



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
EFECTOS DE LA DROGODEPENDENCIA SOBRE LA
TERAPÉUTICA**

Autor: de Frutos del Pozo, María.

D.N.I.: 02293735Z

Tutor: Ortega Hernández-Agero, María Teresa.

Convocatoria: Julio 2015.



Índice.

ÍNDICE.....	1
RESUMEN.....	2
OBJETIVOS.....	2
INTRODUCCIÓN.	2
MATERIAL Y MÉTODOS.	3
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.	3
CARACTERÍSTICAS DE LAS DROGAS.....	3
<i>Cocaína.</i>	3
Actividad Farmacológica.	3
Toxicocinética.....	4
Trastorno de abuso (efectos crónicos).	5
Síndrome de abstinencia.	6
Terapéutica.....	6
Interacciones.	8
<i>Cannabis</i>	8
Farmacología:	9
Toxicocinética.....	9
Trastorno por abuso (efectos crónicos).....	11
Síndrome de abstinencia.	11
Terapéutica.....	12
Interacciones.	12
<i>Heroína.</i>	12
Farmacología.....	13
Toxicocinética.....	14
Trastorno por abuso (efectos crónicos).....	14
Síndrome de abstinencia.	15
Terapéutica.....	16
Interacciones.	17
PROGRAMAS DE ACTUACIÓN, GESTIÓN DE LA DROGODEPENDENCIA.	18
<i>El papel del farmacéutico.</i>	19
CONCLUSIÓN.	20
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	22



Resumen.

Las drogas más consumidas en España son el cannabis seguido de la cocaína, la heroína en la actualidad es relevante por el número de personas en deshabituación. Se han establecido unos objetivos para indagar en estas drogodependencias utilizando material y métodos de tipo bibliográfico. La cocaína actúa como inhibidor de monoaminas, presenta una gran toxicidad y un síndrome de abstinencia muy marcado por el descenso de dopamina. Al tener un metabolismo hepático (CYP450) interacciona con numerosos fármacos inductores e inhibidores. La terapia es principalmente sintomática. El Cannabis altera el sistema de endocannabinoides, alterando las endorfinas y aumentando la dopamina, dependiendo del autor se habla de la existencia de tolerancia y dependencia o no. Las interacciones aparecen por su metabolismo hepático (CYP2C9) y sus acciones a nivel de COX-2. El tratamiento es muy escaso. La heroína actúa a nivel de los receptores opioides, a largo plazo altera los neurotransmisores provocando un síndrome de abstinencia potente. La terapéutica es la más desarrollada y estudiada, presentando tratamiento específico como es el TMM (tratamiento de mantenimiento con metadona) y otros fármacos para la sintomatología. Tanto la droga como sus tratamientos presentan gran número de interacciones con fármacos para el tratamiento de infecciones víricas (VIH y hepatitis) habitualmente utilizados en estos drogodependientes. El Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad, dispone del Plan Nacional Sobre Drogas para disminuir el daño asociado al consumo. Se han obtenido conclusiones generales, extrayendo una conclusión final y una posibilidad de mejora.

Objetivos.

1. Descubrir cuáles son las drogas ilícitas de mayor consumo.
2. Conocer los procesos de drogodependencia y síndromes de abstinencia originados por estas drogas, así como los tratamientos establecidos para la deshabituación.
3. Conocer las relaciones que puedan existir entre el estado de drogodependencia y las terapias de deshabituación, frente a otros tratamientos farmacológicos.
4. Indagar sobre el papel del farmacéutico en la atención y seguimiento de estos pacientes. Extraer una conclusión y un comentario crítico

Introducción.

En la actualidad, uno de los problemas más graves de la población, sobre todo la población joven, en el hemisferio norte o primer mundo, es el consumo de sustancias ilícitas tóxicas, como son las drogas de abuso. Según el Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad¹ y la FAD (Federación de Ayuda contra la Drogadicción), en el año 2012, las más consumidas en nuestro país fueron, el cannabis y la cocaína, con porcentajes de consumo frente a la población general del 9,6% y de 2,3% respectivamente. No obstante parece probable que estos porcentajes sean superiores ya que las personas consumidoras de estas sustancias ocultan con frecuencia su situación real. Aunque en la actualidad no está dentro de las de mayor consumo,



hay que mencionar también la heroína, al ser la droga con mayor porcentaje de personas en tratamiento para la deshabituación². Se comentarán en este trabajo los aspectos básicos de cada una de estas drogas, se describirán sus efectos sobre el organismo, características de sus síndromes de abstinencia y tratamientos farmacológicos empleados en la actualidad para la deshabituación, así como nuevas terapias en fase de investigación. Los enfermos adictos a drogas de abuso suelen padecer con frecuencia otras enfermedades concomitantes, por ello incluiremos las interacciones farmacológicas entre sus tratamientos. Por último se incluirá un comentario crítico analizando el posible papel del farmacéutico en el seguimiento y control de los tratamientos farmacológicos de estos pacientes.

Material y métodos.

La realización de este trabajo, ha consistido en una revisión bibliográfica de todo tipo de artículos, páginas webs, publicaciones nacionales y libros relacionados con el tema en cuestión.

Para conseguir información adecuada y de actualidad, se ha recurrido a la consulta de bases de datos científicas especializadas (PubMed) y páginas web de organizaciones nacionales e internacionales de relevancia, con la ayuda del buscador, Google Académico. Se han consultado publicaciones entre 1997 y 2015, de forma especial las del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, del Plan Nacional Sobre Drogas.

Resultados y discusión.

Características de las drogas.

Cocaína.

Es un alcaloide obtenido de las hojas de la especie botánica, *Erythroxylum coca* Lam., Erythroxylaceae.

Según las últimas encuestas³ realizadas en 2013, un 2,3% de la población (hombres 1,3%; mujeres 1%) habría consumido esta sustancia en los últimos 12 meses con una edad media de inicio en el consumo de 23,2 años. Aunque se ha observado un descenso en el consumo habitual respecto a años anteriores, si se aprecia un incremento entre las personas que declaran haberla probado tan solo una vez. El mayor porcentaje de consumidores se encuentra en la población de estatus social y económico elevados, considerando consumidor problemático que probablemente necesitará tratamiento a aquel que ha consumido 30 o más días en el último año y/o 10 o más días en el último mes. Estas personas serán aquellas que a la larga precisaran del tratamiento².

Actividad Farmacológica.

Administrada en forma de clorhidrato de cocaína, cuando accede al cerebro, se comporta como una amina simpaticomimética de acción indirecta debido a la presencia en su estructura de una amina terciaria⁴. Inhibe los procesos de recaptación tipo 1 de las monoaminas (noradrenalina, dopamina y serotonina) a nivel neuronal, aumentando su concentración en la hendidura sináptica lo que implica: ^{5,6}.



- ↑ Dopamina, aumenta la euforia, responsable principal del fenómeno de adicción al mediar los procesos de recompensa en el sistema mesolímbico y en el núcleo de Accumbens. En función del patrón de consumo, los receptores dopaminérgicos se regularán a la baja o a la alta⁷.
- ↑ Noradrenalina: responsable de la mayoría de los efectos farmacológicos originados por la activación simpática y de las complicaciones relacionadas sobre el sistema cardiovascular. El consumo crónico induce una alteración en la biodisponibilidad de estos neurotransmisores, alterando los receptores α y β adrenérgicos⁶.
- ↑ Serotonina; aumenta su concentración, debido al bloqueo de la recaptación.

Además su efecto como bloqueante neuronal, va a producir un efecto anestésico local (se bloquea la transmisión nerviosa de los receptores del dolor). Incrementa además el sistema glutamaérgico aumentando las concentraciones de glutamato y aspartato^{8,9}.

Los efectos observables que derivan del consumo son los siguientes^{5,7}:

- Sistema nervioso central: es un potente estimulante, el efecto varía dependiendo de la dosis, la vía de administración, el ambiente y las expectativas del consumidor:
 - Dosis moderadas-bajas: aumento del estado de ánimo, mayor energía y lucidez, insomnio y anorexia por acciones sobre el hipotálamo, sistema reticular ascendente y cerebelo, aparece hiperactividad motora, verbal e ideativa. Una vez pasado este periodo agudo, aparece cansancio, fatiga y disforia.
 - Dosis altas en personas predispuestas inducen trastornos de la percepción (alteraciones en la capacidad crítica, pseudoalucinaciones táctiles, auditivas y visuales), conducta estereotipada, bruxismo y movimientos compulsivos.
- En el sistema nervioso simpático y sistema cardiovascular:
 - Vasoconstricción, aumento de la presión arterial.
 - Corazón: efecto ionotrópico y cronotrópico positivo, altera el nodo sinusal: dosis bajas, producen bradicardia; dosis elevadas, taquicardia. Sobreestimulación de los receptores β_1 : aumenta la fuerza de contracción y de la frecuencia cardíaca.
 - Efecto simpaticomimético: produce midriasis, temblor y sudoración.
- Hipertermia: por aumento de la actividad corporal y la disminución de la pérdida de calor por la vasoconstricción periférica, además se produce una pérdida del control dopaminérgico en el centro hipotalámico de regulación térmica. Esta hipertermia puede estar acompañada de convulsiones.

