

Ministerio de Salud Pública Secretaría Nacional de Drogas



PROTOCOLO de EVALUACIÓN PARACLÍNICA y TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO del CONSUMO PROBLEMÁTICO y LA DEPENDENCIA DE SUSTANCIAS PSICOACTIVAS

Orientado a Técnicos de Atención Primaria de Salud

Montevideo, Junio de 2007

EDITORES

Artigas Pouy - Gabriel Rossi - Juan M. Triaca

REVISORES

Maristela Monteiro.

Asesora regional en alcohol y abuso de sustancias. Organización Panamericana de la Salud (OPS).

Luis Alfonso

Médico Psiquiatra. Especialista en Reducción de la Demanda. Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas de la Organización de Estados Americanos (CICAD-OEA), Washington, D. C.

José Martínez Raga.

Médico Psiquiatra. Instituto sobre Drogas y Conductas Adictivas, Universidad CEU Cardenal Herrera; y Unidad de Conductas Adictivas Departamento de Salud de Gandía, Agencia Valenciana de Salud, Valencia. España.

Gonzalo Haro Cortés.

Doctor en Medicina. Especialista en Psiquiatría. Instituto sobre Drogas Y Conductas Adictivas (IDYCA). Universidad CEU-Cardenal Herrera. Moncada, Valencia. España.

AUTORES

Blanco Marquizo, Adriana.

Doctora en Medicina.

Integrante de la Policlínica de Cesación de Tabaquismo de la Intendencia Municipal de Montevideo.

Coordinadora Proyecto Ambientes Libres de Humo de Tabaco.

Integrante de la Alianza Nacional para el Control del Tabaco.

Integrante de la Comisión de Tabaquismo del Sindicato Médico del Uruguay. (SMU). Uruguay

Castaño Pérez, Guillermo Alonso

Doctor en Medicina.

Master en Drogodependencias de la Universidad Complutense de Madrid.

Coordinador Nacional Postgrado en Farmacodependencia. Fundación Universitaria Luis Amigo. Medellín. Colombia.

Coordinador General Maestría Internacional On – Line en Drogodependencias, iniciativa auspiciada por la CICAD/OEA.

Docente – investigador, coordinador del grupo de investigación en

Farmacodependencia de la Fundación Universitaria Luis Amigo.

Director científico de la Corporación Centro CITA- Salud Mental. Medellín. Colombia.

Dell'Acqua, Cecilia

Doctora en Medicina.

Medica Toxicóloga

Ex - Profesora Adjunta del Departamento de Toxicología de la Facultad de Medicina, Universidad de la República Oriental del Uruguay

Especialista en Drogodependencias del Postgrado internacional del Centro de estudios avanzados (CEA) de la Universidad Buenos Aires.

Técnico de la Secretaría Nacional de Drogas. Uruguay

Esteves Di Carlo, Elba.

Doctora en Medicina.

Especialista en Medicina Interna.

Integrante de la Policlínica de Cesación de Tabaquismo del Hospital de Clínicas. Uruguay

Goja Bruzzone, Beatriz

Doctora en Medicina.

Profesora Agregada de Clínica Médica "A".

Especialista en Medicina Interna y Neumología.

Coordinadora de la Policlínica de Cesación de Tabaquismo del Hospital de Clínicas.

Coordinadora Proyecto Ambientes Libres de Humo de Tabaco.

Integrante de la Alianza Nacional para el Control del Tabaco.

Integrante de la Comisión de Tabaquismo del Sindicato Médico del Uruguay (SMU). Uruguay

González Molina, Julio

Doctor en Medicina.

Consultor Internacional de la OPS/OMS. Uruguay

Pouy, Artigas.

Doctor en Medicina.

Especialista en Psiquiatría.

Servicio de Farmacodependencia del Hospital Maciel. Centro de Referencia Nacional. Ministerio de Salud Pública. Uruguay

Rossi Gonnet, Gabriel.

Doctor en Medicina.

Especialista en Psiquiatría pediátrica.

Experto en Drogodependencias de la Universidad Complutense de Madrid.

Master en Drogodependencias de la Universidad de Deusto. España

Técnico de la Secretaría Nacional de Drogas. Uruguay

Triaca Saldaña, Juan M.

Doctor en Medicina.

Especialista en Psiquiatría.

Director Técnico del Centro de Información y Referencia Nacional de la - Red Drogas - "Portal Amarillo". Ministerio de Salud Pública - Secretaría Nacional de Drogas - Instituto del Niño y del Adolescente del Uruguay (INAU). Uruguay

Colaboraciones:

Agradecemos la colaboración para este protocolo de los siguientes profesionales:

- **Prof. Dr. Henry Cohen y Dra. Nelia Hernández.** Profesor y profesora adjunta de la cátedra de Gastroenterología de la Facultad de Medicina. Universidad de la República Oriental del Uruguay.
- **Prof. Dr. Luis Piñeyro.** Profesor de la cátedra de Neumología de la Facultad de Medicina. Universidad de la República Oriental del Uruguay.
- **Dr. Ariel Gold y Dr. Gerardo Sosa.** Docentes del curso de psicofarmacología en la cátedra de Psiquiatría Pediátrica de la Facultad de Medicina. Universidad de la República Oriental del Uruguay
- **Dr. Vicente Pardo.** Ex – Profesor Agregado de la cátedra de Psiquiatría de la Facultad de Medicina. Universidad de la República Oriental del Uruguay.
- **Dra. Alicia Osimani.** Médica especialista en Neurología. Docente de la Universidad Ben Gurion Del Negued. Israel.

INDICE

	Paginas
1. Introducción	9
2. Evaluación General	16
2.1 Exámenes de valoración general	16
2.2 Exámenes serológicos	17
2.3 Exámenes vinculados al consumo intravenoso	17
3. Alcohol	19
3.1 Paraclínica específica	20
3.2 Tratamiento	28
4. Tabaco	48
4.1 Paraclínica específica	50
4.2 Tratamiento	51
5. Tranquilizantes: fármacos de prescripción por el médico	63
5.1 Paraclínica específica	66
5.2 Tratamiento	66
6. Cannabis	69
6.1 Paraclínica específica	69
6.2 Tratamiento	70
7. Coca y sus derivados (Pasta base, cocaína, crack)	73
7.1 Paraclínica específica	75
7.2 Tratamiento	81
8. Solventes Volátiles	90
8.1 Paraclínica específica	90
8.2 Tratamiento	94
9. Opioides	96
9.1 Paraclínica específica	102
9.2 Tratamiento	107
10. Alucinógenos	126
10.1 Paraclínica específica	127
10.2 Tratamiento	127
11. Anfetaminas	130
11.1 Paraclínica específica	132
11.2 Tratamiento	133
12. Drogas. Embarazo y lactancia	135
12.1 Fisiología	135

12.2 Paraclínica	137
12.3 Lactancia	137
12.4 Tratamiento general	138
12.5 Alcohol	141
12.6 Tabaco	142
12.7 Benzodiacepinas	143
12.8 Marihuana	143
12.9 Coca, sus derivados	144
12.10 Solventes	146
12.11 Opioides	147
Referencias Bibliográficas	149

1. Introducción.

Los cambios cuali y cuantitativos que se han venido desarrollando en el Uruguay durante los últimos años con relación al consumo de sustancias psicoactivas y las consecuencias del mismo, han determinado que éste se constituya en una grave problemática de Salud Pública. La sociedad de consumo, la ruptura del tejido social y la exclusión social son algunas de las condiciones que están en la base de estas transformaciones, indisolublemente ligadas a las variaciones experimentadas en las Redes Familiares y Socio-Culturales.

Las sustancias psicoactivas de mayor consumo e impacto en la población son: el alcohol, del cual la mitad de la población general es consumidora habitual, y casi un 10% de la misma es dependiente; el tabaco, consumido por un tercio de dicha población y los psicofármacos por aproximadamente un cuarto de la misma¹.

Entre los jóvenes también es elevado el abuso de alcohol (observándose en las encuestas episodios de intoxicación en los últimos 15 días en un 25 % de jóvenes escolarizados de entre 12 y 17 años²); el consumo de marihuana muestra un constante e importante incremento desde el año 2001 a la fecha (triplicándose su consumo habitual, pasando de 3 a 9 % aproximadamente³).

En el año 2002, irrumpe en el mercado de drogas del Uruguay la pasta base de cocaína generando una alarma social importante debido a las notorias repercusiones físicas y psicosociales que el consumo de esta sustancia ocasiona. Si bien la prevalencia en la población general es de aproximadamente 1 %, en las zonas de mayor vulnerabilidad social es cercana al 8%⁴, alcanzando un prevalencia de casi 90 % en centros de tratamiento como el Portal Amarillo⁵.

El abuso y la dependencia de sustancias psicoactivas evolucionan mediante un complejo proceso que se va tejiendo sobre una intrincada trama de factores biológicos, psicológicos y socioculturales, que tienen como base el consumo de sustancias psicoactivas y que se presenta en un amplio abanico

¹ Cuarta Encuesta Nacional en Hogares sobre Consumo de Drogas. Marzo 2007/ OUD / SND.

² Segunda Encuesta Nacional sobre consumo de drogas en estudiantes de enseñanza media / 2005 / OUD / SND.

³ Idem 1

⁴ Idem 1

⁵ Aproximación a un perfil de usuarios de drogas en Uruguay. informe 1 Portal Amarillo. OUD / SND 2007.

de situaciones que van desde el uso experimental hasta el consumo compulsivo.

El incremento en el consumo de sustancias psicoactivas, los cambios en la modalidad de consumo, el ingreso al mercado de nuevos productos y las múltiples repercusiones que se derivan de estas circunstancias, hacen necesario el desarrollo de nuevas competencias en los servicios de atención para responder adecuadamente a las necesidades de la población afectada.

El presente **“PROTOCOLO de EVALUACIÓN PARACLÍNICA y TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO del CONSUMO PROBLEMÁTICO y LA DEPENDENCIA DE SUSTANCIAS PSICOACTIVAS ”** tiene como cometido brindar referencias orientadoras al personal de los servicios sanitarios del Primer Nivel de Asistencia, en cuanto a la evaluación paraclínica y al tratamiento farmacológico de los problemas de salud que se derivan del consumo de sustancias psicoactivas. Para ello se ha tenido en cuenta la especificidad de cada una de las sustancias involucradas, las cuales hemos ordenado atendiendo a un criterio epidemiológico, según la magnitud de la prevalencia de consumo en la población.

Esta propuesta de atención a consumidores de sustancias psicoactivas⁶ reconoce la importancia del abordaje en equipo interdisciplinario y enfatiza la necesidad de instrumentar **Programas Terapéuticos Integrados**, conceptual y cronológicamente, capaces de combinar estrategias farmacológicas, psicoterapéuticas y socioterapéuticas, al igual que la perspectiva psicológica y social, del tratamiento. Sin embargo, el definir los lineamientos de estos enfoque de abordaje escapa al cometido de este documento, el cual se centrará en dar pautas generales sobre la solicitud de los exámenes paraclínicos de uso sistemático, así como de otros exámenes, guiados siempre por la evaluación clínica de los trastornos por consumo de sustancias psicoactivas.

Otro propósito que perseguimos en este trabajo es hacer recomendaciones acerca de las pautas terapéuticas farmacológicas a utilizar en las diferentes situaciones clínicas derivadas del consumo o la abstinencia de

⁶ En el protocolo se considerarán las situaciones clínicas que se hallan incluidas en los Manuales de Clasificación de los Trastornos Mentales (CIE 10 y DSM IVR).

sustancias psicoactivas, lo cual será insuficiente si no se integran los otros recursos terapéuticos mencionados.

En el seguimiento a las recomendaciones contenidas en este documento es importante destacar el carácter heterogéneo de la población consumidora de sustancias psicoactivas, haciendo necesario individualizar el enfoque terapéutico, con base en aspectos como la interurrencia de otras patologías, especialmente de tipo infeccioso, como el caso del VIH SIDA o la hepatitis, el patrón de uso, especialmente la edad de inicio, la cual es cada vez mas temprana, el uso de productos con mayor potencial adictivo, la combinación de múltiples sustancias, entre otros factores que están colaborando sin duda en el aumento de la complejidad de la problemática y condicionando los diagnósticos, pronósticos y tratamientos (Triaca, 2006) .

En este sentido, consideramos relevante guiarnos según el “**paradigma de individuación**” (Apodaca Gorostidi, 1996), el cual toma en cuenta las características de la demanda, las necesidades de los usuarios, para la provisión de servicios de tratamiento. De no hacerlo así, se corre el riesgo de dejar sin atender las verdaderas necesidades de cada paciente. Es fundamental la consideración de variados factores, destacando el tipo de relacionamiento con la sustancia y las implicaciones clínicas que de la misma se derivan, el grado de apoyo familiar - social del que el paciente pueda disponer, la etiología de sus conflictos, el grado de deterioro que presenta tanto en lo físico como en lo psicológico y social, entre otros.

Cuando un consumidor de sustancias psicoactivas toma contacto con un Servicio de Salud, el equipo responsable de su atención deberá realizar siempre la evaluación de su estado de salud general. Un adecuado proceso de **evaluación inicial** deberá incluir:

- Enfoque médico: detección de patologías médicas agudas y/o crónicas vinculadas o no al consumo de sustancias psicoactivas .
- Enfoque psiquiátrico y psicológico: evaluando el funcionamiento del psiquismo, sus mecanismos de defensa, aproximación a un diagnóstico psicopatológico; signos y síntomas de la esfera psíquica y su posible correlación con las sustancias consumidas. Asimismo corresponde en esta instancia realizar un diagnóstico de trastornos comórbidos y delinear posibles abordajes psicoterapéuticos.

- Enfoque social: integrando aspectos familiares, académicos, laborales, económicos, legales, etc.

Luego de realizada esta evaluación inicial y sobre la base de sus resultados y de los recursos disponibles para la atención, se harán las correspondientes indicaciones de tratamiento, incluyendo posibles interconsultas y/o derivaciones a centros de atención que puedan responder adecuadamente al perfil de necesidades del usuario.

El conocimiento previo de la organización, estructura y funcionamiento de los servicios sanitarios, la manera como están establecidos los diferentes niveles de atención, permitirá al equipo de salud, a partir del “**paradigma de asignación de pacientes a tratamiento**” (Apodaca Gorostidi, 1996), coordinar y contribuir a delinear el conjunto de estrategias asistenciales para atender las necesidades de la población afectada por el consumo de sustancias psicoactivas, lo cual implica de hecho, la conceptualización de este problema dentro del ámbito de la Salud Pública. (Abordaje en RED).

Un aspecto al cual se le viene dando cada día mayor importancia, por su frecuencia y sus implicancias terapéuticas, es el de los “trastornos duales”. Nos referimos a la comorbilidad entre trastornos mentales debido al consumo de sustancias psicoactivas (consumo perjudicial o dependencia) y algún otro tipo de trastorno mental no relacionado con sustancias.

En 1990 el estudio ECA del NIMH analizó la comorbilidad entre ambos trastornos. La tasa de prevalencia de la comorbilidad del trastorno mental asociado al abuso de sustancias a lo largo de la vida fue del 29%, 2,7 veces la razón de probabilidad (odds ratio) esperada para la población sin trastorno mental. (García-Campayo, 2002).

La noción de comorbilidad de los trastornos por consumo de sustancias psicoactivas tiene la utilidad de ampliar el campo de comprensión de los diferentes trastornos, que operando en forma combinada, configuran diferentes cuadros clínicos que requieren respuestas terapéuticas distintas implementadas simultáneamente (Guimón, 1989). Se destaca la frecuente asociación comórbida con los trastornos de la personalidad (particularmente disocial, de inestabilidad), los trastornos afectivos y la esquizofrenia.

Asignación de Pacientes a Tratamiento. Niveles de abordaje asistencial.

Los consumidores de sustancias psicoactivas son un grupo heterogéneo, que debe ser asistido de acuerdo a la gravedad de su problemática en diferentes niveles asistenciales. Dada la diversidad de necesidades que se plantean para la atención y la dificultad de disponer de un amplio espectro de recursos de atención en un solo establecimiento, sugerimos el siguiente flujograma⁷ de abordaje en Red (que aparece al final de esta introducción), en el cual se plantea la interconexión de servicios de distinta complejidad.

Según esta propuesta, la “comunidad sensibilizada” se constituye en el nexo con el primer nivel asistencial, teniendo la responsabilidad de llevar adelante tareas de promoción, prevención. Los “referentes comunitarios”⁸ operan como agentes de inclusión en la red, promoviendo la participación y el empoderamiento, claves esenciales de una estrategia integral de promoción de la salud.

En el primer nivel asistencial se proporciona una primera respuesta a la demanda: el diagnóstico. De acuerdo a este primer paso el proceso podrá resolverse en este nivel o continuar en servicios de mayor complejidad.

Al referirnos a la red de asistencia en sustancias psicoactivas incluimos los servicios de Salud del Primer Nivel (Ministerio de Salud Pública, Intendencias Departamentales y otros Ministerios en el caso de prestadores públicos) y los servicios especializados -tanto en drogodependencias como en salud mental-. En la actualidad el sector público, cuenta con “técnicos referentes” en la temática, capaces de desarrollar una escucha calificada, orientar acciones y realizar intervenciones de baja complejidad. A nivel privado deberá asegurarse la existencia de dispositivos similares capaces de dar este tipo de respuesta.

En el caso de los servicios especializados en drogodependencias no distinguimos entre aquellos que brindan servicios ambulatorios, con internación o diferentes combinaciones de ambos.

⁷ Este flujograma fue elaborado en el marco del Programa Nacional de asistencia a usuarios problemáticos de drogas de Uruguay (2006). El grupo de trabajo estuvo integrado por: Dra. Adriana Blanco y Perla Vivas (IMM), Lic. Cristina Barrenechea (RAP- MSP), Dra. María del Carmen Mautone (DIGESA), Dra. Eva Miguez (Centro de Referencia de la Red Drogas - MSP), y por los editores de esta publicación.

⁸ Referente comunitario: Toda persona dedicada a promover en su ámbito territorial (barrio, lugares de recreación, liceos, clubes, centros juveniles, etc.) actividades que se basan en la participación y el empoderamiento comunitario enmarcadas en una estrategia de promoción de salud.

El abordaje de los cuadros diagnosticados como “trastornos mentales y del comportamiento debidos al consumo de sustancias psicotropas” (según CIE 10) deberá ser entendido como un “continuum”, en el cual tienen cabida acciones de mínima complejidad dirigidas a individuos con la menor gravedad de problemas derivados del consumo, hasta estrategias complejas por equipos de alta especialización para situaciones graves.

“El concepto de continuum, se refiere también a la posibilidad de contar con un amplio espectro de opciones de tratamiento disponibles a manera de Red, así como con una coordinación intersectorial, que permita abordar las necesidades específicas de distintos individuos y poblaciones, en la procura de los mejores resultados posibles. Se deberá adecuar la oferta sanitaria a las necesidades y particularidades que las y los consumidores de sustancias psicoactivas presentan a fin de lograr la mayor inclusión posible en los sistemas de atención”. (Plan Nacional de asistencia a usuarios problemáticos de drogas de Uruguay, MSP, 2006)

USUARIO DE DROGAS (UD)

COMUNIDAD SENSIBILIZADA
(lugares de recreación, liceos, clubes, centros juveniles, vecinos, etc.)

PRIMER NIVEL ATENCION
(AMBULATORIO NO ESPECIALIZADO)

EVALUACION INICIAL

CONSUMO NO PROBLEMATICO

CONSUMO PROBLEMATICO

ABUSO /CONSUMO PERJUDICIAL

DEPENDENCIA

INT. AGUDA

ACEPTACIÓN DEL TRATAMIENTO

NO

SÍ

EJES DIAGNOSTICOS

- GRAVEDAD DE LA INTOXICACION / ABSTINENCIA
- COMPLICACIONES MEDICAS - PSIQUIATRICAS
- RIESGO DE RECAIDA
- COMORBILIDAD
- REDES FAMILIARES Y SOCIALES
- SOPORTE AMBIENTAL

CONDICION NO URGENTE

PELIGRO INMINENTE PARA SÍ MISMO O LOS DEMÁS.

INTERNACIÓN CRISIS (HOSPITAL)

AMBULATORIO ESPECIALIZADO

POL U.P.D.

POL. SALUD MENTAL

CENTRO DIURNO

RESIDENCIAL

PLAN DE TRATAMIENTO:
Farmacológico – Psicosocial (individual, grupal, familiar, de apoyo) Reinserción social

2. Evaluación General

Los exámenes paraclínicos se solicitarán guiados por los hallazgos clínicos de cada caso.

Aquellas valoraciones clínicas o exámenes paraclínicos que se consideran de uso sistemático, se incluyen en un cuadro de texto con fondo gris.

2.1 Exámenes de valoración general

La solicitud de exámenes de valoración general debe integrarse a una evaluación completa del estado de salud de quien consulta por uso de sustancias. Este motivo de consulta resulta una puerta de entrada al sistema de salud para personas que no han tenido contacto con el mismo en mucho tiempo. La evaluación propuesta contempla la detección de patologías médicas agudas y/o crónicas vinculadas o no al consumo de sustancias.

Además de los que se mencionarán a continuación, podrán indicarse otros exámenes de evaluación en función de la situación clínica de cada paciente.

- Hemograma
- Funcional hepático y enzimograma
- Glicemia, azoemia, creatininemia e ionograma
- Orina

Estos estudios, además de informar sobre salud en general, tienen el cometido de aportar datos sobre la situación nutricional, metabólica, hepática y renal. Las drogas de abuso de consumo habitual presentan en muchos casos toxicidad hepática y la mayoría de los fármacos utilizados en los tratamientos son de metabolización hepática y excreción renal. Ambos elementos justifican la investigación de la funcionalidad de estos órganos.

2.2 Exámenes serológicos

La fundamentación acerca del pedido de exámenes serológicos está relacionada con la historia de vida relativa a conductas (compartir jeringas, pipas, canutos, sexualidad sin protección) que conllevan riesgo de contraer enfermedades infecciosas de transmisión sexual o sanguínea.

En estos casos se complementarán los exámenes de valoración general con los siguientes:

- Determinación de VIH
- VDRL
- Marcadores de hepatitis B y C.
- Despistar TBC (PPD o test de Mantoux)

2.3 Exámenes vinculados al consumo intravenoso

Dada la elevada frecuencia de complicaciones secundarias al uso de drogas por vía parenteral se describen los aspectos clínicos a investigar y la paraclínica a solicitar guiada por estos. Se debe tener en cuenta ciertas especificidades de las diferentes sustancias, las que se detallarán en los capítulos correspondientes para cada una de ellas.

- A nivel local, en relación a sitios de punción: equimosis, lesiones por extravasación, flebitis, infección de partes blandas, esclerosis venosa.

La bacteria de mayor prevalencia en estas infecciones es el *estafilococo aureus*, siguiéndole en frecuencia los Gram negativos. Se ha comprobado la alta frecuencia de *Candida albicans* en utensillos utilizados para estos fines.

- A nivel sistémico: trombosis venosa profunda, embolias sépticas, endocarditis infecciosa, tétanos, enfermedades infecciosas de transmisión sanguínea (VIH, Hepatitis, etc.), infecciones osteoarticulares. Se encuentran también complicaciones no infecciosas como la granulomatosis pulmonar vascular por

productos insolubles (talco entre otros) de la sustancia inyectada, así como complicaciones neurológicas y renales.

Según los hallazgos clínicos deberá valorarse la indicación de cultivos locales o hematológicos; ECG y Ecocardiograma de sospecharse lesiones valvulares, Rx de tórax buscando infiltrados pulmonares y exámenes específicos cuando se sospechen lesiones osteoarticulares.

- Valoración odontológica: Dado el elevado riesgo de endocarditis infecciosa en consumidores endovenosos la evaluación odontológica deberá realizarse siempre.

3. Alcohol

Gabriel Rossi, Juan Triaca, Artigas Pouy

El alcohol⁹ es la droga más consumida en nuestro entorno sociocultural, de la que más se abusa y la que más frecuentemente se asocia con problemas sociosanitarios (accidentes, violencia, ausentismo escolar y/o laboral, etc.). Es un depresor no selectivo del sistema nervioso central.

Las bebidas alcohólicas se clasifican básicamente en dos grupos, en función de su proceso de elaboración:

- Bebidas fermentadas: Proceden de la fermentación de los azúcares contenidos en diferentes frutas (uvas, manzanas, etc.). Son característicos de este grupo cerveza, sidra y vino. Su graduación alcohólica oscila generalmente entre 4° y 15°.
- Bebidas destiladas: Resultan de la depuración de las bebidas fermentadas para obtener mayores concentraciones de alcohol. Se trata de bebidas como whisky, vodka, ginebra o ron y su graduación se encuentra en el entorno de los 40°.

Es importante delimitar el alcance de algunos términos:

- consumo de alcohol de bajo riesgo, se utiliza para indicar que el consumo está dentro de pautas legales y médicas, siendo poco probable que derive en problemas relacionados con el alcohol (Gallego, 2001).
- los términos Intoxicación, Abuso y Dependencia se utilizan siguiendo los criterios diagnósticos de DSM.IV y CIE. 10.

Los efectos del alcohol dependen de diversos factores:

- La edad
- El peso (afecta de modo más severo a las personas con menor masa corporal).
- El sexo (por factores fisiológicos, la susceptibilidad femenina es, en general, mayor que la masculina).

⁹ La introducción es una modificación de Melero y Pérez de Arrospe. (2006).

- La cantidad y rapidez de la ingesta (a más alcohol en menos tiempo, mayor intoxicación).
- La ingestión simultánea de comida, sobre todo de alimentos grasos retarda la absorción, aunque una vez absorbidas las grasas, también se absorberá el alcohol.
- La combinación con bebidas gaseosas (tónica, bebidas colas, etc.) aceleran la absorción y por lo tanto la intoxicación.

Efectos fisiológicos y psicológicos

Los efectos del alcohol también dependen de su concentración en sangre: tasa de alcoholemia, medida en gramos por litro.

Estos niveles y sus efectos son válidos en personas que no presentan tolerancia:

- **0,5 g/l: Estadio subclínico¹⁰**, en ocasiones se puede encontrar euforia, sobrevaloración de facultades y disminución de reflejos.
- **1 g/l: Disminución de la capacidad de juicio**, desinhibición, disartria y alteración de la coordinación motora.
- **1,5 g/l: Embriaguez**, con pérdida del control de las facultades superiores, labilidad afectiva, irritabilidad.
- **2 g/l: Embriaguez profunda**, marcada incoordinación psicomotora, reflejos muy afectados, hipoglicemia, hipoestesia sensorial, diplopía.
- **3 g/l: Estupor**, percepción sensorial severamente alterada.
- **4 g/l: Coma.**
- **5 g/l: Muerte** por parálisis del centro vasomotor y respiratorio.

3.1 Paraclínica específica

Mediante ésta se tratarán de objetivar alteraciones orgánicas vinculadas a consumo agudo y/o crónico.

La solicitud de espirometría y alcoholemia será de utilidad para la valoración cuantitativa de un consumo reciente y/o con fines periciales. (ver cuadro I).

3.1.1 Valoración hematológica

A pesar de que esta valoración es parte de la evaluación general de todo paciente que consulta por el tema drogas (1.2 del presente protocolo) creemos conveniente resaltar que en los consumidores crónicos en general se encuentra:

- anemia
- macrocitosis con un volumen corpuscular medio mayor a 97 fl.
- neutropenia
- trombopenia

En estadios precoces puede encontrarse anemia leve o moderada, normocítica o macrocítica, que puede estar ocasionada por el abuso de alcohol y no por hepatopatía.

- La macrocitosis es consecuencia del efecto tóxico directo del alcohol sobre los eritroblastos y no por deficiencia de ácido fólico (Ladero,2003). Volumen corpuscular medio es menos sensible pero más específico que la γ GT. Tarda semanas o meses en renormalizarse, cuando el paciente deja de beber por lo que no es tan útil como marcador de seguimiento (Segura García, 2003).

- La neutropenia puede ser consecuencia de la acción tóxica del alcohol sobre la mielopoyesis o por déficit de ácido fólico o hiperesplenismo secundario a hipertensión portal.

- La trombopenia puede deberse a déficit de folato, hiperesplenismo secundario a hipertensión portal (Díaz Simón, 2002).

Estos parámetros tienden a normalizarse tras 2 a 4 semanas de abstinencia.

En la valoración hematológica de todo consumidor crónico de alcohol deberá solicitarse estudio de crisis sanguínea (tiempo de protrombina). El mismo se encuentra descendido en hepatitis y cirrosis alcohólica debido a disfunción hepatocelular con disminución de la síntesis de los factores de la coagulación vitamina K dependientes (Díaz Simón, 2002).

¹⁰ Estadios modificados de Janicak y Piszczor. (1991).

3.1.2 Valoración hepática

La hepatopatía es muchas veces un hallazgo del laboratorio, pudiéndose encontrar bilirrubina y transaminasas aumentadas.

En el enzimograma y en el funcional hepático podremos encontrar:

- aumento de la gamma-glutamiltanspeptidasa (γ GT).

Es un marcador muy sensible del consumo excesivo y continuado de alcohol (superior a 60 g/ día), es poco específico porque también puede aparecer elevada cuando existe hepatopatía, obesidad, diabetes, pancreopatías, farmacoterapia con anticonvulsivantes o anovulatorios, etc. (Segura García, 2003). Los bebedores crónicos tienen valores de 2 a 5 veces sobre lo normal en más del 60% de los casos. Cuando se asocia a hepatopatía esta elevación es mayor. Tiende a normalizarse con la abstinencia, (6 semanas) por lo cual resulta un valioso indicador de interrupción del consumo.(Ladero, 2003)

- aumento de la Transaminasa glutámico oxalacética (TGO) y glutámico pirúvica (TGP).

La elevación de estas enzimas indica lesión hepática y no abuso de alcohol, en la hepatopatía alcohólica la TGO se eleva más que la TGP. Una relación TGO/TGP mayor de 2 sugiere una hepatopatía alcohólica. (Ladero, 2003)

- aumento de triglicéridos y LDL.

Se podrá solicitar proteinograma electroforético para valorar el estado nutricional.

- Ecografía

Se recomienda este estudio en el consumidor crónico de alcohol con el objetivo de evaluar alteraciones de tamaño, forma y ecogenicidad hepática así como elementos orientadores de hipertensión portal que indiquen una enfermedad hepática más avanzada como la cirrosis. Aunque con mayor dificultad en algunos casos, también permite una primera evaluación del páncreas (Hernández, N. 2007. comunicación personal).

3.1.3 Valoración digestiva

Las repercusiones del consumo de alcohol se visualizan en trastornos a todo lo largo del aparato digestivo: los estudios a solicitar dependerán de la presencia de síntomas y signos en la esfera digestiva¹¹.

Orofaringe y glándulas salivales:

- hipertrofia parotídea
- glositis
- estomatitis
- tumores de labio o cavidad orofaríngea

Esófago, estómago e intestino delgado:

- esofagitis
- várices esofágicas
- vómitos
- gastritis
- úlcera péptica

Páncreas:

Frente a un cuadro que evoque el diagnóstico de pancreatitis aguda se consideran como herramientas diagnósticas la clínica y la lipasemia. (la amilasemia puede volver a lo normal en las 24 a 48 horas que siguen a una pancreatitis aguda). La lipasemia por su cinética puede detectarse positiva más allá de las 48 hs del cuadro agudo. La imagenología quedaría supeditada a casos de dudas diagnósticas o para evaluar la gravedad de la pancreatitis. El diagnóstico de pancreatitis crónica es más complejo ya que las calcificaciones (signo patognomónico en ausencia de lesiones tumorales) solo se observan en el 20 a 30 % en los primeros 3 años de la enfermedad por lo que la radiografía de abdomen es de escasa utilidad. Los exámenes a realizar dependen mucho de la forma de presentación clínica en relación con la etapa de la pancreatitis. La tomografía es uno de los exámenes mas útiles, sin olvidar la valoración de la repercusiones nutricionales (maldigestión), metabólicas (diabetes) y compresivas (colestasis) (Hernández, N., 2007 comunicación personal).

¹¹ Modificado de Castaño. (2002)

3.1.4 Valoración cardiovascular

Dada la alta frecuencia de trastornos cardíacos asociados al consumo de alcohol, se considera imprescindible una sistemática evaluación de la función cardiovascular mediante: RX de tórax, ECG y otros exámenes que el especialista considere oportunos.

Las afecciones más frecuentes son: hipertensión arterial, miocardiopatía dilatada, arritmias, insuficiencia cardíaca, mayor riesgo de Infarto Agudo de Miocardio y/o trombosis, miocarditis.

3.1.5 Valoración Psiquiátrica y del Sistema Nervioso

Los consumidores de alcohol pueden presentar múltiples trastornos neuro-psiquiátricos que deberán ser pesquisados mediante un exhaustivo examen médico - psiquiátrico.

El consumo patológico de alcohol se asocia con varios tipos de trastornos mentales y del comportamiento, tal como está consignado en los manuales diagnósticos de referencia (CIE-10 y DSM-IV), en concordancia con el saber psiquiátrico clásico acumulado desde hace varias décadas (H. Ey, Alonso Fernández, Lemperiere y otros). (Pardo, V. Comunicación personal, 2006)

De acuerdo a lo señalado será necesario siempre pesquisar:

a) Episodios vinculados a intoxicación alcohólica aguda:

Embriaguez atípica o “reacción patológica al alcohol”, amnesias transitorias (palimpsestos),

b) Trastornos mentales agudos y subagudos inducidos por el abuso y la dependencia del alcohol:

Síndrome de abstinencia no complicado (síndrome hiperestésico – hiperemotivo) y complicados con delirium (episodio alcohólico subagudo y delirium tremens), síndrome de Wernicke (confusión, oftalmoplejia, nistagmus y ataxia), la alucinosis alcohólica, los trastornos psicóticos con ideas delirantes

(las “clásicas” paranoia o celotipia alcohólicas), trastornos del estado de ánimo, trastornos de ansiedad, trastornos del sueño y las disfunciones sexuales.

c) Encefalopatías alcohólicas crónicas inducidos por el abuso y la dependencia del alcohol:

Trastorno amnésico (síndrome de Korsakoff), trastornos psicóticos residuales y de comienzo tardío, procesos demenciantes vinculados al alcohol con deterioro global de la personalidad (demencia ético – moral según Ey), pseudoparálisis general progresiva, enfermedad de Marchiafava – Bignami, encefalopatía hepática crónica. (Martín del Moral, 2003).

Además, formando parte del abordaje psiquiátrico, se deberá realizar una evaluación de las repercusiones psicosociales del alcoholismo: conflictiva familiar, deterioro social, del funcionamiento laboral, dificultades en el cuidado personal, complicaciones médico-legales, etc.

Todo lo anterior no debe ser obstáculo para conceptualizar que los fenómenos de dependencia – abstinencia, en tanto “pérdida de libertad” según H. Ey en cuanto al beber, son fenómenos mentales y, por tanto, requieren de un marco psiquiátrico para su mejor comprensión y abordaje. (Lemperière, 1979).

Se deberá realizar también un examen neurológico que podrá ser complementado con la paraclínica correspondiente.

- El diagnóstico requiere fundamentalmente una buena anamnesis completada con examen neurológico y datos de terceros. (Osimani, A. 2006 Comunicación personal).
Debe incluir evaluación de:
- estado mental; atención, memoria y funciones ejecutivas (analogías, interpretación de proverbios, razonamiento, juicio)
- pares craneanos
- aparato motor (fuerzas y simetría de reflejos tendinosos, reflejos patológicos piramidales y de liberación frontal)
- sensibilidad superficial y profunda
- función cerebelosa

- marcha.

3.1.6 Valoración metabólica

Si bien se han mencionado ya los parámetros metabólicos a valorar, interesa destacar la importancia del metabolismo glucídico (valorar oportunidad de solicitar curva de glicemia), ionograma, crisis sanguínea, así como perfil lipídico y proteinograma electrofóretico.

Es de destacar la frecuente comorbilidad con disfunción testicular.

3.1.7 Elementos orientadores de consumo crónico

Si bien el diagnóstico de dependencia alcohólica es clínico, los siguientes parámetros nos orientan:

- Volumen corpuscular medio (VCM) aumentado. (antes citado en este doc.)
- Gamma-glutamiltanspeptidasa (γ GT) aumentada. (ídem)
- Transaminasa glutamicooxalacética (TGO) aumentada.(ídem)
- Transaminasa glutamicopirúvica (TGP) aumentada. (ídem)
- Cociente TGO/TGP mayor de dos. (ídem)

Estos valores son denominados marcadores indirectos de alcoholismo crónico La elevación conjunta de la γ GT y del VCM presentan una fiabilidad diagnóstica del 75%. (Segura García, 2003).

