas adictivas de uso frecuente, solo los opiáceos y el etanol interactúan con neuronas que causan dependencia somática significativa. Por el contrario, todas las drogas muy adictivas parecen activar y producir cambios duraderos en los circuitos dopaminérgicos que controlan el comportamiento motivado.^{14,15}

El mayor sustrato de las propiedades de refuerzo del abuso de drogas es la vía dopaminérgica que se

extiende del área ventral del tegmento (AVT) del mesencéfalo al núcleo acumbens (NAc), una región del sistema límbico [ver figura 1]. Esta vía mesolímbica parece evocar los comportamientos motivados requeridos para la supervivencia y reproducción, incluyendo el acto de reproducción en sí.

Probablemente también tiene un papel importante para reforzar comportamientos nuevos con valor para la supervivencia. Por ejemplo, el consumo de todos los alimentos potencialmente valiosos podría no haber sido seleccionado en forma específica por la evolución. Sin embargo, al activar la vía mesolímbica dopaminérgica, los alimentos novedosos pueden ser especialmente gratificantes y, al mismo tiempo, refuerzan mecanismos de aprendizaje asociado. Cuando algo activa las vías de gratificación, se recordará en forma vívida, incluyendo las circunstancias en las que se encontró antes.

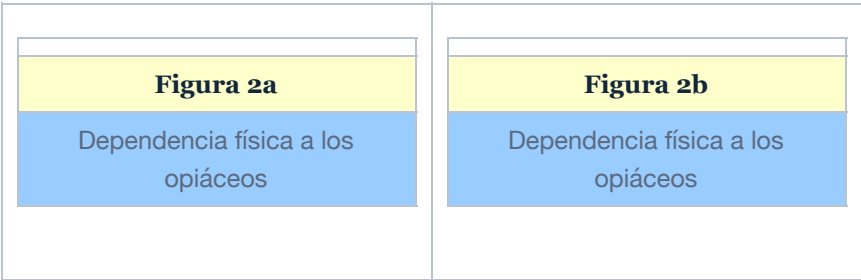


La cocaína, la nicotina, los opiáceos y el etanol, todos descubiertos originalmente de plantas o como productos de fermentación, tienen efecto de refuerzo porque simulan o aumentan las acciones de los neurotransmisores empleados en el cerebro en las vías de gratificación. La cocaína inhibe la recaptura, y por lo tanto la depuración, de la dopamina de las sinapsis, y la Anfetamina causa liberación de dopamina. Los opiáceos semejan a compuestos endógenos (las encefalinas), que pueden actuar en forma directa sobre el NAc y pueden también desinhibir el AVT, ocasionando liberación de dopamina.¹⁶ La nicotina simula la acción de la acetilcolina en sus receptores nicotínicos. El etanol es un compuesto muy inespecífico, pero tiene un efecto facilitador poderoso sobre los receptores de ácido gama-aminobutírico_A (GABA_A). Aunque las acciones de la nicotina y el etanol en el circuito de gratificación cerebral no se conocen del todo, se ha demostrado que ambas sustancias liberan dopamina en el NAc.

Aunque todas las drogas muy adictivas activan la vía de gratificación mesolímbica, son muy heterogéneas respecto a otros sitios de acción en el cerebro. Los síndromes específicos de intoxicación, dependencia y supresión dependen de todos los sitios del cerebro en los que se encuentran receptores para cada droga. Además, la vía de administración de la misma influye en el abuso y adicción. Las drogas son más reforzadoras cuando su nivel en el cerebro aumenta con rapidez, por lo que las sustancias fumadas o inhaladas producen efectos mucho más poderosos que las ingeridas.¹⁷ El hecho de que ciertas drogas causan satisfacción no explica su uso compulsivo. De hecho, con el uso crónico la gratificación con la sustancia puede disminuir o incluso desaparecer sin que se reduzca la cantidad de medicamento ingerido. El síndrome de adicción se debe a adaptaciones que ocurren en el cerebro como resultado de la estimulación excesiva de circuitos neurales específicos por las drogas.