Toxicocinética.

La cocaína es una base débil (pKa: 8,6), por tanto atraviesa membranas biológicas con facilidad. Dependiendo de la forma y vía de administración los procesos de absorción y distribución^{6,8} son diferentes (Tabla 1). En cualquier caso la distribución es rápida, alcanzando a todos los tejidos.



Tabla 1.- Absorción y distribución de cocaína (tomado de Gold y Jacobs, 2004)

Presentación	Vía	Acción	Pico plasmático	Duración	Biodisponibilidad
Hoja de coca	Oral	5-10'	45-90'	-	-
	Oral	10-30'	-	60'	20-30%
Clorhidrato	Inhalada/intranasal	2-3'	15-30'	45-60'	20-30%
	Intravenosa	30-45'	10-20'	-	100%
Pasta de coca	Fumada	8-10'	5-10'	-	6-32%
Base	Aspirada	-	-	-	90-100%

El metabolismo^{6,8} tiene lugar principalmente en hígado y plasma, mediante hidrólisis enzimática por carboxiesterasas hepáticas y colinesterasas séricas dando lugar a benzoilecgonina (45%) y ecgonina metil ester (45%). La n-desmetilación llevada a cabo por el CY450 da lugar a norcocaína metabolito activo pero de poca relevancia clínica, el cual se conjuga con el glutatión. Todos los metabolitos tienden a acumularse en tejido adiposo desde el cual se liberan lentamente.

Cuando el consumo se realiza en combinación con alcohol, la carboxiesterasa hepática realiza una transesterificación de la benzoilecgonina en etilcocaína o cocaetileno, el cual es un metabolito muy activo con mayor toxicidad cardiovascular y una semivida 2 o 3 veces mayor que la de la propia cocaína.

Un pequeño porcentaje (1-5%) se excreta sin metabolizar por orina. También se elimina en menor proporción por saliva, cabello o sudor⁸.

El aclaramiento de la cocaína es muy rápido (20 a 30mL/min/kg). La semivida también es variable entre 1 y 1,5 horas. Sin embargo la benzoilecgonina tiene una semivida de entre 6 y 8 horas y la ecgonina-metil-ester de 3 a 8 horas. La velocidad de eliminación puede variar individualmente al depender de la presencia en mayor o menor concentración de colinesterasas hepáticas⁶.

Trastorno de abuso (efectos crónicos).

Se puede definir mediante la utilización de escalas que permiten establecer la presencia de trastornos mentales¹⁰ (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-IV de la Asociación Estadounidense de Psiquiatría). La instauración del trastorno de abuso y el desarrollo de dependencia, que puede afectar a un 10-15% de los consumidores regulares⁷ depende de⁵:

1. Vía de administración: la base libre y el clorhidrato intravenoso son lo más adictivos.
2. Tiempo y dosis: una mayor cantidad, y menor tiempo entre dosis, aumenta el riesgo de dependencia, la aparición de movimientos estereotipados y consumo compulsivo (“*craving*”).

El consumo incontrolado de los dependientes suele durar entre 8 y 12 horas e incluso varios días, durante cuales el consumidor pasa por cuadros de euforia y disforia (abstinencia) incontrolada. Durante esta etapa, se entrega al consumo apartando responsabilidades y satisfacciones biológicas⁷.

El trastorno de abuso suele estar asociado a procesos de intoxicación cocaínica (sobredosis) por ingesta excesiva y tener implantados procesos de tolerancia inversa que derivan en complicaciones fisiológicas, tales como: insuficiencia cardiaca, arritmias, infarto de miocardio y paro cardiaco, rotura de aorta o muerte



súbita especialmente en consumo mixto con alcohol, accidentes cerebrovasculares, convulsiones, hipertermia maligna, neumotórax y parada respiratoria⁸. Los pacientes presentan un elevado grado de hepatotoxicidad. Las embarazadas, sufren abortos espontáneos, estrés fetal y muerte súbita en el neonato.

El consumo elevado y crónico también deriva en consecuencias psiquiátricas graves⁸ como trastornos de ansiedad y psicosis aguda (cuando existe predisposición genética), afectando al pensamiento y la percepción y llegando a tener ideas suicidas y depresión con cuadros de delirio⁶.

Síndrome de abstinencia.

Se caracteriza por alteración del sueño, aumento del apetito, agitación psicomotriz, mayor susceptibilidad al suicidio⁸. El cocainómano no busca el consumo, ya que no corrige esa sintomatología sino que la complicaría aún más⁶.

En algunos consumidores crónicos se ha descrito un periodo de abstinencia trifásico^{7,8}:

- I. Abstinencia aguda o crash: (de pocas horas a algunos días). Falta de energía general, con disforia y fatiga, aumento de apetito, retardo psicomotriz y alteración del sueño (hipersomnias o insomnio).
- II. Abstinencia retardada o prolongada: (de 2 a 10 semanas) aparece depresión menor⁷, anhedonia y aumento del *craving*⁸.
- III. Extinción: se pierde poco a poco el deseo de consumir (de meses a años). Si aparecen estímulos que evocan la euforia cocaínica incluso tras meses de abstinencia aparece cierto deseo de consumo⁵.

Terapéutica.

En el inicio suele requerir la hospitalización, aunque podría llevarse de manera ambulatoria⁶. El tratamiento farmacológico se realiza en base a la clínica y a la sintomatología⁸. Se debe intentar evitar el abandono temprano de la terapia, muy frecuente en cocainómanos, debido al intenso *craving*. También son muy frecuentes las recaídas que sufren al inicio, ya que se encuentra en un periodo de abstinencia muy corto caracterizado por una enorme disforia. Se emplean fármacos que puedan corregir las alteraciones que produce la cocaína a nivel neuronal (dopaminérgicos, serotoninérgicos, noradrenérgicos, gabaérgicos, y glutamatergicos y del sistema opioide)^{6,10}. La inexistencia de un tratamiento farmacológico específico complica el tratamiento de desintoxicación^{8,10}.

Los fármacos utilizados son¹⁰:

A) Modificadores del sistema dopaminérgico: para corregir la depleción por dopamina en el SNC.

- a. Agonistas: corrigen la hipofunción dopaminérgica: Bromocriptina, destroanfetamina, amantadina, metilfenidato.
- b. Antagonistas: bloquean el refuerzo positivo que se siente con el consumo: antipsicóticos atípicos (se deben evitar los clásicos por potenciar el *craving*, aumentar la hipertermia y las reacciones extrapiramidales⁸) como la risperidona y la olanzapina que disminuyen el *craving*. Solo están indicados si existe sintomatología psicótica o esquizofrenia, bipolaridad, etc.



- c. Inhibidores del metabolismo de la dopamina: como el disulfiram, fármaco para el tratamiento del alcoholismo, reduce el consumo de cocaína por evitar situaciones de consumo de alcohol (evita consumo mixto), además evita la síntesis de cocaetileno. Al inhibir la dopa- β -hidroxilasa aumenta la concentración de dopamina en el SNC. Por tanto disminuye el *craving*.
- B) Fármacos que modifican el sistema serotoninérgico y noradrenérgico: antidepresivos. Su efectividad en la cocainomanía, requiere de más estudios, en pacientes no depresivos.
- C) Fármacos eutimizantes (antiepilépticos, anticonvulsivantes o normotímicos). Son agonistas del GABA; reducen los efectos reforzantes de la cocaína, e inhibidores glutamaérgicos; se evita la estimulación cuando el paciente se expone a señales relacionadas con la cocaína. Se usa: carbamazepina, oxcarbazepina, valproato, gabapentina, lamotrigina, etc. Se ha observado que disminuyen el *craving*, pero todavía necesitan de más estudios y ensayos clínicos.
- D) Benzodiacepinas: son parte del tratamiento sintomático para la ansiedad y las convulsiones. Se usan las de acción prolongada (clorazepato, diazepam) e intermedia (alprazolam, lorazepam, bromazepam).
- E) Otros tratamientos.
- Opíáceos: debido a la relación entre euforia cocaínica y el aumento de endorfinas, se usa la naltrexona, que reduce y controla de manera indirecta el *craving*. Disminuye el consumo en politoxicómanos ya que disminuye el consumo de alcohol y de heroína. La buprenorfina ha sido utilizada con éxito en la disminución del consumo en pacientes heroínómanos que consumen cocaína. Los programas de mantenimiento con metadona en personas consumidoras de heroína y cocaína han disminuido el consumo de la misma según se aumentaba la dosis de metadona. El uso de opines necesita de mayor numero de estudios concluyentes.
 - Glutamaérgicos-gabaérgicos. Modafinil y baclofen; están en investigación.
 - Otros fármacos; magnesio, litio, antagonistas de receptores cannabinoides, marcan las líneas de investigación.