En algunos países se realiza determinación de Transferrina deficiente en hidratos de carbono (TDC) cuya concentración aumenta con la ingesta de alcohol (consumidores crónicos de más de 50 g/día de etanol). Es catalogado como un marcador paraclínico directo de alcoholismo. Es más sensible y específico que la γ GT y el VCM. Los consumidores deberán tener como mínimo una semana de consumo, los niveles de la TDC se normalizan aproximadamente a las dos semanas de abstinencia. Es de utilidad para el diagnóstico de alcoholismo crónico, para el monitoreo de la abstinencia y los consumos de riesgo. (Ladero, 2003)

PARACLÍNICA ALCOHOL (cuadro I)

AGUDO

Valoración Alcohol en sangre (fines periciales)

- Espirometría
- Alcoholemia

Con alteración de conciencia

- Hemograma
- Tiempo de protrombina
- Glicemia
- Creatinina y Azoemia
- Gasometría
- Ionograma
- Monitorización y registro ECG seriado.

CRÓNICO

Valoración Hematológica

- Complementado con crisis (tiempo de protrombina)
- Ionograma

Valoración cardiovascular

- RX de TX
- ECG
- Ecocardiograma

Valoración Hepática

- Funcional hepático con enzimograma
- Ecografía abdominal

Valoración metabólica

- Metabolismo glucídico
- Perfil lipídico
- Proteinograma electroforético

Valoración digestiva

- Los exámenes dependerán de la clínica

Valoración neurológica

- Los exámenes dependerán de la clínica

MARCADORES INDIRECTOS DE ALCOHOLISMO CRÓNICO

- Volumen corpuscular medio (VCM) aumentado.
- Gamma-glutamyltranspeptidasa (γ GT) aumentada.
- Transaminasa glutamicooxalacética (TGO) aumentada.
- Transaminasa glutamicopirúvica (TGP) aumentada.
- Cociente TGO / TGP mayor de dos.
- Transferrina deficiente en hidratos de carbono (TDC)

3.2 Tratamiento

Es frecuente que los profesionales de Atención Primaria olviden o minimicen los potenciales daños a la salud vinculados al alcohol.

Cualquier ocasión dentro de la rutina asistencial en la Red de Atención Primaria es una buena oportunidad para explorar el consumo de alcohol de los pacientes.

Además de la entrevista clínica, existen herramientas para detección y despistaje de problemas relacionados con el alcohol (cuestionarios CAGE y/o AUDIT, entre otros).

Luego de identificar un consumo de riesgo se recomienda la implementación de un recurso terapéutico del tipo de las intervenciones breves.

Se definen como **Intervenciones Breves** aquellas prácticas cuyo objetivo es identificar un problema de alcohol real o potencial y motivar al individuo a que haga algo al respecto. (Babor, T. 2001)

Los objetivos generales de esta intervención serán detener o reducir el consumo, de acuerdo a la situación clínica.

Las Intervenciones Breves pueden ser aplicadas por enfermería u otros profesionales entrenados. Se centran en el individuo, pero también consideran la familia y la red social.

Para que las mismas sean efectivas (Miller, 1994) se recomienda:

- Dar “feedback”¹² sobre el consumo de la persona y su estado de salud
- Mensaje de auto-responsabilidad¹³.
- Dar un consejo claro en relación a disminuir o dejar el consumo.
- Ofrecer un menú de estrategias de ayuda para el cambio, alternativas posibles.
- Uso de un estilo empático por parte del agente de salud
- Promover autoeficacia¹⁴

¹² Retorno de un intercambio.

¹³ La auto-responsabilidad se entiende como la necesidad de potenciar la capacidad de respuesta y la iniciativa individual.

¹⁴ Se define la autoeficacia como una convicción personal de que uno puede realizar con éxito cierta conducta requerida en una situación dada. Se argumenta que es lo que el individuo cree acerca de su eficacia lo que determina si la conducta se va a realizar o no. Dolce (1987) citado por García Higuera

El tratamiento de la dependencia al alcohol puede realizarse en la Red de Atención Primaria cuando el paciente no acepta (o no accede) la derivación a un centro especializado pero desea abandonar el alcohol, y cuando existen consumos sin complicaciones graves (físicos, psíquicos y/o sociales) y con una buena disposición al tratamiento.

Cuando existen antecedentes de tratamientos previos o comorbilidad psiquiátrica el tratamiento debe realizarse en un Centro Especializado.

3.2.1 Tratamiento específico del consumo problemático de alcohol

En todo tratamiento de la intoxicación, consumo problemático o dependencia de alcohol debe incluirse también la instrumentación de medidas psicosociales que contemplen la situación y posibilidades reales de cada paciente.

Objetivos terapéuticos:

- Tratar las complicaciones relacionadas al consumo agudo o crónico de alcohol.
- Controlar la funcionalidad de órganos, aparatos y sistemas durante y después de la eliminación del tóxico.
- Prevenir futuras complicaciones mediante medidas individuales, familiares y sociales.

La recepción del usuario problemático de alcohol debe estar signada por parámetros precisos a tener en cuenta:¹⁵

- la misma ha de ser personal y en un ambiente tranquilo, en la medida que la situación del paciente lo permita.
- se debe tratar que sea en un clima respetuoso y sin confrontaciones sabiendo que el paciente intoxicado con alcohol puede estar irritable.
- elaborar una historia clínica completa e interrogar al paciente y a sus familiares o acompañantes acerca de la historia de abuso de alcohol y otras drogas, que incluya la cantidad y duración del consumo más reciente y el

¹⁵ Modificado de "Actualización de la guía práctica de atención integral en farmacodependencia". (2004). Colombia.

patrón de abuso (continuo o episódico). Indagar acerca de lagunas de memoria, temblores, convulsiones y delirium. Anotar los intentos del paciente por dejar de beber, búsqueda de ayuda, hospitalizaciones por intoxicación, abstinencia u otras complicaciones, tratamientos previos y/o adhesión a grupos de autoayuda (Alcohólicos Anónimos).

- enfatizar la revisión por órganos, aparatos y sistemas en busca de síntomas asociados con el abuso de alcohol: sangrado gastrointestinal, ictericia, vómitos, diarrea, dolor abdominal, anemia megaloblástica, pancreatitis, neumopatía o TBC, neuropatías periféricas, déficit de memoria, ansiedad, depresión, convulsiones, alucinosis, delirios, etc.
- realizar un examen físico completo: buscar signos de trauma, enfermedad digestiva, respiratoria, cardiovascular, malnutrición, complicaciones neurológicas.
- realizar un examen completo del estado mental buscando desorientación témporo-espacial, confusión, trastornos sensorceptivos (ilusiones, alucinaciones), alteraciones del pensamiento, ideas delirantes, alteraciones del humor, ansiedad, ideas de suicidio.
- buscar evidencia de uso de otras sustancias psicoactivas: cicatrices de punciones en piel, signos de flebitis, rinorrea, inflamación de mucosa nasal, perforación del tabique, lesiones periorales, etc..
- La información recabada se corroborará en lo posible con información proporcionada por terceros.

3.2.2 Medidas generales de soporte ¹⁶

- Brindar al paciente elementos orientadores: fecha, lugar donde se encuentra, hora, etc.
- Mantener iluminada la habitación. La deprivación sensorial contribuye a la instauración de síntomas.
- Es deseable que el paciente esté acompañado por una persona que interactúe verbalmente con él y atienda sus necesidades.
- Nutrición adecuada.

¹⁶ Idem 15

3.2.3 Tratamiento farmacológico de la Intoxicación etílica aguda (IEA)

La IEA es un síndrome clínico producido por el consumo de alcohol etílico en forma brusca y en cantidades mayores a la habitual.

Es el trastorno mental orgánico más común.

Depende de:

- concentración de etanol en sangre.
- peso corporal.
- existencia de tolerancia.
- sexo

La intoxicación por alcohol progresa en fases. Esta progresión depende de la extensión del efecto neurotóxico del alcohol que se propaga desde centros superiores hacia centros vegetativos (corteza, sistema límbico, cerebelo, formación reticular y bulbo raquídeo).

Al ingreso al centro de salud es necesario valorar el grado de alteración de conciencia. El mismo es buen indicador de la gravedad del cuadro.

La IEA leve cursa, en general sin alteración de conciencia. En caso que esta alteración esté presente debemos pensar en IEA de gravedad moderada o severa. (Cuadro II)

a) Sin alteración de conciencia

Esta sintomatología es de evaluación y posible tratamiento en un entorno ambulatorio.

Los pacientes pueden presentar labilidad del humor; disminución de la autocrítica, desinhibición, trastornos cognitivos y de la coordinación motora leves, aumento del tiempo de reacción, disminución del control motor fino. Este cuadro clínico se denomina también IEA leve.

En general son situaciones clínicas que no motivan intervención del equipo de salud. En caso que requiera asistencia debe ubicarse en un espacio tranquilo, de preferencia acompañado, evaluar signos vitales y estado de salud general. Se controlará la evolución, que, en general, tiende a la remisión total del cuadro en pocas horas.

Si el paciente se muestra ansioso o irritable se valorará por médico psiquiatra la utilización de una benzodiazepina de acción corta como el loracepam (1 o 2 mg. por vía oral).

b) Con alteración de conciencia

Esta sintomatología es de evaluación y tratamiento en un entorno hospitalario.

Frente a esta situación importa descartar otras posibles etiologías:

- Hematoma subdural
- Intoxicación por fármacos y otras sustancias psicoactivas, CO, tóxicos industriales (inhalantes, gasolina), alcohol metílico y otras.
- Hipoglucemia
- Estados postictales
- Encefalopatía hepática
- Cetoacidosis diabética
- Meningitis
- Encefalitis infecciosa

En este punto podemos dividir las posibles presentaciones clínicas en dos¹⁷

B1) IEA moderada

B2) IEA severa

B1) IEA Moderada:

Los pacientes en este estadio pueden presentar disartria, nistagmus, diplopía, pérdida de control de facultades superiores, náuseas y vómitos.

Se seguirán las siguientes pautas:

- Posición de seguridad para evitar traumatismos y aspiración de vómito.
- Tiamina 100-300 mg i/m o i/v para proteger al paciente de una encefalopatía de Wernicke.
- Hidratación parenteral con suero glucosado (al 5 o 10% de acuerdo a control de glicemia). Siempre luego de dar Tiamina por la posibilidad de desarrollo de Wernicke.
- Si el paciente se torna agitado, violento o presenta alucinaciones se recomienda utilizar Haloperidol (1 a 5 mg. i/m o i/v) o Clorpromazina (50 mg. diluido en 500 c.c. de suero a pasar por goteo lento hasta sedación). Se recomienda no utilizar benzodiacepinas por su efecto depresor

¹⁷ Modificado de Dell'Acqua, Negrin y Pascale. (2006).

respiratorio. En el caso de niños¹⁸ o adolescentes tempranos¹⁹ se podrá administrar Haloperidol a razón de 0,05 – 0,075 mg./kg./día (Bezchlibnyk-Butler, 2004). En nuestra experiencia hemos tenido resultados favorables sin sobrepasar los 4 mg/día, comenzando con 0,5 mg. (i/m o i/v) o Clorpromazina 0,5 mg./kg pudiendo repetir la dosis c/ 6 – 8 hs (Bezchlibnyk-Butler, 2004).

- Este paciente debe ser remitido a un centro de mayor nivel de complejidad si su estado de conciencia no mejora con las medidas antes señaladas.

B2) IEA Severa:

La presentación clínica es con estupor y coma. Se acompaña de trastornos metabólicos severos (hipoglicemia, acidosis metabólica), hipotermia, hipotensión arterial, arritmias, colapso CV, depresión respiratoria, convulsiones, insuficiencia renal aguda.

Un paciente alcohólico en coma constituye una **urgencia médica** y debe recibir asistencia en un centro de tercer nivel.

Sin complicaciones este cuadro remite en doce horas. En caso contrario debe pensarse en otras etiologías asociadas.

Se seguirán las siguientes pautas:

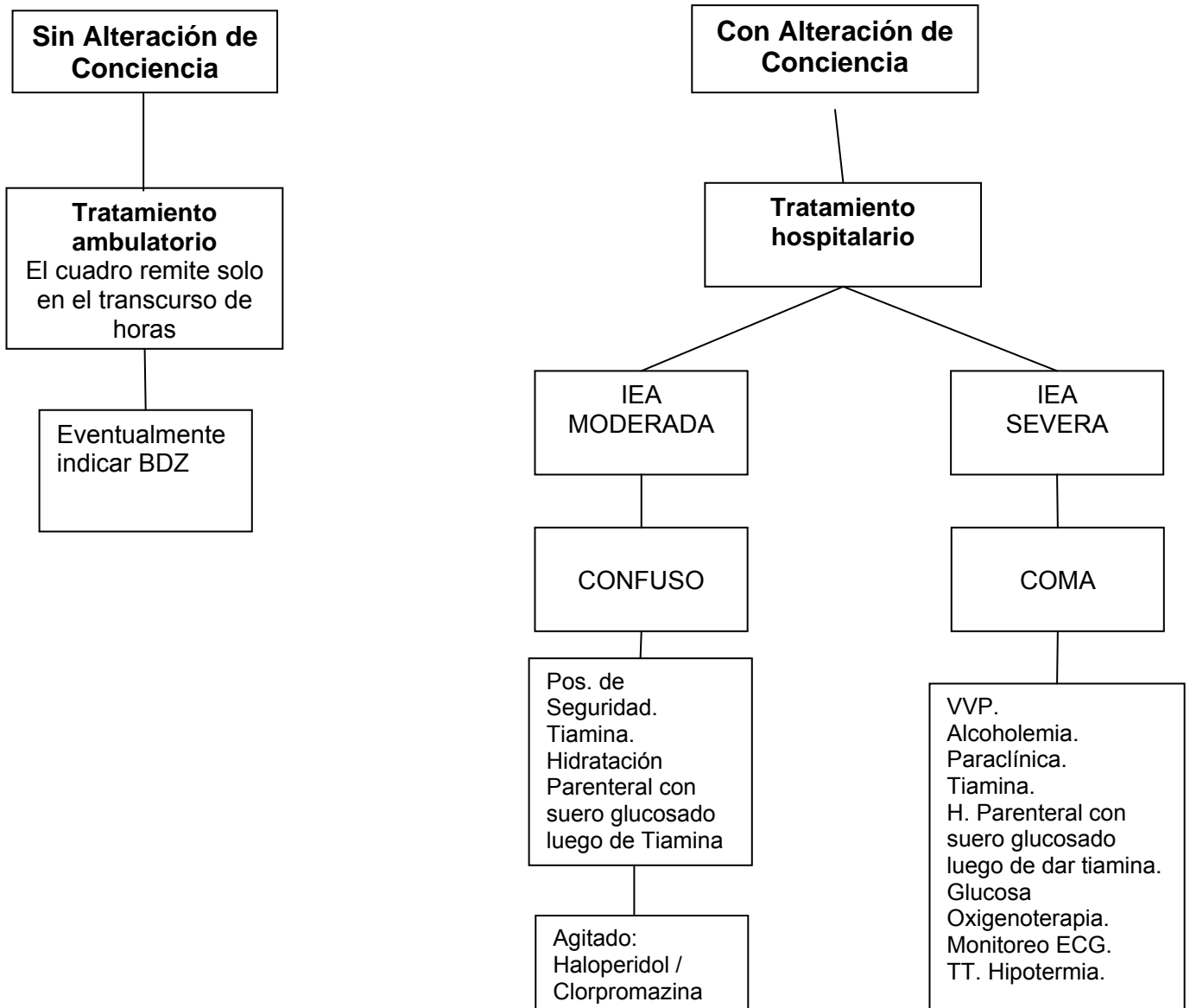
- Mantener permeabilidad de vía aérea.
- Colocar vía venosa periférica.
- Obtener muestra de sangre para valorar alcoholemia (posibilidad de diálisis por encima de 4 g/l), ionograma, glicemia, azoemia y creatininemia, funcional hepático con enzimograma, gasometría, osmolaridad y pesquisa toxicológica.
- Hidratación parenteral con SG al 30% (eventualmente al 50%).
- Tiamina i/v 100 mg.
- Oxigenoterapia.
- Tratamiento de la hipotermia.
- Monitorización ECG continua.

¹⁸ Niños hasta 11 años 11 meses (edad escolar).

¹⁹ Se entiende adolescentes tempranos hasta 15 años 11 meses.

- De confirmarse ingesta de otras sustancias valorar -en interconsulta con Centro Toxicológico- rescate digestivo.

Intoxicación etílica aguda (Cuadro II)



3.2.4 Tratamiento farmacológico de la abstinencia

El tratamiento de la abstinencia alcohólica se realiza -en la mayoría de las situaciones- de forma ambulatoria. El síndrome de abstinencia se puede producir en un paciente dependiente de alcohol por interrupción de la ingesta o disminución de la misma en un corto plazo. Debe tenerse presente que hasta un 5% de los pacientes pueden desarrollar cuadros graves que requieren hospitalización.

3.2.4.1. Síndrome de abstinencia alcohólica (SAA)

Los síntomas característicos de la abstinencia leve o moderada del alcohol se presentan en las 24 / 72 hs. después de la última dosis y en el 90% de los pacientes desaparece entre 3 y 7 días. Es un suceso benigno y autolimitado del cual la persona se recupera espontáneamente. (Kosten y O'Connor, 2003) (Ver cuadro III)

Los síntomas son:

- Temblor distal (manos, lengua, párpados).
- Hiperactividad vegetativa (sudoración, taquicardia, hipertensión).
- Digestivos (náuseas, vómitos).
- Inquietud psicomotriz.
- Irritabilidad
- Insomnio.

a) Tratamiento de la abstinencia leve o moderada ²⁰ (ver cuadro IV)

Medidas generales

- El mismo podrá ser realizado ambulatoriamente
- Reposo relativo en ambiente calmo y con estimulación sensorial de baja intensidad.
- Dieta sana e hidratación adecuada (no siempre hay deshidratación).
- Acompañamiento a permanencia.

²⁰ Modificado de De Paula Ramos. (2006)

- Controles médicos regulares durante 3 a 4 semanas. Frente a sintomatología de agravamiento derivación a centro hospitalario.
- Psicoeducación con el paciente y familiares.

Farmacoterapia

- Tiamina 300 mg / día
- Ácido Fólico 1 mg / día
- Complejo B.
- Vitamina K 5 a 10 mg / día.
- Tranquilizantes menores: Diazepam 20 a 60 mg/día v/o u Oxazepam 60 a 120 mg/día o Lorazepam (cuando haya hepatopatía asociada) 4 a 8 mg/día v/o. Otra alternativa terapéutica podría ser Tiapride 200 a 600 mg/día v/o.

Son predictores de gravedad:

- Historia previa de SAA graves
- Persistencia de sintomatología a pesar de tratamiento con dosis adecuadas.
- Repercusión general
- Edad avanzada.

Un 5 % de los pacientes que presentan sintomatología leve o moderada pueden evolucionar hacia un **cuadro de abstinencia grave**. Este en general se presenta en forma evolutiva dentro de la semana del cese del consumo de alcohol o de una reducción en la ingesta del mismo (ver cuadro III). Importa destacar que este cuadro también puede instalarse bruscamente.

El cuadro de abstinencia grave puede cursar con:

- Los síntomas de abstinencia leve/moderada, pero con mayor intensidad.
- Crisis convulsivas generalizadas.
- Agitación psicomotriz.
- Desorientación témporo-espacial.

- Alucinaciones transitorias.

b) Tratamiento de la abstinencia grave²¹

Esta sintomatología es de evaluación y tratamiento en entorno hospitalario.

Medidas Generales

- Reposo absoluto
- Reducción de estímulos sensoriales
- Valoración del estado general, especial atención a hidratación
- Dieta: régimen de salud

Farmacoterapia

- Tiamina 300mg/día intramuscular
- Ácido Fólico 1 mg /día, v/o.
- Complejo B.
- Vitamina K 5 a 10 mg /día
- Hidratación:
 - Si el paciente tolera la vía oral, se contempla en la dieta.
 - Si no tolera vía oral y no están presentes signos de deshidratación se administrará Dextrosa en Solución Salina previo uso de tiamina I/M. La vitamina B1 es un cofactor del metabolismo de la glucosa. Esta secuencia evita el desvío del metabolismo glucosídico hacia la vía anaeróbica, que produce liberación de ácido glutámico, el cual puede colaborar en la lesión cerebral. (Ladero, 2002).
 - Si el paciente está perdiendo líquidos y electrolitos por fiebre, diaforesis, vómitos, diarrea o sangrado, reponer las pérdidas de acuerdo con los niveles séricos de electrolitos.

Las Benzodiazepinas son las drogas de elección para tratar la agitación, el temblor, la taquicardia y la hipertensión. Presentan tolerancia cruzada con el alcohol y no disminuyen el umbral convulsivo.

- Utilizar Oxacepam 60 a 120 mg/día o Diacepam 40 a 80 mg./día por vía oral.

Las dosis se revisarán en forma periódica, ajustándose de acuerdo a evolución del cuadro. Las mismas se indicarán hasta que remita la sintomatología de abstinencia; luego se establecerá una pauta decreciente, con una reducción diaria del 20%, hasta suprimirlas.

- No utilizar la vía i/m por su absorción errática que la hace ineficaz.
- Si el paciente está muy agitado o con evolución tórpida puede indicarse Diacepam 10mg intravenoso considerando el riesgo de depresión respiratoria por lo que se tiene que contar con recursos de asistencia respiratoria.
- En pacientes con grave insuficiencia hepática, ancianos y aquellos que presenten confusión mental o demencia, es preferible utilizar benzodiazepinas de vida media corta, como Loracepam 2 a 4 mg vía oral.
- También puede considerarse el uso de Tiapride, que puede ser indicado para el control de la disfuncionalidad autonómica, la ansiedad y la agitación. No presenta tolerancia cruzada, no tiene acción depresora central, ni provoca hepatotoxicidad.

La dosis diaria oscila entre 300 y 800 mg /día pudiendo usarse por vía oral, intramuscular o endovenosa.

- Evitar hasta donde sea posible el uso de antipsicóticos fenotiazínicos que bajan el umbral convulsivo, pueden provocar síntomas extrapiramidales e hipotensión.
- Otra alternativa para controlar los síntomas de hiperactividad autonómica por la descarga noradrenérgica es utilizar Clonidina 6 mcgr/kg. cada 8 horas que se ajustará según respuesta. Si la taquicardia no ha cedido, puede utilizarse propanolol 40 - 80 mg diarios.

Las convulsiones causadas por los síntomas de abstinencia se presentan generalmente durante los primeros días del cuadro y son de tipo tónico-clónico generalizadas. En general, se considera que si no hay historia previa de convulsiones no se debe usar tratamiento farmacológico preventivo. Sin embargo, hay múltiples pautas descritas en la que diversos anticomiciales de segunda generación, en particular la gabapentina, se

²¹ Idem 20.

incluyen en la desintoxicación para reducir el riesgo de convulsiones y a la vez reducir el uso de benzodiacepinas. (Martínez Raga ,2007) comunicación personal.

Sobre la base de que el déficit de magnesio puede contribuir al desarrollo de las convulsiones se recomienda su valoración paraclínica para instaurar tratamiento de reposición.

Lo que no se debe hacer²²

- Hidratar indiscriminadamente.
- Administrar glucosa antes de Tiamina y sin valoración previa.
- Administrar Clorpromazina (por efecto colinérgico) o Difenil-Hidantoína (no se justifica como medicación preventiva y en caso de convulsiones el diazepam es la droga de elección).
- Aplicar Diazepam intravenoso sin recursos de asistencia respiratoria.

c) Delirium Tremens

Cuadro clínico de mayor gravedad que aparece en contexto de abstinencia alcohólica. Debe ser valorado y tratado en un entorno hospitalario. Se trata de un trastorno metabólico que constituye una urgencia médica. Se acompaña de síntomas psiquiátricos y presenta una mortalidad de 10 al 20 % en los pacientes no tratados. Con tratamiento este porcentaje se reduce al 5%. La causa de muerte en estos cuadros reside en el marcado desequilibrio hidroelectrolítico, la hipertermia severa, y/o al fallo en la función de órganos vitales.

Puede comenzar como agravamiento de los síntomas de la abstinencia, presentarse luego de las convulsiones o sobrevenir en forma brusca.

Es un cuadro que comienza a las 72 horas siguientes al cese de la ingesta o reducción significativa de la dosis habitual de alcohol en un individuo dependiente. Tiene su pico máximo a los cinco días.

²² Idem 20.

Se caracteriza por:

- Graves síntomas de abstinencia.
- Estado confusional.
- Alucinaciones (fundamentalmente visuales con contenido persecutorio y terrorífico). La característica vívida de este delirio hace que el mismo condicione conductas de enfrentamiento, huida o actividad ocupacional. Puede ser vivido en una atmósfera de gran angustia, cólera, euforia o agitación motora.
- Aumento de la actividad psicomotora.
- Hipertermia
- Temblores

Medidas Generales

El tratamiento debe ser: precoz, enérgico, sostenido y prolongado.

La internación se debe realizar en sala psiquiátrica de hospital general.

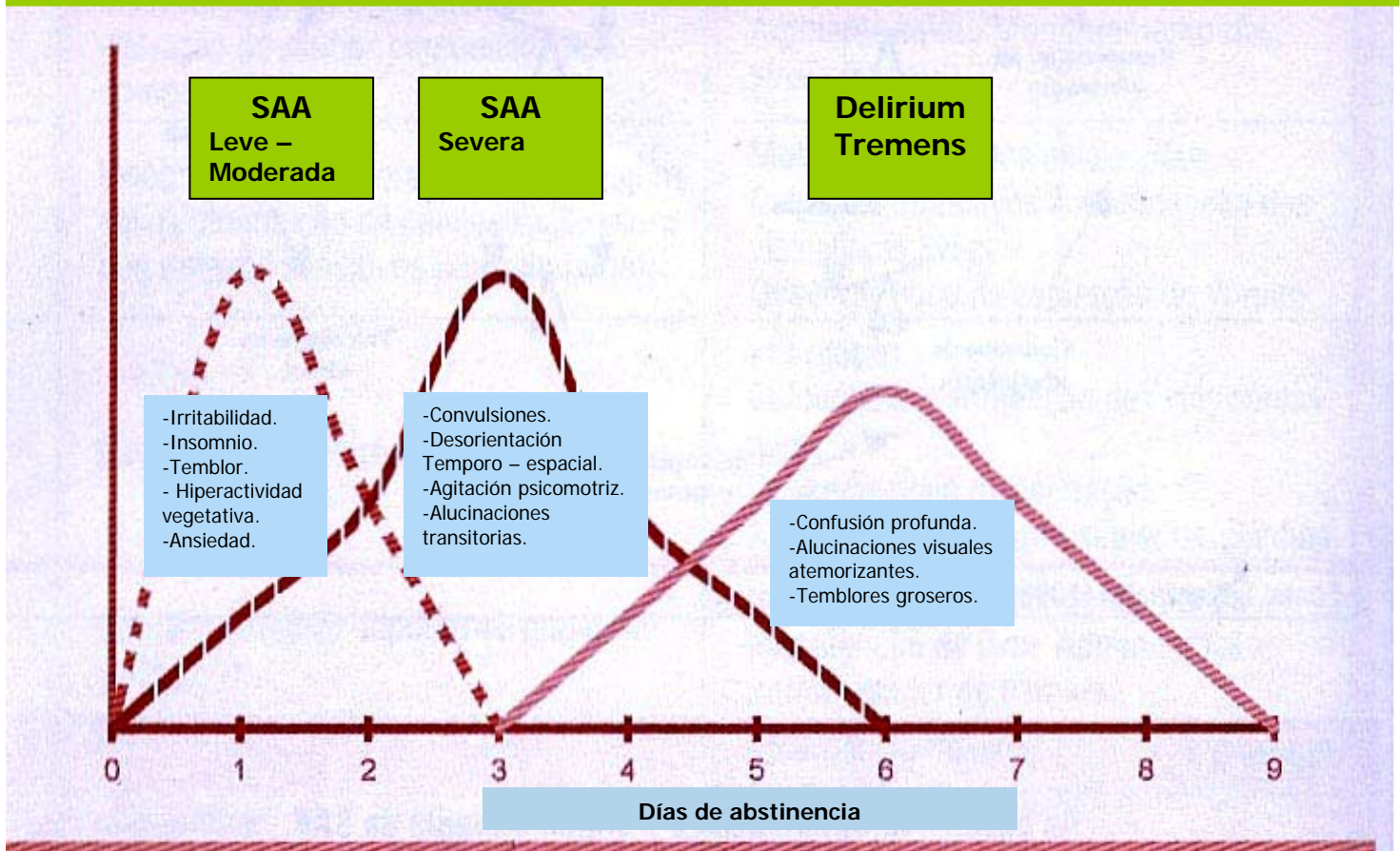
- Paciente con alto riesgo suicida por el contenido de las alucinaciones, confusión y agitación.
- Se busca reducir el síndrome confuso onírico, calmar la agitación y combatir el insomnio.
- Iluminación ambiental tenue y continua

Farmacoterapia

- Rehidratación que aporte volumen, electrolitos y nutrientes
- Antitérmicos: 650 de paracetamol v/o cada 6 hs.
- Diazepam: 30 a 60 mg/día v/o o i/v, o Lorazepam: 6 a 12 mg/día v/o o i/m. El objetivo principal de esta indicación es controlar la hiperactividad autonómica y la hiperexcitabilidad. El tratamiento se prolongará de una a tres semanas, antes de comenzar gradual disminución de dosis.
- Haloperidol entre 5 y 15 mg/día v/o o i/m. Para el control del síndrome confuso onírico y la agitación. Se puede indicar en forma alternativa triapríde 200 mg c/4 horas en bolo i/v.
- Tiamina 300 mg/día i/m.

- Vitamina B6 y B12. Si se detecta déficit plasmático de B12, esta se debe administrar por vía parenteral.
- Acido Fólico 1 mg. una vez que se restaure la ingesta.
- Puede indicarse Clonidina en dosis de 0,1 a 0,2 mg/día v/o para el control de los síntomas de hiperactividad autonómica.

Gravedad y duración de signos y síntomas de la SAA (Cuadro III)



Fuente: Freeland et al (1993) citado por De Paula Ramos (2006) (Modificado)

Tratamiento del Síndrome de abstinencia alcohólica (Cuadro IV)

SAA Leve/Moderada

SAA grave

Delirium Tremens

Tratamiento ambulatorio
Cuadro comienza a las
24 / 72 hs. del último
consumo. Remite entre 3
y 7 días. Autolimitado

Tratamiento hospitalario.
En general se presenta
una semana después del
último consumo.

Tratamiento hospitalario
Urgencia medica
Comienza en las 72 hs.
del último consumo. Pico
máximo a los 5 días.

- Reposo
- Dieta equilibrada
- Acompañamiento
permanente
- Psicoeducación
- Control medico

- Reposo absoluto
- Reducción de estímulos
sensoriales
- Valoración estado gral

- Reposo absoluto
- Valoración estado gral.

- Tiamina
- Ac. Fólico
- Complejo B
- Vitamina K
- Diacepam /
Lorazepam / Tiapride

- Tiamina
- Hidratación con
dextrosa posterior a la
tiamina
- Oxacepam /
Diacepam /
Lorazepam/ Tiapride
- Tratamiento de
convulsiones

- Tiamina
- Hidratación con
dextrosa posterior a la
tiamina
- Manejo de
desequilibrio
hidroelectrolítico y
síndrome
confuso-onírico
- Diacepam /
Lorazepam
Haloperidol
- Tratamiento de
convulsiones

Lo que no debe hacerse

- Hidratación
indiscriminada
- Administrar glucosa
antes de Tiamina
- Administrar
clorpromazina
- DPH como preventivo
de convulsiones
- Administrar Diacepam
I/V sin recursos
asistencia respiratoria

Lo que no debe hacerse

- Hidratación
indiscriminada
- Administrar glucosa
antes de Tiamina
- Administrar
clorpromazina
- DPH como preventivo
de convulsiones
- Administrar Diacepam
I/V sin recursos
asistencia respiratoria

d) Alucinosis alcohólica

Cuadro clínico de inicio agudo o subagudo de evaluación y tratamiento en un entorno ambulatorio. Se caracteriza por alucinaciones fundamentalmente auditivas de contenido persecutorio. Presenta la particularidad de cursar sin alteraciones de la conciencia.

La presencia de la alucinosis no está precedida de un descenso o del retiro del consumo de alcohol, se presenta en consumidores crónicos sin tener relación directa con el consumo actual, incluso en ocasiones se da con un aumento del consumo, en una clara diferencia clínica con los cuadros anteriores.

Medidas Generales

- Dieta sana e hidratación adecuada.
- Acompañamiento permanente.
- Controles periódicos.

Farmacoterapia

- Haloperidol 2 - 10 mg/día v/o.

3.2.5. Cuadros crónicos

Bajo la denominación de encefalopatías alcohólicas crónicas se describen cuadros que se pueden producir en cualquier paciente dependiente del alcohol, siendo más probables en personas que presentan malnutrición e hipovitaminosis. En general requieren ser tratadas en entorno hospitalario en algún momento de su evolución.

Estas encefalopatías pueden condicionar diferentes cuadros:

- **Síndrome de Wernicke**

Secundario a la carencia de vitamina B1. Se instala de forma aguda y condiciona riesgo de vida.

Se caracteriza por:

- Confusión mental.
- Nistagmus, oftalmoplejia por debilidad o parálisis de la musculatura ocular externa.
- Ataxia.

- Alteraciones pupilares: miosis y anisocoria.
- Incontinencia de esfínteres.

El tratamiento consiste en administrar Tiamina, otras vitaminas del complejo B, soporte nutricional y control de síntomas.

- **Síndrome de Korsakoff – Demencia**

El síndrome de Wernicke puede dar paso a otro síndrome neuro-psiquiátrico que es el síndrome de Korsakoff, un trastorno amnésico persistente que cursa con:

- Amnesia anterógrada o de fijación.
- Desorientación témporo espacial.
- Confabulaciones.
- Falsos reconocimientos.

Si bien se presenta frecuentemente luego de una encefalopatía de Wernicke, puede aparecer como secuela de alucinosis alcohólica, delirium tremens o ser el cuadro de inicio en un dependiente de alcohol.

El “síndrome” se corresponde con una fase evolutiva aguda del trastorno, que puede ser reversible con tratamiento adecuado, mientras que la fase crónica irreversible se denomina “enfermedad” y se corresponde con un trastorno demencial. (Martín Del Moral, 2003).

La encefalopatía de Wernicke y la demencia de Korsakoff deben incluir en su tratamiento vitaminoterapia y en ambos la abstinencia alcohólica resulta ineludible.

3.2.6 Tratamiento farmacológico de las recaídas

Salvo situaciones especiales, se manejan en forma ambulatoria.

Para pacientes con trastorno por dependencia de alcohol se han desarrollado una serie de fármacos específicos para esta patología. Se intenta, con su uso, prevenir las frecuentes recaídas en la evolución del alcoholismo. Nos centraremos en aquellos que hasta la fecha han demostrado mayor utilidad en el tratamiento de este trastorno: disulfiram, cianamida, naltrexona y acamprosato.

Las personas que en forma comórbida presenten un trastorno psiquiátrico requerirán tratamiento específico.

Los fármacos que se utilizan para la prevención de recaídas son:

❖ Disulfiram

Es un agente aversivo, el mecanismo de acción es la inhibición de la enzima aldehído deshidrogenasa lo que determina un acumulo de acetaldehído, el cual genera una reacción que disuade al paciente de consumir alcohol. A los 10-15 minutos de consumir alcohol el paciente en tratamiento con disulfiram presenta un cuadro clínico, que variará en intensidad en función de la susceptibilidad individual y no tanto de la cantidad de bebida ingerida, caracterizado por un intenso malestar que dura varias horas y que incluye:

- sensación de calor
- náuseas y vómitos
- rubefacción facial
- taquicardia
- hipo/hipertensión

Se indica un comprimido de 250 mg. /día.

Puede disminuir el número de recaídas pero requiere altos niveles de motivación. Se debe informar al paciente de lo que implican los efectos acetaldéhdicos, y entregarle una lista de los productos que pueden incluir alcohol, los cuales pueden desencadenar el cuadro clínico descrito. Se le debe informar asimismo que los efectos pueden permanecer en algunos casos hasta dos semanas luego de haber terminado el tratamiento con disulfiram (Guardia Serecigni, 2002).