Se cree que en los síndromes de adicción se presentan tres clases de cambios a largo plazo o adaptativos en la función cerebral. El primer tipo de adaptación inducida por drogas que se conoció fue el sustrato de dependencia física a los opiáceos.^{18,19} Al parecer, el locus cerúleo (LC) noradrenérgico en la porción

dorsal del puente y otros núcleos noradrenérgicos relacionados son las vías comunes finales de este síndrome. Las neuronas del LC participan en el control de la función autónoma y otras funciones somáticas relacionadas con la respuesta pelea-huida. Las neuronas del LC y algunas de sus vías aferentes tienen receptores opiáceos mu que responden a drogas semejantes a la morfina. Con el bombardeo crónico de esos receptores opiáceos por el uso de heroína, morfina o drogas relacionadas, ocurren adaptaciones homeostáticas dentro del LC y sus vías aferentes, que tienden a compensar los efectos de los opiáceos en el cerebro [ver figura 2]. Por lo tanto, la administración aguda de opiáceos inhibe en forma importante la descarga del LC, aunque con la administración a largo plazo ocurre tolerancia (i.e., la velocidad de descarga regresa en forma lenta a lo normal). La dependencia se pone al descubierto al suspender la administración de opioides. En forma compensatoria a la administración de opioides, la excitabilidad intrínseca del LC aumenta, pero está balanceada por la administración continua de opioides. Con la abstinencia de opioides, el LC ahora adaptado es hiperexcitable y descarga a gran velocidad. Esta mayor descarga ha correlacionado en forma experimental con el síndrome de supresión física a opiáceos.^{15,18,19}



El segundo tipo de adaptación en la función cerebral incluye el control del comportamiento motivado. Los adictos a opiáceos temen las molestias asociadas con la supresión física, lo que puede contribuir al uso continuo de la droga. Sin embargo, no es la supresión física el aspecto más importante para mantener el estado adictivo, sino el aspecto motivacional. De hecho, la cocaína no causa dependencia o supresión física. ¿Qué se entiende por aspectos motivacionales de la supresión? Los síntomas precisos difieren entre cada droga, pero cuando quienes usan drogas adictivas comienzan a salir de un episodio de uso, presentan un estado de ánimo disfórico, anhedonia y, al pasar el tiempo, deseo intenso por la droga. Estos síntomas se han demostrado sobre todo en la supresión por cocaína.²⁰ Si la persona ha tomado la droga para aliviar sentimientos o estrés, los síntomas pueden magnificarse (síntomas de rebote), aumentando mucho el deseo por la droga como una forma de alivio.

Se piensa que estos aspectos psicológicos y motivacionales de la supresión reflejan adaptaciones en los circuitos cerebrales de gratificación. Comparado con la dependencia somática a los opiáceos, se sabe menos sobre los mecanismos precisos por los que los opiáceos, la cocaína y otras drogas producen estos cambios en la función cerebral. Sin embargo, cada vez es más evidente que compensaciones moleculares a la estimulación excesiva por la dopamina en el NAc pueden ser responsables por lo menos de algunos aspectos de la dependencia. Se han encontrado muchas alteraciones en moléculas de señales importantes en el AVT y el NAc que ocurren con la administración prolongada de opiáceos o drogas semejantes a

cocaína en modelos animales.¹⁵ Además, los estudios no invasivos de neuroimagen de humanos sugieren que existe deterioro funcional significativo en regiones del cerebro que reciben innervación dopaminérgica durante la supresión de cocaína.²¹

Entre las adaptaciones que ocurren en los circuitos cerebrales de gratificación que contribuyen a la dependencia se encuentran un grupo de respuestas compensadoras al bombardeo dopaminérgico excesivo (i.e., adaptaciones que tienden a disminuir la liberación o eficacia de la dopamina). Una de estas, que se ha demostrado después de la administración prolongada de anfetaminas o cocaína en modelos en rata y estudios de cerebros humanos posmortem,^{22,23} es la regulación positiva de la expresión del gen prodinorfina. Con la hiperestimulación de los receptores D₁ de dopamina por el aumento en las sinapsis de dopamina causado por la cocaína o las anfetaminas, se induce la vía de monofosfato cíclico de adenosina (AMPC) en las neuronas estriadas y del NAc, lo que a su vez activa la transcripción del gen prodinorfina.²² Los péptidos prodinorfina resultantes son transportados, en parte, a terminales nerviosas que los liberan cerca de terminales de dopamina, en donde actúan para disminuir la liberación de dopamina. El aumento inducido por drogas del ARN mensajero de prodinorfina y de los péptidos de dinorfina significa que cuando una persona dependiente de cocaína o anfetaminas no está recibiendo estas drogas disminuye la liberación de dopamina a concentraciones menores de lo normal, lo que puede contribuir a los síntomas de supresión que motivan la ingesta repetida de la droga. La suspensión de la droga que ha causado liberación continua de dopamina desenmascara procesos adaptativos que tenían por objeto disminuir la respuesta intrínseca a la dopamina en el circuito mesolímbico de gratificación. Estos mecanismos adaptativos cerebrales inducidos por drogas alteran en los individuos adictos el control de la voluntad, y obligan a que buscar y consumir la droga sea la prioridad en el comportamiento del individuo.