No obstante, no existe una farmacoterapia plenamente eficaz por lo que se hace necesario el uso de terapias psicológicas⁹, fundamentalmente las cognitivo-conductuales como son las que recoge el Plan Nacional Sobre Drogas⁶, eficaces en el tratamiento de cualquier tipo de drogadicción. .

Otra línea de tratamiento, aun en investigación, es la inmunoterapia^{8,10} mediante la aplicación de “vacunas anticocaína” que impiden el acceso de cocaína por bloqueo de los receptores de entrada en el cerebro y “vacunas catalíticas” (anticuerpos catalíticos) que incrementan la degradación plasmática de cocaína por aumentar la actividad de la butirilcolinesterasa.

Lo bueno de esta última terapia sería la no interacción con fármacos para otras patologías asociadas, como son el VIH y la hepatitis, que en el caso de los otros fármacos sí que interaccionan¹⁰



Interacciones.

Una de las principales interacciones observadas, es el consumo mixto de cocaína con etanol. Se ha explicado como por procesos metabólicos terminan produciendo el cocaetileno, el cual es mucho más tóxico a nivel cardiovascular⁸. Además el alcohol se va a comportar como un inhibidor de la degradación enzimática de la cocaína, aumentando su concentración plasmática. La cantidad de cocaetileno es proporcional al etanol consumido, y se produce siempre y cuando el consumo de alcohol precede al de cocaína. El cocaetileno actúa de manera más específica sobre la dopamina, inhibiendo su recaptación, eleva el bloqueo producido en los canales de sodio aumentando la toxicidad, a nivel hepático puede dar lugar a necrosis centrolobulillar¹¹. Se sabe de la asociación que existe entre los drogodependientes y la infección por VIH, muchos de los cocainómanos, son anteriores heroinómanos endovenosos, los cuales han sido contagiados por este virus u otros. Cuando el paciente está en tratamiento con antirretrovirales, estos pueden aumentar la toxicidad que produce la cocaína debido a que muchos de ellos son inhibidores del citocromo P450, aumentando la semivida de la cocaína y por tanto su toxicidad¹².

La cocaína es un inhibidor del CYP450 2D, del cual son sustrato β -bloqueantes (metoprolol, propanolol), antidepresivos (nortriptilina, clomipramida, imipramida), neurolépticos (clozapina), la codeína, antiarrítmicos (lidocaína, flecainida), la clorpromazina, destrometorfano, haloperidol, verapamilo, risperidona, clozapina, tamoxifeno, amitriptilina, venlafaxina, tramadol, etc, por lo que sus efectos pueden incrementarse y originar toxicidad. Por otra parte, es sustrato de la isoforma CYP3A, por tanto el consumo conjunto con inductores tales como: prednisona, fenitoina, carbamazepina, rifampicina, producen un descenso en sus niveles plasmáticos. Por el contrario, el consumo conjunto de cocaína y fármacos inhibidores de esta isoforma tales como: ketoconazol, diltiazem, eritromicina, alcohol (ya comentado), cimetidina, claritromicina, fluvoxamina o fluoxetina, aumentan la concentración plasmática de cocaína, aumentando sus efectos adversos y sus riesgos toxicológicos.¹³

Con antidepresivos que actúen como inhibidores de la recaptación de monoaminas (ISRS, IRSN, IRNA), el efecto va a ser sinérgico, aumentando la concentración de las monoaminas en la hendidura postsináptica, pudiendo alcanzar rápidamente niveles tóxicos de exceso de monoaminas⁸.

Las lesiones hepáticas producidas por el consumo crónico y mixto, pueden desencadenar en una disfunción, la cual complicaría el metabolismo de cualquier fármaco metabolizado a ese nivel⁸.

Cannabis

La droga son las sumidades floridas de la especie botánica *Cannabis sativa* L., Cannabaceae

Es la sustancia ilegal más consumida en España. En 2013 entre un 9,2 y un 36,6% de la población juvenil manifestó haber consumido cannabis en algún momento de su vida³. En el año 2014 un 14,5% de los jóvenes entre 15 y 17 años declaró haberla consumido en los últimos 12 meses, mientras que en el rango de edades entre 18-64 años el porcentaje de consumidores fue menor (9,1%). El consumo es mucho más elevado en hombres que en mujeres; con un 12,9% sobre un 5,4%³.



Farmacología:

Los principios activos del cannabis son: Δ^9 -THC (tetrahidrocannabinol), canabinol y cannabidiol. Los principales efectos farmacológicos que presenta el cannabis, se deben a la interacción con el denominado sistema cannabinoide endógeno transmembrana, el cual presenta dos tipos de receptores: CB1 y CB2. El receptor CB1 se encuentra ampliamente distribuido en el sistema nervioso central (ganglios basales, cerebro, hipocampo e hipotálamo) y en menor porcentaje en corazón, testículos, intestino delgado, sistema nervioso periférico, etc. El CB2 se localiza en la periferia, principalmente en el sistema inmune. Se les ha relacionado con la proliferación axonal, y la simpatogenesis durante el desarrollo embrionario¹⁴.

Estos receptores presentan sustratos endógenos, denominados endocannabinoides¹⁵, los principales son: anandamida, 2-araquidonil-glicerol y éter de 2-araquidonil-glicerol, derivados del ácido araquidónico, con afinidad moderada por el receptor CB1. Se les relaciona con funciones cognitivas superiores (memoria, aprendizaje, creatividad), respuesta al estrés y al dolor, en la regulación del sueño y en los mecanismos de recompensa. Intervienen en la regulación de la temperatura, el apetito, y los reflejos de succión y crecimiento de los recién nacidos. En el sistema inmune, la anandamida y el 2-ARA-G podrían ser inmunomoduladores. Sobre el sistema cardiovascular se comportan como vasodilatadores sistémicos y vasoconstrictores pulmonares¹⁴.

El efecto del Δ^9 -THC se da por la interacción con el receptor CB1, por el cual presenta elevada afinidad. Modula la transmisión sináptica del sistema gabaérgico, actuando también en receptores postsinápticos dopaminérgicos¹⁵. El efecto varía en función de la dosis:

- Dosis bajas: relajación, reducción de la coordinación y somnolencia, alteración de la percepción, la concentración y el sentido espacio temporal¹⁶. Se habla de un efecto depresor/excitador.
- Dosis altas: alucinaciones, delirios, deterioro de la memoria, desorientación y pensamientos esquizofrénicos. Cuando el consumo es crónico, los efectos se asemejan más a los de altas dosis¹⁶.

El abuso excesivo de este (Δ^9 -THC) y de los demás cannabinoidees ha demostrado provocar un aumento de los niveles de dopamina en el sistema de recompensa cerebral (circuito mesolímbico¹⁵). El consumo elevado, produce tolerancia por pérdida de eficacia sobre los receptores CB1 que se fosforilan, teniendo que resintetizarse¹⁶. Presenta efecto sistémico y además; altera la memoria a corto plazo, disminuye la coordinación motora, aumenta el apetito, disminuye la temperatura corporal, es un potente antiemético, analgésico, anticonvulsivante, y antioxidante a nivel cerebral, produce taquicardias, es broncodilatador, inhibe la motilidad gastrointestinal y la secreción ácida, disminuye la tensión intraocular, y produce hiperemia conjuntival, y disminuye la calidad del esperma¹⁴.

Toxicocinética

El comportamiento según la vía de administración, queda recogido en la tabla 2.^{14,15}



Tabla 2 – Biodisponibilidad, pico plasmático y duración efectos según la vía.

Vía	Biodisponibilidad	Modificaciones de la BD	Pico plasmático	Duración efectos
Inhalada	10-25%	Experiencia fumadora, combustión (↓30%), pérdida en colilla (↓20%)	3-10 minutos	2 a 3 horas
Oral	5-10%	Destrucción por jugos gástricos, errática, los lípidos ↑ 90%, primer paso hepático Bd máx. 20%	2-4 horas	6 horas

Para conseguir una intensidad de efectos igual que por la vía pulmonar, la dosis de cannabinoides orales debe ser entre 3 o más veces superior a la usada por vía pulmonar¹⁵. El Δ^9 -THC se redistribuye, apreciado debido al rápido descenso de la concentración plasmática. Es multicompartmental, la mayor parte viaja unido a proteínas plasmáticas, lipoproteínas y en baja proporción a albúmina¹⁵. Un 70% es captado por los tejidos más irrigados y después se acumulará en el tejido adiposo desde el cual se irá liberando lentamente a sangre desde donde ira al cerebro¹⁴, el resto es metabolizado. Existe poca relación entre las dosis plasmáticas y los efectos neuropsicológicos debido a estas condiciones farmacocinéticas¹⁵. Este comportamiento, es el responsable de la ausencia de síndrome de abstinencia; el cerebro no deja de recibir concentraciones de Δ^9 -THC de golpe. Apenas un 3% queda libre en sangre, y atraviesa la BHE, y a pesar de la poca concentración, el efecto es muy potente¹⁵. Por su liposolubilidad, atraviesa la placenta y llega a leche materna elevando su concentración (8 veces más)¹⁵.