Antes de iniciar el tratamiento el paciente debe ser evaluado desde el punto de vista orgánico. Está contraindicado (Guardia Serecigni, 2002) en pacientes con:

- Cardiopatía
- Epilepsia
- Neuropatía
- Psicosis agudas.

No debe ser usado bajo coacción y el tratamiento debe ser mantenido habitualmente entre seis y doce meses. No disminuye el craving. Se puede indicar conjuntamente con el acamprosato o con la naltrexona.

❖ Cianamida

La Cianamida cálcica inhibe exclusivamente la aldehído deshidrogenasa, al igual que el Disulfiram. Su efecto no se prolonga más de 12 horas, lo que obliga a administrar dos dosis diarias (de 36 a 75 mg/día). (Rodríguez-Martos Dauer, A. 2006)

❖ Naltrexona

Puede disminuir el riesgo de recaídas, siendo efectivo en la disminución de los efectos de refuerzo positivo del etanol (por inhibición de los efectos placenteros del alcohol) por tanto sería un fármaco anticraving. Su mecanismo de acción es por antagonismo competitivo de los receptores opiáceos cerebrales.

El objetivo de su uso es mantener la abstinencia, evitar recaídas y disminuir la cantidad de bebida que se toma por disminución del refuerzo positivo. Se puede indicar aunque el individuo mantenga cierto consumo de alcohol.

Presenta buena absorción por vía oral, siendo su metabolización hepática.

Tiene una eficacia probada a dosis de 50 mg. /día, con una duración del tratamiento entre 6 y 12 meses.

Como efectos adversos presenta:

- Síntomas digestivos: náuseas y vómitos
- Síntomas neuropsíquicos: cefaleas, mareos, inquietud, confusión, insomnio, ansiedad.

Se describen estos efectos adversos en 10 % de los pacientes. Remiten a los pocos días de iniciado el tratamiento. Está descrita la hepatotoxicidad con altas dosis.

Esta contraindicado su uso en: (Guardia Serecigni, 2002)

- Embarazo y lactancia.
- Dependencia de opiáceos.
- Hepatopatías.

Se han descrito como predictores de mala respuesta al tratamiento: presencia de antecedentes familiares de alcoholismo, inicio precoz y uso comórbido de otras drogas de abuso (Rubio et al, 2005).

❖ Acamprosato

Se ha mostrado efectivo en la disminución del número de recaídas y en el aumento del número de días sin beber. (Lizasoain, 2003.)

Es un derivado del aminoácido taurina. Reduce la neurotransmisión de los aminoácidos excitatorios, fundamentalmente glutamato, bloqueando su acción sobre los receptores NMDA. Se le considera un antagonista de los receptores NMDA. (Lizasoain, 2003.)

Normaliza la excitación glutamatérgica que se produce en la abstinencia de alcohol y en los primeros días de abstinencia. Este efecto podría reducir el deseo intenso de beber y la ansiedad y, por consiguiente podría disminuir la necesidad de consumir alcohol. (San Molina, 2003).

No se metaboliza en el hígado. Por este motivo puede ser bien tolerado por el paciente que sufre hepatopatía. (Guardia Serecigni, 2002.)

Tiene una eficacia probada a dosis de entre 1,3 a 2 g. /día, teniendo un efecto terapéutico a la semana de iniciado el mismo. Está indicado mantener el tratamiento entre 6 y 12 meses.

Efectos adversos:

- Digestivos: náuseas, diarrea
- Neuropsíquicos: cefaleas, mareos.

En general los mismos son leves y remiten a los pocos días de iniciado el tratamiento.

Se debe de tener precaución en su administración en pacientes que presenten:

- Nefropatía
- Hipercalcemia
- Litiasis renal

4. Tabaco

Estela Esteves Di Carlo, Beatriz Goja Bruzzone,
Adriana Blanco Marquizo, Julio González Molina.²³

El tabaco es una planta solanácea, la *Nicotiana tabacum*, de cuyas hojas se obtienen distintos productos para el consumo (cigarrillos, cigarros puros, picadura de pipa, rapé, tabaco de mascar, etc.).

La forma más extendida de consumo de tabaco es en forma de cigarrillos, en cuyo humo se han identificado alrededor de 4.000 componentes tóxicos, de entre los cuales los más importantes son los siguientes:

Nicotina: sustancia estimulante del sistema nervioso central, responsable de los efectos psicoactivos y de la intensa dependencia física que el tabaco provoca (US Department of Health and Human Services, 1988. DSM IV, 1994 y Benowitz, 2001.)

Alquitranes: sustancias probadamente cancerígenas, como el benzopireno, que inhala el fumador y quienes, conviviendo con él en ambientes cerrados, se ven forzados a respirar el humo tóxico que éste devuelve al ambiente.

Irritantes: tóxicos responsables de la irritación del sistema respiratorio ocasionada por el consumo de tabaco (faringitis, tos, expectoración, etc.).

Monóxido de carbono: sustancia que se fija a la hemoglobina, dificultando la distribución de oxígeno a través de la sangre.

- **Efectos del tabaco.**

La mitad de los fumadores morirá a causa de su tabaquismo y de ellos, la mitad lo hará entre los 35 y 69 años perdiendo un promedio de 20 a 25 años de vida útil (Doll, 1994). Anualmente mueren casi 5 millones de personas en el mundo por ser fumadores (World Health Organization., 2002). En el Uruguay la prevalencia de tabaquismo es de 30% en población mayor de 12 años (Junta Nacional de Drogas, 2001) y 4.600 muertes al año son atribuibles al

²³ El presente capítulo ha sido publicado en el libro *Oxímoron. Médico ético y social.* (2004). Montevideo: OPS - Organización Panamericana de la Salud y Proyecto Ambientes Libres de Humo de Tabaco. El mismo fue modificado por los autores para darle coherencia con el formato de esta publicación. La introducción es una modificación de Melero y Pérez de Arrospeide (2006).

tabaquismo (13 personas por día) constituyendo el 14,5% de la mortalidad anual (Kasdorf y Goja, 2001). Estas cifras no incluyen el porcentaje correspondiente a enfermedades tabacodependientes en fumadores pasivos. Está demostrado que más de 50 enfermedades son causadas directamente por el tabaquismo. El consumo de tabaco es responsable de aproximadamente el 25% de las cardiopatías isquémicas, 75% de las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (E.P.O.C.), 90% de los cánceres de pulmón y 30% de los cánceres en forma global (Doll, 1994 y World Health Organization, 2002.).

Enfermedades Cardiovasculares:

- Enfermedad coronaria
- Enfermedad cerebrovascular: isquémica y hemorrágica
- Enfermedad vascular periférica: aterosclerosis aórtica y de miembros inferiores.

Todos los territorios vasculares sufren los efectos del tabaquismo: arteriosclerosis, vasoconstricción, daño endotelial, hipoxia tisular e hipertrombicidad.

Enfermedades respiratorias:

- E.P.O.C. que incluye bronquitis crónica y enfisema
- Agravación de las infecciones respiratorias altas y bajas
- Agravación del asma

Cánceres:

- Cáncer de pulmón: 90% son atribuibles al tabaquismo.
- Cáncer en todo el aparato respiratorio superior, en particular laringe.
- Cáncer de esófago.
- Cánceres a distancia: páncreas, riñón, vejiga y cuello uterino.

Daño en otros territorios.

- Aparición o agravación de los síntomas de gastritis, úlcus gastroduodenal y enfermedad de Crohn.
- La mujer fumadora tiene riesgos específicos: menor fertilidad, menopausia precoz, incremento del riesgo de osteoporosis y mayor incidencia de eventos tromboticos, estos últimos sobretodo si se asocia el uso de anticonceptivos orales.

- Durante el embarazo: mayor riesgo de aborto, parto prematuro, niños de bajo peso.
- El recién nacido: mayor prevalencia de complicaciones respiratorias y de Síndrome de Muerte Súbita del Lactante (S.M.S.L).

4.1 Paraclínica específica

El consumo de tabaco puede ocasionar toda una gama de enfermedades tabacodependientes las que se pueden expresar mediante una variada sintomatología clínica.

De esto se desprende que una exhaustiva valoración clínica y eventualmente paraclínica se constituyen en el primer paso del abordaje, que estará orientado según la patología que se sospecha. Por la frecuencia del compromiso respiratorio y cardiovascular, se valorará la oportunidad de evaluar dichos sectores. En caso de no tener disponibilidad de alguno de los exámenes sugeridos se realizará la consulta con la especialidad respectiva. La evaluación paraclínica no retardará el inicio el tratamiento del tabaquismo del paciente.

4.1.1. Valoración respiratoria

Por la frecuente repercusión sobre el aparato respiratorio se aconseja realizar:

- RX de TX al inicio, que si es normal se repetirá en caso de aparición de sintomatología.
- Un funcional respiratorio al inicio del tratamiento y si éste es patológico, repetirlo no antes del año de finalizar el tratamiento, ya que los cambios evolutivos no se evidencian rápidamente

4.1.2 Valoración cardiovascular:

Dada la alta frecuencia de enfermedades cardiovasculares asociadas al consumo de tabaco, sería importante una sistemática evaluación con: ECG, a lo cual se agregará Ergometría y Ecocardiograma según la edad del paciente, presencia o no de síntomas y de otros factores de riesgo

vascular.

4.1.3 Valoración del consumo de tabaco.

En todos los fumadores si se dispone del instrumental y las técnicas de laboratorio es de utilidad realizar:

- Dosificación de CO en aire exhalado: este estudio se correlaciona con la cantidad de cigarrillos consumidos, se constituye en un elemento objetivo de evaluación del tratamiento y objetiva la abstinencia y su mantenimiento. Se recomienda realizarlo antes de iniciar el tratamiento, al finalizarlo y al año para confirmar que continúa sin fumar.

Su realización intratratamiento puede resultar útil para estimular al paciente al visualizar objetivamente sus logros.

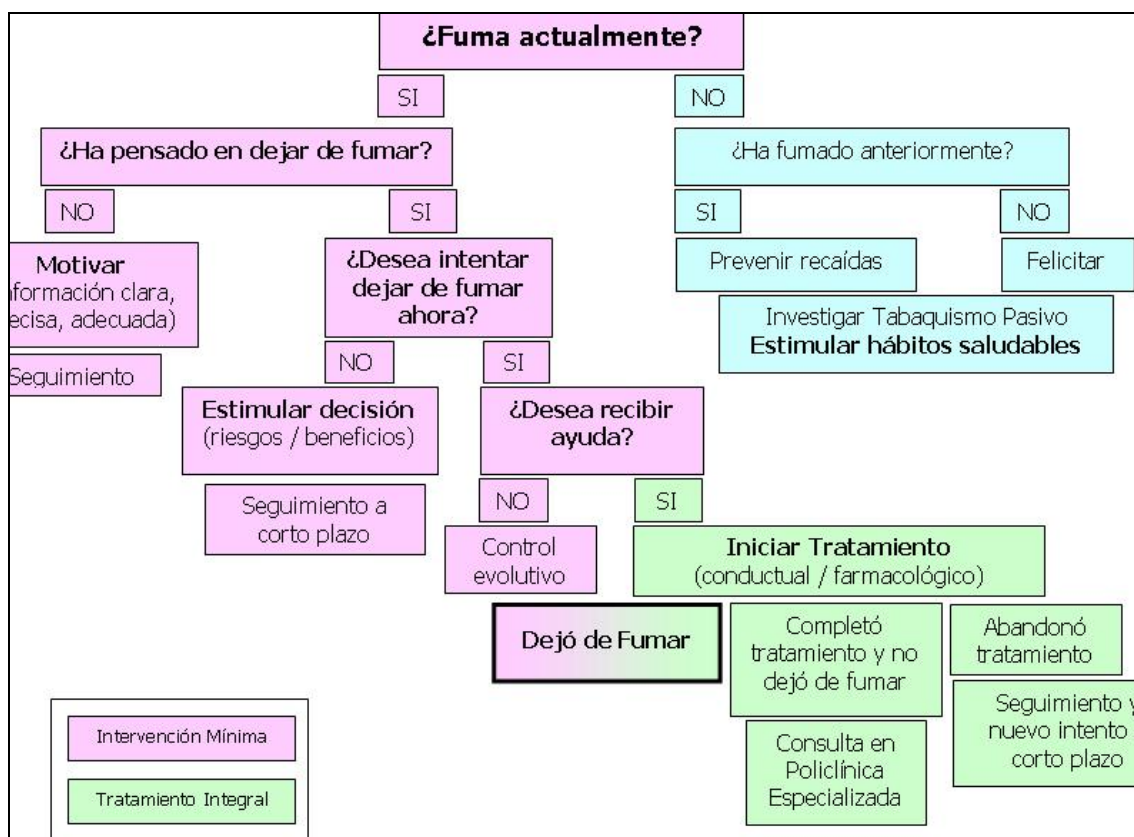
- Medición de niveles de cotinina en sangre u orina (los salivales son menos fiables), al finalizar el tratamiento para confirmar la abstinencia. Son de muy escasa disponibilidad en nuestro medio y no son imprescindibles. Son útiles para corroborar que el fumador continúa en abstinencia.

4.2 Tratamiento

Cada contacto del fumador con el sistema de salud es una oportunidad de intervención. Todo usuario, en cualquier servicio debe recibir un mensaje unánime del sistema en el sentido de los beneficios de dejar de fumar por su salud, la de su familia y de su entorno inmediato (US Department of Health and Human Services, 2000 y González Molina, 2002.)

Previo a delinear las estrategias terapéuticas es útil evaluar en que etapa de cambio se encuentra el fumador de acuerdo al esquema de Prochaska y Di Clemente (1992) y valorar el grado de adicción a la nicotina aplicando el test de Fagerström (1978).

Desde el punto de vista de la asistencia individual, el tratamiento del tabaquismo es ambulatorio y se puede abordar de 2 formas: tratamiento mínimo o tratamiento integral. En realidad estos son los 2 extremos de un espectro de posibles intervenciones.



Esquema de algoritmo diagnóstico y terapéutico del Tabaquismo.

La eficacia de los tratamientos de cesación del tabaquismo se evalúa al año de realizada la intervención dada la alta tasa de recaída existente en ese lapso. Sin la intervención del equipo sanitario menos del 3% de los fumadores logran dejar de fumar cada año. Estudios internacionales demuestran que evaluando todos los métodos aceptados de cesación del tabaquismo, promedialmente se mantienen sin fumar al año entre el 10 a 15%.

Tratamiento mínimo

En todos los pacientes fumadores y en cada consulta se debería realizar por lo menos una intervención mínima. El consejo médico de abandono del tabaquismo y enfatizar la importancia de dejar de fumar han demostrado ser beneficiosos. Su finalidad es aumentar la motivación y lograr un avance en la etapa de cambio del fumador.

Tratamiento integral

El tratamiento de esta adicción requiere un abordaje integral, basado en el cambio conductual (Carroll, 2002 y Scientific Committee on Tobacco and Health, 1998.) y apoyado en el tratamiento farmacológico. La terapia farmacológica del tabaquismo ha demostrado ser beneficiosa y en los últimos años aumentaron las probabilidades de éxito con el advenimiento de nuevos fármacos y la posibilidad de utilizarlos en forma asociada.

4.2.1. Tratamiento farmacológico

Las Guías Clínicas para el Tratamiento del consumo y dependencia del tabaco (Scientific Committee on Tobacco and Health., 1998 y A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence., 2000) establecen que los tratamientos con fármacos son efectivos y deberían usarse, salvo contraindicaciones, en todos los pacientes que intentan dejar de fumar, ya que las terapias farmacológicas específicas permiten multiplicar las posibilidades de abandono del tabaquismo con respecto a la intervención mínima. La terapia farmacológica prolongada reduce el riesgo de recaída. Los tratamientos farmacológicos están dirigidos a tratar el síndrome de abstinencia nicotínico, así como para la prevención de recaídas. La terapia con fármacos siempre debe asociarse al apoyo psicológico, a fin de lograr el cambio conductual fundamental para el éxito del tratamiento de cesación.

4.2.1.1. Tratamiento específico.

Tratamientos de 1ª línea.

Los fármacos de acción específica de 1ª línea incluyen: terapias de reemplazo nicotínico y bupropión. Actualmente se ha aprobado el uso de una nueva droga, Vareniclina, cuya situación aún no ha sido definida, si bien con las evidencias disponibles sobre su eficacia, cabría esperar su pronta inclusión entre las farmacoterapias de primera elección.

La farmacoterapia no está indicada en:

- pacientes con contraindicaciones médicas

- fumadores de menos de 10 cigarrillos por día, salvo que tengan un alto grado de dependencia
- embarazo o lactancia, aunque actualmente algunos fármacos se aceptan en situaciones individualizadas de alto riesgo

La indicación en los adolescentes es discutida y no hay consenso al respecto. Si bien los fármacos no están formalmente indicados aún, cada vez más evidencia demuestra que los adolescentes presentan elementos de adicción similares a los adultos, por lo cual existen estudios que profundizarán con respecto a la oportunidad de esta indicación.

4.2.1.1.1. Terapias de Reemplazo Nicotínico (TRN)

Son preparados farmacéuticos de nicotina que disminuyen la necesidad física de la droga al mantener un cierto nivel de la misma en sangre. Las formas de presentación son: chicles, parches, gotas, comprimidos, inhaladores y spray nasal (en el Uruguay están disponibles solo chicles y parches). El objetivo de las TRN es administrar una dosis de nicotina suficiente para atenuar la intensidad de los síntomas de abstinencia y facilitar la deshabituación sin crear dependencia.

Desde la década de los 80 múltiples trabajos clínicos han demostrado la utilidad de los distintos tipos de administración de nicotina, para inducir y mantener la cesación del tabaquismo. La OMS reconoce que las TRN son inocuas y eficaces. La nicotina liberada por estas formas de terapia no se acompaña de otros productos tóxicos y carcinógenos, como ocurre en el humo de tabaco. La misma se absorbe a través de la mucosa bucal, nasal o la piel, pero los niveles de nicotina sanguíneos que se obtienen son un tercio o la mitad de los que logra el fumador inhalando el cigarrillo. La nicotina actúa a nivel de los centros encefálicos y evita o atenúa el síndrome de abstinencia, aumentando las probabilidades de cesación sin recaída durante los primeros meses, cuando el riesgo de la misma es mayor. Así mismo, estas terapias actúan controlando el aumento de peso que se produce al dejar de fumar, comprobándose que el beneficio es mayor con el chicle, aunque esta ventaja se pierde al suspenderlo.

En la revisión de Cochrane que analiza resultados del tratamiento de reemplazo nicotínico para cesación del tabaquismo (Silagy, 2003), se evaluaron 96 ensayos clínicos aleatorizados, con un seguimiento mínimo de 6 meses. En todos se comprobó beneficio y las diferentes formas de administración del tratamiento mostraron índices diferentes de cesación, que variaron entre 1,66 odds ratio (goma de mascar) y 2,27 (spray nasal), con un índice de cesación global de 1,74 odds ratio con respecto al grupo control. El beneficio demostrado fue independiente del tiempo de duración del tratamiento y de la intensidad del apoyo adicional provisto.

En conclusión: Todas las formas de TRN son efectivas como parte de una estrategia terapéutica integral, aumentando la probabilidad de cesación entre 1,5 y 2 veces.

Las TRN están indicadas en los fumadores con dependencia nicotínica moderada a alta, o que han realizado otros intentos de abandono y han recaído debido a un importante síndrome de abstinencia. Los chicles son más útiles en fumadores compulsivos, ya que suministran niveles de nicotina sanguíneos más elevados en forma más rápida, y asocian a su mecanismo de acción un componente conductual, ya que la masticación cumple un rol en algo similar a la manipulación oral del cigarrillo. La utilización de las TRN no tendría ventajas más allá de 3 meses, aunque pueden usarse durante plazos de 6 meses a un año en casos particulares. Si se reduce precozmente la dosis del sustituto nicotínico hay alta probabilidad de recaída.

El uso de sustitutos nicotínicos de diferente perfil farmacocinético combinados logran mejores resultados. En fumadores con moderada o alta dependencia a la nicotina se pueden asociar parches con chicles, spray nasal o inhalador.

Los efectos secundarios reportados son escasos y en pocos pacientes determinan la suspensión del tratamiento. Hay estudios que han demostrado seguridad en el uso de TRN en pacientes portadores de cardiopatía isquémica estable (Murray, 1996). Las cefaleas, palpitaciones y dispepsia en general son consecuencia de un uso inadecuado, en el caso de los chicles por masticación intempestiva con liberación brusca de gran cantidad de nicotina y/o deglución de la misma.

El riesgo de dependencia a los sustitutos nicotínicos se ha comprobado que es bajo con chicles y parches de nicotina, la adicción al chicle puede ocurrir en 3 a 10% (Henningfield, 1995).

Las contraindicaciones para el uso de TRN son:

- angor inestable
- hipertensión arterial descontrolada o en fase acelerada
- arritmias con riesgo vital
- arteriopatía obstructiva de miembros inferiores severa
- úlcera péptica activa.

Durante el embarazo las TRN solo se indicarían en aquellas situaciones en que existe alto riesgo de complicaciones y no se logra el abandono del tabaquismo por métodos no farmacológicos.

Las distintas formas de presentación tienen contraindicaciones específicas:

- El parche no se debe utilizar en casos de dermatitis generalizada o si hay hipersensibilidad cutánea a la nicotina.
- El chicle está contraindicado si hay lesiones gingivales u orofaríngeas inflamatorias o neoplásicas, gastritis o artritis temporo-maxilar.

¿Cómo se usan los chicles de nicotina?

El perfil de nicotina que se obtiene en sangre es bastante similar al proporcionado por los cigarrillos, los valores de nicotina en sangre aumentan algo más gradualmente, el pico que se alcanza es menor, el descenso se realiza con la misma velocidad, luego de una fase de meseta, por lo que el deseo de fumar reaparece en 30 o 40 minutos luego de alcanzado el nivel máximo en sangre.

La utilización del chicle debe ser correcta, y se debe insistir en una buena técnica de masticación, para reducir los efectos secundarios y maximizar su eficacia. Cada masticación equivale a una pitada, debe ser lenta e intermitente y el chicle se debe guardar en el carrillo luego de la misma. La nicotina se absorbe a través de la mucosa oral, no en el estómago, por lo que hay que mantener la saliva en la boca el mayor tiempo posible luego de mascar. A la media hora se puede descartar el chicle porque ya ha liberado la

totalidad de la dosis de nicotina. La masticación incorrecta provoca el rechazo del chicle por el sabor y los efectos secundarios.

La forma de presentación en nuestro medio es en piezas de 2 mg. En los fumadores con alta dependencia a la nicotina o que fuman más de 25 cigarrillos por día se debe comenzar con dosis de 4 mg, en aquellos con dependencia moderada se utilizan piezas de 2 mg. Cada chicle sustituye a un cigarrillo y se requieren 15 a 20 chicles por día. En caso de severa adicción se puede sustituir cada cigarrillo por 2 chicles de 2 mg y no se deben usar más de 30 piezas por día. Si bien se pueden utilizar intercalados chicles y cigarrillos, NO se puede mantener el número de cigarrillos previos. Los chicles deben sustituir algunos o todos los cigarrillos, para no aumentar la dosis diaria de nicotina.

No se debe fumar, comer ni beber simultáneamente con el uso de chicles. En especial hay que tener en cuenta que el consumo simultáneo de café o de bebidas carbonatadas inhiben la absorción de nicotina del chicle.

La acción del chicle se inicia en 10 minutos aproximadamente y se alcanza una meseta en los niveles séricos de nicotina entre los 20 a 40 minutos. No existe un tiempo preestablecido de duración del tratamiento. En general se plantea una sustitución gradual de cigarrillos por chicles durante un mes aproximadamente y luego un descenso gradual del número de chicles diarios hasta suprimirlos en 1 o 2 meses más. El tratamiento con chicles permite mayor flexibilidad que otras formas de TRN en cuanto a plazos, pero hay que cuidar que no se prolongue excesivamente pues se puede transformar en una situación crónica.

¿Cómo se usan los parches?

Con el parche transdérmico la nicotina se absorbe a través de la piel y genera niveles estables de nicotina en sangre. Los valores son menores que el pico producido por cada cigarrillo pero suficientes para mantener un nivel de nicotina en sangre capaz de evitar la aparición del síndrome de abstinencia. El parche presenta ciertas ventajas: no es visible al observador, su uso es fácil y requiere escasa instrucción. La desventaja es que no soluciona los episodios agudos de craving, ya que la liberación y el aumento de concentraciones sanguíneas de nicotina son lentas. Otro inconveniente es el elevado costo.

Las formas de presentación son: parches de 30 cm² con 21 mg. de nicotina, de 20 cm² con 14 mg. y de 10 cm² con 7 mg. La duración de la acción es de 24 horas, y la máxima concentración de nicotina sérica se logra a las 4 a 9 horas de su colocación. Se aplica 1 vez al día en zonas de piel no pilosas, miembros superiores o dorso, y se deja 24 horas cambiando el sitio de aplicación para evitar efectos locales. El día que se coloca el primer parche se debe dejar de fumar. Para lograr mayor éxito se aconseja un descenso gradual previo del número de cigarrillos que facilite el cambio conductual que implica dejar de fumar.

La asociación de parches y cigarrillos está contraindicada pues determina un nivel de nicotina en sangre mucho mayor, ya que se suman ambas dosis, lo que implica un alto riesgo de eventos vasculares agudos. Si el síndrome de abstinencia es muy severo y es necesario un refuerzo de nicotina, el parche se puede cuidadosamente asociar a chicles (Puska, 1995; y Fagerström, 1993), lo que requiere estricto control médico.

En general los parches se usan en un plan de tratamiento de 3 meses, reduciendo gradualmente el aporte de nicotina. En los fumadores de menos de 20 cig/día, se indicará por 2 meses el parche de 20 (14 mg) y un mes el de 10 (7 mg). Los fumadores de más de 20 cig/día usarán parches de 30, 20 y 10 sucesivamente durante un mes cada uno.

4.2.1.1.2. Bupropión.

Usado desde 1989 para la terapia de la depresión, en la década del 90 numerosos estudios demostraron su utilidad en el tratamiento de la deshabituación tabáquica aún en pacientes sin depresión previa. (Shiffman, 2000 y Hughes, 2003).

Desde el punto de vista farmacodinámico se desconoce el mecanismo de acción exacto por el que el bupropion, un antidepresivo atípico, es eficaz en el tabaquismo. Se ha postulado que ejerce su efecto mediante el aumento de los niveles de Dopamina en el sistema mesolímbico y la reducción de la activación de las neuronas noradrenérgicas en el *locus coeruleus*. El mecanismo que parece más relevante para su acción en el tratamiento del tabaquismo es su acción como antagonista competitivo de amplio espectro

sobre los receptores nicotínicos colinérgicos (nAChRs) (Martinez-Raga et al, 2003; Dwoskin et al, 2006). Con todo ello facilitaría la disminución del deseo de fumar y atenuaría los síntomas de abstinencia.

Si bien el bupropión actúa por otros mecanismos en el tratamiento del tabaquismo, los antidepresivos pueden ayudar en la cesación del tabaquismo porque:

- la depresión puede ser un síntoma de abstinencia nicotínica
- a veces la cesación del tabaquismo descompensa una depresión previa
- el efecto antidepresivo de la nicotina es el motivo por el cual algunos fumadores mantienen su adicción

La forma de presentación es en comprimidos de 150 mg de liberación retardada y se utiliza en dos dosis diarias: 150 mg en la mañana y la tarde. Se inicia con una dosis única matinal de 150 mg los primeros 5 a 7 días para evaluar la tolerancia a la droga. Es importante no usar más de 300 mg por día ni más de 150 mg por dosis, debiendo existir un intervalo de 8 horas entre las dosis. En pacientes con insuficiencia renal o hepática se deben usar dosis menores. Todas estas precauciones están dirigidas a evitar o minimizar los efectos secundarios.

El efecto farmacológico óptimo se obtiene después de la 2ª semana de tratamiento, tras alcanzar niveles plasmáticos estables, por lo que se sugiere descender el número de cigarrillos durante ese lapso y dejar de fumar al alcanzar dicha acción terapéutica. Habitualmente se mantiene el tratamiento por 8 a 12 semanas, pero se puede continuar 6 meses a un año. El uso prolongado demostró beneficio en el retraso de la recaída, pero no logró evitarla a largo plazo. No está demostrado que su prolongación sea de utilidad en los pacientes que no lograron dejar de fumar en los primeros 2 a 3 meses

Los índices de cesación al año obtenidos con bupropión son cercanos a 30% (Jorenby, 1999), habiéndose demostrado su eficacia también en fumadores con enfermedad cardiovascular (Rigotti et al, 2006) o con EPOC (Wagena et al, 2005). Debido a su diferente mecanismo de acción, es posible la asociación de ambos tratamientos específicos, TRN y bupropión, cuando el tratamiento con un fármaco no es suficiente para controlar los síntomas de abstinencia. Esta asociación logra un mayor índice de cesación al año, sin

aumentar el riesgo de los efectos secundarios de cada medicación por separado. Los efectos secundarios más frecuentes son: insomnio, sequedad bucal, trastornos digestivos como náuseas o estreñimiento. A las dosis recomendadas las crisis convulsivas tienen una incidencia de 0,1% (1 paciente cada 1000 tratados), y con dosis superiores a 300 mg aumenta el riesgo.

Contraindicaciones:

- Personas epilépticas o con riesgo de padecer crisis convulsivas: antecedente de traumatismo encéfalo craneano grave, tumores intracraneanos, supresión brusca de benzodiazepinas, o uso de cualquier droga que disminuya el umbral de crisis, abstinencia reciente de alcohol
- Uso simultáneo de Inhibidores de la Mono-Amino-Oxidasa.(IMAO)
- Anorexia / bulimia, ya que se demostró aumento de incidencia de convulsiones en personas bulímicas
- Trastorno bipolar, por el riesgo de desencadenar crisis maníacas.
- Hipertensión arterial severa no controlada
- Diabetes tratada con hipoglicemiantes orales o Insulina, por el riesgo de convulsiones por hipoglicemia

En caso de estar en tratamiento con otro tipo de antidepresivo se debe realizar consulta con el psiquiatra tratante para evaluar la posibilidad de cambiar la medicación por bupropión o asociarlos.

4.2.1.1.3. Vareniclina

Es una droga que se desarrolló específicamente para el tratamiento del Tabaquismo y fue aprobada por la FDA²⁴. Actúa como agonista parcial de la nicotina a nivel de los receptores colinérgicos alfa4beta2. Tiene alta afinidad por los receptores nicotínicos que liberan dopamina en el Núcleo Accumbens, su nivel de actividad sería inferior al de la nicotina, y actuaría disminuyendo el craving y los efectos de la abstinencia nicotínica. Quizás el efecto mas importante es el bloqueo del efecto de la nicotina en la liberación de dopamina, lo que reduce los efectos de reforzamiento del tabaquismo, el grado de satisfacción y la recompensa psicológica. Vareniciclina también demostró ser

²⁴ Fue incluida recientemente en el mercado en el Uruguay.

un agonista de los receptores ACh alfa7, que juegan un rol en la dependencia a la nicotina.

Se inicia con una dosis diaria de 0,5 mg. en los 3 primeros días, 0,5 mg 2 veces por día del 4º al 7º día, comenzando 1 mg 2 veces por día a partir del 8º día. El efecto máximo se obtiene 8 días después de iniciado el tratamiento. La duración del mismo se plantea de 12 semanas (Nides et al, 2006), aunque en aquellos que dejan de fumar se puede considerar realizar 12 semanas más (Tonstad et al, 2006).

Efectos secundarios:

Los más frecuentes son las náuseas, cefaleas y trastornos del sueño, que se evitan muchas veces con la dosificación gradual. En pocos pacientes motivan la suspensión del tratamiento.

De acuerdo a la revisión Cochrane, los resultados de los trabajos presentados hasta el momento muestran que con un tratamiento de 12 semanas, existe un aumento al triple de los índices de cesación al año con respecto a placebo y una ventaja sobre los porcentajes de abstinencia logrados con el uso de bupropión, con menor riesgo de efectos adversos graves. En las series estudiadas se demostró que en aquellos que dejaron de fumar mantienen significativamente mayor índice de cesación si reciben 12 semanas adicionales de tratamiento.

Por su mecanismo de acción no se debe asociar a TRN. Hasta el momento no hay estudios sobre la asociación varenicline – bupropión.

4.2.2. Tratamientos de 2ª línea.

Se pueden utilizar en caso de contraindicaciones o efectos secundarios a las drogas de primera línea. Incluyen nortriptilina y clonidina, la cual es poco utilizada por sus efectos secundarios.

Si bien el bupropión actúa por otros mecanismos en el tratamiento de la adicción a la nicotina, otros antidepresivos pueden ayudar en la cesación del tabaquismo porque:

- la depresión puede ser un síntoma de abstinencia nicotínico
- a veces la cesación del tabaquismo descompensa una depresión previa.
- el efecto antidepresivo de la nicotina es el motivo por el cual algunos fumadores mantienen su adicción.

La nortriptilina, antidepresivo que tiene actividad adrenérgica y alguna actividad dopaminérgica, tiene un índice de abstinencia a largo plazo de 2.8 con respecto a placebo. Sus efectos secundarios son importantes: sequedad bucal, sedación, visión borrosa, retención urinaria, enlentecimiento, y temblor de manos, lo cual dificulta su uso, y lo desplaza a una droga a utilizar si no es posible el uso de drogas de 1ª línea.

De hecho, fármacos tan diversos como el topiramato o la naltrexona en combinación con la TRN han sido probados con relativa eficacia en el tratamiento de la dependencia de nicotina.

Sin embargo, tal como muestran los resultados de sendas revisiones sistemáticas, otros tratamientos como la acupuntura, la acupresión, la terapia laser, la electroestimulación, o la hipnoterapia no han demostrado una eficacia superior al placebo en el tratamiento de la deshabituación tabáquica (White et al, 2006).

4.2.3 Tratamiento inespecífico

Puede utilizarse en combinación con los fármacos específicos o cuando hay contraindicaciones para las terapias específicas, como tratamiento sintomático de la abstinencia.

Se usan sedantes, antidepresivos, antiácidos gástricos, etc. que permiten disminuir los síntomas del síndrome de abstinencia, ya que estos dificultan la cesación y habitualmente condicionan la recaída.

5. Tranquilizantes: fármacos de prescripción por el médico

Gabriel Rossi, Artigas Pouy, Juan Triaca.

Conforman este grupo tranquilizantes, sedantes, analgésicos e hipnóticos que forman parte de la farmacopea que utiliza el médico en su práctica clínica habitual.

Incluye:

- Benzodiacepinas (BZD)
- Barbitúricos (en desuso)
- Analgésicos mayores (Opiodes)

La práctica médica requiere, muchas veces la utilización de medicamentos con mayor o menor potencial adictivo. El médico en su necesidad por resolver el sufrimiento del paciente, no siempre valora adecuadamente este parámetro.

Consideramos que este aspecto debe ser incluido en una evaluación costo-beneficio que debe preceder a toda indicación farmacológica. La misma deberá estar siempre enmarcada en una estrategia terapéutica integral que contemple los aspectos bio-psico-sociales en juego.

En este capítulo no nos referiremos a los barbitúricos, ya que fueron sustituidos en sus usos terapéuticos por las benzodiacepinas, drogas más seguras (mayor margen terapéutico) y por lo tanto con un menor riesgo de intoxicación grave.

Los opiodes serán abordados en otro capítulo de esta publicación.

En la situación del uso de BZD, se dan ciertas particularidades que interesa destacar:

- puede surgir de una correcta indicación médica en el contexto de un tratamiento controlado y limitado en el tiempo. En un porcentaje de esta población puede generarse un **estado fisiológico de dependencia física**²⁵. Esta eventualidad debe tenerse presente en la decisión de mantener la indicación farmacológica.

²⁵ Estado orgánico que se produce cuando se administra cualquier sustancia psicoactiva en dosis y tiempo suficiente de forma que provoque en el organismo una reacción de abstinencia aguda al dejar de consumirla. La dependencia sólo puede ser diagnosticada cuando la droga es utilizada de manera abusiva. (APA, 1995).

- puede ser indicada por médico frente a un cuadro clínico agudo, aunque luego se continúa su consumo crónico sin evaluación diagnóstica adecuada.
- puede ser adquirida ilegalmente con objeto de **abusar**²⁶ de ella.

Las BZD son tranquilizantes con excelente efecto ante la ansiedad y la angustia, que facilitan la conciliación y mantenimiento del sueño, reducen el riesgo de crisis convulsivas y poseen efecto relajante muscular.