Factores de riesgo e historia natural de los trastornos por abuso de sustancias

Los experimentos iniciales con alcohol, tabaco y otras sustancias psicoactivas casi siempre ocurren durante la adolescencia, y el inicio de la dependencia se presenta varios años después. Los patrones de experiencia inicial no predicen qué personas se volverán dependientes. Sin embargo, el uso temprano de drogas que tienen gran capacidad de dependencia (v.gr., cocaína u opioides) y las vías de administración que producen inicio rápido y niveles altos en sangre (v.gr., intravenoso o fumado) pueden asociarse con mayor riesgo de trastorno de abuso de sustancias. Los factores de riesgo de la adicción no se comprenden del todo, pero ocasionan mayor uso de la droga, mayor posibilidad de que la persona se vuelva adicta, o ambos. Los factores de riesgo de dependencia de sustancia mejor demostrados son sexo masculino¹¹ e historia de dependencia en un familiar en primer grado. Aunque el riesgo familiar es más claro en el alcoholismo^{24,25}, también parece existir en otros trastornos de abuso de sustancias. Los trastornos psiquiátricos previos que también pueden predisponer a abuso de sustancias incluyen trastornos de conducta,²⁶ alteración de personalidad antisocial y trastorno de deficiencia de la atención. Otros trastornos psiquiátricos que se ha supuesto aumentan el riesgo de uso de sustancias son el trastorno bipolar y los trastornos de ansiedad.

Se ha afirmado que el uso de las llamadas drogas suaves (i.e., nicotina, alcohol y marihuana) puede proporcionar una vía para el uso de drogas más fuertes como heroína y cocaína. Sin embargo, esta hipótesis nunca se ha demostrado. Nunca se ha comprobado en forma convincente que el uso de nicotina, alcohol y marihuana tengan un efecto independiente sobre el uso de otras drogas. Puede suceder que, por ser éstas las drogas más accesibles en los Estados Unidos, sean las primeras sustancias empleadas por los individuos ya predispuestos para la experimentación con drogas. Independientemente del estado de la hipótesis de facilitación, las drogas suaves pueden causar muchos problemas per se. La dependencia a alcohol y nicotina constituyen las adicciones más comunes en los Estados Unidos y contribuyen a una proporción muy alta de la morbilidad total⁵.

Después de un periodo de experimentación, muchas personas que abusan de sustancias en forma regular identifican una de elección, aunque cada vez es más frecuente el abuso de múltiples sustancias.²⁷ Los factores que deciden la selección de la droga o el inicio del abuso múltiple son complejos. El abuso múltiple puede relacionarse con disponibilidad de la droga o modas dentro del grupo al que pertenece el adicto. También puede desarrollarse como un intento por lograr interacciones. Por ejemplo, los que usan cocaína pueden emplear heroína, ansiolíticos, hipnóticos o alcohol para disminuir la ansiedad y agitación causadas por la cocaína.

Los trastornos por abuso de sustancias suelen ser crónicos, con evoluciones de muchos años. En un estudio de 24 años de seguimiento de 581 adictos a narcóticos en California, la mayoría de los cuales habían iniciado su uso antes de los 20 años de edad, las tasas de abuso de sustancias y de actividad criminal permanecieron altas al ingresar los individuos al final de la quinta década de la vida.²⁸ Este ejemplo puede tener algún sesgo porque se seleccionó de un programa de tratamiento, pero es probable que la historia natural en la comunidad no sea muy diferente. Más de cuarta parte de la muestra falleció durante el periodo de seguimiento. Cuarenta y seis (28.6 por ciento) de las muertes fueron por homicidio, suicidio o accidentes, 52 (32.3 por ciento) por sobredosis de drogas y 63 (39.1 por ciento) relacionadas con el consumo de alcohol, tabaco o por otras causas.

Para cualquier combinación de drogas, la posibilidad de lograr abstinencia a largo plazo mejora mucho con el tratamiento. Debido a que el trastorno de abuso de sustancias es crónico y recidivante, los logros en la evolución se relacionan en forma directa con la duración e intensidad del tratamiento.