El metabolismo principalmente se realiza a través del citocromo P450 (CYP2C9) en el hígado¹⁵. También es metabolizado en el SNC y en la mucosa del intestino delgado. Los metabolitos más importantes son; 11-nor-9-carboxi-THC (abundante e inactivo), y el 11-hidroxi-THC, con actividad farmacológica semejante al Δ^9 -THC, este metabolito circula unido a la albumina, pudiendo ser el responsable de los efectos en consumidores crónicos, aparece entre media y dos horas después de la administración, las concentraciones son más elevadas cuando el consumo se ha producido por vía oral, puede metabolizarse produciendo el 11- Δ^9 -THC-oico, el cual se empieza a eliminar por orina minutos después del consumo^{14,17}. El resto de cannabinoides se metabolizan igual, transformándose en derivados hidroxilados. Todos sufren recirculación enterohepática lo que conlleva a la prolongación del efecto¹⁴ y da lugar a una semivida del Δ^9 -THC de entre 25-36 horas. Además el secuestro producido por el tejido adiposo hace que la eliminación tarde hasta 30 días. El 80% del Δ^9 -THC se va a eliminar por heces, y un 20% en forma de metabolitos como el 11-hidroxi-THC, se elimina por orina, desapareciendo hasta un 50% el primer día, el Δ^9 -THC es reabsorbido por los riñones^{14,15}. También es eliminado por otros fluidos corporales (saliva, sudor) en porcentajes muy pequeños. Cuando el consumidor está en periodo de lactancia, gran parte se eliminado por leche materna. La concentración plasmática en el lactante es de un 10% de la materna.



Trastorno por abuso (efectos crónicos).

El efecto euforizante que presenta a nivel del sistema nervioso central, ya sea por el aumento de la dopamina producido en el núcleo Accumbens, o por el aumento de los endocannabinoides, es el principal responsable de la recaída siendo el mismo que el que producen otras drogas de abuso¹⁴.

A largo plazo y a dosis elevadas, se ha visto tolerancia y síndrome de abstinencia cuando se retira el consumo. La tolerancia es debida al descenso de la sensibilidad en los receptores CB1, lo que conlleva a que cada vez se consuma una cantidad mayor, para conseguir el mismo efecto¹⁴.

Cuando una persona tiene una experiencia de consumo de cannabis, experimenta diferentes fases⁸:

- Fase 1: aturdimiento.
- Fase 2: “colocón” o “subidón” (10-30 minutos del consumo) aparece: doble conciencia, hilaridad espontánea siendo ingenioso y brillante.
- Fase 3: “colado” o “tocado”, presenta alucinaciones visuales, de tipo abstracto, ilusiones sinestésicas, percepción prolongada del tiempo, despersonalización, pensamientos filosóficos, ilusiones, etc.
- Fase 4: “abatimiento” o “bajón” (1-4 horas del consumo) tiene lugar un aumento del apetito y de la somnolencia.

En función de la dosis de Δ^9 -THC que llegue a nuestro organismo las manifestaciones del consumo y el riesgo de desarrollar dependencia, van a ser diferentes siendo más o menos graves^{8,14}.

→ Consumo de 0,5-7,5 mg, aparece sensación de bienestar, euforia, somnolencia, alteración de la percepción sensorial y aumento del apetito. Si el consumo es de entre 7,5-15 mg sufre un deterioro de la memoria inmediata, falta de atención, pérdida de destreza motora, incapacidad para realizar tareas complejas y alucinaciones. Si el consumo es mayor de 20-25 mg las consecuencias para el sistema nervioso central son importantes, dando lugar a trastornos graves de ansiedad y pánico, delirium, alteración de la memoria, flashbacks, síndrome amotivacional, y esquizofrenia paranoide.

Existe un debate entre la relación que puede tener el consumo de cannabis y la psicosis. Todavía no se han esclarecido, pero si se ha observado que¹⁴:

1. La intoxicación aguda por cannabis, provoca la aparición de síntomas psicóticos.
2. Un consumo moderado de cannabis origina psicosis inducidas, de corta duración que ceden.

Además se cree, que el consumo de cannabis precipita la psicosis en pacientes predispuestos o vulnerables¹⁵.

Síndrome de abstinencia.

Cuando se interrumpe el consumo abusivo, aparece síndrome de abstinencia, menor que el producido por opiáceos o cocaína pero también peligroso para la salud. El consumidor va a presentar sobre todo una elevada agresividad, insomnio, agitación, pérdida de apetito e irritabilidad^{8,18}.

Presentan elevado riesgo de padecer cáncer en el tracto respiratorio y los pulmones. Tienen trastornos cardiovasculares del tipo arritmias y taquicardias; sufren discinesias y trastornos autonómicos.



El síndrome de abstinencia va a aparecer a los 3-7 días de cesar el consumo y va a desaparecer a los 28 días. En esta etapa, los trastornos en la personalidad se agravan aumentando los intentos de suicidio¹⁸.

Algunos estudios refieren la inexistencia del síndrome de abstinencia y de la dependencia¹⁹.

Terapéutica.

La percepción de que esta droga es una sustancia inocua, dificulta el tratamiento, provocando que solo un reducido número de personas acudan a él por presentar una incapacidad para controlar o interrumpir el consumo, siendo habitual el policonsumo y la resistencia a ser tratados²⁰.

La terapia comienza con la abstinencia total, y tratamiento farmacológico sintomático para los posibles efectos del síndrome de abstinencia, que consiste en tratar las crisis de ansiedad y la agitación producida por la abstinencia; se mantiene al paciente en áreas tranquilas y de relajación, se le explica de una manera adecuada las consecuencias de su trastorno de abuso, es muy importante concienciar al paciente de que esta sustancia le está produciendo un trastorno conductual y un daño fisiológico. Todo esto puede ir acompañado de benzodiacepinas (diazepam) que reduzcan la ansiedad del paciente⁸. Si la ingesta ha sido vía oral, y se produce una intoxicación, antes del transcurso de 30 minutos o 1 hora se puede realizar un lavado de estómago con jarabe de ipecacuana o con carbón activo⁸.

En la posterior etapa, se utilizan diferentes tipos de estrategias psicológicas, donde destaca la terapia cognitivo-conductual; con ella se aumenta la conciencia del problema y se motiva al paciente para abandonar el consumo de una manera definitiva. Todo esto incluido en otras terapias motivacionales y de incentivos, e incluso la integración en terapias grupales²⁰.

El problema principal es la falta de adhesión que existe por la no percepción de peligro y la falta de tratamiento farmacológico específico^{19,20}.

Interacciones.

Las posibles interacciones se van a dar a nivel del metabolismo. Se metaboliza a nivel del CYP2C9, del cual algunos antiretrovirales como el efavirenz, nevirapina o ritonavir son inductores, disminuyendo por tanto el efecto de Δ^9 -THC, la cabamacepina, rifampicina y prednisona también disminuyen su efecto por esto mismo^{12,13}.

El Δ^9 -THC aumenta la síntesis de prostaglandinas a nivel de la COX-2, lo cual sería beneficioso en una persona consumidora de AINEs o ácido acetil salicílico, lo que sucede es que su propio metabolito 11- Δ^9 -THC-oico, inhibe la COX-2 y la lipooxigenasa contrarrestando estos efectos y derivando el ácido araquidónico a la síntesis de los ácidos 12-hidroperoxi-eicosatetraenoicos, responsables del efecto analgésico¹⁷.

Heroína.

Tras ser descubierta en 1874 por el químico inglés C.R Wright²¹ como un nuevo narcótico que aplacaría las carencias y efectos adversos de la morfina, y ser comercializado por la farmacéutica Bayer, se expandió su consumo, llegando a ser ilícito, por producir una adicción mayor que la morfina²².