Potencian la acción del neurotransmisor GABA, actuando en receptores específicos que forman parte del complejo GABA A.

Cuando se usan BZD por largo tiempo se resiente la capacidad de modular al GABA (por cambios adaptativos en los receptores benzodiazepínicos), lo que puede llevar a que la persona deba tomar una mayor dosis de BDZ para lograr el mismo efecto (tolerancia).

El riesgo de efectos secundarios aumenta con la edad y las dosis. Los más frecuentes son: somnolencia diurna, astenia, disartria, disminución de la libido, vértigos, cefaleas, obnubilación y alteración de la memoria de fijación. En niños, adolescentes tempranos y en personas de edad avanzada pueden presentarse reacciones paradójales (inquietud, insomnio, agitación).

²⁶ Abuso: uso excesivo, persistente o esporádico, sin relación con una indicación médico aceptable. (OMS)

SEMIVIDA DE ELIMINACIÓN	COMPUESTO
SEMIVIDA CORTA	Triazolam (2,2 hs.) Midazolam (1,3 – 3,1 hs.)
SEMIVIDA INTERMEDIA	Alprazolam (6-20 hs.) Loracepam (9-22 hs.) Oxacepam (4-13 hs.) Bromacepam (5-20 hs.) Flunitracepam (15-28 hs.) Clonacepam (18-28 hs.)
SEMIVIDA LARGA	Clobazam (9-30 hs.) Diacepam (20-100 hs.)
OTROS	Zolpidem (1,5-3 hs.)

Modificado de Farré Albaladejo y Sánchez-Turet. (2002).

Al interrumpir la administración de BZDs, luego de un consumo prolongado (mayor a 3 meses) se pueden observar síntomas de abstinencia:

- alteraciones del humor: ansiedad, aprensión, disforia, pesimismo, irritabilidad.
- alteraciones del sueño: insomnio, alteración del ciclo sueño-vigilia, somnolencia diurna.
- síntomas físicos: taquicardia, aumento de la presión arterial, hiperreflexia, tensión muscular, inquietud, agitación motora, temblor, mioclonias, dolor muscular y articular, náuseas, coriza, diaforesis, ataxia y convulsiones. (5-15% de los pacientes).
- alteraciones cognitivas leves y episodios de amnesia anterógrada (sobre todo con las de semivida corta).
- con menor frecuencia: hiperacusia, visión borrosa, despersonalización, rumiación obsesiva e ideación paranoide.

5.1 Paraclínica específica

El consumo de BZD no amerita el pedido de exámenes específicos, los mismos estarán guiados por la evaluación clínica del paciente.

5.2 Tratamiento

Puede realizarse en un entorno ambulatorio. El médico que se plantee revisar la indicación de BZD y -en caso necesario- interrumpir su administración, deberá tener en cuenta:

Consideraciones frente a eventual interrupción del tratamiento con BZD²⁷

- ¿El trastorno justifica un tratamiento continuado con una BZD? (costo - beneficio) ¿Se ha beneficiado el paciente con este tratamiento?
- ¿El uso de BZD ha estado dentro de la planificación establecida por el médico, considerando tiempo y dosis indicadas?
- ¿Durante el tratamiento se presentaron efectos secundarios o síntomas de intoxicación?
- ¿Puede algún miembro de la familia confirmar que no ha habido problemas con el uso de las BZD y que el paciente se ha beneficiado de la medicación?

El incumplimiento de las dosis indicadas o la aparición de síntomas de intoxicación durante el tratamiento deben considerarse especialmente al planificar la interrupción del fármaco.

²⁷ Modificado de Stahl, (1996).

5.2.1 Desintoxicación

Si se considera -luego de responder las preguntas anteriores- que es necesario realizar un tratamiento de desintoxicación, se deberá conocer de forma fiable la dosis diaria de BZD, intentando reducir la misma.

La desintoxicación se realiza -en la mayoría de las situaciones- en forma ambulatoria. Se recomienda la reducción gradual de dosis en un 10-25 % en cada semana o incluso cada dos semanas. El retiro completo puede extenderse a varios meses en función de la evolución clínica. Aún en esta reducción gradual pueden presentarse síntomas de abstinencia entre leves y moderados en el 90% de la población que ha usado a largo plazo BZDs.

Conociendo que existe riesgo de convulsiones por abstinencia aguda de BZDs, una alternativa a la reducción gradual de la dosis consiste en la sustitución por otra BZD con propiedades anticonvulsivantes y de vida media larga como el clonacepam o diacepam. El porcentaje de reducción de la dosis se establecerá en virtud de la severidad de la abstinencia previsible y también de la dosis diaria de BZDs que estaba tomando el paciente, que será equiparada a miligramos/día de clonacepam o diacepam. En el caso de desintoxicación realizada en ámbito hospitalario, estos tiempos pueden acortarse.

Para el control de la sintomatología emergente deberá tenerse en cuenta la administración de anticonvulsivantes como tratamiento asociado, aún sin existir convulsiones, como por ejemplo gabapentina, oxcarbazepina o valproato. (Haro, G. 2007, comunicación personal). Estos fármacos actúan facilitando la acción del GABA.

5.2.2 Síndrome de abstinencia

El cuadro de abstinencia suele aparecer a las 24-48 horas del cese de administración de una BZD de vida media corta o a los 3-8 días de una de vida media larga (Farré Albaladejo, 2002). Es de destacar que cuando el consumo de BZD es a dosis altas y por un tiempo prolongado, el síndrome de abstinencia puede constituirse en un cuadro grave que incluso puede llegar a ser mortal.

Cuando se interrumpe bruscamente el consumo de BZDs puede ocurrir que se produzca una reaparición exagerada de la sintomatología que estaba siendo tratada (rebote).

En el transcurso de la abstinencia a BZDs pueden aparecer una serie de síntomas los que se presentan en forma de oleadas – ansiedad, angustia o alteraciones del sueño que llevaron a la prescripción de BZD – y que, con frecuencia, inducen a que el paciente reinicie el consumo de dichas sustancias (recaída). Esta sintomatología es de evaluación y posible tratamiento en un entorno ambulatorio.

Otros fármacos que no presentan riesgo de dependencia han sido utilizados para la prevención de recaídas, con mayor o menor éxito terapéutico: carbamacepina, valproato y otros anticomiciales como la gabapentina, el topiramato o la pregabalina. También se han utilizado propranolol y neurolépticos atípicos. Determinados fármacos antidepresivos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, trazodona o antidepresivos tricíclicos como la amitriptilina o la clomipramina), pueden ser de utilidad en virtud de su efecto ansiolítico.

6. Cannabis

Juan Triaca, Gabriel Rossi, Artigas Pouy

Esta sustancia puede presentarse en varias preparaciones: marihuana, haschís y aceite de haschís. Nos referiremos fundamentalmente a las formas fumadas, que son las que circulan en nuestros países, donde prevalece el consumo de marihuana en forma de cigarrillo (porro o faso).

No es frecuente la aparición de complicaciones agudas en usuarios de marihuana fumada. Su consumo ocasional en general no produce consecuencias orgánicas importantes.

Esta sustancia es pasible de adulteraciones, proceso en el que pueden incorporarse tóxicos cuyos efectos no pueden anticiparse dada la gran variabilidad de posibilidades al respecto.

En sujetos con cierta vulnerabilidad puede desencadenar cuadros de alteración de conciencia y pensamiento. Existe un acuerdo mayoritario en suponer que el uso de cannabis podría agravar cuadros psiquiátricos preexistentes, lo que refuerza la necesidad de una exhaustiva anamnesis psiquiátrica (modificado de Soler i Anza, 2002). El abuso de cannabis parece interactuar con otros factores de vulnerabilidad para desarrollar esquizofrenia, potenciando el riesgo de la misma (Arseneault et al, 2002; Zammit et al, 2002).

La investigación acerca del consumo de esta sustancia y sus efectos a largo plazo es objeto de numerosos estudios a nivel internacional, cuyos resultados aparecen contradictorios.

6.1 Paraclínica específica

6.1.1 Valoración respiratoria

Ante el consumo de marihuana se recomienda una evaluación exhaustiva del aparato respiratorio

Se describe que la marihuana fumada puede generar broncodilatación como efecto directo y por el contrario broncoconstricción ocasionada por la temperatura del humo a nivel del árbol respiratorio.

En referencia al consumo crónico esta descrito el desarrollo de bronquitis, laringitis, asma y cáncer broncopulmonar.

6.2 Tratamiento

6.2.1 Intoxicación aguda

En caso de síntomas que requieran tratamiento luego del consumo los mismos estarán orientados por la clínica médica y psiquiátrica.

Objetivos terapéuticos²⁸:

- Tranquilizar al paciente
- Identificar síntomas psiquiátricos de aparición temprana (elementos de ansiedad, ataques de pánico, síntomas psicóticos)
- Protegerlo de sus acciones teniendo en cuenta un eventual compromiso del juicio.

Tratamiento:

Esta sintomatología es de evaluación y posible tratamiento en un entorno ambulatorio.

Ubicar al paciente en un ambiente seguro y continentador.

Tranquilizarlo, aportando criterios de realidad: donde está, que le pasó, porqué esta ahí, etc.

Si presenta síntomas de ansiedad lo más importante es tranquilizar al usuario mediante una actitud serena aunque firme, al tiempo que se le asegura que lo que le esta ocurriendo es debido al consumo de la sustancia y que el cuadro cederá con el correr de las horas. En general la evolución es favorable con las medidas recién señaladas; si esto no fuera suficiente se podrá administrar Alprazolam 1 mg o Diazepam 10 mg. por vía sublingual u oral que podrá repetirse de acuerdo a la sintomatología clínica. Esta indicación es el primer gesto a realizar frente a síntomas severos de ansiedad o crisis de pánico.

En el caso de niños²⁹ o adolescentes tempranos³⁰ se podrá administrar Alprazolam, las dosis no están bien establecidas en niños, pero en la practica

²⁸ Modificado de “Actualización de la guía práctica de atención integral en farmacodependencia” 2004. Colombia.

²⁹ Niños hasta 11 años 11 meses (edad escolar).

clínica comenzamos 0,25 mg/día; en el caso de adolescentes se pueden indicar como dosis máxima 0,04 mg/kg/día (Bezchlibnyk-Butler, 2004). Si existen -en el adulto- trastornos de conciencia o síntomas psicóticos (alucinaciones, delirio, agitación) se sugiere Haloperidol en dosis de 2 a 5 mg (vía de administración en función de cada situación clínica) que podrá repetirse hasta controlar los síntomas. En el caso de niños o adolescentes tempranos se podrá administrar Haloperidol a razón de 0,05 - 0,15 mg/kg/día. La literatura (Bezchlibnyk-Butler, 2004) sugiere dosis en niños entre 1 - 4 mg. y en adolescentes 2 - 9 mg. En nuestra experiencia se puede comenzar con 0,5 mg. por día, aumentando 0,5 mg. cada 5 -7 días (dados en 2 a 3 dosis). En forma alternativa se puede indicar Risperidona³¹ comenzando en adultos, con 0,25 mg. 2 veces por día, aumentando gradualmente. Estas dosis se ajustan según la edad: a) niños: 1- 2 mg. /día, b) adolescentes: 2,5 – 4 mg/día. Es de orden informar (paciente y/o familiares) que si bien las sensaciones subjetivas pueden desaparecer, hay trastornos cognitivos (disminución de la capacidad de concentración) y psicomotores (decremento de la coordinación motora) que pueden persistir mas de 24 hs. por lo que se recomienda que no conduzca ningún vehículo ni realice tareas riesgosas.

6.2.2 Tratamiento del síndrome de abstinencia

El síndrome de abstinencia en el consumo de cannabis es de evaluación y posible tratamiento en un entorno ambulatorio. Su existencia como entidad nosográfica es objeto de debate.

La larga vida media de los cannabinoides exógenos, vinculada a su afinidad por los lípidos condiciona una lenta eliminación de la sustancia, lo que explica la escasa e inconstante sintomatología de privación, así como la persistencia de síntomas durante varias semanas tras el último consumo. Cuando aparece sintomatología, predomina el componente psíquico. La irritabilidad es el síntoma más común durante la abstinencia a los cannabinoides. En general no se constituye en cuadro clínico que genere

³⁰ Adolescentes tempranos hasta 15 años 11 meses.

³¹ Se puede administrar en gotas, sabiendo que 20 gotas equivalen a 1 mg.

consulta (Solé, 2002). En caso de constituir motivo de consulta la evaluación del cuadro determinará la conducta terapéutica.

6.2.3 Comorbilidad psiquiátrica

No es infrecuente observar intoxicaciones por cannabis que generen cuadros psiquiátricos agudos. Se entiende por reacción adversa o “mal viaje”, toda respuesta inesperada o no buscada, que dure más de 5 horas y se caracterice o se acompañe de sentimientos displacenteros o ansiedad importante. La mayoría de los consumidores habituales que experimentan una reacción adversa, no consultan. Los que con mayor frecuencia solicitan asistencia son los consumidores inexpertos o que consumen en un ambiente que no les es familiar. Las variables que condicionan un “mal viaje” pueden estar plurideterminadas. Es importante considerar la personalidad del consumidor, sus expectativas, el contexto donde se desarrolla el consumo y la variabilidad de concentraciones de $\Delta 9\text{THC}$ ³² (tipo de marihuana o haschís consumida, dosis, vía, etc.).

Puede aparecer un cuadro caracterizado por ansiedad intensa, distorsiones perceptivas (tiempo, distancia) y en ocasiones verdaderas alucinaciones. En general este cuadro se relaciona con dosis altas o personalidad mórbida previa. Una presentación clínica bastante frecuente es la reacción de “pánico”. El consumidor siente angustia y sensación de pérdida de control de su pensamiento, miedo a morir, vivencia paranoide y temor a no regresar de ese “viaje”. El criterio de realidad no está alterado. Este cuadro tiende a ir remitiendo con la metabolización de la sustancia, siendo el principal recurso terapéutico la contención del paciente, tranquilizándolo en el sentido de que esta sintomatología se vincula directamente al consumo y que irá desapareciendo con el transcurso de las horas. En algunas de estas presentaciones clínicas debe plantearse el diagnóstico diferencial con el trastorno psicótico breve.

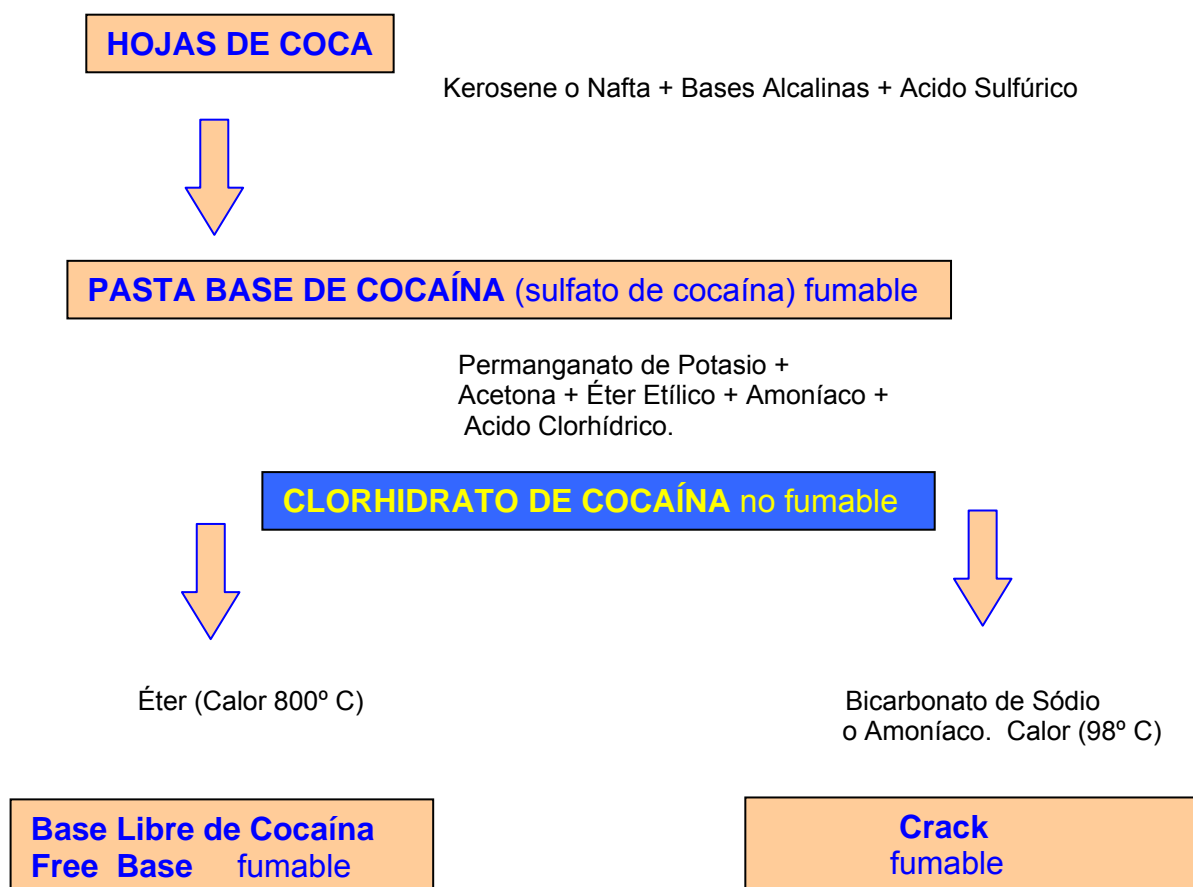
7. Coca y sus derivados. (Pasta Base, Cocaína, Crack)

Juan Triaca, Artigas Pouy, Gabriel Rossi,

La cocaína procede de un arbusto de hojas caducas; desde el punto de vista botánico pertenece a la familia de la Eritroxyleaceas. Esta se cultiva, fundamentalmente, en los países del altiplano andino (Bolivia, Colombia y Perú). En dichas zonas de cultivo, existe desde hace siglos un consumo tradicional que consiste en mascar las hojas de la planta. En la cultura indígena de estos países el consumo de coca posee un carácter ritual y es usado por sus propiedades “energéticas”.

Las hojas de coca, sometidas a diversos procesos de elaboración química, dan lugar a distintos derivados:

Elaboración de principales subproductos a partir de las hojas de coca³³



³² Δ9 THC: Delta 9 tetrahidrocannabinol

³³ Modificado de Castaño. (2000).

- **Pasta Base de Cocaína (PBC)³⁴ :**

Recibe diferentes denominaciones según las regiones: sulfato de cocaína, pasta básica o simplemente pasta. En Colombia se la llama “basuco”³⁵, en Bolivia “pitillo”, “baserolo” en Ecuador y pasta de coca en el Perú. En nuestro medio se la conoce como pasta base o base y cuando se la fuma mezclada con marihuana se denomina a esta mezcla basoco. Como se expresa en el cuadro anteriormente reseñado, la PBC es un subproducto intermedio en la fabricación de clorhidrato de cocaína que se obtiene a partir de las hojas de coca, mediante diversos procesos de elaboración química.

Es una forma de cocaína alcalina o básica y posee punto de volatilización bajo por lo cual tiene la propiedad de ser fumada.

Su apariencia es la de un polvo blanco amarillento o amarronado dependiendo de la sustancia con la que ha sido mezclada. Entre los usuarios es conocida como “pasta”, “base”, “piedra”, “roca”, “lata”, entre otras. La PBC se fuma en diversos dispositivos como ser: pipas manufacturadas con casi cualquier material (lata, inhalador, bombita de luz, etc. a las que se les coloca en el fondo cenizas de tabaco con la función de mantener el calor para la volatilización; en ocasiones se fuma mezclada con tabaco o marihuana.

- **Clorhidrato de cocaína³⁶**

Producto del procesamiento químico de las hojas de coca, su apariencia es la de un polvo blanco, que en contacto con la mucosa bucal produce un leve efecto anestésico.

Entre los usuarios es conocida como “merca”, “frula”, “blanca” entre otras denominaciones. Es una forma de cocaína ácida, lo que le otorga solubilidad en agua y por lo tanto puede ser utilizada por vía intravenosa. Se consume fundamentalmente por inspiración nasal; para ello el polvo se coloca a modo de línea, o raya sobre una superficie dura desde donde es aspirado a través de un billete enrollado o un canuto (esnifar, jalar, tomar), o directamente en la mucosa nasal (saque). Como recién mencionamos también se consume por vía intravenosa.

³⁴ Castaño, 2000.

³⁵ Vocablo que procede de la sílaba inicial que conforma la expresión base sucia de coca (BASUCO)

³⁶ Idem 31

El clorhidrato de cocaína pierde sus propiedades al ser fumado ya que el calor lo desnaturaliza.

- **Cocaínas Base³⁷:**

Se obtienen a partir del clorhidrato de cocaína al que se le agrega una solución básica (bicarbonato sódico, hidróxido de sodio o amoníaco) y luego se filtra el precipitado. Otra modalidad es obtener la base mediante disolución con éter. El consumo de ésta última consiste en inhalar los vapores de base libre (free base), extraída del clorhidrato con este solvente volátil a muy alta temperatura (800° C), utilizando mecheros de propano. Su uso es muy riesgoso, produciéndose accidentes por la manipulación del éter, lo que ha limitado su consumo.

Mediante el otro proceso de elaboración se obtiene el crack o rock, muy difundido en Brasil, otros países de América Latina y EE.UU. Se obtiene al añadir amoníaco a una solución acuosa de clorhidrato de cocaína, en presencia de bicarbonato de sodio para alcalinizarla. El preparado se calienta a 98° C, provocando la precipitación de la base libre en forma de pasta, que una vez seca tiene aspecto y consistencia similar a la porcelana triturándose en gruesas escamas. Se inhala en recipientes en forma de pipa donde se calienta, o se fuma pulverizada y mezclada con tabaco, marihuana, etc. El nombre de crack procede del ruido de crepitación (crujido) que producen los cristales cuando se calientan.

7.1 Paraclínica específica

La particularidad que presenta la coca y sus derivados en relación con las diversas vías posibles de consumo (inhalada, fumada, parenteral), condiciona la necesidad de incluir en la valoración clínica aspectos específicos relacionados a la vía/s de consumo utilizada. Cuando exista uso intravenoso de cocaína se deberán seguir los criterios explicitados en 2.3 referente a este punto.

³⁷ Idem 31

7.1.1 Valoración cardiovascular

Dada la alta frecuencia de trastornos cardíacos asociados al consumo de cocaína, se considera imprescindible una sistemática evaluación de la función cardiovascular.

Las afecciones más frecuentes son: infarto agudo de miocardio (IAM) y/o arritmias, miocardiopatía dilatada, miocarditis, insuficiencia cardíaca.

El IAM es una respuesta idiosincrática (Morris, 1992 e Isner, 1986, citados por Xalambri y Rey, 2000) a la droga que no tiene relación con la dosis, el tiempo de consumo, o la vía de administración. Se describe como causa del mismo al vasoespasmo coronario; se citan como factores facilitadores, la trombosis y la aterosclerosis acelerada. El IAM puede aparecer hasta 24 hs. luego de efectuado el consumo. El consumo de cocaína puede causar falla aguda de la función ventricular debido a su efecto tóxico directo o a miocarditis (Stewart, 1963 y Wilson, 1988. citados por Xalambri y Rey, 2000). Ante un dolor torácico, luego de descartar un IAM, se puede plantear una complicación poco frecuente como la disección de aorta que sería secundaria a un episodio hipertensivo agudo y severo (Barth, 1986 y Alspaugh, 1995, citados por Xalambri y Rey, 2000).

El consumo simultáneo de cocaína y alcohol, genera a nivel hepático, la formación de cocaetileno; metabolito mixto -éster etílico de cocaína- que posee igual actividad bloqueadora de dopamina que la cocaína pero carece de su efecto serotoninérgico y cuya concentración depende de la actividad del sistema citocromo P450. Su potencial arritmógeno es alto, aumentando la toxicidad cardíaca propia de la cocaína (Ladero, 2003).

Electrocardiograma (ECG)

Se considera de uso sistemático en aquellos pacientes con síntomas actuales y pasados de la esfera cardiovascular independiente de su edad e historia de consumo.

En el ECG se pondrá atención a:

- Signos de IAM.

- Prolongación del periodo refractario y el QT.
- Elementos de cardiomegalia
- Trastornos de ritmo (Xalambri y Rey, 2000):
 - a) Rápidos: más frecuentes (Taquicardia sinusal, Extrasístole supraventricular y ventricular, taquicardia supraventricular, ritmo idio-ventricular acelerado, taquicardia ventricular, asístole y fibrilación ventricular).
 - b) Bradiarritmias, bloqueo de rama o aurículo-ventricular.

De acuerdo a la clínica podrá indicarse conjuntamente al ECG, el pedido de enzimograma cardíaco: Creatinfosfoquinasa (CK-T / CK-MB) y test de troponina I destacando que esta última tiene mayor especificidad en caso de infarto agudo.

Ecocardiograma

Se considerará su indicación en aquellos pacientes con sintomatología cardiovascular y antecedentes de consumo crónico.

Permite valorar alteraciones en la funcionalidad cardiaca (disminución de fracción de eyección por ejemplo) y profundizar el estudio de las alteraciones morfológicas.

7.1.2 Valoración respiratoria

El consumo de cocaína inhalada o fumada condiciona frecuentemente trastornos respiratorios a diversos niveles. A nivel de la vía respiratoria alta es frecuente, en usuarios que inhalan cocaína, irritación de mucosa nasal, rinitis y perforación del tabique. Está descrita la hipoosmia la cual se recupera después de una prolongada abstinencia.

Los fumadores de crack y pasta base pueden sufrir quemaduras en laringe y/o tráquea. Son también frecuentes las infecciones pulmonares por alteración en la defensa inmunitaria secundaria a este consumo.

Se ha descrito la patología conocida como pulmón de crack: dolor torácico inespecífico, esputo hemoptoico o hemoptisis franca e infiltrados alveolares difusos a nivel radiológico. En pacientes con patología respiratoria previa puede verse agravamiento de los cuadros. Puede aparecer broncoespasmo en pacientes sin antecedentes.

Radiografía de tórax

Se considera de uso sistemático en aquellos pacientes con consumo de cocaínas fumables (pasta base y crack).

En la placa de Tórax (frente y perfil) se pondrá atención a signos que pueden asociarse:

- Hemorragia intrapulmonar
- Neumotórax
- Neumomediastino.
- Neumopericardio.
- Edema agudo de pulmón no cardiogénico
- Fibrosis pulmonar
- Granulomas pulmonares (por acúmulos de talco)

Dada la alta frecuencia de patología pulmonar referida al consumo de cocaínas fumables, se considerará la indicación de una evaluación funcional respiratoria complementaria.

7.1.3 Valoración sistema nervioso

Si quien recibe al paciente no puede realizar el examen neurológico completo o tiene dudas diagnósticas se recomienda la interconsulta con neurólogo antes que indicar exámenes paraclínicos complejos.

Las complicaciones neuro-psiquiátricas más frecuentes son: excitación psicomotriz, cefaleas, convulsiones y accidente vascular encefálico (AVE). Algunas se deben a los efectos vasculares de la cocaína y otras son resultado directo de sus acciones farmacológicas sobreestimuladoras de determinadas áreas cerebrales.

Una complicación a tener en cuenta en la anamnesis es la cefalea. Suele tratarse de una cefalea vascular o migrañosa, generalmente autolimitada. En caso de persistir orienta en la probable existencia de ictus inminente o presencia de malformaciones vasculares (Castaño, 2002).

El ictus cerebral se presenta con mayor frecuencia que en la población general y a su vez es más prevalente entre usuarios de formas fumables de cocaína. El ictus hemorrágico se debe a la rotura de un aneurisma o malformación que se ha mantenido asintomático hasta entonces. Como causa de accidentes isquémicos se destacan la isquemia focal por vasoespasmo, la trombosis por hipercoagulabilidad inducida por cocaína, embolias originadas en trombos murales en pacientes con miocardiopatía dilatada por cocaína y fenómenos de vasculitis cerebral por hipersensibilidad, o la combinación de algunos de ellos (Castaño, 2002) .

La cocaína es la droga que con mayor frecuencia produce convulsiones en sujetos no epilépticos (Castaño, 2002).

El diagnóstico³⁸ requiere fundamentalmente una buena anamnesis y un detallado examen neurológico. Debe incluir evaluación de:

- estado mental; atención, memoria y funciones ejecutivas (analogías, interpretación de proverbios, razonamiento, juicio)
- pares craneanos
- aparato motor (fuerzas y simetría de reflejos tendinosos, reflejos patológicos piramidales y de liberación frontal)
- sensibilidad superficial y profunda
- función cerebelosa
- marcha.

Electroencefalograma (EEG) y/o Mapeo cerebral

Se solicitará si en la anamnesis el paciente relata pérdida de conocimiento con convulsiones (corroboradas por terceros) o hay elementos para pensar en crisis parciales simples o complejas sin signos patológicos en el examen clínico.

En pacientes que presenten algún signo focal mínimo se pedirá EEG y TAC.

Tomografía Axial Computarizada (TAC)

Este examen debe solicitarse en pacientes mayores de 40 años que presenten los síntomas referidos anteriormente. En todo aquel que además presente algún signo focal mínimo al examen se solicita junto con EEG.

Una historia de síntomas focales y/o signos focales significativos al examen amerita pedido directo de TAC.

Frente a una historia con elementos de disminución cognitiva se pedirá evaluación neuropsicológica y TAC.

En la TAC se pondrá atención a signos que puedan asociarse con:

- Infarto cerebral no hemorrágico
- Rotura de un aneurisma o malformación arteriovenosa.
- Hemorragias subaracnoideas o parenquimatosas.
- Isquemia cerebral

7.1.4 Valoración digestiva

El consumo de cocaína puede provocar alteraciones hepatocíticas ya que la cocaína es una toxina específica que produce lesiones de tipo citolítico. Esto puede agravarse por consumo simultáneo con alcohol, infección crónica por virus de hepatitis y otros factores inespecíficos. El daño hepático que depende del consumo simultáneo con alcohol se asocia con la formación de cocaetileno cuya concentración depende del grado de actividad del sistema citocromo

³⁸ Osimani, A. (2006)Comunicación personal

P450. (Ladero, 2003). El cuadro clínico y paraclínico es el de una hepatitis tóxica.

A nivel gastrointestinal las complicaciones más graves son de origen isquémico. El vasoespasmo altera la pared del tubo digestivo dando lugar a inflamación y necrosis con infarto mesentérico y otras complicaciones. Pueden coexistir con úlcera gastroduodenal

7.1.5 Valoración metabólica

A partir de la paraclínica de valoración general debemos profundizar en los aparatos y sistemas que puedan sospecharse alterados.

Es frecuente la descripción de cuadros de rhabdomiolisis la cual se puede evidenciar clínicamente por dolor y tumefacción de grupos musculares con la consiguiente impotencia funcional.

Este cuadro clínico puede desencadenar coagulación intravascular diseminada (CIV) y mioglobinuria masiva lo que puede determinar falla renal por necrosis tubular.

7.2 Tratamiento

Todo tratamiento del abuso o dependencia de cocaína debe incluir conjuntamente al abordaje farmacológico, la instrumentación de medidas psicosociales adecuadas a las posibilidades de cada situación. La indicación de tratamiento farmacológico estará guiada por el diagnóstico clínico y los síntomas presentes en la evolución. En el desarrollo se irán especificando las particularidades que correspondan. Se deberá tomar en cuenta que la cocaína y sus derivados pueden ser consumidos por diferentes vías, pudiendo esto ocasionar una serie de complicaciones, específicas de la propia sustancia (clorhidrato, PBC. etc.) o de la vía utilizada. Otro elemento a considerar dada la frecuente asociación de cocaína y alcohol es la posibilidad de dependencia alcohólica, la que debe ser tratada simultáneamente, así como la existencia de un síndrome de abstinencia alcohólica que complique la evolución de la sintomatología vinculada a la cocaína.

7.2.1 Intoxicación aguda

Esta sintomatología es de evaluación y tratamiento en un entorno hospitalario.

Objetivos terapéuticos³⁹:

- Reducir la irritabilidad del SNC.
- Disminuir la hiperactividad del sistema simpático (convulsiones o alteraciones cardiovasculares, etc.).
- Identificar síntomas psiquiátricos de aparición temprana (agitación psicomotriz, síntomas psicóticos, depresivos, intento de autoeliminación, etc.).

Dado que no existe un antídoto específico, el tratamiento de la intoxicación se basa en medidas de sostén orientados por la clínica.

Las complicaciones cardiovasculares, cerebrovasculares, pulmonares y/o gastrointestinales, en general ocurren en las primeras horas posteriores al consumo. Por tal motivo es importante prever el ingreso del paciente a unidades con capacidad de monitorización y manejo de riesgo vital.

En la intoxicación aguda pueden presentarse situaciones clínicas que por su gravedad y multiplicidad de repercusiones en diferentes aparatos y sistemas requieran diversos abordajes conducidos por especialistas. Teniendo en cuenta la elevada asociación de consumo de alcohol junto al de cocaína, debe realizarse alcoholemia antes de decidir la administración de tranquilizantes, ya pueden llevar a un cuadro de depresión respiratoria.

Una vez asegurado el control de las funciones vitales, se instituyen medidas generales destinadas a procurar ambiente seguro y continentador: tranquilizar al paciente, aportar criterios de realidad (donde está, que le pasó, por qué está ahí, etc.).

³⁹ Modificado de "Actualización de la guía práctica de atención integral en farmacodependencia" 2004. Colombia.

Desarrollaremos el tratamiento de diferentes situaciones clínicas en el marco de la intoxicación aguda seleccionadas por su gravedad y prevalencia.

7.2.1.1 Paciente excitado sin manifestaciones cardiovasculares⁴⁰:

- Evitar medidas de restricción física.
- Diazepam 10 mg (s/l, v/o o i/v.) o Lorazepam 2 mg. (i/m o i/v). En el caso de niños⁴¹ o adolescentes tempranos⁴² se podrá administrar Alprazolam: las dosis no están bien establecidas en niños, pero en la práctica clínica comenzamos con 0,25 mg/día; en el caso de adolescentes se puede indicar como dosis máxima 0,04 mg/kg./día (Bezchlibnyk-Butler, 2004).
- Si se plantea la administración de neurolépticos con fines sedativos, considerar que el Haloperidol puede favorecer la hipertermia y disminuir el umbral convulsivo. Por otra parte, los pacientes consumidores de cocaína, pueden presentar fenómenos de hipersensibilidad de los receptores dopaminérgicos post - sinápticos, que los hace más sensibles a los efectos extrapiramidales de los neurolépticos (Guardia Serecigni, 2002).

7.2.1.2 Paciente con manifestaciones cardiovasculares⁴³ (dolor torácico, palpitaciones, HTA):

- Ingreso en unidad de emergencia
- Ambiente tranquilizador, baja intensidad de estímulos externos, reposo absoluto.
- Sedación: Diazepam 10 mg (s/l, v/o o i/v.) o Lorazepam 2 mg. (i/m o i/v). En el caso de niños o adolescentes tempranos se podrá administrar Alprazolam, las dosis no están bien establecidas en niños pero en la práctica clínica comenzamos con 0,25 mg/día, y en adolescentes se puede indicar como dosis máxima 0,04 mg/kg./día (Bezchlibnyk-Butler, 2004).

⁴⁰ Modificado de Dell'Acqua, Negrin, Pascale, Cardeillac y Idiarte Borda. 2006.

⁴¹ Niños hasta 11 años 11 meses (edad escolar).

⁴¹ Adolescentes tempranos hasta 15 años 11 meses.

⁴³ Idem 37

Las Benzodiacepinas disminuyen la hiperactividad autonómica favoreciendo la disminución de la presión arterial y la demanda de oxígeno cardíaco, además de sus propiedades ansiolíticas.

- Monitorización cardíaca y oxigenoterapia
- Solicitar enzimograma cardíaco.

a) Ante dolor torácico o HTA que no cede con Diazepam:

administrar Nitritos (Dinitrato de Isosorbide 5 mg s/l).

b) De confirmarse isquemia miocárdica:

Nitritos i/v: Nitroglicerina 50 mg diluídos en 500 cc de suero

Suero glucosado al 5 % a razón de 10 a 20 microgotas/minuto.

El tratamiento no difiere del indicado para otras etiologías (antiagregación, anticoagulación plaquetaria, calcioantagonistas) con la salvedad de que los betabloqueantes están contraindicados (inducen vasoespasmo agravando la isquemia).

En caso de arritmia ventricular asociada, podrán utilizarse betabloqueantes cardioselectivos de acción muy corta como esmolol o labetalol por sus propiedades alfa bloqueantes.