Principios de evaluación

La identificación y evaluación de los pacientes con trastornos de uso de sustancias se complican por actitudes tanto de los pacientes como de los médicos. Los pacientes adictos pocas veces aceptan enfrentarse a las consecuencias dolorosas de suspender la sustancia elegida. Además, los pacientes que son dependientes a drogas, incluyendo sustancias psicoactivas legales como el alcohol y el tabaco, casi siempre se apenan por no poder controlar su comportamiento. Como resultado, muchos pacientes adictos niegan el uso o falta de control sobre la sustancia, y pueden volverse defensivos o agresivos cuando se les presiona. En el caso de las drogas ilegales o de prescripción médica, un obstáculo adicional

para que el paciente solicite ayuda es el riesgo de sufrir consecuencias legales o sociales cuando se le identifica como un adicto a drogas. Los pacientes temen a la persecución criminal, la pérdida de licencias profesionales, la pérdida de seguros y, en muchas empresas, la pérdida del empleo. Por último, la sospecha implícita o explícita del médico de que el paciente acude con objeto de obtener una receta para drogas puede alterar la relación médico-paciente.

Los médicos pueden no investigar el tema de abuso de sustancias por excesivo respecto a la dignidad del paciente, deseo de evitar temas potencialmente explosivos, pesimismo excesivo sobre la eficacia del tratamiento y, si se sospecha abuso de sustancias, enojo respecto a un problema que piensan es autobuscado y que no justifica un tratamiento. El conocimiento de que la adicción no es simple, causa alteraciones del comportamiento y que la fisiopatología de la adicción altera la capacidad del paciente para controlar el abuso de sustancias puede ayudar al médico a adoptar una actitud no moralista ni acusadora que aumente la posibilidad de tener una interacción honesta y eficaz con los pacientes. Debe recordarse que la adicción implica que la primera prioridad del paciente es obtener la sustancia a pesar de las consecuencias negativas. Al mismo tiempo, debe reconocerse que considerar la adicción como una enfermedad cerebral no absuelve a los pacientes adictos de la responsabilidad por sus acciones. Para comparar, los médicos no logran un resultado terapéutico al culpar a los pacientes por la carga genética y otros factores de riesgo de la enfermedad coronaria, pero les indican seguir cierta dieta, realizar ejercicio y cumplir con los medicamentos prescritos. Lo mismo sucede con los pacientes adictos: no debe culpárseles por tener la enfermedad, pero se obtienen los mejores resultados cuando se logra que se responsabilicen de sí mismo una vez que se hace el diagnóstico y se recomienda el tratamiento. La diferencia clínica crítica entre los trastornos adictivos y otras enfermedades médicas es que la adicción disminuye mucho la capacidad del paciente para seguir el consejo médico. Por lo tanto, el clínico, los familiares, los amigos y el patrón del paciente deben estar preparados para presionar contra la negación, mecanismos de defensa y recaídas, para lograr que el paciente acepte el tratamiento y participe en él durante un tiempo prolongado.²⁹

Manejo del paciente

En la historia médica inicial las preguntas sobre el uso actual y previo de sustancias pueden hacerse justo después de las relacionadas con el uso de medicamentos prescritos o que se expanden sin receta. Algunos médicos prefieren preguntar sobre el uso de drogas después de realizar la historia social. Las preguntas sobre el uso de drogas deben hacerse con respeto pero sin rodeos. Los rodeos excesivos antes de la pregunta sugieren al paciente que al aceptar el uso o dependencia a drogas no será escuchado o se le desaprobará. Si la enfermedad o pruebas de laboratorio del paciente sugieren un trastorno de uso de sustancias pero el paciente lo niega, el médico debe ser franco con él al respecto. El médico deberá relacionar la información de la historia, examen físico y pruebas de laboratorio hacia la posibilidad de uso de drogas. Las preguntas subsecuentes sobre el uso de drogas pueden tener más éxito si se entablan en un contexto de diagnóstico diferencial.

Cuando un paciente admite abusar de drogas, el médico debe preguntar las sustancias específicas, la

cantidad aproximada, la frecuencia y las circunstancias de uso de cada una. Las cantidades y frecuencias que el paciente notifica casi nunca son exactas, por lo que estas preguntas deben suplementarse con preguntas sobre los efectos del uso de sustancias en la salud del paciente, la función cognoscitiva y emocional y la capacidad de desempeñar su rol en la vida. Es importante determinar si el paciente se intoxica y después maneja o realiza otras actividades de riesgo, y si ha tenido dificultades legales como resultado del uso de sustancias. Otros elementos de la historia incluyen tratamientos previos por el trastorno de uso de sustancias o padecimientos psiquiátricos y la percepción del paciente sobre su evolución. También deberá obtenerse la historia familiar sobre uso de sustancias y trastornos psiquiátricos.