En España el consumo aumentó en la década de los 80 fuertemente ligado al contagio con el emergente VIH y virus hepáticos²³ ya que la vía principal de administración era la endovenosa. La cantidad de consumidores se estima a partir del número de muertes por año debidas al consumo de heroína, el pico de mortalidad por sobredosis se alcanzó en los años 1991-1992 con más de 1700 muertes anuales (11,5 muertes por cada 100000 jóvenes de entre 15 y 39 años)²³. El consumo por vía endovenosa descendió a partir de los años 90 por asociarseles a minorías desfavorecidas y fue tomando más auge la vía inhalada²³.

A día de hoy el consumo de heroína ha disminuido mucho, encontrándose en un 0,8% de prevalencia en el consumo alguna vez en la vida y un 0,1% en los últimos 12 meses según la encuesta EDADES 2013³.

Farmacología.

La heroína es un derivado opiáceo de la morfina denominado deacetilmorfina o diamorfina, actúa en los mismos tipos de receptores, los opioides²⁴. Estos receptores se encuentran principalmente en el cerebro, en áreas como la materia gris periacueductal y a lo largo de la medula espinal, en periferia se encuentran en los plexos mientéricos y articulaciones²¹.

Existen cuatro tipos de receptores: mu (μ), delta (δ), kappa (κ) y nociceptina (nociceptina/orfanina)²¹. Sus efectos al unirse con las endorfinas y las encefalinas son principalmente analgesia, depresión respiratoria, miosis, reducción de la motilidad intestinal, sedación, euforia o disforia y dependencia.

La heroína es un agonista puro de los receptores. Los efectos se clasifican entre centrales y periféricos^{8, 21}:

→ Efectos centrales:

- Sedación: a dosis elevadas, estupor, sueño profundo convulsiones y coma.
- Euforia: placer y sensación de bienestar, efecto ansiolítico. Más elevados por vía intravenosa.
- Analgesia: reduce el dolor sensorial y afectivo (aplana los sentimientos).
- Depresión respiratoria: deprime el centro respiratorio bulboprotuberancial, disminuye la sensibilidad al CO₂, y a la hipoxia. Puede aparecer acidosis respiratoria. Es efecto dosis dependiente y se relaciona con el receptor μ . Además suprime la tos.
- Miosis puntiforme⁸, pupila como una cabeza de alfiler (en policonsumo se produce midriasis).
- Náuseas y vómitos: activación quimiorreceptora del área postrema.
- Acciones neuroendocrinas: estimula la secreción de ACTH, hormona del crecimiento y antidiurética por efecto sobre el hipotálamo e hipófisis. Inhibe la secreción de la TSH y gonadotropinas.
- Otros efectos: hipotermia de origen hipotalámica, hipertoniá muscular y rigidez.

→ Efectos periféricos:

- Gastrointestinales: reduce la motilidad y cierra los esfínteres. Produce estreñimiento.
- Cardiovasculares: puede producirse hipotensión, arritmias cardíacas, bradicardia de origen vagal por el aumento de la presión de CO₂, y shock cardiogénico.
- Aumenta la liberación de histamina y produciendo rubor, calor y prurito, sobretodo facial.
- Renales y urinarios: aparecen retenciones urinarias y sensación de urgencia miccional.



- A nivel pulmonar produce bradipnea, broncoconstricción (por el aumento de la histamina), edema agudo de pulmón no cardiogénico por el aumento de la permeabilidad y aparece torax en tabla⁸.

Toxicocinética

La heroína es una sustancia con un pKa de 7'6 muy liposoluble, por tanto alcanza todos los tejidos, atravesando todas las barreras fisiológicas^{8,21}.

La biodisponibilidad se ve afectada en función de la vía (tabla 3).

Tabla 3 – Biodisponibilidad y pico plasmático de la heroína⁸.

Vía	Biodisponibilidad	Pico plasmático
inhhalada	90%	Primeros minutos
Intranasal (esnifada)/ Intramuscular	80%	5 minutos
Oral	25% (primer paso hepático)	-
Intravenosa	100%	-

La unión a proteínas plasmáticas es de un 35%.

La heroína se metaboliza vía hepática (semivida de 5 a 9 minutos). Se produce una desacetilación por esterasas plasmáticas y hepáticas a 6-mono-acetil-morfina (6-MAM), posteriormente sufre una desacetilación a morfina. El 6-MAM, tiene una semivida de 3 a 12 minutos y presenta una elevada liposolubilidad. La morfina se conjuga transformándose en dos glucuronidos; morfina 3-glucuronido (inactiva) en un 90% y morfina 6-glucuronido (activa) en un 10%, este último tiene una semivida más elevada (hasta 4 horas) y posee una acción analgésica muy elevada, contribuyendo a los efectos farmacológicos y toxicológicos²¹. La heroína y la 6-MAM tienen una elevada liposolubilidad, pudiendo llegar rápidamente al cerebro⁸.

La eliminación se produce por vía renal principalmente (90%⁸), donde se pueden localizar metabolitos como el 6-MAM hasta las 96 horas del consumo. Un 10% es eliminado por vía biliar.

Trastorno por abuso (efectos crónicos).

El trastorno se define igual que en el caso de la cocaínomanía, mediante requisitos psicológicos⁹.

El consumo prolongado produce tolerancia lo que conlleva una pérdida de; analgesia, euforia, sedación, depresión respiratoria e hipotensión, producida por el consumo⁸; se toleran rápidamente, sin embargo, los efectos oculares y los trastornos gastrointestinales no. Produce tolerancia cruzada a otros opioides, importante para el tratamiento. Esto da lugar a un aumento en las dosis para obtener el efecto deseado²¹.

En la base molecular se reconoce principalmente la regulación del AMPc²¹. Cuando el consumo de heroína es agudo, las concentraciones de AMPc y la actividad de la PKA disminuyen, sin embargo cuando la administración es repetida, la actividad de la adenilciclase y de la PKA se incrementan lentamente, se produce un aumento de las concentraciones de AMPc. Para conseguir disminuir las concentraciones de AMPc con el tiempo se precisará de mayores dosis de heroína²¹. Cuando se corta el consumo de heroína y se administra algún antagonista de receptores opioides (naloxona), se produce un pico de AMPc el cual aumenta la excitabilidad de las neuronas dando síntomas de abstinencia. Además este aumento de AMPc



produce un aumento del factor de transcripción CREB, aumentando la síntesis de dinorfina que actúa en receptores κ neuronales del área tegmental ventral, produciendo un descenso de la liberación de dopamina en el núcleo Accumbens, provocando disforia y anhedonia típicos de la abstinencia²¹.

Existe otra teoría para explicar la tolerancia: el consumo repetido produce una desensibilización de los receptores debido a una fosforilación por quinasas (bloquean la proteína G efectora) y su unión a la β -arrestina, que internaliza el receptor, disminuyendo la densidad de los mismos²¹.

La dependencia que sufre la persona adicta a la heroína, es de dos tipos⁸:

- Psicológica: por refuerzo positivo sobre el circuito de recompensa. Inhibe las interneuronas gabaérgicas del área tegmental ventral y produce una activación de los receptores μ del núcleo Accumbens. Aumenta la liberación de dopamina.
- Física: la exposición crónica da lugar a adaptaciones moleculares y celulares; se alteran los receptores opioides, se desensibilizan los receptores y las proteínas G efectoras, se altera la regulación del AMPc y aumenta el Ca^{2+} intracelular.

Cuando estos procesos están instaurados, se dan casos de sobredosis, caracteriza por dos etapas⁸:

- Fase de excitación: aparece zumbido de oídos, agitación e inquietud, mirada brillante, boca seca, bradicardia y bradipnea.
- Fase de depresión: grave, descenso de la consciencia hasta llegar a coma profundo en algunos casos, miosis intensa en anoxia evolucionando a midriasis y depresión respiratoria grave (parada respiratoria incluso). También hipotermia, colapso y fallo renal.

Síndrome de abstinencia.

La sintomatología está relacionada con el aumento de la hiperactividad noradrenérgica de rebote que sufre el locus coeruleus y el aumento de la síntesis de AMPc que se produce tras detener un consumo prolongado²¹. El síndrome aparece a las 24-72 horas de cesar el consumo, y se resuelve espontáneamente a la semana aproximadamente, pero es muy agudo e intenso⁸. Existen una serie de criterios DSM-IV-TR que marcan si se sufre síndrome de abstinencia o no²¹.

La sintomatología se divide en etapas⁸, que recoge en la siguiente tabla (tabla 4)²¹:

Tabla 4 - Curso temporal de los síntomas de la abstinencia a la heroína. Muchos de los síntomas persisten y se agravan hasta la fase de máxima expresión (24-36h). Tomado de Álvarez Y y Farré M.