La gran mayoría de los infartos miocárdicos por cocaína cursan con arterias coronarias sanas por lo que la realización de medidas de reperfusión (angioplastia, tratamiento fibrinolítico) no están indicadas en primera instancia. Su uso se limita a aquellos casos en que las medidas anteriormente mencionadas no han sido efectivas. Por otra parte la administración de fibrinolíticos incrementa el riesgo de hemorragia intracraneana.

c) En caso de crisis hipertensiva:

Vasodilatadores tipo Nitroglicerina i/v, o Nitroprusiato Sódico y Calcioantagonistas.

Las arritmias supraventriculares en general tienen buena respuesta al tratamiento con Diazepam. En el caso de arritmias ventriculares se indica cardioversión eléctrica. El uso de Lidocaína es controvertido por la posibilidad de aumento de la toxicidad miocárdica.

7.2.1.3 Paciente con convulsiones⁴⁴:

- Posición de seguridad en decúbito lateral
- Diazepam 10 mg i/v lento
- Hidratación i/v
- Valorar TEC, aspiración pulmonar
- Monitorización cardiaca y oxigenoterapia
- Enzimograma cardíaco
- Gasometría arterial, ionograma, glicemia.
- De no ceder con BZD: administrar Difenilhidantoína o Fenobarbital.

a) En caso de presentar sopor:

- Valorar TEC (puede requerir inmovilización cervical).
- Asegurar permeabilidad de vía aérea.
- Resto de valoración paraclínica y tratamiento referidos.

7.2.1.4 Cuadros psiquiátricos agudos vinculados al consumo de cocaína.⁴⁵

Esta sintomatología muchas veces es de evaluación y posible tratamiento en un entorno ambulatorio, no obstante puede requerir un abordaje en ámbito hospitalario dada la cualidad y gravedad de sintomatología. El consumo de dosis altas y repetidas puede provocar: desinhibición eufórica, alteración de la capacidad de juicio, conductas repetitivas estereotipadas, anorexia, insomnio, irritabilidad, disforia, agitación psicomotriz, vivencias paranoides, alucinaciones (visuales, auditivas, táctiles), etc. Estos síntomas cursan sin una alteración significativa de conciencia. En ocasiones puede desencadenarse un cuadro de confusión mental que en general es de breve duración. Siempre está presente un cierto nivel de ansiedad que puede exacerbarse llegando a configurar un ataque de pánico.

La cocaína (sobre todo en consumos de tipo “corrida”) induce cuadros paranoides que clínicamente son difíciles de distinguir de la esquizofrenia paranoide.

⁴⁴ idem 37

⁴⁵ idem 37

El tratamiento de estas complicaciones estará dirigido por el médico psiquiatra y su objetivo será el control de los síntomas, sabiendo que la tendencia natural del cuadro es a la remisión en pocas horas por la metabolización del tóxico.

Se recomienda:

- Ubicar al paciente en un ambiente tranquilo, continentador.
- Baja intensidad de estímulos lumínicos.
- Sedación por la palabra, aclarando que lo que pasa se relaciona con la sustancia, es normal que ocurra y evolucionará favorablemente.
- Compañía permanente.
- Emplear BZD: Lorazepam 1 - 3 mg v/o o i/m o Diazepam 10 - 30 mg s/l o v/o, valorando respuesta clínica.
- En el caso de niños o adolescentes tempranos se podrá administrar Alprazolam con los criterios mencionados arriba.

7.2.2 Tratamiento del síndrome de abstinencia

Luego de consumos prolongados y/o de dosis altas (inveterados o de tipo corrida) es frecuente que se desarrolle un cuadro caracterizado por: disforia intensa, inquietud psicomotriz, agitación y craving. Es muy importante evaluar en el contexto de este cuadro vivencias depresivas con ideación suicida. En virtud del potencial riesgo debe requerirse siempre la intervención de un médico psiquiatra para decidir contexto y tipo de tratamiento. Importa destacar la evaluación exhaustiva en agudo y el seguimiento posterior que permita identificar y valorar los trastornos del humor que determinarán la conducta terapéutica a seguir.

Entre las medidas iniciales dirigidas a controlar la sintomatología aguda se consideran para el tratamiento de la ansiedad y la inquietud psicomotriz Benzodiacepinas (BZD) o neurolépticos sedativos. De presentarse sintomatología psicótica (agitación, alucinaciones, delirio) se sugiere Haloperidol en dosis de 2 a 5 mg (vía de administración en función de cada situación clínica) que podrá repetirse hasta control de síntomas. Tener en cuenta que puede favorecer hipertermia y disminuir umbral convulsivo. También podrá considerarse la indicación de Levomepromazina o Neurolépticos Atípicos.

En relación a la indicación de antidepresivos (ISRS u otros) para el tratamiento de los síntomas disfóricos y de ansiedad, deberá solicitarse la intervención del médico psiquiatra para la determinación del fármaco a elegir y oportunidad del inicio del tratamiento.

En el caso de niños o adolescentes tempranos se podrá administrar Haloperidol a razón de 0,05 – 0,15 mg./kg./día. La literatura (Bezchlibnyk - Butler, 2004) sugiere dosis en niños entre 1 - 4 mg y en adolescentes: 2 - 9 mg. En nuestra experiencia se puede comenzar con 0,5 mg. por día, aumentando 0,5 mg. c/ 5 -7 días (dados en 2 a 3 dosis). Hemos tenido resultados favorables sin sobrepasar los 4 mg/día. En forma alternativa se podrá administrar Levomepromazina a razón de 0,25 mg/kg./día en 2 o 3 dosis (máximo de 40 mg/día en menores de 12 años) o Risperidona⁴⁶ comenzando con 0,25 mg. (2 veces por día), aumentando gradualmente. Dosis sugeridas (Bezchlibnyk - Butler, 2004): niños: 1- 2 mg. /día - adolescentes: 2,5 – 4 mg/día. Dosis por encima de 6 mg /día no aumentan la mejoría en estas poblaciones.

7.2.3 Farmacoterapia para dependencia a la cocaína

Este cuadro es de evaluación y posible tratamiento en un entorno ambulatorio. Los abordajes psicosociales y psicofarmacológicos combinados conceptual y cronológicamente muestran la mayor eficacia en la dependencia de cocaína. Se han investigado diferentes fármacos con resultados variables (antidepresivos, reguladores del humor, neurolépticos, agonistas y antagonistas dopaminérgicos, antagonistas opiáceos, etc.). Los fármacos que hasta la fecha han mostrado mayor eficacia en el tratamiento de prevención de recaídas a la cocaína son el topiramato, el modafinilo y el disulfiram (Work Group on Substance Use Disorders et al, 2006). En cualquier caso, la decisión de cual de ellos va a ser utilizado dependerá de: la sintomatología predominante, los trastornos comórbidos que presente el paciente, la disponibilidad y experiencia de los técnicos.

La utilización de benzodiacepinas (frecuente en algunos servicios) debe considerar su potencial adictivo.

⁴⁶ Se puede administrar en gotas, sabiendo que 20 gotas equivalen a 1 mg.

Según Pérez de los Cobos Peris, J. (2006) una estrategia general de tratamiento podría ser:

- pacientes en etapa de consumo activo: tendrían indicación de fármacos con efecto catecolaminérgicos con el objetivo de interrumpir el consumo: Modafinil (400mg/d).
- pacientes en abstinencia, utilizar eutimizantes: Topiramato (200 a 400mg/día o Baclofen 60 mg/día), para prevenir recaídas. Los eutimizantes se proponen por sus efectos gabaérgicos y antiglutamatérgicos. A través de su acción gabaérgica se trata de reducir los efectos reforzadores de la cocaína, en virtud del control inhibitorio que posee el GABA sobre la función dopaminérgica. Mediante el efecto antiglutamatérgico se trataría de disminuir la estimulación glutamatérgica sobre el sistema límbico.

Otros fármacos eutimizantes que también podrían ser de utilidad son: el ácido valproico en dosis de 20 mg/kg/d o niveles plasmáticos mayores de 50 mcgr/ml, la tiagabina indicada en dosis de 24 mg/d.

La Carbamazepina también es indicada de acuerdo a hipótesis de efecto kindling de la cocaína o las convulsiones que con frecuencia resultan asociadas al consumo de esta sustancia.

Disulfirán

Importa tener en cuenta a este fármaco en virtud del frecuente consumo asociado con alcohol. Es necesario determinar el grado de motivación para el tratamiento antes de indicarlo, ya que la dificultad que conlleva el uso de esta medicación es la no aceptación por parte del paciente, por sus efectos secundarios.

Aunque no esté presente el consumo de alcohol, este medicamento puede ser de utilidad por sus efectos dopaminérgicos que posee al reducir la actividad de la dopamino-beta-hidroxilasa. Se recomienda una dosis de 250 mg/d.

Agonistas dopaminérgicos

Los fármacos dopaminérgicos: Metilfenidato, Mazindol, Selegina, Bromocriptina y Amantadina, no han mostrado utilidad para la dependencia de cocaína.

Otros fármacos

En pacientes que están en tratamiento de mantenimiento con Buprenorfina por su dependencia a opiáceos, esta también podría ser útil para tratar la dependencia de cocaína asociada.

Para las persistentes alteraciones de la perfusión cerebral que produce la cocaína, podrían usarse el Amiloride o la Isradipina. (Pérez de los Cobos Peris, 2006).

7.2.4 Tratamiento de la comorbilidad psiquiátrica

El uso problemático de cocaína puede ir asociado en forma comórbida a otros trastornos psiquiátricos. Esta asociación condiciona, en general, peor evolución de ambos cuadros, mayores dificultades terapéuticas y aumento de demanda para servicios asistenciales (emergencias, internaciones y ambulatorios). En los casos en que se presenta esta comorbilidad la urgencia por consumir suele ser más intensa y el riesgo de recaída mayor.

- Existiendo recursos eficaces para muchas de las patologías comórbidas con el consumo, el primer objetivo será establecer el tratamiento adecuado para las mismas. La buena evolución de éstas se traduce -muchas veces- en mejoría simultánea de ambas entidades. Esta frecuente asociación hace que la intervención del médico psiquiatra deba considerarse desde las primeras consultas. Es su cometido principal identificar ambas entidades, establecer el peso relativo de cada una y evaluar la estrategia terapéutica y evolución del paciente desde una perspectiva integral.

8. Solventes Volátiles

Artigas Pouy, Gabriel Rossi, Juan Triaca

También denominados inhalantes o inhalables. Son hidrocarburos derivados del petróleo que por lo tanto tienen la característica de ser gases o líquidos volátiles con una importante liposolubilidad (Vargas, 2003). Se encuentran en productos tan variados como pegamentos, pinturas y sus removedores, aerosoles, quitamanchas, anestésicos, líquidos de refrigeración, productos cosméticos, combustibles, etc.

Los productos mencionados están constituidos por distintos solventes y por lo tanto presentan distinta toxicidad.

Por su elevada frecuencia de consumo nos referiremos a los solventes que se encuentran en los pegamentos (Tolueno y N-Hexano), considerando que sus características son compartidas por todas las sustancias del grupo.

Los efectos de estas sustancias condicionan la necesidad de una exhaustiva anamnesis neurológica y psiquiátrica, junto con los correspondientes exámenes físicos.

Las manifestaciones del consumo pueden incluir: ataxia, confusión, alucinaciones, ideación paranoide, déficit de memoria, movimientos incontrolados, parestesias y alteraciones visuales. Es notorio el deterioro cognitivo observado en entrevistas sucesivas, a medida que persiste el consumo. Pueden darse cuadros convulsivos y hasta estado de mal epiléptico, neuropatía periférica, así como síndrome cerebeloso.

8.1 Paraclínica específica

8.1.1 Valoración del sistema nervioso.

La acción tóxica de los disolventes es depresora del SNC. Perturban la transmisión sináptica impidiendo la correcta integración de la información sensorial recibida por la corteza cerebral (Alarcón Palacios, 2002).

Producen una disfunción neurotóxica, multifocal y progresiva del SNC con afectación predominante de cerebelo, región prefrontal, motora y sensorial. (Vargas, 2003).

El consumo crónico de inhalantes con frecuencia produce neuropatía periférica de miembros inferiores, la misma se presenta con alteraciones motoras y

sensitivas que tiene como característica una distribución típica “*en calcetín*”. (Vargas, 2003).

Se deberá realizar examen neurológico que podrá ser complementado con la paraclínica correspondiente y datos de terceros.

Debe incluir evaluación de⁴⁷:

- Estado mental; atención, memoria y funciones ejecutivas (analogías, interpretación de proverbios, razonamiento, juicio)
- Pares craneanos
- Aparato motor (fuerzas y simetría de reflejos tendinosos, reflejos patológicos piramidales y de liberación frontal)
- Sensibilidad superficial y profunda
- Función cerebelosa
- Marcha

Electroencefalograma (EEG) y/o Mapeo cerebral

Se solicitará si en la anamnesis el paciente relata pérdida de conocimiento con convulsiones o hay elementos para pensar en crisis parciales simples o complejas sin signos patológicos en el examen. La presencia de convulsiones epilépticas -que pueden llegar al estado de Gran Mal- pueden presentarse en consumidores agudos o crónicos.

Son frecuentes las anomalías en el trazado electroencefalográfico, caracterizado por tasas excesivas de ondas lentas (*thêta*) en el período del despertar, aumentando paralelamente al grado de exposición.

Estudio de conducción nerviosa.

Se solicitará este estudio en caso de síntomas de neuropatía periférica. Este estudio muestra la típica lesión tóxica de los nervios periféricos caracterizada por una axonopatía con desmielinización.

⁴⁷ Osimani, A. (2006) Comunicación personal

Tomografía Axial Computarizada (TAC)

Se solicitará este estudio si se observaran las alteraciones en el EEG recién mencionadas en un paciente mayor de 40 años, o en cualquier paciente que presente algún signo focal mínimo al examen (asimetría de reflejos por ej.). En este caso se solicitara EEG + TAC. La indicación de una Resonancia Nuclear magnética será considerada por el especialista.

Una historia de síntomas y/o signos focales significativos al examen amerita pedido directo de TAC.

Si se evidencia sintomatología clínica de alteraciones cognitivas se deberá solicitar evaluación neuropsicológica. Si las alteraciones fueran muy evidentes se puede solicitar TAC directamente.

En la TAC se pondrá atención a:

- Atrofia cerebral
- Pérdida de masa cerebral (leucoencefalomalacia)
- Atrofia cerebelosa y del nervio óptico

8.1.2 Valoración cardiovascular.

Los solventes sensibilizan la fibra miocárdica frente a la acción de las catecolaminas endógenas. Pueden causar alteraciones del ritmo cardíaco como arritmias graves y fibrilación ventricular con paro cardíaco (Wodka y Jeong, 1991). El paro cardíaco es la causa más común de muerte por inhalación de disolventes (Alarcón Palacios, 2002).

Por lo tanto se requiere de una exhaustiva evaluación cardiovascular.

Electrocardiograma (ECG)

El ECG se considera de uso sistemático en aquellos pacientes con síntomas actuales y pasados de la esfera cardiovascular independiente de la edad y de su historia de consumo.

De acuerdo a la clínica podrá indicarse conjuntamente al ECG, el pedido de Enzimograma Cardíaco: Creatinfosfoquinasa (CK-T / CK-MB) y test de

troponina I destacando que esta última tiene mayor especificidad en el caso de infarto de miocardio.

8.1.3 Valoración hematológica

A nivel hematopoyético debe pensarse en: leucopenia, defectos cualitativos en plaquetas, reducción del índice mitótico y trastornos de la maduración celular, pudiendo llegar a degeneración subaguda medular de tipo megaloblástico por la presencia (producto de la destilación) de benceno (característico toxico hematopoyético).

Se considera de uso sistemático el hemograma completo con lámina y tiempo de coagulación.

8.1.4 Valoración respiratoria

El consumo de solventes volátiles hace obligatoria una exhaustiva valoración de vías respiratorias a todo nivel. Son frecuentes las hemorragias y otras lesiones nasales. A nivel pulmonar se produce lesión de las membranas alveolares por disolución de sus fosfolípidos, bronquitis crónicas y posibilidad de edema de pulmón no cardiogénico y neumonitis química.

8.1.5 Valoración metabólica

A partir de la paraclínica de valoración general debemos profundizar en los aparatos y sistemas que puedan sospecharse alterados.

Es frecuente encontrar acidosis metabólica y alteraciones hidroelectrolíticas como: hipofosfatemia, hipopotasemia, hipocalcemia y elevación de leve a marcada de creatinquinasa.

Las alteraciones metabólicas pueden deberse a la acción tóxica de los solventes a nivel hepático, renal y muscular (rabdomiolisis).

Se solicitará:

- Estudio de funcionalidad hepática que puede objetivar elevación de enzimas y en consumo crónico elementos de cirrosis)

- Estudio de función renal en busca de elementos de:
 - Insuficiencia renal aguda (necrosis tubular)
 - Insuficiencia renal crónica.
 - Glomerulonefritis.
 - Síndrome nefrótico.

8.2 Tratamiento

8.2.1 Intoxicación aguda

Esta sintomatología es de evaluación y posible tratamiento en un entorno hospitalario.

La intoxicación aguda se presenta de modo semejante a la embriaguez alcohólica. Puede presentarse con agitación o depresión psicomotriz, distorsiones perceptivas, alucinaciones, delirios, eventualmente conductas bizarras y peligrosas, problemas respiratorios (desde bronquitis a edema agudo de pulmón), trastornos del ritmo cardíaco (desde arritmias hasta paro cardíaco) y alteraciones digestivas como náuseas y vómitos (Alarcón Palacios, 2002).

Objetivos terapéuticos:

- Realizar una adecuada valoración de la posible repercusión orgánica como consecuencia del consumo de inhalantes.
- Reducir la irritabilidad del SNC.
- Identificar síntomas psiquiátricos de aparición temprana (agitación psicomotriz, síntomas psicóticos, síntomas depresivos, intento de autoeliminación, fugas, etc.).

El tratamiento de la intoxicación se basa en medidas de sostén orientados por la clínica médica y psiquiátrica.

El abordaje consistirá en:

1. Acostar al sujeto con la cabeza de lado para evitar aspiración de vómito.
2. Si presenta alteración de conciencia se debe proteger vía aérea y tener disponible equipo de reanimación.
3. .Controlar funciones vitales.
4. Evitar el enfriamiento, tapándolo.

5. Ubicar al paciente en un ambiente tranquilo y seguro
6. Aportarle criterios de realidad: dónde está, qué le pasó, por qué está ahí, etc.
7. Recoger muestra de orina y dosificar ácido ipúrico para confirmar diagnóstico.
8. Intentar saber qué otras sustancias ha utilizado para optimizar el abordaje terapéutico de urgencia.

9. Opioides.

Guillermo Alonso Castaño Pérez

El término opiáceo abarca, tradicionalmente a las sustancias derivadas de la planta del opio *papaver somniferum*. Se han extraído más de 20 alcaloides naturales, entre ellos la codeína y la morfina. Una parte importante de los opiáceos semisintéticos se derivan de la morfina como ser la heroína. El término opioide es más amplio, e incluye sustancias derivadas del opio y las sustancias sintéticas tanto agonistas como antagonistas.

Otros autores como Moro Sánchez y Leza Cerro (1998), prefieren dar el de opiáceos a los compuestos derivados del opio sintéticos y semisintéticos y opioides a los ligando endógenos, así como a sus receptores⁴⁸.

Ver tabla No. 1.

La *papaver somniferum*, es una planta anual que produce una flor llamada amapola, cuya área de cultivo abarca la cuenca mediterránea, Asia menor, India, Turquía, Egipto, China (en Europa y Asia) y México, Guatemala y Colombia (en América). Las flores son las que contienen el opio. Este es extraído del botón de la flor, antes que florezca, haciendo unas incisiones verticales por las que emana un jugo espeso y blanquecino que se oscurece y endurece rápidamente en contacto con el aire. Una vez seco, este látex, como también es llamado y que constituye el opio bruto, es recogido mediante una especie de cuchilla en forma de media luna, almacenado para su secado y posterior manipulación.

Entre los alcaloides activos del opio, se destacan la morfina (9 al 17% del total), la codeína (0,5 al 4%) y la noscapina (2 al 9%), encontrándose en menores proporciones la papaverina y la tebaína. Gutstein (2001).

⁴⁸ En el organismo de los seres vivos, existen tanto sustancias como receptores opioides que tienen su influencia en el control del dolor, el mantenimiento del bienestar y como mediadores en el funcionamiento de ciertas funciones respiratoria, gastrointestinales, Sistema Nervioso Autónomo, el aprendizaje y la memoria. Entre los opioides endógenos se conocen tres familias distintas: las encefalinas, las endorfinas y las dinorfinas, En cuanto a los receptores se ha sugerido la existencia de los receptores μ , κ , δ y σ , sobre los cuales se han identificado igualmente algunos subtipos.

En el organismo existen sustancias endógenas con especificidad sobre receptores opiodes, estas sustancias reciben el nombre de endorfinas.

Los fármacos opiáceos (morfina, heroína, etc.) y los opiodes endógenos (endorfinas) interaccionan con varios receptores (tabla 1)

Tabla No. 1. Receptores opióides.

RECEPTOR	LOCALIZACIÓN	EFECTOS
Mu	Corteza cerebral, tálamo, sustancia gris periacueductal, a lo largo de la medula espinal, músculo ciliar en la pupila, y en los plexos mientéricos digestivos y articulaciones.	Mu 1- analgesia. Mu 2- Depresion respiratoria, dependencia física. Estreñimiento, miosis.
Delta	Corteza frontal, corteza límbica, tubérculo olfatorios, plexos mientéricos digestivos y sistema urinario.	Analgesia, depresión respiratoria, euforia, dependencia, estreñimiento, retención urinaria.
Kappa	Medula espinal	Analgesia espinal, sedación, baja dependencia física.
Sigma		Psicomiméticos, alucinaciones, disforia. Taquicardia, hipertensión, estimulación respiratoria vasomotora.

Elaboración de principales subproductos a partir opio bruto

Alvarez y Farrie (2005) hacen la siguiente descripción en la preparación clandestina de los productos derivados del opio.

El opio fumado, de típico uso en los fumadores de opio del siglo pasado, debe cocerse. Esto se logra colocando a hervir en agua el opio bruto y luego pasarlo por una tela, para separar las impurezas y sacarle los residuos sólidos. Obtenido el opio puro, se coloca nuevamente a hervir, hasta que el agua se evapore, obteniéndose un opio de color marrón, que se deja secar y ya está listo para fumar. En Colombia se han conocido casos de fumadores de opio, sobre todo en las regiones donde se cultiva amapola y se produce heroína.

Para extraer la morfina, al opio cocinado y seco en agua hirviendo, se le añade óxido cálcico, hidróxido cálcico o carbonato cálcico, para que se decanten los alcaloides no morfínicos. El líquido se filtra en un tamiz y el preparado líquido, después de este filtrado, se calienta de nuevo y se le añade cloruro de amonio para que precipite la morfina. Se enfría, se vuelve nuevamente a filtrar y se deja secar, produciéndose lo que se ha denominado la morfina base que contiene entre un 50-70 % de morfina y además codeína.

La morfina base, se transforma en clorhidrato de morfina, colocándola nuevamente a hervir en agua caliente, agregándole ácido clorhídrico y filtrándola.

La heroína se obtiene desde la morfina base o el clorhidrato. En el caso de su obtención a partir del clorhidrato, a esta se le agrega anhídrido acético y se calienta. Dependiendo de su futura utilización los pasos en la producción de heroína, siguen diferentes procesos, sacándose al mercado heroína marrón o para fumar, la cual es menos soluble, o heroína para inyectar o esnifar, heroína blanca, también llamada clorhidrato de heroína.

La pureza con que la heroína sale al mercado es variable. En España, por ejemplo su pureza oscila entre el 5 y el 35 %. En las calles se vende mezclada (cortada), con lactosa, glucosa o almidón. También se ha encontrado que puede estar mezclada con fármacos como cafeína, paracetamol, estircnina, quinina, procaína o piracetan. Se ha descrito también que entre los adulterantes que se adicionan para aumentar su volumen, se encuentran la sacarosa, harinas, levadura, efedrina, talcos, leche en polvo, yeso e incluso polvo de ladrillo. (Stockley, 1995)

La vía de administración más frecuente en España es la fumada en pipa o cigarrillo, la inhalada intrapulmonar “cazando dragón o chino”, la esnifada – vía intranasal- y menos la intravenosa. En México, la vía principal de uso es la inyectada y en Colombia la esnifada intranasal.

Para su consumo fumado con la técnica “*cazando al dragón*”, ” (“*chasing the dragon*” o “*fumar en plata*”), se coloca la heroína en un papel de aluminio, el cual es calentado con un mechero por debajo, la heroína, empieza a derretirse, circulando por toda superficie del papel y a evaporarse. El usuario persigue el vapor con un pitillo en la boca, intentando no dejar escapar ninguna partícula de lo evaporado. La técnica “cazando al dragón”, se refiere al término como en la China se le llamó a la heroína y al fuego del dragón, que es el que hay que capturar.

Para el uso intravenoso la heroína se coloca en una cuchara, mezclada con agua, se le añaden unas gotas de limón para favorecer su disolución, se calienta por debajo y una vez hecho esto, se aspira con una jeringa a la que en la punta se le ha colocado un pequeño filtro de algodón o de cigarrillo para filtrar las impurezas. El contenido así obtenido se inyecta en la vena.

Clasificación de los Opióides y efectos farmacológicos

Gutstein y Akil (2001); Flores (2003) y Rang, Dale y Moore (2004) proponen la siguiente clasificación:

- 1 - Agonistas puros: opióides agonistas, fundamentalmente del receptor μ . Pertenecen a este grupo, la morfina, la heroína, la metadona, la petidina, el fentanil y sus derivados.
- 2 - Agonistas - Antagonistas mixtos: Actúan como agonistas en el receptor Kappa y como agonistas parciales e incluso antagonistas en el receptor μ . Entre los opióides de este grupo están la pentazocina, el butorfanol y la nalorfina.
- 3 - Agonistas parciales: actúan en los receptores μ , con menor eficacia que los agonistas puros. Tienen un efecto analgésico cuando se administran solos, pero antagonizan los efectos de un agonista puro. El fármaco más característico es la buprenorfina.
- 4 - Antagonistas puros: poseen afinidad por los receptores pero no tienen eficacia sobre ellos, al contrario impiden o revierten la acción de

los agonistas y carecen de efectos analgésicos. En este grupo están naloxona, naltrexona y el nalmefeno.

1 - Los efectos farmacológicos de los agonistas puros, se pueden dividir en centrales y periféricos. Alvarez y Farrie (2005)

Efectos Centrales:

- Sedación, a dosis altas pueden provocar convulsiones, estupor, sueño profundo y coma.
- Euforia, placer y sensación de bienestar, con reducción de la ansiedad. En la abstinencia disforia, inquietud y malestar general.
- Analgesia. Reduce los dos componentes del dolor: sensorial y afectivo.
- Depresión Respiratoria. Deprime la actividad del Centro Respiratorio bulboprotuberancial. Reduce la sensibilidad al anhídrido carbónico y a la hipoxia. Disminuye el volumen minuto respiratorio, afectando la frecuencia mas que la amplitud.
- Suprime la tos.
- Miosis.
- Nauseas y vómitos.
- Acciones neuroendocrinas. Por su acción sobre el hipotálamo y la hipófisis, estimula la secreción de ACTH, la hormona del crecimiento, la hormona antidiurética, e inhibe la secreción de TSH y las gonadotropinas (LH y FSH)

Otros efectos centrales descritos han sido, la hipotermia de origen hipotalámico, hipertonia muscular y rigidez.

Efectos periféricos:

- Gastrointestinales. Aumento del tono miógeno en el tracto digestivo, incluidos los esfínteres y la reducción de la motilidad.
- Cardiovasculares. Hipotensión por acción sobre el centro vasomotor, vasodilatación arterial y venosa; reducción de la postcarga y precarga. Puede haber bradicardia de origen vagal⁴⁹.

⁴⁹ La petidina, por su acción antimuscarínica, puede producir taquicardia

- Liberación de histamina. Se produce en la cara y zona superior de tronco. Puede aparecer sensación de calor, rubor y prurito y cierto grado de broncoespasmo.
- Renales y urinarios. Aumento del tono del músculo detrusor de la vejiga con sensación de urgencia miccional, y aumento del tono del esfínter que puede dificultar la micción e incluso producir retención urinaria.
- Útero. Reducción del tono uterino con alargamiento del trabajo de parto.
- Sistema inmunológico. En la administración crónica aparece inmunosupresión.

Importa destacar entre los efectos farmacológicos de los opioides agonistas puros su capacidad de generar tolerancia farmacológica y el síndrome de abstinencia.

En general la tolerancia se desarrolla con gran rapidez para las acciones depresoras, respiratoria, euforia, sedación e hipotensión y en menor grado para la miosis y las acciones gastrointestinales.

La suspensión brusca del opióide desencadena un síndrome de abstinencia, cuyos signos y síntomas serán descritos mas adelante.

2 - Entre los efectos farmacológicos de las agonistas-antagonistas mixtos, cuyo prototipo es la pentazocina, su principal acción la tiene en los receptores Kappa, con muy escasa acción sobre los mu, ejerciendo una menor depresión respiratoria, con escasos efectos sobre la motilidad gastrointestinal, con un techo analgésico que limita su utilidad clínica. La activación kappa, produce disforia con sensación de cansancio, somnolencia, desorientación, mareo, vértigo, nerviosismo y ansiedad. Alvarez y Farrie (2005)

Pueden actuar como antagonistas cuando se administran a personas dependientes de agonistas puros y provocar un síndrome de abstinencia. Gutstein y Akil (2001) Flores (2003) y Rang, Dale y Moore (2004)

3 - Los agonistas parciales, tienen a la buprenorfina como su más importante representante, es muy útil como analgésico en la clínica medica por ser 25

veces más potente que la morfina. Sus acciones más importantes son sobre los receptores μ , aunque también afecta a los κ , por tanto provoca menos depresión respiratoria, puede crear dependencia, aunque el síndrome de abstinencia es menos intenso y de aparición tardía. La naloxona no antagoniza totalmente sus efectos. Su efecto techo le aporta seguridad en sobredosis.

4 - Con respecto a los antagonistas puros (naloxona, naltrexona), estos bloquean tanto los opiáceos endógenos como los exógenos. Revierten los efectos de los agonistas y de los agonistas-antagonistas.

La naloxona es el antídoto de elección en sobredosis o intoxicación por opiáceos.

La naltrexona es usada tras la desintoxicación del consumo de opiáceos y en el tratamiento de la dependencia alcohólica. La naltrexona, que bloquea los receptores opiáceos de forma completa a dosis de 50 mg/día, no es eficaz cuando se prescribe el fármaco en ausencia de un programa de deshabitación o rehabilitación estructurado. Como parte de un programa estructurado, la naltrexona parece ser eficaz, particularmente en grupos de pacientes específicos con alta motivación o con un buen apoyo familiar (Kirchmayer et al, 2001).

9.1 Paraclínica específica

El Uso de opiáceos excepto en lo relativo a sus riesgos de dependencia, es bastante seguro. Las complicaciones médicas dependen de la vía de administración, las dosis, el tipo de sustancia y los adulterantes, los que pueden producir patologías secundarias, o reacciones anafilácticas.

9.1.1 Efectos del consumo de opiáceos.

La morbilidad, producida por los opiáceos y más específicamente por la heroína que es la sustancia de abuso mas usada, se puede resumir en el siguiente cuadro. (tabla No. 2)

Tabla No. 2. Efectos del consumo de opioides.

APARATO O SISTEMA	EFFECTOS
Aparato Respiratorio	Disminución de la frecuencia y el volumen respiratorio, alteraciones del ritmo, broncoconstricción ligera
Aparato circulatorio	Hipotensión, bradicardia
Sistema nervioso	Euforia, depresión generalizada especialmente respiratoria, somnolencia, miosis, disminución de la coordinación muscular, mielopatía, neuropatía periférica y plexitis no traumática
Aparato digestivo	En la cavidad oral es frecuente la aparición de caries, periodontitis, pérdida de piezas dentarias, gingivitis, glositis; en el esófago, estómago y duodeno pueden aparecer varices esofágicas y úlceras, disminución de secreciones digestivas, estreñimiento y aumento de la presión en las vías biliares
Sistema hematopoyético	Suele encontrarse eritrocitosis con reticulocitosis, leucocitosis, trombopenia, púrpura trombocitopénica idiopática.
Aparato genitourinario	Aumento de la fuerza contráctil de la vejiga y sus esfínteres, disminución del flujo de la orina, disminución de la testosterona, impotencia, disminución de la producción de espermatozoides, inhibición de la ovulación y la menstruación.
Sistema autonómico	Por privación: insomnio, sudoración, náuseas, piel de gallina, rinorrea, escalofríos.

Según la vía de administración, la dosis y la pureza de la sustancia, se pueden diferenciar varios problemas nosológicos, (Giner, et al. 2001):

a) Por empleo de vía parenteral, estos pueden ser agudos, crónicos y/o infecciosos: Entre los efectos agudos se destacan: la intoxicación – sobredosis; el edema pulmonar, las arritmias cardíacas y el síndrome de abstinencia.

- La intoxicación aguda y el síndrome de abstinencia serán retomados con detalle mas adelante

- En el edema agudo de pulmón por consumo de opiáceos, el cuadro se inicia con la aparición de una hipoxia progresiva, con infiltrados alveolares, lo cual produce una disnea intensa con cianosis y obnubilación. La causa del edema no esta bien determinada, pero hay teorías que destacan la posible reacción de hipersensibilidad a algún componente o adulterante administrado.

- Las arritmias cardíacas, ocurren por el aumento del tono vagal, hipercadnia, hipoxemia y disminución del Ph sanguíneo. Los adulterantes presentes en el

consumo de opiáceos ilegales pueden tener quinina la que genera arritmias que pueden ser fatales. (Moro, Leza, 2003)

La morbilidad crónica e infecciosa, esta dada por las malas prácticas de la inyección y las escasas condiciones de asepsia. (tabla No. 3)

Tabla No. 3. Complicaciones medicas del uso de opiáceos, usados por vía parenteral. Adaptado de Salado Rodríguez, Rubio Valladolid (2002)

Sistema o Aparato	Complicaciones
Sistema cardiovascular	Endocarditis, miocarditis, tromboflebitis, arteritis, angeítis necrotizante, hipo – hipertensión.
Aparato Gastrointestinal	Pancreatitis, diarrea, estreñimiento, hepatitis, cirrosis
Sistema respiratorio	Neumonía, Tuberculosis, Microinfartos, fibrosis crónica, granulomas
Sistema Hematológico	Bacteremia, depresión medular, anemia aplásica
Aparato Genito urinario	Enfermedades de transmisión sexual, Síndrome nefrótico
Aparato Neurológico	Neuritis periférica, mielitis, Rabdomiolisis, convulsiones, meningitis, abscesos, demencia, delirium
Sistema osteoarticular	Artritis séptica, osteomielitis.
Sistema inmunológico	VIH- SIDA

Otras complicaciones infecciosas, frecuentes en el uso crónico de la heroína por vía intravenosa son: tétanos, paludismo, botulismo, shock tóxico, síndrome febril autolimitado, infecciones cutáneas y de partes blandas, oculares.

b) Por consumo fumado - inhalado

En el aparato respiratorio suelen darse faringitis, laringitis, traqueobronquitis, bronquiectasias, enfisema, hiperreactividad bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, depósitos de residuos, displasia escamosa, neumonitis, aumento de las células caliciformes, disminución de las células ciliadas, disminución de la conductancia de las vías aéreas, leucocitosis granulomatosa alveolar e intersticial.

c) Por consumo esnifado

El aspirar la sustancia directamente por la nariz, provoca un impacto sobre la mucosa de las fosas nasales, del resto de la mucosa orofaríngea y de oídos, pudiendo ocasionar congestión, estornudos, resfriados, disfonía, faringitis, bronquitis y asma.

9.1.2 Evaluación de los trastornos médicos asociados.

En relación a los Exámenes Paraclínicos - los que estarán orientados por la anamnesis y la exploración física - se solicitarán los exámenes de valoración general indicados en 1.2.

En función de la gran variedad de sustancias opiáceas disponibles en el mercado, de la pureza de las mismas y la vía de administración, que condicionan diferentes cuadros clínicos, se indicarán las valoraciones de aparatos y sistemas que se consideren más relevantes.

Considerando la endocarditis infecciosa que se presenta en consumidores endovenosos de heroína, se debe realizar una sistemática evaluación odontológica.