Además del examen médico general y de pruebas de laboratorio para investigar la posibilidad de condiciones médicas generales que puedan existir independientes o en asociación con el uso de sustancias, es útil obtener pruebas de sangre y orina para buscar las sustancias. Estas son útiles cuando son positivas, pero tienen utilidad limitada cuando son negativas por el breve periodo de detección con el uso de cocaína (seis a ocho horas), metabolitos de la cocaína (dos a cuatro días), opioides como heroína (36 a 72 horas) y etanol (siete a 12 horas).³⁰ Pueden detectarse cannabinoides en orina, por el uso de marihuana, durante periodos largos, pero esta prueba no es sensible para el uso intermitente de la droga. Los estudios en muestras de cabellos para el abuso de sustancias pueden ser útiles en el futuro porque el depósito de la droga en el cabello orienta sobre el uso de la droga durante el tiempo. Sin embargo, deben superarse varios problemas técnicos antes de que estas pruebas puedan emplearse en forma generalizada.

Principios de tratamiento

Los objetivos del tratamiento para los individuos que son dependientes de sustancias psicoactivas pueden dividirse en tres componentes principales: el logro de la abstinencia, la prevención de recaídas y la rehabilitación.²⁷ La detoxificación por alcohol u opioides suele lograrse con sustitución temporal con un agente de reacción cruzada (v.gr., benzodiacepinas para el alcohol y metadona para opioides) seguido de disminución gradual. La detoxificación de drogas de tipo barbitúrico se logra con fenobarbital, barbitúrico de larga acción. La suspensión del tabaquismo puede facilitarse usando goma de mascar o parches transdérmicos con nicotina. Para otros tipos importantes de drogas, como los psicoestimulantes, no se dispone de agentes de reacción cruzada que sean eficaces.

Después de lograr una abstinencia estable, el tratamiento entra en la fase de prevenir las recaídas. Este requiere de un compromiso continuo, como ingresar a grupos de apoyo como Alcohólicos Anónimos o a terapias individuales. También son cruciales la detección y tratamiento eficaz de los trastornos psiquiátricos y físicos concomitantes, como la ansiedad y la depresión. Es de especial importancia evitar, hasta donde sea posible, la administración de drogas con potencial de abuso, como benzodiacepinas, a quienes han sido adictos a drogas. Por lo tanto, debe intentarse tratar los trastornos de ansiedad con antidepresivos o buspirona. La dependencia a drogas produce alteraciones a largo plazo en la función cerebral. Debido a que las drogas adictivas producen cambios en circuitos adaptativos que consisten en

parte en recuerdos duraderos de experiencias positivas, existe especial riesgo de recaída con estas drogas. Aspectos ambientales asociados con el uso previo de drogas, como un vecindario específico, compañeros de adicción o, para el fumador, incluso un festejo, pueden inducir deseo intenso por la droga hasta varios años después de su suspensión. Se han diseñado tratamientos dirigidos en forma específica a prevenir las recaídas, que incluyen evitar la exposición a estos factores de recuerdo y a modificar la respuestas a ellos.^{31,32} Estos tratamientos son una parte muy útil del programa de tratamiento integral.

Un componente crítico del tratamiento es la rehabilitación. El reintegrarse a la familia y el trabajo, adquirir nuevas destrezas y relacionarse con individuos que no son adictos a drogas es muy importante para que el tratamiento tenga éxito a largo plazo. Una excepción importante a la meta habitual de suspender el uso de drogas es el caso de los adictos a opioides que no pueden lograr o mantener una abstinencia estable. Para estos individuos, el mantenimiento con metadona es una alternativa eficaz.

Bibliografía

1. Statistics compiled by the Dana Alliance for Brain initiatives, New York, 1995
2. Marzuk PM, Tardiff K, Leon AC, et al: Fatal injuries after cocaine use as a leading cause of death among young adults in New York City .N Engl J Med 332:1753,1995
3. Edlin BR, Irwin KL, Faruque S, et al: intersecting epidemics-crack cocaine use and HIV infection among inner-city young adults. N Engl J Med 331:1422,1994
4. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. American Psychiatric Association, Washington, DC, 1994
5. Bartecchi CE, MacKenzie m, Schrier RW: The human costs of tobacco use (pt 1). N Engl J Med 330:907, 1994
6. Cigarette smoking-attributable mortality and years of potential life lost-United States, 1990. MWR 42:645, 1993
7. Brandeis University Institute for Health Policy: Substance Abuse: The Nation's Number One Health Problem: Key indicators for Policy. Robert Wood Johnson Foundation, Princeton, New Jersey, 1993