Grado I Aparecen 4-8 h.	Grado II Aparecen 8-12 h.	Grado III Aparecen 12-24 h.	Grado IV Aparecen 24-36 h.
<i>Craving</i> , ansiedad, inquietud, irritabilidad, sudoración, rinorrea, insomnio.	Síntomas de grado I con mayor intensidad, más: midriasis, piloerección, temblores, sensación de frío/calor, mialgias, artralgias, anorexia.	Síntomas de grado I con mayor intensidad, más: hipertensión, taquicardia, hipertermia, inquietud, náuseas, insomnio.	Síntomas de grado I con mayor intensidad, más: facies febril, vómitos, diarrea, pérdida de peso., eyaculación espontánea, orgasmo espontáneo.

Estas adaptaciones fisiológicas y la sintomatología de la abstinencia facilitan la recaída tras muchos años de abstinencia²⁴. Estos cambios producen un estado de vulnerabilidad el cual parece el responsable del *craving* que sienten tras largos periodos de desintoxicación y también en las recídas²¹.



Terapéutica.

Es la drogadicción más tratada y estudiada, con objetivos similares a los buscados para otras sustancias²⁵.

La heroína cuenta con farmacoterapia específica. Los tratamientos de deshabituación básicos se basan en el uso de: agonistas opiáceos, antagonistas α -2-adrenérgicos y tratamiento farmacológico sintomático²⁶.

→ Agonistas opiáceos:

- Metadona: potencia similar a la morfina, elevada absorción vía oral y una vida media de 24 a 36 horas. Su uso más habitual es la dispensación a dosis decreciente hasta la retirada; se pauta a dosis inicial capaz de evitar la aparición del síndrome de abstinencia. Se realiza una extrapolación de la cantidad consumida de heroína en los días anteriores y se realiza la equivalencia a dosis de metadona (1mg de metadona equivale a 2 mg de heroína²⁷). Se metaboliza a nivel microsomial hepático por el citocromo P450 y numerosas isoenzimas (CYP2D6, CYP1A2 y CYP3A4). Es muy importante conocer la historia clínica del paciente antes de comenzar el tratamiento con metadona. Se incluirán en tratamientos de mantenimiento con metadona (TMM), personas que presenten adicción de varios años a la heroína, embarazadas⁸, personas con complicaciones orgánicas o trastornos psiquiátricos. Induce una alta retención en el tratamiento, debido a; la administración vía oral y su poca tolerancia. Se debe explicar al paciente con exhaustividad que aunque leve, produce síndrome de abstinencia si se retira de golpe, pero si se realizan las bajadas de dosis adecuadas, puede llegar a ser imperceptible. No existen evidencias del tiempo óptimo de tratamiento, el inicio del mismo se realiza a veces en personas consumidoras activas por tanto puede requerir tratamiento de incluso dos años²⁶.
- Buprenorfina: acción mixta agonista-antagonista. No precisa de un periodo libre de droga y los intervalos de administración son de entre 2 y 3 días. La retención al tratamiento es similar a la conseguida con la metadona pero produce una elevada sedación, náuseas y vómitos. Estaría contraindicado su uso junto a benzodiacepinas.

→ Antagonista opiáceo: naloxona, actúa como antídoto en sobredosis^{8,21}, se aumentara la dosis de la misma en función del estado del paciente. También se puede utilizar en casos de interrupción de tratamiento con metadona, presenta escasos efectos adversos. No podrá usarse en embarazadas, ni personas con daño hepático (eleva las transaminasas)⁸. El uso combinado con opiáceos o el aumento de dosis de heroína (para contrarrestar), puede ocasionar una intoxicación aguda, con un cuadro fatal²⁶.

→ α -2-adrenérgicos: se utilizan la clonidina y la guanfacina. Tienen efecto sobre los síntomas del cuadro de abstinencia tales como; dolor abdominal, escalofríos, calambres musculares, irritabilidad e inquietud, pero sin ningún efecto sobre la ansiedad, el insomnio, ni los dolores osteomusculares. Por tanto va a ser fundamental el uso simultáneo de ansiolíticos miorelajantes (como el diazepam) y algún AINE para el dolor. Producen una importante hipotensión por tanto es necesaria su monitorización.

→ Cannabinoides: debido a la relación que existe entre la adicción a heroína y el sistema endocannabinoide, se ha observado como pacientes en TMM, han disminuido el número de recaídas y



aumentado su adhesión al tratamiento usando los cannabinoides para aumentar el nivel de endorfinas y disminuir los síntomas de la abstinencia²⁷.

Terapéutica en embarazadas ⇒ Es la única droga con tratamiento específico. Permite eliminar el consumo de heroína y evita la morbilidad obstétrica, fetal y perinatal. Requiere de ajustes de dosis exhaustivos por los cambios metabólicos, administrando la dosis más baja posible para conseguir la no aparición del síndrome de abstinencia. Las bajadas de dosis deben de ser muy evaluadas ya que un descenso inadecuado puede producir, abortos antes de las 14 semanas y estrés fetal o parto prematuro a partir de la 32. El neonato precisará de tratamiento para la abstinencia en las primeras 72 horas, el cual se realiza con metadona.

Interacciones.

La mayoría de los opioides, son metabolizados a nivel del CYP450, haciendo que la interacción con cualquier otro fármaco como por ejemplo fluoxetina o quinidina, que son inductores enzimáticos de las mismas isoformas, disminuyendo considerablemente los niveles de opioides y apareciendo el síndrome de abstinencia. Sin embargo, la heroína y la morfina, se metabolizan a nivel de esterasas hepáticas, no sufriendo este proceso de interacción²⁸. Algunos estudios, refieren cierto grado de síndrome de abstinencia cuando la heroína es utilizada cuando existe tratamiento antirretroviral con nelfinavir, nevirapina, efavirez y ritonavir¹².

Lo que sucede con el consumo crónico de heroína, es que produce toxicidad a nivel hepática y renal, lo cual en consumidores crónicos produce interacción sobre la serie ADME, de cualquier otro fármaco⁸. Se observa también como la heroína produce una degeneración a causa de producir un aumento en la concentración de telomerasas, lo cual afecta principalmente al sistema inmunológico el cual envejece rápidamente, aumentando el número de infecciones que pueden aparecer en una persona, sobre todo a nivel hepático y cardiovascular. Por tanto se puede extrapolar, que en personas consumidoras de heroína, o que han sido consumidoras, una terapia inmunológica para el tratamiento de alguna afección (cáncer, por ejemplo), será menos efectiva que en personas no consumidoras. Se observa también un importante envejecimiento a nivel cerebral, lo cual afectaría a la aparición de enfermedades neurológicas como el Alzheimer o el Parkinson²⁹.

La metadona presenta un alto grado de interacciones con numerosos fármacos ya que su metabolismo es a nivel del CYP450 y de las isoenzimas CYP2D6, CYP1A2 y CYP3A4, esto induce numerosas interacciones con fármacos inductores o inhibidores de estas enzimas; como fármacos antidepresivos, anticonvulsivantes, antirretrovirales (muy importantes por la asociación de estas patologías con el VIH), etc.²⁵. Con fármacos inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos, como la nevirapina y el efavirez se ha observado que al ser inductores enzimáticos, disminuyen en un 60% las concentraciones de metadona pudiendo desencadenar síndrome de abstinencia a los pocos días. Se han desarrollado tablas de ajuste de dosis en estos casos^{30,31}. En la siguiente tabla (tabla 5^{30,32}) se reflejan las principales interacciones con antirretrovirales:

Tabla 5 – Alteraciones farmacocinéticas de la metadona y antiretrovirales.



Fármaco	Consecuencia farmacocinética	Consecuencia clínica
Inhibidores de la proteasa Eritromicina Ketoconazol Fluconazol	↑ Niveles plasmáticos de metadona	Posibilidad ↑ efectos opiáceos (sedación, depresión respiratoria)
Rifampicina Zidovudina ¿?	↓ Niveles plasmáticos de metadona	Síndrome de abstinencia
Zidovudina	Metadona aumenta sus niveles	>Posibilidad de efectos tóxicos dosis-dependientes

El caso de la zidovudina sigue en estudio, algunos autores afirman que el uso combinado con metadona disminuye las concentraciones plasmáticas de la misma, pero otros autores afirman que no afecta en nada a la concentración de la metadona, lo que queda claro es que la metadona aumenta su riesgo toxicológico³².

El uso de metadona en TMM en pacientes que también son bebedores crónicos, produce una inducción enzimática lo cual disminuye los niveles plasmáticos de metadona, produciendo síndrome de abstinencia. Cuando son casos de consumo agudo puntual de grandes dosis, sufren competencia enzimática, aumentando la concentración y los efectos de la metadona³². Las interacciones producidas por consumo de cocaína, no están muy esclarecidas, se ha observado cierto aumento del efecto reforzador de la cocaína, lo que relaciona el uso de antagonistas opiáceos para el tratamiento de deshabituación a la misma. El caso del consumo mixto de cannabis tiene consecuencias difícilmente prevenibles, y que carecen de estudios de relevancia³².