9.1.2.1 Valoración cardiovascular

Dada la alta frecuencia de endocarditis infecciosa en consumidores endovenosos de heroína, se considera imprescindible una sistemática evaluación de la función cardiovascular.

Cuando los signos y síntomas apunten a una endocarditis bacteriana, se solicitarán: hemocultivo y Rx de tórax donde puede objetivarse infiltrados pulmonares (Coowder y White, 1972).

- Electrocardiograma (ECG) y Ecocardiograma.

Se consideran de uso sistemático en todo paciente con sintomatología cardiovascular y antecedentes de consumo de sustancias endovenosas por la posible presencia de vegetaciones valvulares.

El edema agudo de pulmón no cardiogénico es una de las complicaciones graves más frecuentes de sintomatología respiratoria.

Asimismo el consumo por vía intravenosa esta relacionado con infecciones pleuropulmonares (neumopatía bacteriana, abscesos, empiema pleural, tuberculosis y embolias sépticas).

- Radiografía de tórax.

Se considera de uso sistemático en todos los consumidores de opiáceos

9.1.2.2 Valoración osteoarticular

En caso de sospecha de artritis bacteriana se solicitarán:

- Hemocultivo.
- Artrocentesis.
- Gamagrafía con tecnecio,
- Tomografía Axial Computarizada (TAC),
La RX, es poco útil en las fases iniciales.

9.1.2.3 Valoración infecciosa

Hemocultivo, en caso de infecciones dérmicas. La bacteria mas frecuente es el estafilococo dorado, le siguen en frecuencia los Gram negativos.

9.1.2.4 Valoración Sistema Nervioso Central

Tomografía Axial Computarizada (TAC), punción raquídea (cuando esté indicada), mielografía y cultivos en caso de signos y síntomas que lo justifiquen.

9.1.2.5. Valoración oftalmológica

Fondo de ojo, si hay sospecha de endoftalmitis.

9.1.2.6. Valoración de aparato locomotor

La rabdomiólisis es una complicación muscular característica del consumidor de opioides. Puede ser generalizada por toxicidad directa de estas sustancias (o adulterantes) o localizadas, por compresión de un grupo muscular.

En el enzimograma aparece aumento de CPK, Aldolasa (la de mayor especificidad) y aumento de GOT y LDH.

La mioglobinuria puede desencadenar falla renal aguda.

9.1.2.7 Exploraciones y Laboratorio.

El abuso o dependencia a los opiáceos no tiene porque presentar alteraciones en las pruebas de laboratorio.

- En general se constata en orina la presencia de diversos opiáceos que son eliminados en forma de Morfina (se evidencian en consumos de Morfina, Codeína, Heroína, entre otros).

Los opiáceos de vida media corta suelen encontrarse en orina hasta 12 – 36 horas después del último consumo.

- Las personas que han utilizado drogas por vía intravenosa, tienen una alta probabilidad de presentar positividad a las serologías vírica hepática o al VIH.

- Puede haber elevación de enzimas hepáticas por hepatopatía.

- La positividad de las pruebas de detección de Sífilis no son fiables ya que la lesión de los tejidos por la utilización de la vía venosa suelen dar falsos positivos.

- Las exploraciones radiológicas suelen ser normales, salvo en casos de TBC pulmonar, o de Fibrosis pulmonar por causa de los adulterantes que contiene la sustancia inyectada. (Rubio Valladolid, 2002)

- Durante el síndrome de abstinencia hay leucocitosis, aumento del cortisol plasmático y alteraciones en la temperatura corporal.

- La utilización de la vía nasal puede producir irritación de la mucosa nasal, con síntomas y signos similares a los resfriados o procesos alérgicos.

- En quienes se inyectan se evidencian signos de punción en manos, brazos, pies, piernas, etc. Puede encontrarse infecciones, esclerosis, abscesos de piel.

- La presencia de fiebre y alteraciones de los ruidos cardiacos debe hacer plantear el diagnóstico de endocarditis.

9.2 Tratamiento

Como en todo tratamiento del abuso o dependencia de drogas; además del abordaje farmacológico, se debe incluir sistemáticamente la implementación de medidas psicosociales. Una vez atendida la consulta o emergencia, es muy importante la remisión del paciente a un Centro especializado en adicciones.

La indicación de tratamiento farmacológico en el uso-abuso-dependencia de los opioides está dada por el diagnóstico establecido. Éste puede derivar en

indicación de desintoxicación progresiva o la inclusión en programas de mantenimiento con un sustituto opiáceo; manejo éste que debe ser realizado por personal especializado. Las otras dos circunstancias de posible presentación a nivel primario lo constituyen la intoxicación y/o sobredosis así como síndromes de abstinencia, situaciones éstas a las nos referiremos en los siguientes apartados.

9.2.1 Intoxicación aguda – sobredosis.

En personas consumidoras de opiáceos, la intoxicación aguda, generalmente sobreviene por sobredosis accidental, ocurriendo más frecuentemente en usuarios de heroína, por vía parenteral, aunque también puede darse con la metadona, pese a estar habitualmente controlado su uso y administración. En este tipo de sobredosis, según Moro y Leza (2003), la intoxicación puede desencadenarse por:

- a) Sensibilidad inhabitual al opiáceo, tras la primera o primeras administraciones.
- b) Error en el cálculo de la dosis inyectada.
- c) Inyección de un producto de mayor pureza (por cambio en el proveedor, o porque la dosis esta menos cortada)
- d) Por inyección de la dosis habitual, tras un tratamiento de desintoxicación (por desaparición de la tolerancia). Es frecuente también tras un tratamiento con Naltrexona, debido a que esta sustancia puede incrementar la sensibilidad de los receptores opioides.
- e) También puede darse, por intento de autoeliminación.

9.2.1.1 Sintomatología de la intoxicación por opiáceos.

La intoxicación por opiáceos, según Moro y Leza (2003), suele cursar en dos fases:

- Fase de excitación, caracterizada por zumbidos en los oídos, actividad sensorial exaltada, inquietud, agitación, mirada brillante, sed intensa, pulso y respiración amplios lentos e intermitentes.
- Fase de depresión la más manifiesta, en donde se da coma profundo, miosis que dependiendo de la gravedad evoluciona a midriasis, depresión respiratoria (2 - 6 respiraciones por minuto), colapso,

hipotermia y anuria. Los criterios diagnósticos, signos y síntomas de la intoxicación aguda, se resumen en las tablas No. 4 y 5 respectivamente.

Tabla No. 4 Criterios Diagnósticos- DSM IV- TR. (F11.0)

<ul style="list-style-type: none"> - Consumo reciente de un opiáceo. - Cambios psicológicos o comportamentales desadaptativos clínicamente significativos (por ej: euforia inicial, seguido de apatía, disforia, agitación o inhibición psicomotora, alteraciones en la capacidad de juicio, deterioro social o laboral) que aparecen durante o poco tiempo después del consumo de opiáceos. - Miosis (o midriasis por anoxia en la intoxicación grave) y uno o mas de los siguientes signos, que aparecen durante o poco después del consumo: <ul style="list-style-type: none"> - Somnolencia o coma. - Lenguaje farfullante. - Deterioro de la atención o la memoria. <p>Los síntomas no se deben a una enfermedad médica, ni se explican mejor por la presencia de un trastorno mental.</p>
--

Tabla No. 5 Signos y síntomas de la intoxicación aguda por opiáceos.

(Modificado de Moro y Leza 2003)

Fase de excitación	Zumbidos en los oídos, inquietud, agitación, mirada brillante, sed intensa, bradicardia, bradipnea.
Fase de depresión	Coma profundo, miosis intensa, depresión respiratoria, colapso, hipotermia, anuria.
Síntomas neurológicos	Somnolencia, convulsiones, miosis.
Síntomas respiratorios	Depresión respiratoria, edema agudo de pulmón, broncoconstricción, tórax en tabla ⁵⁰ .
Síntomas cardiovasculares	Bradicardia, hipotensión secundaria a la hipoxia y acidosis.
Otros síntomas y signos	Dependen de los adulterantes que tenga la sustancia: contracturas musculares, convulsiones, opistótonos (estricnina)

Frente a todo paciente que presente: coma, miosis, depresión respiratoria y signos de venopunción debe plantearse como primer diagnóstico la intoxicación por heroína.

⁵⁰ Muy raro en la actualidad, pero puede observarse en sobredosis accidental con fentanilo o derivados.

9.2.1.2 Tratamiento de la intoxicación aguda- sobredosis.

La intoxicación aguda por opiáceos, cuando es de carácter leve o moderada no suele requerir un tratamiento específico. Debe mantenerse la observación y control de los signos vitales, actuando sobre los síntomas que se presenten.

La sobredosis sin embargo, debe ser considerada en general como un cuadro grave, potencialmente mortal y su tratamiento se realizará siempre en un medio hospitalario, con Unidad de Cuidado Intensivo para hacer una monitorización continua, si hay complicaciones.

Una variable importante a considerar en el tratamiento de la intoxicación aguda, por opiáceos es el tipo de droga utilizada.

En el caso de la heroína, con una vida media relativamente corta, (3- 4 horas), el tratamiento puede realizarse en una sala de urgencias, y de no aparecer complicaciones médicas o psiquiátricas, se puede proceder al alta hospitalaria en pocas horas, derivándolo a un Centro de tratamiento especializado en adicciones para continuar el tratamiento.

Para otros opiáceos de vida media mas larga como la Metadona o el LAAM (levo-alfa acetilmetadol), es aconsejable un periodo de observación en entorno hospitalario por 24 horas. (Salado Rodríguez, Rubio Valladolid 2002)

Medidas generales en caso de sobredosis:

La base del tratamiento es la restauración de las funciones vitales mediante soporte respiratorio y circulatorio, junto con la administración de antagonistas opiáceos (Fuster, 1993).

- Soporte respiratorio: intubación para suministrar oxígeno y evitar la aspiración, sobre todo porque la Naloxona, antídoto específico, puede provocar vómitos. Se puede asimismo instaurar asistencia ventilatoria con oxígeno al 100%.

Frente a edema agudo de pulmón se aplicará presión positiva al final de la espiración (PEEP).

No usar diuréticos para tratar edema pulmonar pues éste se debe a la lesión de la membrana alveolocapilar. En ocasiones es necesario aplicar broncodilatadores.

- Soporte circulatorio: Se recomienda disponer de una Vía venosa central. El tratamiento de la hipotensión se iniciará con la administración de líquidos y vasopresores (Dopamina 3 a 5 mcg/kg/minuto o Adrenalina 4 mg. en 250 cc) si hay shock. Se deberá realizar monitorización de la PVC para no precipitar edema agudo de pulmón. Estas medidas se mantienen hasta restablecer la presión arterial, una vez logrado esto se debe administrar Furosemide para inducir la diuresis.

Tratamiento farmacológico específico.

- El antídoto de obligada aplicación es la Naloxona. Esta sustancia es un antagonista opioide puro, que revierte de forma rápida los efectos producidos por los opiáceos agonistas (heroína, morfina, metadona, codeína, dextropropoxifeno, etc.). Precisa más tiempo y dosis para revertir los efectos de los agonistas mixtos (Buprenorfina, pentazocina).

La dosis inicial recomendada es de 0,4 mg. (1 ampolla⁵¹) por vía i/v, lento. En niños la dosis recomendada es de 0,01 mg/kg.

Una respuesta positiva está caracterizada por aumento de la frecuencia y volumen respiratorio, elevación de la presión arterial sistólica, dilatación pupilar y recuperación de la conciencia, que debe aparecer en un plazo de 2 minutos. Si no hay respuesta se puede aplicar una dosis igual o superior hasta 0.8 mg., la cual pueden ser repetida cada dos o tres minutos, hasta la recuperación del nivel de conciencia y presencia de ventilación espontánea adecuada. No debe superarse la dosis total de 10 mg. de Naloxona, y en caso que persista la falta de respuesta tras la aplicación de las dosis mencionadas debe sospecharse una etiología simultánea como ser consumo concomitante de otras drogas (Alcohol o Benzodiacepinas). En caso de Benzodiacepinas se indica Flumazenil, (antagonista de las mismas). También deben investigarse otras posibles etiologías. (Salado Rodríguez, Rubio Valladolid, 2002).

⁵¹ Viene en presentaciones de 1cc con 0,4 mg. de Naloxona.

Dado que la vida media de la Naloxona, es menor que la de Heroína (15-60 minutos, frente a 3-4 horas), debe vigilarse la posibilidad de un nueva depresión respiratoria tras la respuesta inicial. En este caso se deberá mantener una perfusión continua de Naloxona en dosis de 0,4 a 0,8 mg. /hora regulando el tiempo y la dosis según la respuesta del paciente (nivel de conciencia, ventilación, etc.).

Si la sobredosis es de Metadona cuya vida media es del entorno de las 24 – 72 hs., el tratamiento y control instituidos deben ser adecuados a este tiempo. Se debe administrar una perfusión continua de 500 ml. de Dextrosa en Agua Destilada al 5% junto a 0,8 mg. (2 amp.) de Naloxona (10 gotas por minuto).

Se deben vigilar posibles signos cardiovasculares de rebote (hipertensión, taquicardia).

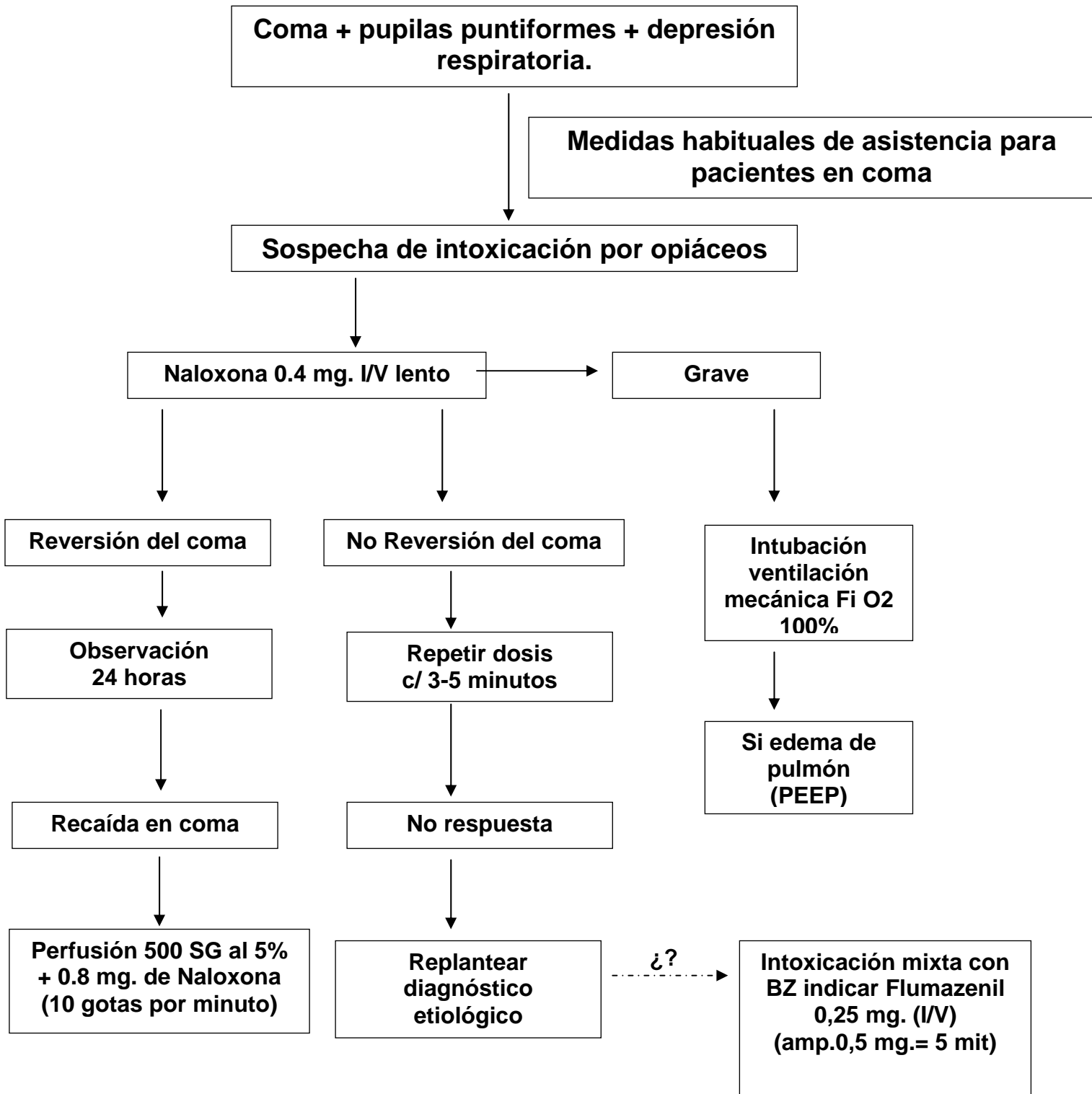
Tras la administración de Naloxona, se provoca en el paciente, de forma casi invariable un síndrome de abstinencia intenso que se tratará sintomáticamente. El tratamiento deberá incluir psicoeducación al consumidor y a su familia o eferente, para lograr la adhesión intentando retener al paciente y poder derivarlo luego a una unidad especializada en adicciones.

- La hipoglicemia debe ser corregida por la administración de glucosa al 50%. y la acidosis Metabólica con Solución de Bicarbonato 1 molar según necesidades.

- La presencia de fiebre obliga a sospechar: infección bacteriana secundaria a neumonía por aspiración, endocarditis, celulitis, meningitis, hepatitis viral o infección por VIH, lo que requiere manejo cuidadoso de muestras de sangre y secreciones.

- Las convulsiones responderán a la Naloxona.

SOBREDOSIS POR OPIACEOS



Modificado de Cadafalch, J y Casas, M. (1993).

9.2.2 Tratamiento del síndrome de abstinencia por opiáceos (SAO)

Este síndrome se presenta cuando el consumidor de opiodes desarrolla tolerancia e interrumpe su consumo de forma absoluta o relativa.

La intensidad del SAO depende: del tipo de opioide consumido, la dosis utilizada, el tiempo de consumo, la idiosincrasia personal del consumidor, del aprendizaje social en que el consumo se haya dado y de la proporción de receptores que van quedando desocupados.

Los criterios diagnósticos para el SAO, propuestos en el DSM IV, se describen en la tabla No. 6.

Tabla No. 6 Criterios DSM IV para el diagnostico de abstinencia a opiáceos.

<p>A. Alguna de las siguientes posibilidades</p> <ol style="list-style-type: none">1. Interrupción o disminución de un consumo abundante y prolongado de opiáceos.2. Administración de un antagonista opiáceo después del consumo de un opiáceo. <p>B. Tres o más de los siguientes signos y síntomas, que aparecen tras varios minutos o varios días después del criterio A.</p> <ol style="list-style-type: none">1. Humor disfórico2. Náuseas o vómitos3. Dolores musculares4. Lagrimeo o rinorrea5. Dilatación pupilar, piloerección o sudoración6. Diarrea7. Bostezos8. Fiebre9. Insomnio. <p>C. Los síntomas del criterio B, provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.</p> <p>D. Los síntomas no son debidos a otra enfermedad médica, ni se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental.</p>
--

La aparición del SAO varia según la vida media de la sustancia consumida, en el caso de la Heroína suele aparecer a las 6 horas de la última dosis.

La sintomatología característica que como mencionáramos depende de multiplicidad de factores, cursa en varias fases (Ver Tabla No 7).

Su duración, en su curso natural oscila entre 3 y 5 días, con una resolución posterior en la que persisten algunos síntomas residuales, como insomnio, malestar general y trastornos en la temperatura. (Kosten y O'Connor, 2003).

Tabla No. 7 SIGNOS Y SÍNTOMAS DEL SAO

1ª. Fase	2ª. Fase	3ª. Fase	4ª. Fase
De 4 a 8 h.	a partir de 12 h.	de 18 a 24 h.	de 24 a 36 h.
Ansiedad	Midriasis	Insomnio	Vómitos
Bostezos	Piloerección	PA mayor de 160/95	Diarrea
Lagrimeo	Dolores Osteomusculares	Aumento Temp.	de Leucocitosis
Rinorrea	Irritabilidad	Taquipnea	Fiebre
Sudoración		Náuseas	Eyaculación espontánea

9.2.2.1 Modelos para el manejo del Síndrome de Abstinencia a Opiáceos

Entre los diferentes abordajes que se han implementado para el manejo del SAO y que buscan controlar los síntomas anteriormente y la normalización de los cambios neurobioquímicos, se encuentran (Kosten y O'Connor, 2003):

:

- A. Modelo de supresión brusca, libre de fármacos
- B. Modelo con agonistas opiáceos: Metadona, Propoxifeno, Codeína, Buprenorfina
- C. Modelo con agonistas alfa-2- adrenérgicos: Clonidina

Es importante destacar que el manejo del síndrome de abstinencia no es el tratamiento definitivo en el abordaje de la problemática del uso de opiodes, es un paso que en general da lugar a otros abordajes tanto psicoterapéuticos como farmacológicos.

A) Modelo de supresión brusca, libre de fármacos

El SAO, aunque impresiona por su espectacularidad en cuanto a los síntomas y signos que presenta la persona, no significa riesgo vital, excepto en los sujetos con patologías asociadas de tipo cardiovascular, neurológico o mental.

La cuestión de medicar o no medicar el SAO, en un tiempo estuvo muy debatida y existían razones a favor y en contra. Sin embargo desde el punto de vista médico, no es ético ni profesional, dejar sufrir a un paciente que lo esté padeciendo, si en la actualidad se tienen los medios para disminuir o evitar su aparición.

B) Modelos con agonistas opiáceos: metadona, propoxifeno, codeína, buprenorfina.

Este modelo propone sustituir el opiáceo que está causando el SAO, frecuentemente la Heroína (de semivida corta), por otro agonista total o parcial de semivida más larga: Metadona, Buprenorfina, D-Propoxifeno o Codeína.

Se comienza por una dosis calculada de acuerdo al peso del paciente y la cantidad de sustancia consumida, la que se reducirá paulatinamente para no desencadenar un nuevo SAO.

Entre las ventajas y desventajas que trae este modelo, Carreño, Campos y Bobes (2005), señalan los siguientes: Ver tabla No 8.

Tabla No. 8 Ventajas y desventajas de los tratamientos con agonistas

Ventajas	Inconvenientes
Es un método muy fisiológico	Duración muy prolongada (entre 7 y 21 días)
Puede realizarse en la mayor parte de los pacientes	Posibilidad de sobre dosificación (accidental o intencionada)
Tiene gran aceptación por parte de los pacientes	Necesidad de un tiempo libre de tratamiento antes de comenzar programas con antagonistas
Controla muy bien los síntomas de SAO	Tratamientos regulados por disposiciones legales
Mínima repercusión económica	Escasa efectividad

Los fármacos más usados en este modelo son la Metadona y el D-Propoxifeno. La Codeína no presenta ventajas sobre el D-Propoxifeno teniendo como

desventaja el gran estreñimiento que produce y el difícil manejo de su dosificación debido a su biodisponibilidad. (Carreño, Campos y Bobes, 2005).

Es muy importante para evitar efectos adversos no deseados y un mal manejo del SAO, utilizar las equivalencias adecuadas, entre fármacos opiáceos.

Por ejemplo si se utiliza el D-Propoxifeno y se indica mas de 1.200 mg./día, hay riesgo de aparición de psicosis tóxicas; si se utiliza Codeína, no se deben sobrepasar los 500 mg./día, porque habitualmente también se utilizan benzodiacepinas, lo que puede producir problemas por interacción con el agonista utilizado. Importa conocer que 1 mg. de Metadona es igual a 30 mg. de Codeína⁵² y a 3 – 5 mg., de Oxicodona⁵³ lo que podrá ser útil en el tratamiento del SAO.

Tabla 9. Equivalencias entre agonistas opiáceos

Sustancia	(mg.)	Duración
Morfina	1mg. (I/V)	4-5 h.
Metadona	2 mg (V.O.)	4-8 h.
Propoxifeno	40 mg (V.O.)	4-6 h.
Codeína	20 mg (V.O.)	4-6 h.
Heroína	0.66 mg. (al 100% vía inhal.)	4-6 h
Buprenorfina ⁵⁴	0.013 mg (V. Sublingual)	6-8 h

Tabla 10. Equivalencias entre dosis de heroína y otros opiáceos

1 mg. de Heroína	2,5 mg. de Metadona
	3 mg. de Morfina
	24 mg. de Codeína
	50 mg. de D-Propoxifeno

⁵² En Colombia: Codipront caps x 30 mg. Jarabe c/ 10 cc = 21.9 (contiene además Feniltoloxamina). Winadeine F: tabl. Con 30 mg. de Codeína + 500 mgs. de Acetaminofen

⁵³ En Colombia Percodán compuesto - tabla x 2.42 mg. de Oxicodona + ASA 325 mg.

⁵⁴ En Colombia se comercializaba con el nombre de Buprex, en tabletas sublinguales.

PAUTA CON METADONA PARA EL MANEJO CLINICO DE LA ABSTINENCIA A OPIACEOS.

**Pauta de Desintoxicación: Metadona⁵⁵ (Tableta de 40 mg).
Recomendaciones Generales**

- Establecer dosis basal en que se comenzará a administrar Metadona (calculado en relación a la dosis que consumía de Heroína).
- Si se desconoce: iniciar con 15 a 20 mg. como dosis de prueba y observar.
- La dosis de 40 mg. en 24 horas sirve generalmente para prevenir el síndrome de abstinencia en la mayoría de los pacientes.
- Determinada la dosis basal, y el plan de administración de la Metadona se procede a una reducción gradual de la dosis de Metadona a un ritmo de 10 – 20% por día (en pacientes hospitalizados), dependiendo del paciente (historial de consumo, complicaciones en anteriores síndromes de abstinencia).

Plan de Dosificación y Reducción Gradual

En este plan se reconocen dos etapas diferentes:

- a) Establecimiento de la dosis óptima: es aquella con la que el paciente no presenta síntomas de SAO. Depende del usuario y de la dosis inicial establecida. (ver cuadro)
- b) Reducción gradual: una vez establecida la dosis óptima se plantea la reducción gradual de la misma, retirando totalmente la Metadona en 21 días (dosis óptima dividido 21 es la cantidad a disminuir cada día). La desintoxicación se completa en 21 días con administración del fármaco a dosis decrecientes, con una reducción diaria, en ningún caso superior al 25% hasta conseguir que el paciente quede libre de drogas.

⁵⁵ En otros países como Uruguay la presentación es de 10 mg.

Dosis de Iniciación

HEROÍNA	METADONA
Autoadministrado según declaración del paciente (5% - 10% pureza supuesta).	Total en 24 horas, fraccionando dosis cada 8 horas
1/8 g. (125 mg.).	15 – 20 mg.
1/4 g. (250 mg.).	20 – 30 mg.
1/2 g. (500 mg.).	30 – 40 mg.
3/4 g. (750 mg.).	40 – 50 mg.
1 gramo.	50 – 60 mg.

La pauta de Metadona, debe ser manejada por un médico, con el paciente internado. Por ello se recomienda su remisión a un Centro de tratamiento en adicciones, donde además de recibir la Metadona indicada por el médico, se vigile al usuario y se empieza a implementar terapias psicosociales, que le ayuden durante su desintoxicación, buscando se motive para continuar un proceso de tratamiento y rehabilitación a fin de lograr abstinencia.

No son recomendables las desintoxicaciones ambulatorias por los riesgos de tráfico con Metadona o de sobredosis.

Reacciones Adversas Medicamentosas: Náuseas, vómitos, estreñimiento, sudoración, hipotensión, depresión respiratoria.

Contraindicaciones: Niños, analgesia obstétrica, EPOC severo, asma, insuficiencia cardiaca severa. Hipertensión endocraneana, Encefalopatía.

Pauta con Propoxifeno y Codeína.

Fármacos que han sido utilizados a nivel ambulatorio, por su facilidad de manejo. (Cabrera, Torrecilla ,1998).

La pauta mas común es la presentada en este texto. Es muy importante respetar el esquema de reducción para conseguir el éxito de la desintoxicación.

Protocolo con Propoxifeno o Codeína

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosificar según equivalencias, hasta un máximo de 1.200 mg/día (Propoxifeno), o 500 mg/día (Codeína) ▪ Reducir 150 mg/día (Propoxifeno) / 60 mg/día (Codeína) según esquema 		
	DÍA	Cps./ 8 h
	1	3 - 3 - 3
	2	2 - 2 - 3
	3	3 - 2 - 2
	4	2 - 2 - 2
Posología	5	2 - 1 - 2
	6	2 - 1 - 1
	7	1 - 1 - 1
	8	1 - 0 - 1
	9	1 - 0 - 0
	10	0 - 0 - 0
<p>- Utilizar BZD de vida media larga, por el día o la noche (tipo clorazepato o diazepam). - En caso necesario, se pueden añadir neurolépticos sedantes. - Si la dosis consumida por el paciente, supera la equivalencia de 1200 mg, se puede añadir la pauta a clonidina.</p>		

Modificado de Carreño, Campos, Bobes (2005).

Reacciones Adversas Medicamentosas: náuseas, mareos, somnolencia, malestar estomacal, vómitos, estreñimiento, dolor de estómago, erupción cutánea, dificultad para orinar. No debe mezclarse con alcohol. Debe tenerse cuidado al conducir o al manejar maquinaria peligrosa.

Contraindicado: Retención urinaria, depresión respiratoria, embarazo.

Debe tenerse cuidado cuando se suministra con los siguientes medicamentos, por la potenciación de la sedación: Difenhidramina, Prometazina, Diazepam o Lorazepam, Amitriptilina, Carbamazepina, Fenitoína, Gabapentina, Fenobarbital y Acido Valproico.

C) Modelo con agonistas alfa-2- adrenérgicos: clonidina

Si no se cuenta con drogas sustitutas como la Metadona o se descarta esta pauta por las consideraciones anteriormente expuestas, se puede usar para el tratamiento el fármaco Clonidina, la cual tiene la ventaja de no ser un opioide y la desventaja de causar hipotensión ortostática.

La clonidina es muy útil debido a que en el SAO, los signos y síntomas son debidos al predominio del sistema noradrénergico.

Entre los inconvenientes en el uso de este fármaco se encuentran, según Kosten y O'Connor, (2003) y Carreño, Campos, Bobes (2005):

- No bloquea los efectos psíquicos del SAO, por lo que los usuarios no lo encuentran muy confortable y la posibilidad de abandono es grande.
- Interacciona con varios medicamentos y las reacciones adversas son numerosas, lo que hace que se contraindique en muchos casos.
- Puede enmascarar un síndrome de abstinencia a las Benzodiazepinas, sustancia frecuentemente también consumida junto a la heroína.

Es un protocolo muy usado. Se recomienda su instrumentación en medios hospitalarios debido a las reacciones adversas que presenta, de hipotensión y bradicardia.

Por ello se propone que se limite su uso a la estabilización del paciente en pautas cortas, o a su utilización coadyuvante en pautas con agonistas opiáceos en caso de consumidores de altas cantidades y dosis.

Protocolo de Desintoxicación con Clonidina

Día	Pauta 1 Consumo < ¼ g Heroína		Pauta 2 Consumo entre ¼ - ½ g Heroína		Pauta 3 Consumo entre ½ - 1 g Heroína		Pauta 4 Consumo > 1 g Heroína	
	< 60 Kg	> 60 Kg	< 60 Kg	> 60 Kg	< 60 Kg	> 60 Kg	< 60 Kg	> 60 Kg
Peso del paciente	< 60 Kg	> 60 Kg	< 60 Kg	> 60 Kg	< 60 Kg	> 60 Kg	< 60 Kg	> 60 Kg
Día 1	0-2-2	0-2-3	0-2-3	0-2-3	0-2-3		0-3-3	
Día 2	2-2-2	2-2-3	2-2-3	3-2-3	3-2-3		3-3-3	
Día 3	2-2-2	2-2-3	2-2-2	3-2-2	3-2-3		3-3-3	
Día 4	2-1-2	2-2-2	2-1-2	2-2-2	3-2-2		3-2-3	
Día 5	1-1-2	2-1-2	2-1-1	2-1-2	3-2-2		3-2-2	
Día 6	1-1-1	1-1-2	1-1-1	2-1-1	2-2-2		2-2-2	
Día 7	1-0-1	1-1-1	1-0-1	1-1-1	2-1-2		2-1-2	
Día 8	1-0-0	1-0-1	1-0-0	1-0-1	2-1-1		2-1-1	
Día 9	0-0-0	1-0-0	0-0-0	1-0-0	1-1-1		1-1-1	
Día 10					1-0-1		1-0-1	
Día 11					1-0-0		1-0-0	
Día 12					0-0-0		0-0-0	

Dosis expresadas en comprimidos de 0,150 mgr

Tabla tomada de Carreño, Campos, Bobes (2005).

Reacciones Adversas Medicamentosas. Hipotensión, mareos, trastornos del ritmo cardíaco.

Contraindicaciones: Embarazo, Psicosis, arritmias cardiacas, enfermedades cardiovasculares, hipo – hipertensión. No administrar con Antidepresivos tricíclicos puesto que además de que pueden generar hipotensión postural, no responden.

9.2.3 Farmacoterapia para dependencia a los opiáceos

Al igual que todas las dependencias, el tratamiento farmacológico de la adicción a los opiáceos, es solo una parte del tratamiento y este debe ser manejado, por personal médico entrenado e integrado a un equipo interdisciplinario, donde se brinden atención psicoterapéutica individual y grupal, atención a la familia y sociolaboral.

9.2.3.1 Deshabitación con Naltrexona

Una vez realizada la desintoxicación y el paciente esté limpio de Heroína o Metadona, se comienza con la administración de Naltrexona, Antagonista opiáceo puro.

Este medicamento se administra para prevenir la aparición de recaídas. Su uso se restringe a pacientes que:

- quieran dejar el consumo del opiáceo.
- lleven poco tiempo de adicción.
- se interesen por el programa de Naltrexona.
- hayan terminado programas de tratamiento en Comunidades Terapéuticas.
- hayan salido de cárceles u hospitales (casos en los que se recomienda que inicien el medicamento antes de salir).

Es fundamental que el candidato al fármaco, esté en un periodo “libre de drogas”, antes de iniciar el tratamiento, el cual se recomienda sea mínimo de 8 días para la Heroína y dos semanas para la Metadona. Se recomienda hacer prueba con Naloxona⁵⁶, para probar que su administración no desencadenará

⁵⁶ Esta prueba llamada test de Narcan se realiza inyectando en Deltoides 2 ampollas s/c de Naloxona se espera 45 minutos, si no hay respuesta está libre de opiáceos.

un síndrome de abstinencia, lo que pudiera alejar al paciente de la propuesta terapéutica.