8. National Household Survey on Drug Abuse: population estimates 1992. US Dept. of Health and Human Services, Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Rockville, Maryland, 1993
9. Lukas SE: Current perspectives on anabolic-androgenic steroid abuse. *Trends Pharmacol Sci* 14:61,1993
10. Morton HG: Occurrence and treatment of solvent abuse in children and adolescents. *Psychotropic Drugs of Abuse*. Balfour DJK, Ed. Pergamon Press, New York, 1990, p 431
11. Warner LA, Kessler RC, Hughes M, et al: Prevalence and correlates of drug use and dependence in the United States: results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 52:219,1995
12. Ross HE, Glaser FB, Germanson T: The prevalence of psychiatric disorders in patients with alcohol and other drug problems. *Arch Gen Psychiatry* 45:1023,1988
13. Rounsaville BJ, Anton SF, Carroll K, et al: Psychiatric diagnoses of treatment-seeking cocaine abusers. *Arch Gen Psychiatry* 48:43,1991
14. Koob GF, Bloom FE: Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. *Science* 242:715,1988
15. Self D, Nestler EJ: Molecular mechanisms of drug reinforcement and addiction. *Annu Rev Neurosci* 18:463, 1995
16. Johnson SW, North RA: Opioids excite dopamine neurons by hyperpolarization of local interneurons. *J Neurosci* 12:483,1992
17. Nutt D: The changing pharmacology of addiction. *Addiction: Processes of Change*. Edwards G, Lader M, Eds. Oxford University Press, New York, 1994, p 43
18. Rasmussen K, Beitner-Johnson DB, Krystal JH, et al: Opiate withdrawal and the rat locus coeruleus: behavioral, electrophysiological, and biochemical correlates. *J Neurosci* 10:2308, 1990

19. Maldonado R, Stinus L, Gold LH, et al. Role of different brain structures in the expression of the physical morphine withdrawal syndrome. *J Pharmacol Exp Ther* 261:669, 1992
20. Gawin FH: Cocaine addiction: psychology and neurophysiology. *Science* 251:1580, 1991
21. Volkow ND, Fowler JS, Wang G-J, et al: Decreased dopamine D2 receptor availability is associated with reduced frontal metabolism in cocaine abusers. *synapse* 14:169, 1993
22. Cole RL, Konradi C, Douglass J, et al: Neuronal adaptation to amphetamine and dopamine: molecular mechanisms of prodynorphin gene regulation in rat striatum. *Neuron* 14:813,1995
23. Hurd YL, Herkenham M: Molecular alterations in the neostriatum of human cocaine addicts. *synapse* 13:357,1993
24. Babor TF, Hofmann M, DelBoca FK, et al. types of alcoholics: evidence for an empirically derived typology based on indicators of vulnerability and severity (pt 1). *Arch Gen Psychiatry* 49:599, 1992
25. Cadoret RJ, Yates WR, Troughton E, et al: Adoption study demonstrating two genetic pathways to drug abuse. *Arch Gen Psychiatry* 52:42,1995
26. Milin R, Halikas JA, Meller JE, et al. Psychopathology among substance abusing juvenile offenders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*:10:569,1991
27. Work Group on substance Use Disorders. Practice Guideline for the Treatment of Patients with substance Use Disorders: Alcohol, Cocaine, Opioids. American Psychiatric Press, Washington, DC, 1995
28. Hser Y -I, Anglin MD, Powers K; A 24-year follow-up of California narcotics addicts. *Arch Gen Psychiatry* 50:577, 1993

29. Hyman SE: Clinical crossroads: a man with alcoholism and HIV infection. JAMA (in press)
30. Manual of Psychiatric Emergencies, 3rd ed. Hyman SE, Tesar GE, Eds. Little, Brown & Co, Boston, 1994, appendix VII
31. Najavits LM, Weiss RD: The role of psychotherapy in the treatment of substance-use disorders. Harvard Rev Psychiatry 2:84, 1994
32. O'Brien CP, Childress AR, McLellan T, et al. Integrating systematic cue exposure with standard treatment in recovering drug dependent patients. Addict Behav 15:355, 1990