Programas de actuación, gestión de la drogodependencia.

Como hemos visto anteriormente, para diagnosticar un trastorno de abuso, se observa el comportamiento del paciente y se compara con los ítems marcados por las tablas de requisitos DMS-IV-TR⁹, tales como; la necesidad de consumir, la importancia que tiene adquirirla, conoce el deterioro físico que le produce y a pesar de todo desea consumirla, el no consumo produce un estado de apatía grave, etc.

El Ministerio de Sanidad presenta numerosos planes de actuación y políticas sociales de ayuda a la deshabituación a las drogas, existe el Plan Nacional Sobre Drogas, que desarrolla en coordinación con el Ministerio planes de actuación como el de los años 2013 a 2016, ordenado en 6 ejes de actuación³³:

1. Coordinación: la organización de las acciones que se plantean, para optimizar el trabajo.
2. Reducción de la demanda: promoviendo la conciencia social, aumentando las habilidades y las capacidades para proteger a las personas con vulnerabilidad de transformarse en consumidores, retrasar la edad de inicio con planes de actuación juvenil y disminuir el consumo ilegal.
3. Reducción de la oferta: mejorar los planes de intervención sobre los mercados ilegales de sustancias psicoactivas, revisando los planes de prevención de tráfico minorista en zonas escolares y de ocio.
4. Mejora del conocimiento básico y aplicado: mejorar la investigación, para conocer mejor las variables relacionadas con el consumo de drogas y conocer mejor el tratamiento y la prevención. En este punto entra en juego el sistema de vigilancia de nuevas drogas y sustancias ilícitas adictivas.
5. Formación: aumento de la formación del personal que trabaja en este campo.



6. Cooperación internacional: integra la coordinación y participación de la ONU y la U.E, sobre todo.

Existe un primer nivel de atención al paciente, desde el cual un equipo pluridisciplinar le evalúa y diseña un plan de actuación; en casos especiales, se derivará a centros más específicos para el tratamiento de su afección. Los centros trabajan en régimen ambulatorio, u hospitalización, en función de la gravedad, se tratan desde centros médicos ambulatorios, residencias, hospitales, etc³⁴.

Por otro lado existen programas de reducción del daño asociado al consumo de droga; se denomina así al tratamiento y a los programas, que van encaminados a los drogodependientes activos y a reducir las repercusiones sociales, realizando intervenciones de carácter sanitario, psicológico y social. Los centros incluidos y los programas para la reducción del daño son los siguientes³⁴:

- Centros de emergencia social: acogen a drogodependientes con problemas de marginación y atienden las necesidades básicas. Encaminados a disminuir las muertes por sobredosis, y el contagio de infecciones.
- Unidades móviles: acuden a lugares donde se encuentran consumidores marginales que no acuden a centros de atención primaria, suministran apoyo socio sanitario.
- **Oficinas de farmacia: por su gran cobertura territorial y la formación sanitaria de sus trabajadores, las sitúa en una posición estratégica para el acercamiento, participando en la prevención de enfermedades. Algunas farmacias participan en la dispensación de metadona y en el intercambio de jeringuillas.**
- Programas de intercambio de jeringuillas: encaminadas al descenso del daño asociado al consumo de drogas por vía parenteral. Importantes en el descenso de la diseminación del VIH, VHB y VHC.
- Salas de inyección segura o venopunción: en estas “salas” se permite a los pacientes inyectores administrarse la sustancia en condiciones sanitarias adecuadas y bajo la supervisión de un profesional. Se facilita el contacto con los profesionales sanitarios, para iniciar un proceso de concienciación.

La Comunidad de Madrid, cuenta con centros de atención primaria especializados en el tratamiento y la ayuda de estos pacientes, son los denominados CAD, Centros de Atención a Drogodependientes; los cuales forman parte de la red del Instituto de Adicciones de Madrid Salud (parte del Ayuntamiento de Madrid)³⁵.

[El papel del farmacéutico.](#)

Tras cuatro meses de prácticas en una farmacia integrada en el plan de dispensación de metadona en pacientes en TMM, en el barrio de Villaverde bajo, perteneciente a la Comunidad de Madrid. Se ha observado que el farmacéutico es un mero dispensador de la metadona, controla que el paciente acuda al CAD a recoger las hojas de control de entrega de medicación, controla que el paciente acuda una vez a la semana a recoger su tratamiento, no superando este nunca esa duración, se dispensaran dosis pautadas por el médico las cuales se preparan en el laboratorio de la oficina de farmacia. Estas dosis son personales e intransferibles, cuentan con una etiqueta en la que se indica el titular del tratamiento y la fecha de utilización. Se permite la dispensación de metadona al personal autorizado por el CAD, que retirará la medicación en nombre del paciente. El farmacéutico no participa en la evaluación del paciente ni en la toma



de decisiones de su tratamiento. Todo tratamiento farmacológico que reciba el paciente habrá sido pautado y evaluado previamente por el médico.

Conclusión.

Tras realizar una búsqueda exhaustiva de información y en base a los objetivos marcados, se puede concluir:

1. Que las drogas ilícitas más utilizadas en España son; cannabis, a la cabeza influenciado por su no percepción de peligro, seguida por la cocaína. Se observa que el consumo de heroína ha disminuido mucho en nuestro país, existiendo un elevado porcentaje de población en deshabituación a la misma.
2. Que los mecanismos de acción de las sustancias son conocidos y están bien descritos en el ámbito científico. Se conocen sus efectos a corto y largo plazo, quedando explicado y detallado el síndrome de abstinencia y las consecuencias de la degeneración fisiológica que produce el consumo crónico. Cabe destacar que siguen existiendo numerosas dudas sobre si el consumo de cannabis a largo plazo produce adicción y tolerancia, y si se presenta un síndrome de abstinencia en su retirada.
3. Que no se conoce un tratamiento específico, único y perfecto para la drogadicción. Solamente la heroína presenta farmacología específica para su deshabituación. En el caso del cannabis y la cocaína, ambas carecen de fármacos específicos, se perfilan las líneas que está llevando a cabo la investigación para la obtención de los mismos. La falta general de un tratamiento farmacológico específico y efectivo en todos los casos, ha llevado a utilizar una amplia gama de psicofármacos destinados a contrarrestar los efectos neurológicos producidos por el consumo crónico. Se observa que todo tratamiento de deshabituación precisa de una terapia psicológica de apoyo.
4. Que no se ha encontrado ninguna alternativa al tratamiento, diferente a las recogidas por los protocolos de actuación del Plan Nacional Sobre Drogas ni a los diversos artículos científicos.
5. Que la drogodependencia afecta gravemente a las condiciones fisiológicas del paciente y a sus órganos vitales pudiendo afectar al metabolismo de otros fármacos, lo que puede suponer un hándicap en el tratamiento de otras posibles afecciones relacionadas con la drogodependencia, como son el VIH y las hepatitis. Además se ha observado como ciertos fármacos y ciertos tratamientos para la deshabituación actúan como inhibidores o inductores enzimáticos, alterando las concentraciones plasmáticas de las drogas y por ello aumentando los riesgos. En el caso de la metadona, existen tablas de ajuste del tratamiento con antirretrovirales en el caso de ser personas en TMM, ya que se alteran las concentraciones de la metadona y de los antirretrovirales. El cannabis es el menos estudiado y evaluado en sus interacciones farmacológicas.
6. Que el papel que representa el farmacéutico sobre estas terapias es limitado, ya que simplemente se refiere a él como un mero dispensador de tratamiento de deshabituación y no como un profesional cuyo conocimiento en este ámbito es muy elevado, siendo por tanto el profesional sanitario más adecuado para realizar un seguimiento farmacoterapéutico, fundamental en la evolución de la terapia. Los pacientes no acuden al farmacéutico para interesarse por los detalles de su medicación y los



riesgos que suponen los cambios de dosificación y la incorrecta posología. No se acude al farmacéutico para desarrollar una terapia más adecuada y evitar las interacciones producidas por el policonsumo de drogas y fármacos para otros tratamientos. En todos los equipos pluridisciplinares de los centros públicos o privados de tratamiento, debería existir un farmacéutico ya que no es posible la evolución de una terapia más adecuada sin ellos.

Conclusión final: Se necesita seguir investigando los procesos de drogadicción y sus tratamientos ya que en la actualidad prácticamente en un 50% de los casos los tratamientos son abandonados, existiendo un elevado índice de recaídas. Se necesita aumentar la adherencia al tratamiento, pudiendo mejorarse gracias a la integración del farmacéutico en el desarrollo y seguimiento de la terapia. Es muy importante que los planes nacionales de actuación, sigan en marcha, ya que solo así se conseguirá disminuir los porcentajes de consumidores y las repercusiones sociales. Se requiere de más estudios y de mayor evaluación de los pacientes y sus condiciones farmacocinéticas para poder así mejorar el tratamiento de deshabituación y el tratamiento de otras enfermedades concomitantes. Por último no podemos olvidar que la drogadicción es una enfermedad que se “escapa de las manos” del paciente y que no es una opción de vida.