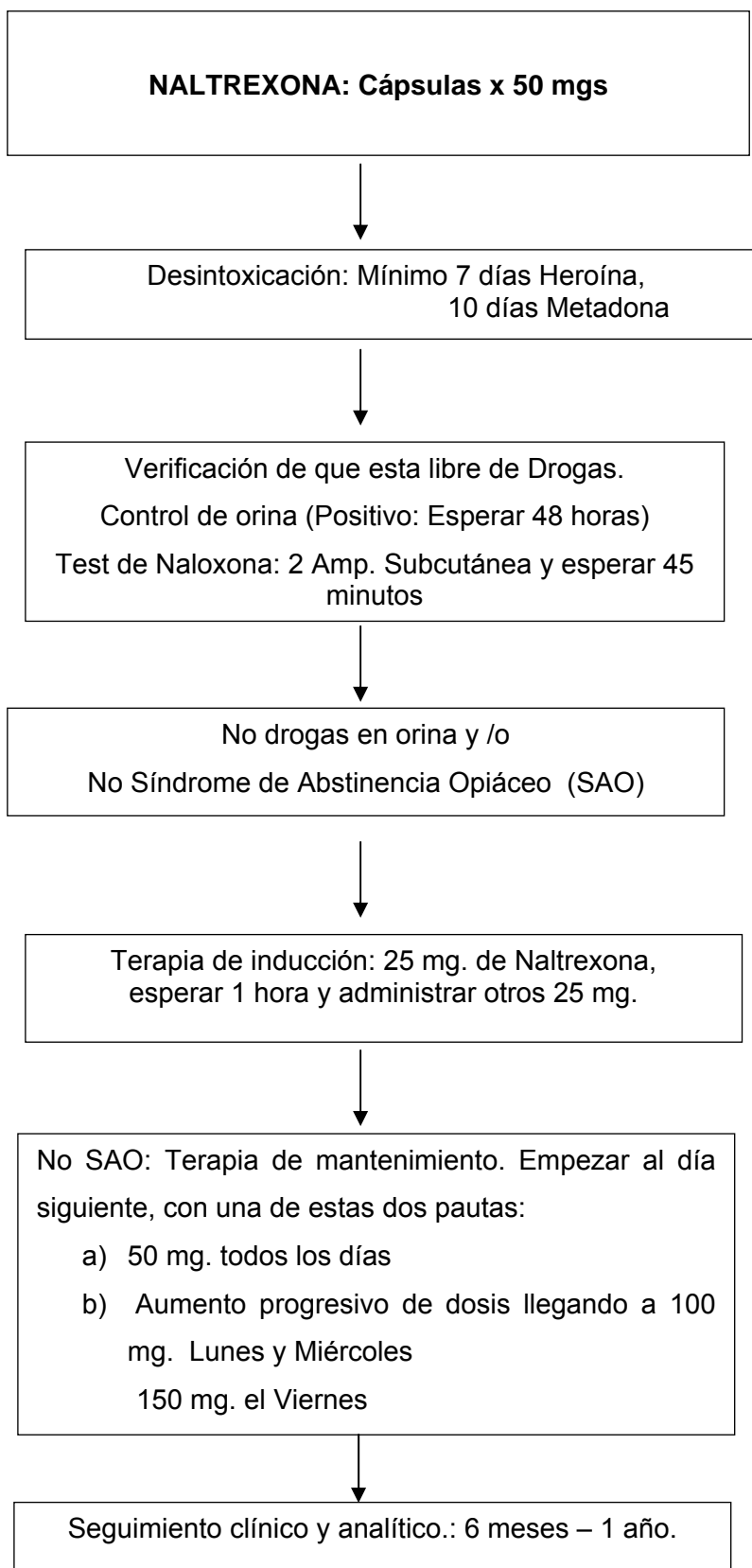
Hay dos pautas, una es utilizar 50 mg/día por vía oral, los siete días de la semana; y la otra pauta es administrar 50 mg/día durante las dos primeras semanas para asegurar el contacto entre personal sanitario y el paciente. A partir de ahí se puede dar 50 mg/día de lunes a viernes y 100 mg el día sábado, durante las siguientes seis semanas. Seguidamente lunes y miércoles indicar 100 mg y los viernes 150 mg, durante los siguientes ocho a diez meses. Según Leza (2005), la dosis total semanal nunca debe exceder los 350 mg. Si las recaídas se dan, éstas suelen suceder los fines de semana, cuando la eficacia de la dosis administrada los viernes es baja. Agrega Leza (2005) que el principal problema en la autoadministración de la Naltrexona es el incumplimiento a nivel ambulatorio (Fram et al, 1989).

Durante el proceso de tratamiento, deben hacerse análisis de drogas en orina con regularidad para detectar consumos de opiáceos u otras drogas, así como exploraciones físicas y pruebas de laboratorio para valorar función renal y hepática.

Reacciones Adversas Medicamentosas: Dificultad de conciliar el sueño, angustia, calambres abdominales, náuseas, laxitud, dolores articulares, musculares y cefaleas. No confundir con signos o síntomas del SAO, desaparecen después de varias semanas. También puede aparecer disminución del apetito y pérdida de peso. Puede aparecer aumento reversible de las transaminasas séricas, esto es más frecuente en sobredosificaciones, pero también se han presentado casos con dosis habituales de 50 mg/día.

Contraindicaciones: Hepatitis aguda o insuficiencia hepática. Debe emplearse con cuidado en la disfunción hepática, monitoreando constantemente con pruebas de funcionamiento de este órgano. Las anomalías leves que presentan con frecuencia los heroinómanos y sobre todo aquellos que han usado la vía I/V, parece ser que no son una contraindicación absoluta para el uso del fármaco. El medicamento solo debe retirarse cuando los niveles de transaminasas alcanzan valores que tripliquen los normales. Leza (2005).

TRATAMIENTO DE DESHABITUACION CON NALTREXONA.



Otros fármacos utilizados en el tratamiento de la deshabituación a los opiáceos, son la Buprenorfina y el Levo- alfa Acetilmetadol (LAAM).

9.2.4 Interacciones farmacológicas de los opiáceos.

Se incluye este apartado para que los médicos tengan el cuidado necesario al medicar pacientes consumidores de opiáceos, bien sean estas sustancias ilegales o cuando están en tratamientos con sustitutos.

Tabla No. 11. Interacciones medicamentosas.

<p>Acciones sedantes.</p> <p>Los opioides potencian este efecto con la administración de otros sedantes centrales como: Benzodiazepinas, Hipnóticos, Antipsicóticos, IMAO, Antidepresivos Tricíclicos, Antihistamínicos o Alcohol, entre otros.</p> <p>Efecto analgésico.</p> <p>El efecto analgésico de los Opioides se potencia con la administración de Anfetaminas, Antidepresivos Tricíclicos y algunos antagonistas del Calcio.</p> <p>Interacciones farmacocinéticas con otros medicamentos.</p> <p>Los Opioides pueden reducir la velocidad de absorción de otros fármacos por sus acciones digestivas.</p> <p>Los IMAO incrementan la toxicidad de la Petidina (hipotensión, rigidez, hipertermia, coma) y del Tramadol, por lo que debe evitarse su uso conjunto.</p> <p>Los fármacos que inhiben o inducen el metabolismo del citocromo CYP3A4 pueden modificar la farmacocinética y los efectos de la Metadona.</p> <p>Las concentraciones de Metadona pueden incrementarse si se administra conjuntamente con inhibidores metabólicos como los Macrólidos (Eritromicina), Antifúngicos (Ketoconazol, Fluconazol), Benzodiazepinas (Diazepam, Midazolam) Ciprofloxacina.</p> <p>Las concentraciones de Metadona pueden reducirse (causando síntomas de síndrome de abstinencia) si se administra conjuntamente con inductores metabólicos como Rifampicina, Rifabutina, Fenobarbital, Carbamazepina, Fenitoína, Antiretrovirales (Ritonavir, Lopinavir-Ritonavir, Nelfinavir, Efavirenz, Nevirapinal).</p> <p>Fármacos como la Amitriptilina, por inhibición o competición por el citocromo CYP2D6, la Fluoxetina, Fluvoxamina y Paroxetina, por inhibición de los citocromos CYP3A4 y CYP2D6 y, la Moclobemida, por inhibición del CYP1A2, pueden aumentar sus concentraciones plasmáticas. Se deberá, por tanto, controlar la respuesta terapéutica del paciente para determinar si se deben disminuir o aumentar las dosis de Metadona.</p> <p>El Tramadol puede interactuar con sustratos e inhibidores del CYP2D6, entre los que destacan Quinina, Fluoxetina, Paroxetina y Amitriptilina, ya que todos ellos disminuyen la formación del metabolismo M1.</p>

Tomada de Álvarez y Farré (2005).

10. Alucinógenos

Artigas Pouy, Juan Triaca, Gabriel Rossi,

Se trata de un grupo heterogéneo de sustancias naturales o sintéticas, capaces de provocar alteraciones sensoriales (ilusiones, alucinosis, alucinaciones). Los efectos varían de una persona a otra y de un consumo a otro.

Al ser un grupo tan heterogéneo entendemos importante clasificarlos⁵⁷:

1. Indolalquilaminas y otros derivados indólicos (estructuralmente similares al neurotransmisor Serotonina)
 - LSD (Hongos del cornezuelo de centeno, semisintética)
 - Psilocibina y psilocina (hongo *Psilocybe*, *Stropharia* y *Panaeolus*)
 - DMT o dimetilriptamina en las plantas: *Mimosa* familia de las Fabáceas, *Virola* familia de las Myristicaceae, *Piptadenia* familia de las Leguminosae, *Chacruna* (*Psychotria viridis*) familia de las rubiáceas y DET o dietilriptamina (sintético)
 - Ibogaína (*Tabernanthe iboga* es un arbusto de la familia de las Apocynaceae)
 - Alcaloides de la harmala: harmina y harmalina, se encuentran en las plantas *Ruda Siria* y *Banisteriopsis caapi* (liana de la *ayahuasca*).
2. Bufotenina (presente en la secreción glandular de piel de sapo: *Bufo vulgaris*)
3. Sustancias relacionadas estructuralmente con las feniletilaminas:
 - Mescalina. cactus peyote (*I. Williamsii*)
 - Elemicina y miristicina. nuez moscada (*Myristica fragans*)
 - Metilendioximetanfetamina (MDA -sintético-)
 - Metilendioximetanfetamina (MDMA o éxtasis -sintético-)
 -

⁵⁷ Modificado de Lizosoain, Moro, Martín del Moral, (2003).

4. Anticolinérgicos y colinérgicos. Aparecen de forma natural en muchas variedades de plantas de papa:
- Atropina (de las plantas *Atropa Belladonna* (*Belladonna*) y *Datura Stramonium* (*Toloache*) y *Brugmansia* (*Floripón*) de la familia de la solanáceas.
 - Escopolamina (*Hyoscyamus Níger* (*Beleño*) y *Scopolia carniolica* de la familia de la solanáceas,)

5. Muscarina, ácido iboténico y muscimol (en el hongo *Amanita Muscaria*)

6. Arilhexilaminas (anestésicos disociativos que pertenecen a la familia de fármacos de arilcicloalquilaminas) actúan sobre los receptores de glutamato:
- Fenciclidina (PCP -sintético-)
 - Ketamina (sintético)

Con respecto al extasis (MDMA) y otras drogas de diseño, las mismos son alucinógenos con efectos simpáticomiméticos anfetamino-símiles. Esta combinación explica la aparición de manifestaciones orgánicas relacionadas con la hiperactividad simpática que se superponen a los efectos alucinatorios.

10.1 Paraclínica específica

El consumo de alucinógenos no amerita el pedido de un examen paraclínico específico, los mismos estarán guiados por la evolución clínica del paciente.

10.2 Tratamiento

10.2.1 Intoxicación aguda

Esta sintomatología es de evaluación y tratamiento en un entorno hospitalario. Se basa en medidas de sostén orientadas por la clínica médica y psiquiátrica.

Objetivos terapéuticos⁵⁸:

- Tranquilizar al paciente
- Protegerlo de sus acciones teniendo en cuenta un eventual compromiso del juicio.

⁵⁸ Modificado de "Actualización de la guía práctica de atención integral en farmacodependencia" 2004. Colombia.

- Identificar síntomas psiquiátricos de aparición temprana (ilusiones, alucinaciones visuales, cenestésicas, auditivas, desorganización del pensamiento, etc.)

El tratamiento consistirá en:

1. Ubicar al paciente en un ambiente seguro y continentador.
2. Tranquilizarlo y aportar criterios de realidad: dónde está, qué le pasó, por qué está ahí, etc.
3. Si presenta alteraciones de la percepción se le tranquilizará con una actitud firme y serena asegurándole que los síntomas que está experimentando se deben a la sustancia y que remitirán en un breve lapso de tiempo.

Si lo anterior no fuera suficiente se administrará alprazolam 1 mg o diazepam 10 mg. por vía sublingual u oral que podrá repetirse según criterio evolutivo. En el caso de niños⁵⁹ o adolescentes tempranos⁶⁰ se podrá administrar Alprazolam, las dosis no están bien establecidas en niños, pero en la practica clínica comenzamos con 0,25 mg/día, en el caso de adolescentes se puede indicar como dosis máxima 0,04 mg/kg./día. (Bezchlibnyk-Butler, 2004).

Si los síntomas anteriores no ceden luego de repetir la medicación o existen trastornos de conciencia o síntomas psicóticos (alucinación, delirio, agitación) se sugiere haloperidol en dosis de 2 a 5 mg (vía de administración en función de cada situación clínica) que podrá repetirse hasta controlar los síntomas. En el caso de niños o adolescentes tempranos se podrá administrar Haloperidol a razón de 0,05 – 0,15 mg./kg./día. La literatura (Bezchlibnyk-Butler, 2004) sugiere dosis en niños entre 1 - 4 mg y en adolescentes: 2 - 9 mg. En nuestra experiencia se puede comenzar con 0,5 mg. por día, aumentando 0,5 mg. c/ 5 -7 días (dados en 2 a 3 dosis). Hemos tenido resultados favorables sin sobrepasar los 4 mg/día.

4. Si el paciente presenta flashbacks debe ser tranquilizado. En caso necesario se administrarán antipsicóticos con el criterio antes

⁵⁹ Niños hasta 11 años 11 meses (edad escolar).

⁶⁰ Se entiende adolescentes tempranos hasta 15 años 11 meses.

mencionado. Esta medicación debe mantenerse en dosis nocturnas únicas por 6 a 8 semanas.

5. Si el consumo de alucinógenos se refiere a Metilendioximetanfetamina (MDA) o a Metilendioximetanfetamina (MDMA) conocido como éxtasis se indicará como primera medida terapéutica la hidratación, descender la temperatura corporal con medidas físicas o medicamentosas dado que estos dos síntomas son las causas de muerte referidas a estas sustancias (llamado golpe de calor).

11. Anfetaminas

Artigas Pouy, Juan Triaca, Gabriel Rossi

La efedrina, sustancia simpático-mimética, existe en numerosos vegetales. En China se usó durante 2000 años antes de ser introducida en la medicina occidental. El estudio de sus propiedades, condujo al descubrimiento de aminos sintéticas, con acciones semejantes a la adrenalina. La más antigua, es la benzedrina preparada por primera vez en 1910 por Barger y Dale (Braun, 1974).

La Segunda Guerra Mundial contribuyó a la difusión de las anfetaminas. Los combatientes -sobre todos aviadores- se sirvieron de ellas para luchar contra la fatiga. Durante la Batalla de Inglaterra, entre Agosto de 1940 y Marzo de 1941, los pilotos de caza de la R.A.F. ingerieron cantidades enormes de benzedrina. Con posterioridad a la guerra, deportistas en busca de hazañas, estudiantes en períodos de examen, profesionales agotados por el cansancio y muchos de quienes intentan doblegar la fatiga y mejorar su rendimiento, recurren a las anfetaminas.

En 1934 a partir de la anfetamina se sintetiza la metanfetamina, utilizada como descongestivo nasal.

A este proceso de creciente popularidad, contribuyeron los médicos que, en las décadas del 40 y 50 consideraron estas drogas como un remedio versátil.

Desde mediados de los 60, existió una fabricación ilícita creciente y una desviación hacia el mercado negro de las anfetaminas legalmente elaboradas.

Desde 1970, existen restricciones legales impuestas para su uso.

Las anfetaminas fueron la base para el desarrollo de la mayoría de las drogas de diseño (Lizasoain, 2003).

Las anfetaminas se ingieren -en general- por vía oral, siendo su uso intravenoso poco frecuente.

Sus efectos psíquicos dependen -igual que sucede con todas las sustancias psicoactivas- de la dosis, de la personalidad del consumidor, del ambiente y de la vía de administración.

Dosis moderadas de anfetaminas (10 a 30 mg) por vía oral, pueden provocar (en sujetos normales), falta de sueño, estado de alerta y menor sensación de fatiga, mejoría del estado de ánimo con más iniciativa, mayor confianza en sí

mismo, mayor capacidad de concentración, mayor actividad motora y aumento de la locuacidad. Su efecto estimulante a nivel del SNC puede provocar convulsiones, aún en sujetos sin antecedentes de epilepsia.

Sólo mejora el desempeño de tareas mentales simples y si bien puede realizarse más trabajo, no disminuye necesariamente, el número de errores.

Estos efectos no son invariables y pueden invertirse por sobredosis o uso repetido.

El uso prolongado o las grandes dosis acarrearán -casi siempre- depresión mental y fatiga. Algunos individuos pueden experimentar ansiedad, irritabilidad o somnolencia transitoria.

Muchos otros simpático-miméticos y agentes afines, pueden producir efectos subjetivos similares a los de la anfetamina; estos son: metanfetamina, fenmetracina, di-etilpropión, y dextroanfetamina. Esta última es tres o cuatro veces más potente que el L-isómero para provocar efectos excitatorios en el SNC.

El abuso de metanfetamina se ha constituido en un problema sanitario de primer orden en los EEUU y otros países. Esta sustancia se presenta en forma de polvo blanco para ser inhalado (speed esnifado) o de cristales para fumar (ice o crystal). La misma también puede inyectarse por vía intravenosa. (Farré Albaladejo, 2002)

Algunos análogos con sustitución a nivel del anillo aromático como la Fenfluramina, no provocan efectos subjetivos tipo anfetamina y tiene poco o ningún potencial de refuerzo.

La Fenilpropanolamina suprime el apetito, pero en general, no provoca efectos subjetivos anfetaminosímiles. El Mazindol produce menos refuerzo que la anfetamina.

La anfetamina, metanfetamina y derivados tienen más acciones dopaminérgicas que adrenérgicas o serotoninérgicas, de todos modos no son del todo selectivas. Es importante destacar que estas sustancias tienen un mecanismo de acción que puede explicar un fenómeno de tolerancia aguda llamado taquifilaxia por la reducción del neurotransmisor disponible. (Farré Albaladejo, 2002)

11.1 Paraclínica específica

En virtud de las similitudes en las acciones de las anfetaminas con la cocaína los exámenes paraclínicos serán similares a los solicitados en el consumo de dicha sustancia, excepto la valoración respiratoria.

11.1.1 Valoración cardiovascular

Dada la alta frecuencia de sintomatología cardíaca asociada al efecto simpático-estimulante de las anfetaminas, se considera imprescindible una sistemática evaluación de la función cardiovascular.

De acuerdo a la clínica podrá indicarse conjuntamente al ECG, el pedido de enzimograma cardíaco: Creatinfosfoquinasa (CK-T / CK-MB) y test de troponina I destacando que esta última tiene mayor especificidad en caso de infarto agudo.

11.1.2 Valoración sistema nervioso

Teniendo en cuenta su efecto estimulante del S N C se realizará siempre una cuidadosa anamnesis y un detallado examen neurológico.

Si quien recibe al paciente no puede realizar el examen neurológico completo o tiene dudas diagnósticas se recomienda la interconsulta con neurólogo antes que indicar exámenes paraclínicos complejos.

El especialista podrá solicitar EEG y/o TAC si en la anamnesis el paciente relata pérdida de conocimiento con convulsiones o hay elementos para pensar en crisis parciales simples o complejas sin signos patológicos en el examen.

11.1.3 Valoración aparato digestivo

Dada la relativa frecuencia en la aparición de gastritis en consumidores de anfetaminas es necesario pesquisar síntomas y signos relacionados, que guiarán la paraclínica y el tratamiento correspondiente.

11.2 Tratamiento

11.2.1 Intoxicación aguda

La acción de las anfetaminas se inicia a la hora de ingeridas y persiste por 6 a 8 horas, luego de una dosis única. Es esperable la aparición de síntomas vinculados a la hiperactividad simpática como taquicardia, aumento de T. A. y midriasis. En menor medida la aparición de elementos de irritabilidad a nivel cerebral. La presencia de síntomas en la esfera funcional psiquiátrica predomina, por lo que debe establecerse un control psiquiátrico regular que permita evaluar la evolución de los síntomas y la detección temprana de elementos depresivos con ideación suicida o psicóticos.

La intoxicación crónica por anfetaminas, puede provocar cuadros clínicos psiquiátricos que revisten ciertas particularidades. La psicosis anfetamínica muestra -con frecuencia- predominio de alucinaciones visuales con caracteres propios: complejas, en forma de figuras geométricas, personales o zoopsias; múltiples, repetidas en forma estereotipada, simultáneas, en serie; de tipo micropsia o liliputiense; proyectadas sobre paredes u objetos. No se identifican marcados trastornos de conciencia. Dichas alucinaciones a veces aparecen aisladas, sin integrar el cuadro delirante; como un apéndice, a veces con rectificación, con superposición de lo real y lo alucinado, acercándolas a las alucinosis (Reyes Terra, 1967).

Este cuadro puede ocurrir en individuos psíquicamente sanos y estables, incluso luego de un consumo de corto tiempo. La personalidad previa le imprime al cuadro su tonalidad particular, dándole características propias al episodio delirante y a los trastornos tímicos.

Las anfetaminas actuando como tóxicos, son capaces de provocar *experiencias delirantes alucinatorias primarias* (en el sentido de Jaspers), sea como estados de desequilibrio tímico hacia el polo maníaco como estados disociativos, síndrome de influencia, automatismo mental o de despersonalización; como estado alucinatorio: predominantemente visual, aunque también auditivo, con polarización afectiva; e incluso, como estado crepuscular con elementos oniroides.

Son estados vívidos, datos inmediatos de la conciencia perceptiva, respondiendo a diversos niveles de desestructuración de la misma.

Pueden condicionar también *una organización delirante alucinatoria secundaria*, que depende de la personalidad previa y de la continuidad en el uso del tóxico. La alucinación es entonces, conceptualizada, intelectualizada y se edifican diversas estructuras delirantes que toman una marcha autónoma y donde se aportan los datos personales e históricos del sujeto (Reyes Terra, 1967).

El uso intravenoso de anfetaminas es capaz de provocar un "flash" más violento que el de los opiáceos. Es una sensación brutal, intensa y breve de calor que, partiendo del epigastrio, se irradia al resto del cuerpo, acompañada de una eclosión de efectos psicológicos. Esta expansión sensorial y tímica, se traduce por una sensación de energía, insomnio y anorexia, que va atenuándose en el curso de algunas horas. La atenuación del efecto estimulante resulta intolerable, lo que conduce rápidamente al consumo repetido de la droga.

La recurrencia en este ciclo, puede llevar al cabo de tres o cuatro días, a la aparición de los síntomas descritos para la psicosis anfetamínica (Roux, 1983).

11.2.2 Tratamiento de la Intoxicación aguda

Para el tratamiento de la intoxicación por anfetaminas, deben emplearse similares criterios y recursos que los mencionados para la intoxicación por cocaína.

En el caso particular de las anfetaminas, a los efectos de lograr una eliminación más rápida del tóxico, deberá acidificarse la orina mediante 500 mg de Cloruro de Amonio por vía oral cada cuatro horas, si las funciones renal y hepática están indemnes (Hyman, 1990).

12. Drogas, Embarazo y Lactancia.

Cecilia Dell'Acqua

La problemática relacionada al consumo de drogas es un importante problema sanitario tanto en la etapa de embrión, fetal, de recién nacido y a consecuencias que pueden perdurar toda la vida tanto en el niño como en la madre.

En este tema cobra especial relevancia el consumo de drogas legales, por la percepción social acerca de su inocuidad.

La Tercera Encuesta Nacional de Hogares sobre consumo de drogas en Uruguay (2001) revela que más del 50% de las mujeres entre 19 y 34 años (periodo de mayor porcentaje de embarazos) presentan consumo de alcohol.

Consideramos que éste es el mayor problema desde el punto de vista poblacional, teniendo el consumo de sustancias ilegales una importancia menor en cuanto al número de personas implicadas.

12.1 Fisiología

La placenta humana es un órgano de alta complejidad, que dista de ser una simple barrera. Su fisiología evita traspasos masivos de drogas de madre a feto, sin embargo el paso transplacentario es una realidad.

Son múltiples los factores que determinan su permeabilidad: liposolubilidad, tamaño molecular, unión de la droga a proteínas plasmáticas maternas, grado de ionización de la molécula, pH del medio en que está la molécula, edad placentaria (a mayor madurez, menor grosor), metabolismo y excreción de drogas maternas, placentaria y fetal. Hay algunas excepciones en términos de traspaso placentario que corresponden a moléculas de gran tamaño y fuertemente ionizadas, tales como heparina e insulina. El consumo de drogas puede generar problemas en la placenta lo que a su vez incidirá en el embrión o feto.

Las drogas utilizadas de manera recreativa, o de forma abusiva, así como gran cantidad de medicamentos atraviesan la placenta y se concentran en el feto y recién nacido. El pasaje placentario dependerá, de la composición química de la sustancia, biodisponibilidad y farmacocinética. Esto conlleva la

probabilidad de aparición de afecciones maternas, fetales y del recién nacido que pueden producir alteraciones a corto, mediano y largo plazo e incluso la muerte.

Las diferentes alteraciones y su gravedad dependerán de la presencia de distintos factores: tipo de droga consumida, tiempo de consumo, frecuencia, dosis y vía utilizada. También la presencia de un policonsumo, dificulta realizar un correcto diagnóstico sobre cual es la droga que produjo la alteración o si se debe a una sumatoria de efectos.

Los efectos también dependerán de factores que con frecuencia se asocian al uso de drogas, como ser: malnutrición materna, enfermedades infecciosas transmisibles, embarazo adolescente, falta de cuidados prenatales. Durante el embarazo se producen distintos cambios fisiológicos que alteran la cinética de la droga, incrementando la toxicidad y el riesgo de complicaciones para la madre y el hijo (Cuadro 1):

Cambios Fisiológicos	Consecuencias
Retardo del vaciamiento gástrico y disminución de la motilidad gastrointestinal	Incremento de la absorción digestiva
Incremento del flujo sanguíneo en piel y mucosas	Aumento de la absorción cutáneo mucosa
Aumento del volumen corriente y disminución del volumen residual pulmonar	Incremento de absorción de drogas inhaladas
Disminución de la concentración plasmática de albúmina y reducción del metabolismo hepático	Aumento de la concentración de droga libre
Eliminación de reservas lipídicas al final del embarazo	Liberación de drogas acumuladas en el tejido adiposo

El efecto tóxico dependerá de la etapa del embarazo donde se produzca el consumo. El período embrionario es la etapa crítica para el desarrollo de malformaciones congénitas; la organogénesis ocurre entre los 18 y 60 días.

12. 2 Paraclínica

Los exámenes a solicitar a la embarazada que consume drogas, se deciden en función de los criterios mencionados en el Capítulo 1. Si se considera necesario confirmar un consumo materno se pide dosificación de metabolitos en orina.

En el caso del neonato los pedidos se guiarán por los signos y síntomas presentes.

De acuerdo a la clínica se puede solicitar: enzimograma cardíaco, ECG, ecocardiograma, Rx de Tx, EEG, ecografía transfontanelar, examen de orina, ecografía renal, y valoración de la funcionalidad renal luego de las 48 horas de vida. Para valorar metabolismo se pedirá glicemia, calcemia y gasometría.

Como en todo recién nacido evaluar serología de enfermedades de transmisión sexual.

12.2.1 Determinación de Drogas:

Son con valor cualitativo; para su interpretación es necesario considerar el tipo de consumo y las características toxicocinéticas de las sustancias. Los mismos pueden ser realizados en sangre u orina de la madre o recién nacido.

También se pueden realizar estudios analíticos en sangre del cordón umbilical, leche materna y/o en meconio. Se puede intentar determinar presencia de drogas en el cabello, que puede resultar positivo para cocaína a pesar de negatividad en orina. Estos exámenes no se piden en forma sistemática debido a sus costos elevados.

12.3 Lactancia

Las sustancias psicoactivas se excretan por la leche materna en cantidades variables según sus características fisicoquímicas.

Algunas investigaciones muestran que el consumo de tabaco lleva a una reducción en la concentración sérica de prolactina con la consiguiente disminución de la producción de leche materna, lo que depende de la concentración de nicotina sérica.

Durante el puerperio el consumo de alcohol etílico puede ocasionar una reducción de la secreción láctea y alteraciones psicomotoras en el lactante, con dificultad en la succión.

Se han detectado metabolitos de cocaína en leche materna a las 60 horas luego del consumo. El consumo de las distintas formas de cocaína puede ocasionar en el recién nacido irritabilidad, vómitos y diarrea, temblores, hipertonía, hiperreflexia y convulsiones.

La marihuana aparece en la leche bajo forma de delta 9 THC lo que puede causar letargia y trastornos de la alimentación en el neonato.

El consumo de benzodiazepinas, puede provocar letargia, hipotonía, succión débil con dificultad en la alimentación.

Los opiáceos se encuentran presentes en la leche materna. Tanto la heroína como la metadona (utilizada como tratamiento de sustitución en la madre) pueden provocar una intoxicación aguda en el neonato.

El riesgo de exposición y por lo tanto de intoxicación del recién nacido a las drogas a través de la leche supera el beneficio de la lactancia materna.

La Asociación Americana de Pediatría contraindica la lactancia ante el consumo materno.

12.4 Tratamiento general

En caso que la mujer embarazada requiera un tratamiento farmacológico durante la gestación, la elección del o los fármacos debe ser cuidadosa, dado que muchos de los fármacos utilizados están contraindicados o pertenecen a las categoría C o D de la FDA, (ver cuadro 2 -evidencia de teratogenicidad o falta de estudios controlados en seres humanos-). En todos los casos en los cuales el fármaco no está absolutamente contraindicado, el médico tratante deberá valorar la relación riesgo-beneficio de su administración en las diferentes etapas del embarazo. Del mismo modo deberán evaluarse los fármacos que pueden ser utilizados durante la lactancia.

Cuadro 2

La Administración Americana de Drogas y Alimentos (FDA) y la Academia Nacional de Pediatría (AAP) han propuesto clasificaciones para definir los riesgos de las distintas drogas durante el embarazo y la lactancia.

Describimos las 5 Categorías de riesgo de la FDA:

- **A:** estudios controlados en humanos no evidencian riesgo para el feto; la posibilidad de daño es remota.

- **B:** estudios en animales no demuestran riesgo fetal pero no hay estudios controlados en humanos; o, estudios en animales presentan efectos adversos no confirmados por estudios controlados en humanos.
- **C:** algunos estudios en animales demuestran riesgo y no hay estudios controlados en humanos o animales.
- **D:** existe evidencia de riesgo fetal humano.
- **X:** daño fetal demostrado por estudios en animales y experiencia en humanos. El riesgo supera claramente al beneficio.

A la terapia farmacológica debe asociarse: el tratamiento psicológico en sus diferentes modalidades, incluyendo procesos motivacionales e instancias de trabajo individual y grupal, evaluación del medio y contexto en el que vive la paciente, a fin de lograr un adecuado sostén familiar y social.

Todo consumo de sustancias psicoactivas durante el embarazo, hace que el mismo deba ser considerado de alto riesgo, siendo necesarios controles más estrictos y parto monitorizado.

Basándonos en las normas publicadas por el Ministerio de Salud Pública de Uruguay sobre atención materno infantil se recomienda que el tratamiento del consumo de drogas durante el embarazo debe ser abordado por un equipo interdisciplinario. La medida más efectiva para prevenir las complicaciones durante el embarazo es el asesoramiento preconcepcional, valorando la repercusión del consumo en la madre e iniciando un tratamiento a fin de minimizar riesgos durante gestación y parto.

En relación con el neonato, el hallazgo fetal más frecuente es la presencia de retardo del crecimiento intrauterino (RCIU) y por lo tanto de sufrimiento fetal crónico. Las medidas a tomar van a estar dirigidas a prevenir y en todo caso detectar elementos de sufrimiento fetal agudo que puedan originar un síndrome hipóxico isquémico.

Podemos encontrar un neonato con variable grado de depresión que requiera las maniobras habituales de reanimación. Luego de la valoración inicial la conducta a adoptar dependerá de varios factores:

A - Recién nacido asintomático:

Se aloja junto a su madre con controles los controles clínicos seriados.

B- Recién nacido sintomático:

Se deriva monitorizado al sector de internación correspondiente según la clínica. Con frecuencia se observa: mala succión, hipotonía, temblores, irritabilidad, convulsiones, arritmias o falla cardíaca, intolerancia digestiva, alteraciones renales o metabólicas.

La lactancia será la alimentación indicada siempre que la condición clínica del recién nacido y la madre lo permita. Se valorará con equipo actuante y asistente social deseo de la madre de abandonar el consumo y recuperar la lactancia.

Si se presentan signos de hiperexcitabilidad se administrará fenobarbital 20mg/kg/dosis carga y luego dosis de mantenimiento de 2 a 4 mg/k/día. Se suspende luego del descenso de dosis según evolución clínica y resultado de EEG. Requiere de control con neuropediatra y seguimiento a largo plazo para detección de anormalidades del desarrollo en todas sus áreas.

Cuadro 3

Riesgos en embarazo parto, puerperio y recién nacido

Riesgo Materno	Durante el Parto	en el Hijo
Relacionado con la sustancia	Relacionado con la sustancia	Relacionado con la sustancia
-Estado Hipertensivo del Embarazo	-DPPNI	- RCIU
-Aborto espontáneo	-Obito fetal	- Prematurez
-Amenaza de parto prematuro	-Parto pretérmino	- PEG/BPN
-DPPNI	-Sufrimiento fetal agudo	- Síndrome Hipóxico isquémico
-RPM- infección ovular	-Muerte materna	- Malformaciones Congénitas
		- Síndrome de Abstinencia
		- Sobredosis
		- Mayor morbimortalidad
		-Muerte Súbita
Relación con vía/conductas		Relación con vía/conductas
- Hepatitis B, C, VIH-SIDA.		- Hepatitis B, C, VIH-SIDA.

12.5 Alcohol

El alcohol puede afectar a la madre, la evolución del embarazo y el desarrollo fetal e infantil. Es necesario diseñar programas de seguimiento por varios años para su control evolutivo. Estos recursos deben contemplar las distorsiones en el ámbito vincular familiar.

12.5.1 Efectos en el embarazo

El consumo de alcohol disminuye la fertilidad y aumenta la probabilidad de aborto espontáneo y parto prematuro. El consumo de alcohol aún en dosis moderadas constituye un factor de riesgo fetal, no existiendo un nivel seguro de ingesta.

12.5.2. Efectos en el Feto y Recién Nacido

El consumo de alcohol durante el embarazo puede provocar un síndrome característico en el recién nacido llamado Síndrome Alcohólico Fetal. Se piensa que el poder teratogénico del alcohol podría estar relacionado con un efecto tóxico directo o por su metabolito, el acetaldehído. Estos llevarían a producir disrupción de la síntesis proteica llevando a un retardo del crecimiento y por lo tanto graves consecuencias en el desarrollo neurológico.

Este síndrome es subdiagnosticado, en virtud de que se le resta importancia al consumo de alcohol a pesar de figurar en la ficha perinatal para su investigación.

Puede presentarse un síndrome alcohólico fetal completo o frustrado con algunos de los componentes de éste y por lo tanto de mayor dificultad diagnóstica.

El mismo presenta las siguientes características:

- Retardo del crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer.
- Mala coordinación, hipotonía e irritabilidad.
- Malformaciones:
 - o cráneo faciales características: microcefalia, micrognatia, hipoplasia del maxilar inferior, epicanto, nariz corta, labio superior fino, microftalmia, estrabismo y fisura palpebral corta, dientes pequeños, mala oclusión dentaria, paladar hendido, rotación de orejas.

- cardiovasculares: tetralogía de Fallot, CIV y CIA, entre otras
 - renales y genitales: hipospadia.
 - esqueléticas: xifoide bífido, escoliosis, pectus excavatum.
 - musculares: hernia diafragmática, trastornos de los rectos.
- Retardo Mental y trastornos de comportamiento. El consumo de alcohol durante el embarazo es la primera causa de retardo mental adquirido.

12.5.4 Síndrome de abstinencia

El síndrome de abstinencia neonatal aparece dentro de los 3 primeros días del nacimiento y se caracteriza por: temblor, nistagmus, clonus, opistótonos, hipertonia, convulsiones, somnolencia, llanto, reflejos asimétricos o hiperactivos, reflejo de Moro anormal, vómitos, diarrea, dificultad en la alimentación, sobresaltos, alteración en la termorregulación, succión débil.

12.6 Tabaco

La nicotina interfiere con la actividad de los transportadores de aminoácidos necesarios para mantener la nutrición y el crecimiento fetal alterándolos. Su efecto vasoconstrictor e hipóxico se suman a estas complicaciones.

12.6.1. Efectos sobre la reproducción.

Infertilidad, aborto espontáneo, muerte fetal, rotura prematura de membranas, desprendimiento prematuro de placenta normoinserta, retardo del crecimiento intrauterino se cuentan entre las complicaciones más frecuentes.

12.6.2. Efectos en el Feto y Recién Nacido

Lo más frecuente es: bajo peso al nacer, disminución de la circunferencia craneana, presencia de otitis media, enfermedades respiratorias y asma, muerte súbita del lactante.

12.7 Benzodiazepinas

Existe evidencia de que algunas BZD son teratogénicas y de riesgo fetal: diazepam, alprazolam, lorazepam, midazolam, oxazepam, flunitrazepam (Categoría D, FDA). Se ha descrito un incremento del riesgo de malformaciones tales como paladar hendido, asimetría craneofacial e hipertelorismo ocular.