Figuras

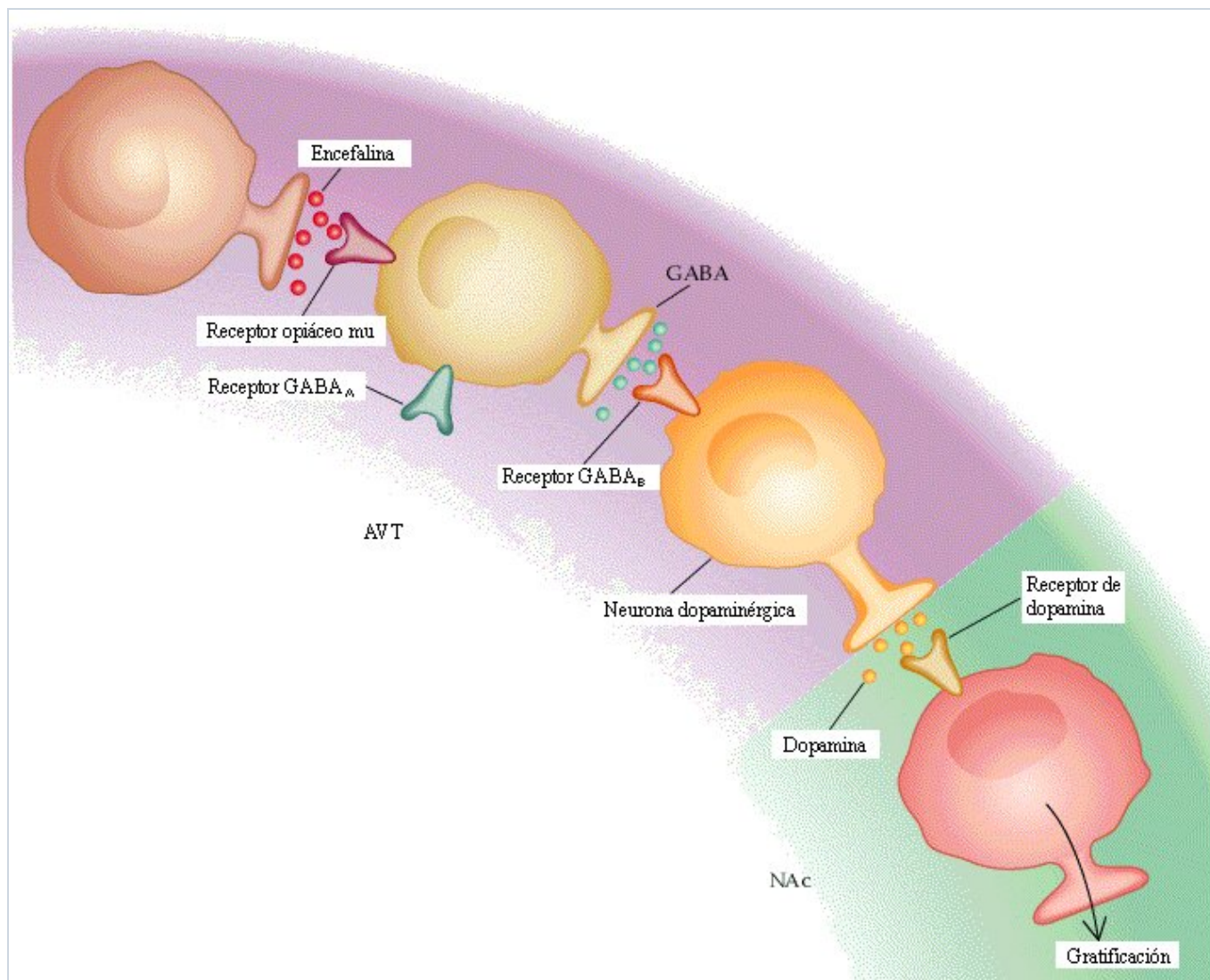


Figura 1 Circuito mesolímbico cerebral de recompensa. Las tres neuronas de la izquierda se encuentran dentro del área ventral del tegmento (AVT) en el mesencéfalo, y la de la derecha se encuentra en el núcleo accumbens (NAc). La neurona a la extrema izquierda libera el opiáceo endógeno encefalina. La encefalina se une al receptor opiáceo mu, que inhibe la interneurona inhibitoria de liberación de ácido gama-aminobutírico (GABA A) (centro a la izquierda). A su vez, la neurona inhibitoria está en contacto con la neurona dopaminérgica (centro a la derecha). La liberación de GABA estimula la liberación de dopamina hacia el NAc, causando sensación de recompensa o gratificación (extrema derecha).