Referencias bibliográficas.

1. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Indicadores de Salud 2013. Evolución de los indicadores del estado de salud en España y su magnitud en el contexto de la Unión Europea. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2014. Disponible en <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/inforRecopilaciones/docs/Indicadores2013.pdf>. [Consultado 4 mayo 2015].
2. Sánchez-Niubó A, Fortiana J, Barrio G, Suelves JM, Correa JF, Domingo-Salvany A. Problematic heroin use incidente trends in Spain. *Addiction* 2009; 104(2):248-255.
3. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Encuesta sobre alcohol y drogas en España (EDADES). Madrid: Delegación del Gobierno para Plan Nacional Sobre Drogas, 3 de Marzo 2015. Disponible en http://www.pnsd.msssi.gob.es/Categoria2/observa/pdf/Consumo_problemativo_2009.pdf. [Consultado 5 mayo 2015].
4. Palomino Barrigas A. Adicción a la cocaína: estudio genómico de moduladores de la transmisión glutamatérgica [tesis]. Universidad Complutense de Madrid, 2008. 153 p.
5. Pharmadicyne®: Publicaciones Referentes a Ciencias de la Salud [Internet]. Madrid (ES); Disponible en: <https://pharmadicyne.files.wordpress.com/2012/01/cocaina-blog.pdf>. [consultado 20 mayo 2015].
6. Caballero Martínez L. Adicción a cocaína: Neurobiología, clínica, diagnóstico y tratamiento. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional Sobre Drogas. Madrid: Rumagraf, S.A.; 2005, 236 p.
7. Crespo JA, Martín S, Ambrosio E. Neuroadaptaciones en los sistemas Glutamatérgico y Dopaminérgico durante la abstinencia de la Cocaína. *Adicciones*. 2001; 13: 7-26.
8. Lorenzo, P., Ladero, J.M., Leza, J.C, Lizasoain, I. Drogodependencias. Ed. Médica Panamericana, 2009.
9. Secades Villa R, Fernández Hermida JR. Tratamientos Psicológicos eficaces para la drogadicción: nicotina, alcohol, cocaína y heroína. *Psicothema*. 2001; 13: 365-380.
10. Guía-Protocolo de Actuación en Personas con Trastorno por Consumo de Cocaína. Plan Integral de Drogodependencias y otras Conductas Adictivas (PIDCA 2008-20012). Servicio de Extremadura de Salud. Mérida, 2011. Disponible en <http://padib.caib.es/sacmicrofront/archivopub.do?ctrl=MCRST352ZI108651&id=108651>. [Consultado 7 mayo 2015].
11. Pastor R, Llopis JJ, Baquero A. Interacciones y consecuencias del consumo combinado de alcohol y cocaína: una actualización sobre el cocacetileno. *Adicciones*. 2003; 15: 159-164.
12. Andreu A, Bonafont X. Interacciones entre antirretrovirales y otros medicamentos. *Butlletí d'informació terapéutica*. 2006; 18: 35-42.
13. Coultiño Rodríguez EMR, Purata A, Hernández Cruz P. Citocromo P450 Biomarcador de Exposición terapéutico-toxicológico-carcinogénico. *REB* 2010; 29 (2): 39-52.



14. Fundació Institut Català de Farmacologia [Internet]. Cataluña (Spain). Uso terapéutico del Cannabis: farmacología básica 1999-2015. Disponible en: http://w3.icf.uab.es/ficf/es/bin/view/Cannabis/FarmacologiaBasica#Receptores_cannabinoides. [consultado 24 mayo 2015].
15. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Indicadores de Salud. Cannabis II. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2009; 13(3): 94-96. Disponible en <http://www.pnsd.msc.es/Categoria2/publica/pdf/CannabisII.pdf>. [Consultado 15 mayo 2015].
16. Sagredo O. Efectos farmacológicos y fisiológicos del consumo de cannabis. Trastornos adictivos. Julio-Septiembre 2011. Ed. Elsevier.
17. Ramos Atance JA, Fernández Ruz J. Cannabinoides: Propiedades Químicas y aspectos metabólicos. Adicciones. 2000; 12 (2): 41-58.
18. El Síndrome de abstinencia de la marihuana. Panam Salud Pública. 1999; 5 (6): 419-422.
19. Ramos Atance JA. Búsqueda de un tratamiento farmacológico para la dependencia de la marihuana. Adicciones. 2006; 18 (1): 5-10.
20. Comisión clínica de Delegación del Gobierno para el Plan Nacional Sobre Drogas. Informa sobre cannabis. Febrero 2006. 78 p. Disponible en <http://www.pnsd.msc.es/Categoria2/publica/pdf/InformeCannabis.pdf>. [Consultado 20 mayo 2015].
21. Álvarez Y, Farré M. Farmacología de los opioides. Adicciones. 2005; 17 (2): 21-40.
22. Usó JC. Un siglo de Heroína en España. El Viejo Topo. 1997; 110: 43-48. Disponible en: <http://perso.wanadoo.es/jcuso/autor/viejo-topo.htm>. [Consultado 20 mayo 2015].
23. De la Fuente L, Brugal MT, Domingo-Salvany A, Bravo MJ, Neira-León M, Barrio G. Más de treinta años de drogas ilegales en España: una amarga historia con algunos consejos para el futuro. Rev. Esp. Salud Pública. 2006; 80 (5); 505-520.
24. Muriel C, Santos J, Sanchez-Montero FJ. Farmacología de los analgésicos opiáceos. Salamanca (Spain): Universidad de Salamanca. 2009. 34p. Disponible en: <http://www.catedradeldolor.com/PDFs/Cursos/Tema%207.pdf>. [Consultado 21 mayo 2015].
25. Colom Farran J, Duro Herrero P. Tratamiento de mantenimiento con metadona: manual de práctica clínica. Departamento de Salud. Cataluña (Spain). 2009. 283 p. Disponible en http://hemerotecadrogues.cat/docs/manual_metadona_cast.pdf. [Consultado 21 mayo 2015].
26. Fernández Miranda JJ, Pereiro Gómez C. Guía para el tratamiento de la dependencia de opiáceos. Junta Directiva de Socidrogalcohol. Valencia (Spain). 2007. 118 p. Disponible en www.emcdda.europa.eu/att_231209_EN_ES04_GuiaClinicaOpiaceos. [Consultado 23 mayo 2015].
27. Scavone JL, Sterling RC, Van Bockstaele EJ. Cannabinoid and opioid interactions: implications for opiate dependence and withdrawal. Neuroscience. 2013; 248: 637-654.



28. Henry Osorio J. Opiáceos: Mecanismos de acción, metabolismo y relación con el síndrome de abstinencia neonatal. *Biosalud*. 2009; 8: 153-165.
29. Cheng GLF, Zeng H, Leung MK, Zhang HJ, Lau BWM, Liu YP and others. Heroin abuse accelerates biological aging: a novel insight from telomerase and brain imaging interaction. *Transl Psychiatry*. 2013; 3 (5): e260.
30. Douglas Bruce R, Winkle P, Custodlo JM, Wei X, Rhee MS, Kearney BP, and others. Investigation of the Interactions between Methadone and Elvitegravir-Cobicistat in Subjects Receiving Chronic Methadone Maintenance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2013; 57 (12): 6154-6157.
31. Ibarra Barrueta O, Lertxundi Etxebarria U. Drogodependencias y tratamiento antirretroviral. Hospital de Galdakao. Bizkaia (Spain). 2013. 103-110.
32. Moreno Brea MR, Rojas Corrales MO, Gibert-Rahola J, Mico JA. Interacciones de metadona con fármacos antiinfecciosos y sustancias de abuso. *Adicciones*. 2000; 12 (1): 65-75.
33. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estrategia Nacional sobre Drogas 2009-2016. Plan de Acción sobre Drogas. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2013. Disponible en http://www.pnsd.msc.es/Categoria2/publica/pdf/PLAN_ACCION_SOBRE_DROGAS2013_2016.pdf. [Consultado 29 mayo 2015].
34. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Plan Nacional Sobre Drogas. Tipos de Programas de Atención al drogodependiente y de reducción del daño [Internet]. Disponible en: <http://www.pnsd.mssi.gob.es/Categoria3/prevenci/areaAsistencia/tipologia.htm>. [Consultado 30 mayo 2015].
35. Madrid Salud. Centros de Atención a las Drogodependencias (CAD) [Internet]. Disponible en: http://www.madridsalud.es/adicciones/centros_adicciones.php. [Consultado 30 mayo 2015].