12.7.1 Recién Nacido

Entre los efectos más frecuentes se destacan: letargia, llanto monótono, hipotonía, y succión débil es el llamado “Floppy Child Síndrome”, que puede persistir durante varios días.

12.7.2 Síndrome de Abstinencia

El recién nacido puede presentar irritabilidad, temblores, nistagmus, opistótonos, hipertonía, y en casos graves reflejos hiperactivos (reflejo de Moro anormal), sobresaltos, convulsiones, succión débil, vómitos, diarrea, y disfunción autonómica con alteraciones de frecuencia cardíaca, presión arterial y termorregulación.

Estas manifestaciones pueden aparecer luego de unos días del nacimiento. Esto se relaciona con la velocidad de metabolización y eliminación de la BZD por parte del recién nacido.

12.8 Marihuana

Los datos sobre el efecto teratogénico del cannabis son controvertidos en relación con bajo peso al nacer así como posibles alteraciones del Sistema Nervioso Central. Algunos estudios en hijos de madres consumidoras muestran una mayor incidencia de trastornos neurocomportamentales. Los problemas para relacionar estas alteraciones con la marihuana es que en general las madres consumen otras sustancias como tabaco y alcohol.

12.9 Coca y sus derivados

La Cocaína al igual que la Nicotina interfiere con la actividad de los transportadores de aminoácidos necesarios para mantener la nutrición y el crecimiento fetal.

Las alteraciones que puede producir durante el embarazo y en el recién nacido se deben a sus efectos vasoconstrictores, pudiendo llevar a ocasionar complicaciones graves.

La actividad de la enzima colinesterasa (responsable de la metabolización de la cocaína) está disminuida en el embarazo y es menor en el feto y recién nacido, por lo cual la metabolización es menor y la eliminación más lenta. Además al combinar alcohol y cocaína, el metabolito cocaetileno formado atraviesa la placenta provocando una mayor toxicidad en el embrión y feto.

La Cocaína produce: vasoconstricción placentaria, disminución del flujo sanguíneo útero-placentario, disminución de la PO₂ y del contenido de O₂ fetal. Esto lleva a hipoxia fetal provocando un aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial, lo que puede ocasionar ruptura de vasos sanguíneos e infarto en órganos y tejidos en desarrollo como el neurológico y genitourinario.

12.9.1. Alteraciones en el Embarazo

Las complicaciones más frecuentes en la embarazada son aumento de la presión arterial que puede ocasionar:

- aborto espontáneo.
- rotura prematura de membrana (RPM).
- parto prematuro.
- retardo del crecimiento intrauterino.
- desprendimiento prematuro de placenta normo inserta (DPPNI). Este cuadro puede llevar a la muerte materna por compromiso hemodinámico y el sufrimiento fetal agudo llevar a la muerte fetal intrauterina (óbito fetal).

12.9.2 Alteraciones en el Feto y Recién Nacido

Los posibles efectos en el desarrollo que se han descrito en recién nacidos expuestos a la cocaína son: hipertonicidad, espasticidad, convulsiones, hiperreflexia, irritabilidad y dificultades atencionales. Con cierta frecuencia se asocian una serie de factores que pueden estar en la génesis de estos trastornos junto con la cocaína: consumo de otras sustancias, mala nutrición materna, prematuridad, bajo peso al nacer, abstinencia neonatal (Schneider, 1987 y Neuspiel, 1991).

A esto se suman complicaciones graves como son: infarto cerebral, síndrome hipóxico isquémico y muerte súbita infantil.

Se observa un aumento del Síndrome de Distress perinatal dado por la presencia de episodios de taquicardia y bradicardia e índice de Apgar muy disminuido al minuto del nacimiento.

El consumo de cocaína durante el embarazo puede provocar algunas malformaciones congénitas siendo las más frecuentes:

- aparato genitourinario: anomalía del tracto renal.
- esqueléticas: sindactilia, agenesia de MMSS, alteraciones de la osificación.
- cardiovasculares: cardiomegalia, defectos del tabique interventricular e interauricular, coartación de aorta, estenosis pulmonar periférica, prolapso de la válvula aórtica, entre otras.
- alteraciones cráneo neurológicas: defecto de la línea media y tubo neural, microcefalia vinculada a alteraciones de la migración neuronal y de la arquitectura vascular del cerebro, etc.
- Oculares: retinopatía e hiperplasia de la sustancia vítrea, disminución del número de células retinianas, hipoplasia del nervio óptico, microftalmia, retardo de la madurez visual.
- Gastrointestinales: atresia duodenal, gastrosquisis.
- Pulmonares: defectos en la maduración pulmonar.

En un estudio de Mena y cols. (Chile, 2000) en 100 niños de consumidoras de pasta base durante el embarazo mostró una mayor incidencia de patología cardíaca, neurológica, respiratoria y bajo peso al nacer.

12.9.3 Síndrome de abstinencia

Este se caracteriza por: irritabilidad, llanto excesivo, succión débil, letargia, temblores, hiperreflexia, aumento de la sensibilidad a los ruidos y a otros estímulos, síntomas digestivos leves.

12.10 Solventes

12.10.1 Embarazo

El mayor porcentaje de trastornos en el embarazo debidos a solventes se vinculan con la exposición laboral.

Los más frecuentes son: trastornos menstruales, preeclampsia y riesgo de aborto espontáneo.

12.10.2 Recién Nacido

Dada la gran liposolubilidad de los solventes orgánicos pasan fácilmente a la placenta y se concentran en el feto.

La exposición a tolueno durante el embarazo ha sido relacionada con un cuadro similar al síndrome alcohólico fetal.

12.11 Opioides

Nos referiremos a la heroína, utilizándola como modelo dentro del grupo de opiáceos. Es importante considerar entre los efectos posibles aquellos que puedan asociarse con los “cortes” (ver capítulo correspondiente).

12.11.1 Embarazo y parto

Puede presentar en el embarazo aborto espontáneo, parto prematuro, retardo del crecimiento intrauterino, desprendimiento de placenta, diabetes gestacional, ruptura prematura de membranas hemorragia posparto. La preeclampsia y la muerte fetal intrauterina por aspiración de meconio son más frecuentes.

Durante el parto pueden existir presentaciones anómalas y corioamnionitis.

El tratamiento de elección para el tratamiento de la dependencia de opiáceos durante el embarazo es el programa de mantenimiento con metadona. Este tratamiento requiere una serie de cuidados especiales durante el parto, así como cuidados en neonatos para el síndrome de abstinencia del recién nacido. (Haro, G. 2007, comunicación personal)

12.11.2 Síndrome de Abstinencia en la embarazada.

Si la embarazada consumió heroína hasta el final del embarazo puede presentar un síndrome de abstinencia caracterizado por: corrimiento nasal, cólicos abdominales, náuseas, diarreas, sudoración profusa, chuchos de frío, palpitations, cefaleas, irritabilidad e insomnio.

12.11.3 Recién Nacido

Las principales alteraciones son: disminución de peso, talla y perímetro craneano al nacer, presencia de meconio, neumonía, hipoglicemia, hipocalcemia, hiperbilirrubinemia y hemorragia intracraneal. La presencia de estos factores conlleva un aumento de la mortalidad perinatal.

Pueden verse malformaciones y una incidencia más elevada de síndrome de distress respiratorio.

12.11.4 Síndrome de Abstinencia

Los síntomas del síndrome de abstinencia por heroína en neonato aparecen en las primeras 24 hs. de vida. Frente a su presencia, se deben evitar estímulos táctiles y luminosos innecesarios.

Basándose en el seguimiento de los criterios clínicos observados en las primeras 48 hs. de vida., Nathenson clasifica el cuadro de abstinencia neonatal en leve, moderado o severo.

- Leve: temblores sin progresión de los síntomas
- Moderado: temblores y alteraciones autonómicas tales como, hipersalivación, estornudos y ocasionalmente deposiciones blandas
- Severo: a los síntomas anteriores se agregan vómitos, diarreas y convulsiones. Puede presentar gran irritabilidad, trastornos del sueño y de la temperatura.

Referencias bibliográficas.

- Abbot NC, Stead LF, White AR, Barnes J, Ernst E (2000). Hypnotherapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* (2):CD001008.
- Alarcón Palacios, C. y Adán Puig, A. (2002). Disolventes Volátiles. (*Master en drogodependencias, Les Heures Barcelona*).
- Álvarez, Y. y Farré, M. (2005). Farmacología de los opioides. *Adicciones, 17 Suplemento 2*, 21-40.
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and statistic Manual of Mental Health disorder. DSM-IV*. Washington, D.C: Masson.
- American Psychiatric Association (2001). *Guía Clínica para el tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias*. Barcelona: Arts Medica.
- Apodaca Gorostidi, I. (1996). ¿Que es el Paradigma de la Asignación de pacientes a Tratamiento?. *Rev. Española de Drogodependencias, 21* (2), 85 - 95.
- Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE (2002). Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ* 325:1212-3.
- Aston, H. (2002). *Las benzodicepinas: cual es su mecanismo de acción y como suspender la ingestión*. Consultado en Noviembre, 2005 en www.benzo.org.uk.
- A US Public Health Service Report. (2000). *A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence*. En JAMA (Ed.), (pp. 283).
- Babor, T.F. y Higgins-Biddle, J.C. (2001). *Intervención Breve para el consumo de riesgo y perjudicial de alcohol. Un manual para la utilización en atención primaria*. Valencia: Organización Mundial de la salud y Generalitat Valenciana.
- Benowitz, N. (2001). The nature of nicotine addiction. *Smoking: risk, perception & policy*. Solvic.
- Bergman, U., Rosa, F., Baum, C. (1992). Effects of exposure to benzodiazepines during fetal life. *Lancet*, 340, 694-6.

- Bezchlibnyk-Butler, K. and Virani, A. (ed.) (2004). *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs for Children and Adolescents*. Cambridge: Hogrefe & Huber.
- Bobes García, J., Casas Brugué, M. y Gutiérrez Fraile, M. (2003). *Manual de evaluación y tratamiento de drogodependencias*. Barcelona: Arts Medica.
- Briggs, G., Freeman, R. and Yaffe, S. (1998). *Drugs in Pregnancy and Lactation, A reference guide to fetal and neonatal risk*. NY: Lippincott Williams & Wilkins.
- Brau, J.L. (1974). *Historia de la droga*. Barcelona: Bruguera.
- Cabrera Bonnet, R. y Torrecilla Jiménez, JM. (1998). *Manual de Drogodependencias*. Madrid: Cauce Editorial.
- Cadafalch, J y Casas, M. (1993). El paciente heroinómano en el hospital general. Barcelona: Plan Nacional de Drogas- Generalitat de Catalunya Departament de Sanitat i Seguretat Social.
- Cahill K, Stead LF, Lancaster T. *Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation (Review)*. The Cochrane Collaboration. 2007. Consultado en: www.thecochranelibrary.com.
- Carreño Rendueles, J.E., Campos Cloute, R. y Bobes García, J. (2005). Situación actual de los programas de Desintoxicación. ¿Cuándo y como desintoxicar? *Adicciones*, 17. Suplemento 2. 205-222.
- Carroll, K. (2002). Las terapias conductuales basadas en la ciencia para la dependencia de drogas. *Psiquiatría y Salud Integral*, 2, 46-53.
- Castaño, G. (2002) *Comorbilidad de las adicciones*. Maestría Iberoamericana en drogodependencias, OEA, PND.
- Castaño, G. (2000). Cocaínas Fumables. *Adicciones*, 12, 541-550.
- Chasnoff, I., Burns, K., Schnoll, S. (1985). Cocaine use in pregnancy. *N. Engl. J. Med.*, 313, 666-9.
- Corrales R. (1992). *Manual de Neonatología*. En J.L.Tapia y P. Ventura-Juncá (ed.), *Fármacos durante el embarazo*. Santiago: Publicaciones Técnicas Mediterráneo.
- Crowder JE y White A. (1972). Teichoic acid antibodies in staphylococci endocarditis. *Ann. Intern. Med.* 77: 87- 90.

- Dell'Acqua, C., Negrín, A., Pascale, A., Cardelliac, V. y Idiarte Borda, C. (2006). *Pautas de tratamiento en intoxicación etílica Aguda y en intoxicación aguda por cocaína*. Montevideo. Centro de tratamiento Portal Amarillo. MSP; INAU; JND.
- De Paula Ramos, S. (2006) *Alcoholismo*. Actividad de educación médica continua, Sociedad de Psiquiatría del Uruguay, (Video): Montevideo.
- Doll, R., Peto, R., Wheatley, K. y Sutherland, I. (1994). Mortality in relation to smoking: 40 years observations on male British doctors. *BMJ*, 309, 901 - 11.
- Dwoskin LP, Rauhut AS, King-Pospisil KA, Bardo MT (2006). Review of the pharmacology and clinical profile of bupropion, an antidepressant and tobacco use cessation agent. *CNS Drug Rev* 12(3-4):178-207.
- Escohotado, A (1989). *Historia de las Drogas*. Madrid. Aguilar
- Espinoza, R. (1999). *Obstetricia*. En Pérez, A., Donoso, E. (ed.), Efectos de algunas drogas sobre el feto recién nacido (pp. 989-1007). Santiago: Publicaciones Técnicas Mediterráneo Ltda.
- Fagerstrom, K. (1978) Measuring degree of physical dependence to tobacco smoking with reference to individualization of treatment. *Addictive Behaviors*; 3:235-41.
- Fagerström, K., Schneider, N. y Lunell, E. (1993). Effectiveness of nicotine patch and nicotine gum as individual versus combined treatments for tobacco withdrawal symptoms. *Psychopharmacology*, 111, 271-7.
- Farré Albaladejo; M. y Sánchez-Turet, M. (2002). Abuso de psicofármacos: sedantes, Hipnóticos y ansiolíticos (*Master en drogodependencias, Les Heures Barcelona*).
- Farré Albaladejo; M. y Camí Morell, J. (2002). Psicoestimulantes y drogas de diseño (*Master en drogodependencias, Les Heures Barcelona*).
- Fram DH, Marmo J, Holden R (1989). Naltrexone treatment—the problem of patient acceptance. *J Subst Abuse Treat* 6: 119-22.
- Galanter, M. y Kleber, H. (1997). *Tratamiento de los trastornos por abuso de sustancias de la American Psychiatric Press*. Barcelona: Masson.

- García-Campayo, J. y Sanz Carrillo, C. (2002). *Trastornos psiquiátricos y abuso de sustancias*. En Rubio, G., López-Muñoz, F., Álamo, C., Santo-Domingo J. (ed.), *Epidemiología de la comorbilidad entre abuso de sustancias y otros trastornos psiquiátricos*.
- García Higuera, J.A. *El control en psicología*. Consultado en 2, 20,2007 en www.cop.es/colegiados/M-00451/Control.html#_Toc427384773.
- Giner, F., Sancho, A., Castellano, M., Pérez, L y Mateu, M.J. (2001). En *Trastornos adictivos. Drogodependencias. Clínica y tratamientos psicobiológicos*. Opiáceos, Médicos y heroínómanos. Valencia: Generalitat de Valencia.
- Goldfrank, L., Flomenbaum, N., Lewin, N. and Howland, MA. (2002). *Marijuana in Toxicologic Emergencies*. NY: Mc. Graw-Hill
- Gómez Alcalde M. (2004). Embriopatía por cocaína. *Conductas Adic. , 4* (1), 78-80.
- González Molina, J. (2002). Educación, movilización social y abogacía para promover la salud. *Revista Médica del Uruguay, 18*, 192-7.
- Guardia Serecigni, J. (2002). Abordaje Farmacológico de las drogodependencias (*Master en drogodependencias, Les Heures Barcelona.*)
- Guimon, J. (1989). Psicoanálisis y Conductas Adictivas: del doble diagnóstico a la automedicación. *El Diagnóstico Psicopatológico en el Campo de las Drogodependencias*. Grupo Igia. Barcelona.
- Gutstein, H.B. y Akil, H. (2001). *Opioid Analgesics*. En Hardman, J.G., Limbird, L.E. y Gilman, A.G. (ed.). Goodman and Gilman's. The Pharmacological basis of therapeutics, (pp. 569 – 619). New York: McGraw-Hill.
- Hennessey M, Livingston E. (1992). The incidence of ductal constriction and oligohydramnios during tocolytic therapy with ibuprofen. *Am. J. Obstet. Gynecol, 166*, 324.
- Henningfield, J.E. (1995). Nicotine medication for smoking cessation. *N Eng. J. Med. 333:1196-1203*.
- Hyman, S. y Tesar, G. (1996). *Manual de Urgencias Psiquiátricas*. Barcelona: Masson.

- Hughes, J., Stead, L. y Lancaster, T. (2003). Antidepressants for smoking cessation (Cochrane review). *The Cochrane Library*, Issue 1 Oxford: update software.
- Hurd, Y.I., Wang, X., Anderson, V., Beck, O., Minkoff, H. and Dow-Edwards, D. (2005) Marijuana impairs growth in mid-gestation fetuses. *Neurotoxicol Teratol.* 27(2), 221-9.
- Izquierdo, M. (2002). Intoxicación alcohólica aguda. *Adicciones*, 14, 175-193.
- Janicak, P. y Piszczor, J. (1991). *Psiquiatría. Diagnóstico y Tratamiento*. En Flaherty, J., Channon, R y Davis, J. (ed.) Trastornos relacionados con el alcohol. (pp.201). Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.
- Jiménez Lerma, J., Calle, R. y Landabaso, A. (2003). Tratamiento Farmacológico en la dependencia de cocaína: Actualizaciones. *Revista Peruana de drogodependencias*, 1, 151-174.
- John Hopkins School of Public Health. (2000). Organización Panamericana de la Salud. CD: Tabaco o Salud.
- Jorenby, D., Leischow, S., Nides, M., Rennard, S., Johnston, J., Hughes, A., Smith, S., Muramoto, M., Daughton, D., Dovan, K., Fiore, M. y Baker, T. (1999); A Controlled trial of sustained - release Bupropion; Nicotine patch or both for smoking cessation. *N. Engl. J. Med.* 340:685 - 91.
- Junta Nacional de Drogas. Secretaría Nacional de Drogas. (2001) PNUD. 3ª Encuesta Nacional de Prevalencia del Consumo de Drogas.
- Kalter, H., Warkany, J. (1983). Congenital malformations. *N. Engl. J. Med.*, 308, 491-7.
- Kaplan, H. y Sadock, B. (1987). *Compendio de Psiquiatría*. Barcelona: Salvat Editores.
- Kasdorf, H y Goja, B. (2001). Informe Alianza Nacional para el control del Tabaquismo en el Uruguay. (no publicado).
- Kirchmayer U, Davoli M, Verster A (2001). Naltrexone maintenance treatment for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 4: CD001333.
- Kosten, T. y McCance, E. (1996). Una revisión de tratamientos farmacológicos para el abuso de sustancias. *American Journal on Addictions*, 58-65.

- Kosten TR, O'Connor PG (2003). Management of drug and alcohol withdrawal. *N Engl J Med* 348:1786-1795.
- Kranzler, H. y Ciraulo, D. (2005). *Clinical manual of addiction psychopharmacology*. Washington: American Psychiatric Publishing.
- Kuczkowski, K.M. (2004) Review Article: Marijuana in Pregnancy. *Ann Acad Med Singapore*; 33, 336-9.
- Ladero, J. y Martín del Moral, M. (2003). *Drogodependencias*. En Lorenzo, P., Ladero, J., Leza, J. y Lizasoian, I. (ed.), *Complicaciones del consumo de Cocaína: orgánicas y psiquiátricas* (pp. 187-203). Madrid: Panamericana.
- Ladero, J. y Lizasoian, I. (2003). *Drogodependencias*. En Lorenzo, P., Ladero, J., Leza, J. y Lizasoian, I. (ed.), *Alcohol (I) Farmacología del alcohol. Intoxicación aguda* (pp. 335-353). Madrid: Panamericana.
- Ladero, J. y Lizasoian, I. (2003). *Drogodependencias*. En Lorenzo, P., Ladero, J., Leza, J. y Lizasoian, I. (ed.), *Alcohol (III) Otras complicaciones orgánicas del abuso de alcohol* (pp. 363-375). Madrid: Panamericana.
- Laegreid L, Olegard R (1989). Teratogenic effects of benzodiazepine use during pregnancy. *J. Pediatr.*, 114, 126-31.
- Lapetina, A. (2002). *Elementos para comprender el fenómeno del uso drogas: Antiguas tradiciones-Nuevos enfoques*. Capítulo 3. Montevideo: El Abrojo.
- Lee, M.J. (1998). Consumo de marihuana y tabaco durante el embarazo en *Clínica de Ginecología y Obstetricia. Temas Actuales. Abuso de sustancias durante el embarazo*. Barcelona: Mc. Graw-Hill Interamericana.
- Lemperière, Th. y Feline, A. (1979). *Manual de Psiquiatría*. Barcelona: Toray – Masson.
- Leza, J.C. (2005). Opiáceos III. Tratamiento de la Dependencia Opiácea I. Agonistas Opiáceos. *Adicciones, 17. Suplemento 2*, 115- 138.
- Lizasoian, I. y Moro, M.A. (2003). *Drogodependencias*. En Lorenzo, P., Ladero, J., Leza, J. y Lizasoian, I. (ed.), *Cocaína: Intoxicación aguda. Dependencia. Síndrome de abstinencia* (pp. 173-187). Madrid: Panamericana.

- Lizasoian, I., Lorenzo, P. y Ladero, J. (2003). *Drogodependencias*. En Lorenzo, P., Ladero, J., Leza, J. y Lizasoian, I. (ed.), *Anfetaminas* (pp. 203-214). Madrid: Panamericana.
- Lizasoian, I., Moro, M.A. y Martín del Moral, M. (2003). *Drogodependencias*. En Lorenzo, P., Ladero, J., Leza, J. y Lizasoian, I. (ed.), *Alucinógenos* (pp. 311-325). Madrid: Panamericana.
- Llopis Yacer, J., Navarro Cueva, R. (2003). *Comorbilidad de las adicciones. (Master online en drogodependencias, Plan Nacional de drogas de España, Organización de los Estados Americanos)*.
- López, J. (2004). *Farmacología Humana*. En Florez, J., Armijo, J.A. y Mediavilla, A. (ed.). *Fármacos analgésicos opioides*. Barcelona: Masson
- McElhatton PR (1994). The effects of benzodiazepine use during pregnancy and lactation. *Reprod. Toxicol.*, 8, 461-75.
- Maldonado. R. (2002). *Guía Básica sobre los Cannabinoides*. En Sociedad Española De Investigación Sobre Cannabinoides. (ed.), *Tolerancia y dependencia de cannabinoides*. (pp. 121-135) Madrid: Ministerio del Interior -Plan Nacional sobre drogas.
- Martinez-Raga J, Keaney F, Sutherland G, Perez-Galvez B, Strang J (2003). Treatment of nicotine dependence with bupropion SR: review of its efficacy, safety and pharmacological profile. *Addict Biol*; 8(1):13-21.
- Melero, J. y Pérez de Arrospeide, J. (2006). *Drogas = + información - Riesgos*. En Junta Nacional de Drogas de Uruguay (Ed.), *Drogas: más información menos Riesgos*. Montevideo: Junta Nacional de Drogas Presidencia de la República Oriental del Uruguay. (Original publicado en 2000.)
- Mena, M., Navarrete, P., Corvalán, S. y Bedregal, P. (2000). Drogadicción embriofetal por abuso de pasta base de cocaína durante el embarazo. *Rev. Méd. Chile*, 128, 1093-1100.
- Mena, M., Corvalán, S. y Bedregal, P. (2002). Gastos en salud de hijos de consumidoras de pasta base de cocaína. *Rev Méd Chile*, 130, 1241-1248.
- Miller, W y Rollnick, S. (1994). *¿Que es la entrevista motivacional?* Consultado en 2, 20,2007 en www.cat-barcelona.com/ret/pdfret/RET06-1.pdf.

- Ministerio de la Protección Social. Dirección General de la Salud Pública. (2004). *Actualización de la guía práctica de atención integral en farmacodependencia*. República de Colombia: Ministerio de la Protección Social.
- Ministerio de Salud Pública (2006). Programa Nacional de Asistencia a Usuarios Problemáticos de Drogas. Montevideo: En prensa.
- Moro, M.A. y Lizasoian, I. y (2003). *Drogodependencias*. En Lorenzo, P., Ladero, J., Leza, J. y Lizasoian, I. (ed.), Benzodicepinas, Barbitúricos y otros hipnóticos (pp. 427-441). Madrid: Panamericana.
- Moro Sánchez, M.A. y Leza Cerro, J.C. (1998). *Drogodependencias: Farmacología, Patología, Psicología, Legislación*. En Lorenzo, P. Ladero, J. Leza, J. Lizasoian, I. (ed.), Opiáceos. Farmacología. Intoxicación Aguda. (pp. 47 – 63.) Madrid: Panamericana.
- Moro, M.A. y Leza, J.C. (2003). *Drogodependencias*. En Lorenzo, P., Ladero, J., Leza, J. y Lizasoian, I. (ed.), Opiáceos (I). Farmacología. Intoxicación Aguda (pp. 83-103). Madrid: Panamericana.
- Morrow, C., Bandstra, E., Anthony, J. and Ofir. A. (2003) Influence of Prenatal Cocaine Exposure on Early Language Development: Longitudinal Findings from Four Months to Three Years of Age. *J Dev Behav Pediatr*; 24, 39-50.
- Mur Sierra, A., García-Algar, O. y López Segura, N. (2002) Toxicidad de la cocaína en el recién nacido. Detección y prevalencia. Identificación de factores de susceptibilidad. *Medicina fetal y neonatología*. 56, (3), 241-46.
- Murray, R., Bailey, W., Daniels, K., Bjornson, W. y Kurnow, K. (1996) Safety of nicotine polacrifex gum used by 3.094 participants in the lung health study. *Chest*; 109:438-45.
- Nahas, G., Trouve, R. (1992). *Toxicomanías*. Barcelona: Masson.
- Navarro, M., Ladero, J. y Martín Del Moral, M. y Leza, J.C. (2003). *Drogodependencias*. En Lorenzo, P., Ladero, J., Leza, J. y Lizasoian, I. (ed.), Cannabis: Dependencia. Complicaciones orgánicas y psiquiátricas (pp. 285-299). Madrid: Panamericana.
- Neuspiel, D. (1991). Maternal cocaine use and infant behaviour. *Neurotoxicol teratol*. (13) 229 – 233.

- Nides M, Oncken C, Gonzales D, Rennard S, Watsky EJ, Anziano R, Reeves KR (2006). Smoking Cessation With Varenicline, a selective {alpha} 4beta2 nicotinic receptor partial agonist: Results from a 7-Week, randomized, placebo- and Bupropion-controlled trial With 1-year follow-up. *Arch Intern Med* 166: 1561-1568.
- Observatorio Uruguayo de drogas (2005). Segunda Encuesta Nacional sobre consumo de drogas en estudiantes de enseñanza media. Montevideo: Secretaría Nacional de Drogas.
- Observatorio Uruguayo de drogas (2007). Cuarta Encuesta Nacional en Hogares sobre Consumo de Drogas. Montevideo: Secretaría Nacional de Drogas.
- Organización Mundial de la Salud (2005). *Neurociencia del consumo y dependencia de sustancias psicoactivas*. Washington: Organización Panamericana de la Salud.
- Pérez, A. Valdés, V. y Pugin, E. (1999). Obstetricia. En A. Pérez. y E, Donoso. (ed.), *Lactancia* (pp. 963-988.). Santiago: Publicaciones técnicas Mediterráneo Ltda.
- Pérez de los Cobos, J., Gonzalvo, B y Tejero, A. (2006). *Tratado SET de Trastornos Adictivos*. En Pérez de los Cobos, J., Valderrama, J., Cervera Martínez, J. y Rubio Valladolid, G. (ed.), *Tratamiento de la dependencia de la cocaína* (pp. 262-265). Madrid: Panamericana.
- Pouy, A. y Triaca, J. (1995). Drogas. *Clínica y psicopatología del uso indebido de sustancias psicoactivas*. Montevideo: Vintén.
- Prochaska, J., Di Clemente, C. y Norcoross, J. (1992) In such of how people change application to addictive behaviors. *Am. Psychol.*; 47:1102-14.
- Puska, P., Korhonen, H., Vartiainen, E., Urjanheimo, E., Gustavsson, G. y Westin, A. (1995). Combined use of nicotine patch and gum compared with gum alone in smoking cessation: a clinical trial in North Karelia. *Tobacco Control*; 4:231-5.
- Rang, H.P., Dale, M.M., Ritter, J.M. y Moore, P.K. (Ed.). (2004). *Farmacología*. Madrid: Elsevier.
- Rigotti NA, Thorndike AN, Regan S, McKool K, Pasternak RC, Chang Y, Swartz S, Torres-Finnerty N, Emmons KM, Singer DE (2006). Bupropion

- for smokers hospitalized with acute cardiovascular disease. *Am J Med*; 119(12):1080-7.
- Reyes Terra, J. M., Trenchi, H., Caetano, G (1967). *Manifestaciones psicóticas en el curso de la toxicomanía anfetamínica*. Montevideo : Primeras Jornadas Uruguayas de Psiquiatría e Higiene Mental. Tomo I.
 - Rodríguez-Martos Dauer, A. (2006). *Tratado SET de Trastornos Adictivos*. En Pérez de los Cobos, J., Valderrama, J., Cervera Martínez, J. y Rubio Valladolid, G. (ed.), *Disulfiram y Cianamida Cálcica* (pp. 420-421). Madrid: Panamericana.
 - Roques, B. (1999). Effets des substances psycotropes chez la femme enceinte et le nouveau-ne. *La Dangersite Des Drogues*, pp. 248- 267
 - Roux, S.M (1983). Toxicomanies autres que l'alcoolisme. *Encycl. Med. Chir., 10*, 37396.
 - Rubio Valladolid, G. (2002). *Manual de Drogodependencias para Enfermería*. En Martínez Ruiz, M. y Rubio Valladolid, G. *Opiáceos II*. Etiología, diagnóstico y evolución de la dependencia a opiáceos. Madrid: Comunidad de Madrid. Consejería de Sanidad, Agencia Antidrogas.
 - Rubio G, Ponce G, Rodriguez-Jimenez R, Jimenez-Arriero MA, Hoenicka J, Palomo T (2005). Clinical predictors of response to naltrexone in alcoholic patients: who benefits most from treatment with naltrexone? *Alcohol Alcohol 40*:227-233.
 - Salado Rodríguez, J. y Rubio Valladolid, G. (2002). *Manual de Drogodependencias para Enfermería*. En Martínez Ruiz, M. y Rubio Valladolid, G. *Opiáceos III*. Tratamiento y Complicaciones orgánicas de la dependencia a opiáceos. Madrid: Comunidad de Madrid. Consejería de Sanidad, Agencia Antidrogas.
 - Sánchez Pérez, J. (2004). Manejo en el tratamiento psicofarmacológico de las adicciones en atención primaria. *Salud Global*. Consultado en Noviembre, 2005 en www.grupoaulamedica.com.
 - San Molina, L. y Arranz Martí, B. (2002). *Cocaína*. (*Master en drogodependencias, Les Heures Barcelona*).
 - Sansores, R. y Espinosa, A. (1999). Manual del programa cognitivo conductual de la Clínica para dejar de fumar del Instituto Nacional de enfermedades respiratorias.

- Schneider, J.W., Chasnoff, I. (1987) Cocaine abuse during pregnancy
Topics en acute care and trauma rehabilitation (2):59-69.
- Scientific Committee on Tobacco and Health, HSMO. (1998). Report of the Scientific Committee on Tobacco and Health. *The Stationary Office*.
- Segura García, L y Contel Guillamón, M. (2003). *Manual SET de Alcoholismo*. En García Usieto, E., Mendieta Caviedes, S., Cervera Martínez, G. y Fernández Hermida, J. (ed.), *Screening en alcoholismo* (pp. 312-324). Madrid: Panamericana.
- Shankaran, S., Das, A., Bauer, CR., Bada, HS., Lester, B. and Wright, LL. (2004) Association between patterns of maternal substance use and infant birth weight, length, and head circumference. *Pediatrics*, 114, (2) 226-34.
- Shiffman, S., Johnston, J.A., Khayrallah, M., Elash, C.A., Gwaltney, C.J., Paty, J.A., Gnys, M., Evoniuk, G. y De Veough – Geiss, J. (2000). The effect of bupropion on nicotine craving and withdrawal. *Psychopharmacology*; 148 (1):33-40.
- Silagy, C., Lancaster, T., Stead, L., Mant, D y Fowler, G. (2003). Nicotine replacement therapy for smoking cessation (Cochrane review). *The Cochrane Library*, Issue 1 Oxford: update software.
- Singer, L., Arendt, R., Minnes, S. and Farkas. K. (2002); Cognitive and Motor Outcomes of Cocaine-Exposed Infants. *JAMA*, 287, 1952-1960.
- Singer. LT., Minnes, S., Short, E., Arendt, R., Farkas, K. and Lewis, B. (2004) Cognitive outcomes of preschool children with prenatal cocaine exposure. *JAMA*; 291 (29), 2448-56.
- Solé, J. (2002). *Guía básica sobre los cannabinoides*. En Sociedad española de investigación sobre los cannabinoides (ed.), *Tratamiento de la adicción a cannabis* (pp. 153-159). Madrid: Ministerio del Interior PND.
- Soler I Insa, P. (2002). *Cannabinoides. (Master en drogodependencias, Les Heures Barcelona)*.
- Solís Sánchez, G., Solís Sánchez, JL. y Díaz González, T. (2001) Exposición prenatal a drogas y efectos en el neonato. *Trastornos adictivos*; 3 (4): 256-262.
- Stahl, S. (1996). *Essential Psychopharmacology*. Cambridge University Press.

- Stockley, D. (1995). *Drogas*. Bilbao: Edex Kolektiboa.
- Tonstad, S. (2007). Varenicline for smoking cessation. *Expert Rev. Neurotherapeutics*, pp. 121 - 127.
- Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR; Varenicline Phase 3 Study Group (2006). Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 296: 64-71.
- Triaca, J., Rossi, G., Silva, M. y Míguez, E. *Proyecto del Centro de Información y Referencia Nacional de la Red Drogas*. Uruguay, 2006.
- US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Fiore, M., Bailey, W., Bennet, G., Cohen, S., Dorfman, S. y Fox, B. (2000). Treating tobacco use and dependence. *Clinical Practice Guidelines*. Rockville.
- US Department of Health and Human Services. (1988) .Public Health Service: The Health Consequences of Smoking: Nicotine Addiction. A Report of the Surgeon General. DHHS (CDC) Publication No.88-8406. Washington DC, Government Printing Office.
- Vargas, E. y Terleira, A. (2003). *Drogodependencias*. En Lorenzo, P., Ladero, J., Leza, J. y Lizasoian, I. (ed.), *Sustancias Volátiles* (pp. 325-335). Madrid: Panamericana.
- Wagena EJ, Knipschild PG, Huibers MJ, Wouters EF, van Schayck CP (2005). Efficacy of bupropion and nortriptyline for smoking cessation among people at risk for or with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*; 165(19):2286-92.
- White AR, Rampes H, Campbell JL (2006). Acupuncture and related interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 25;(1):CD000009.
- Wodka, R. and Jeong, E. (1991). Myocardial injury following the intentional inhalation of typewriter correction fluid. *Milit Med*, 156, 204-205.
- Work Group on Substance Use Disorders; Kleber HD, Weiss RD, Anton RF, Rounsaville BJ, George TP, Strain EC, Greenfield SF, Ziedonis DM, Kosten TR, Hennessy G, O'Brien CP, Connery HS; American Psychiatric Association Steering Committee on Practice Guidelines; McIntyre JS,

- Charles SC, Anzia DJ, Nininger JE, Cook IA, Summergrad P, Finnerty MT, Woods SM, Johnson BR, Yager J, Pyles R, Lurie L, Cross CD, Walker RD, Peele R, Barnovitz MA, Gray SH, Shemo JP, Saxena S, Tonnu T, Kunkle R, Albert AB, Fochtmann LJ, Hart C, Regier D (2006). Treatment of patients with substance use disorders, 2nd ed. American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry* 163(8 Suppl):5-82.
- World Health Organization. (2002). MacKay, J.L. and Eriksen, M. The Tobacco Atlas.
 - Xalambri, M. y Rey, M. (2000). *Dolor torácico relacionado con el consumo de cocaína*. Montevideo: Arena.
 - Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G (2002). Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ* 325:1199-204.
 - Zuckerman, B., Frank, D., Hingson, R. (1989). Effects of maternal marijuana and cocaine use on fetal growth. *N. Engl. J. Med.*, 320, 762-8.