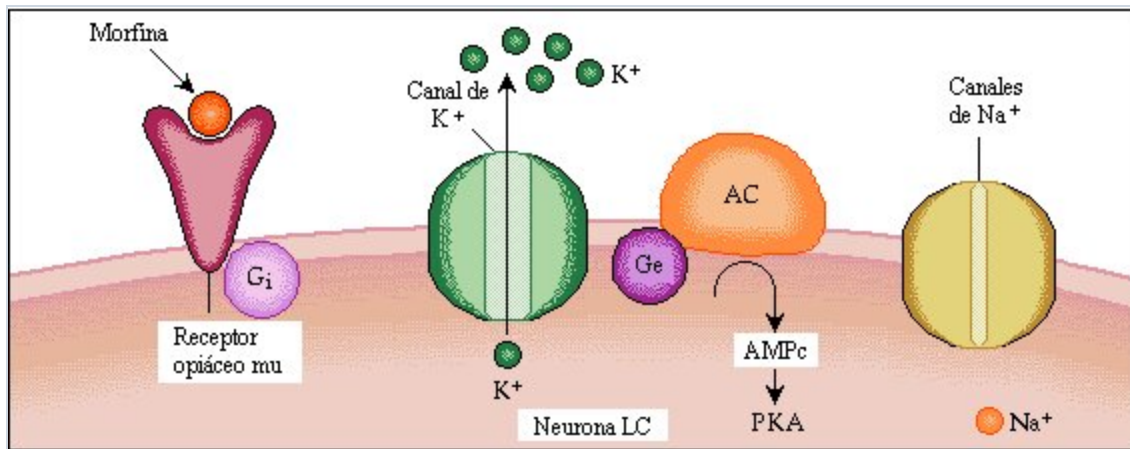


Figura 2a Dependencia física a los opiáceos Se muestra el sustrato neural para la dependencia física a opiáceos. Se muestra la acción de los opiáceos en las neuronas del locus cerúleo (LC) en un individuo no dependiente. La excitabilidad intrínseca de las neuronas del LC dependen de un canal de Na^+ semejante al del marcapaso, que se activa por la vía del monofosfato cíclico de adenosina (AMPc). Los opiáceos actúan a través del receptor opiáceo mu y la proteína inhibidora G, G_i , para inhibir la vía del AMPc y activar el canal inhibitorio de K^+ .

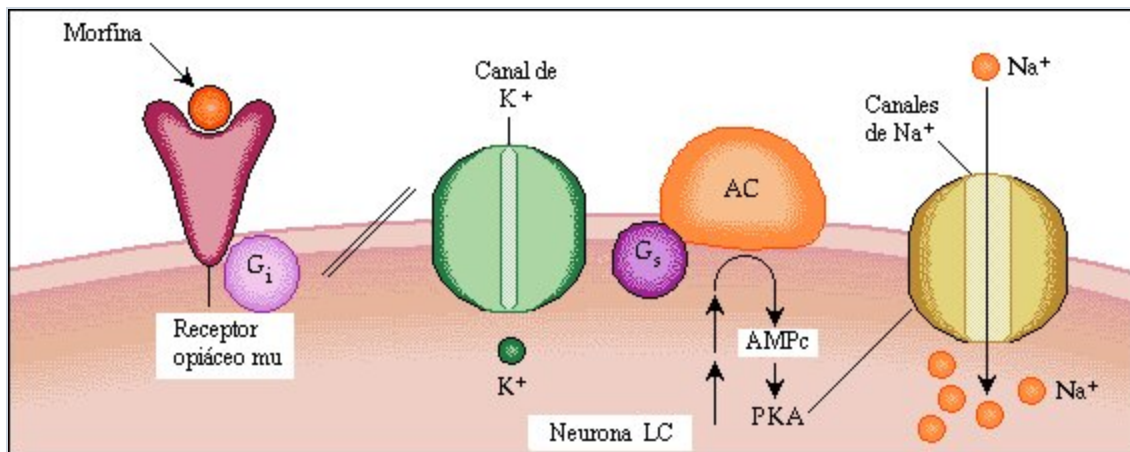


Figura 2b Dependencia física a los opiáceos Se muestra el sustrato neural para la dependencia física a opiáceos. Con el uso prolongado de opiáceos, la cascada del AMPc se regula en forma positiva, incluyendo mayor producción de la proteína cinasa (PKA, o proteína cinasa A) dependiente de AMPc. La cinasa fosforila el canal de Na^+ semejante al marcapaso, aumentando su eficacia. Además, el receptor opiáceo mu se desacopla de su conexión con el canal inhibitorio K^+ y no puede ya abrir el canal. Por estos mecanismos la administración de opiáceos a largo plazo puede aumentar la excitabilidad intrínseca de las neuronas del LC. AC= adenil ciclasa y G_e = proteína G estimuladora.