



# Trastornos por consumo de sustancias y fármacos

H. Dolengevich Segal<sup>a,b</sup>, B. Rodríguez Salgado<sup>c</sup>, F. Mora Mínguez<sup>b,d</sup> y J. Quintero<sup>b,d</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Psiquiatría y Salud Mental. Hospital Universitario del Henares. Coslada. Madrid. España. <sup>b</sup>Fundación Psiformación. Madrid. España. <sup>c</sup>Centro de Salud Mental de San Blas. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España.

<sup>d</sup>Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid. España.

## Palabras Clave:

- Adicción
- Núcleo *accumbens*
- Dopamina

## Keywords:

- Addiction
- Nucleus accumbens
- Dopamine

## Resumen

Los trastornos por consumo de sustancias asocian síntomas cognitivos, somáticos y comportamentales que se dan a pesar de las consecuencias negativas que supone el consumo en aspectos cruciales de la vida de los sujetos. Existe evidencia científica creciente de los cambios neurofisiológicos que acontecen en el cerebro del adicto que se manifiestan a través de su conducta compulsiva, en la que además confluyen factores psicosociales. Repasamos en esta revisión datos de actualidad al respecto de los opioides, psicoestimulantes y cannabis, así como la emergencia de nuevas drogas psicoactivas y el abuso de fármacos de prescripción.

## Abstract

### Disorders due to substances and drug consumption

Substance use disorders associate cognitive, somatic and behavioural symptoms that occur despite the negative consequences that entails consumption in crucial life-aspects of subjects. There is growing scientific evidence regarding neurophysiological changes that occur in the addict brain, manifested by compulsive behavior, in which also psychosocial factors converge. We describe in this review current data about opioids, psychostimulants and cannabis, as well as the emergence of new psychoactive substances and abuse of prescription drugs.

## Introducción

Los trastornos adictivos o trastornos por consumo de sustancias (TCS) se caracterizan por la asociación de síntomas cognitivos, comportamentales y fisiológicos que llevan a una persona a buscar y consumir una sustancia, a pesar de las consecuencias negativas que supone este consumo en prácticamente todos los aspectos de su vida y de la de los que le rodean. Aunque en la mayoría de las personas la decisión inicial de consumir drogas es voluntaria, con el tiempo se desarrollan cambios en los circuitos cerebrales que persisten tras la desintoxicación y que se mantienen, sobre todo, en los pacientes con trastornos graves. Esto hace a los trastornos adictivos una enfermedad cerebral crónica<sup>1</sup>.

Las manifestaciones comportamentales de estas alteraciones cerebrales se evidencian en las recaídas frecuentes y en el deseo intenso de consumo en el momento en que la persona se expone a estímulos que le recuerdan la embriaguez y sus circunstancias, ya que hay una clara limitación en el autocontrol y en la capacidad de resistir los intensos impulsos de consumir drogas<sup>1</sup>.

El proceso por el cual un individuo desarrolla un TCS es complejo, ya que depende de múltiples factores y de las particularidades de cada droga. Estos trastornos pueden aparecer en cualquier etapa de la vida y comenzar con cualquier sustancia potencialmente adictiva. En los adolescentes, el desarrollo tardío de los circuitos implicados en las emociones, el razonamiento y la capacidad inhibitoria de respuestas inapro-

piadas los hace mucho más vulnerables a desarrollar un abuso de sustancias, ya que tienden a actuar de forma impulsiva y a ignorar las consecuencias negativas de su comportamiento, lo cual perjudica a su cerebro en desarrollo. Otros factores que confieren vulnerabilidad hacia los TCS son los trastornos psiquiátricos comórbidos (patología dual), ya que se ha evidenciado un posible sustrato neurobiológico común entre los TCS y determinados trastornos mentales, como el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), por ejemplo<sup>2</sup>. Los factores biológicos de vulnerabilidad individual interactúan con elementos ambientales, los cuales pueden actuar incrementando esta vulnerabilidad (por ejemplo, maltrato físico o psicológico) o atenuarla, actuando como factores protectores (por ejemplo, estabilidad familiar).

## Etiopatogenia: neurobiología de la adicción

En la actualidad, es desconocido el mecanismo por el que un consumo controlado pasa a ser compulsivo. Los cambios cerebrales que se dan en el adicto son, en muchas ocasiones, extrapolaciones de modelos preclínicos observados en experimentación animal<sup>3</sup>; de ahí que sea cuestionado el modelo biológico como única explicación a la conducta adictiva<sup>1</sup>.

La vía mesolímbicocortical comienza en el área tegmental ventral, donde predominan las neuronas dopaminérgicas que emiten sus prolongaciones al núcleo *accumbens* (NA), estriado, tubérculo olfatorio, *septum* lateral e hipocampo, mientras que a nivel cortical lo hacen a la corteza prefrontal lateral, la orbitofrontal, la cingulada anterior y la entorrinal. La liberación de dopamina de dichas neuronas sirve para modular la actividad neuronal glutamatérgica (excitatoria) y gabaérgica (inhibitoria) y se realiza de dos maneras: una fásica, muy breve, y otra tónica mantenida que asegura niveles constantes de dopamina disponible. Esta última se ve sometida a la regulación glutamatérgica y frena la liberación fásica de dopamina ante estímulos no relevantes<sup>1</sup>.

El proceso adictivo, en el que no sólo se incluyen comportamientos relacionados con sustancias, implica un daño en la interacción de tres sistemas funcionales neurobiológicos: el sistema de motivación-recompensa, la regulación del afecto y la inhibición comportamental<sup>4</sup>.

La administración de una droga de abuso induce un incremento de los niveles de dopamina intrasinápticos a nivel del NA, estructura cerebral implicada en la señalización de estímulos de recompensa, aversivos, nuevos o inesperados, así como en la consolidación de la memoria, en la predicción de la recompensa o en la conducción de comportamientos motivados<sup>4</sup>. Por su parte, la amígdala es una región clave en la asociación de sucesos relevantes desde un punto de vista motivacional con estímulos neutros, que se convierten así en potentes predictores de dichos sucesos<sup>3</sup>.

La función de los receptores dopaminérgicos tipo D1, D2 y D3 se relaciona con la motivación y la recompensa, mientras que los D4 y D5 han sido vinculados a la inhibición conductual. La activación de estos receptores a cargo de diferentes sustancias de abuso, como la cocaína o el tetrahidrocannabinol (THC), despierta una serie de señales intracelulares

que podrían terminar en la modulación de las estructuras dendríticas. Para los tres sistemas se ha hallado evidencia científica de la implicación de las vías serotoninérgicas y noradrenérgicas, así como la opioide endógena, la glutamatérgica o la gabaérgica, entre otras<sup>4</sup>.

## Criterios diagnósticos

Uno de los cambios que se presenta en el último Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5) supone una clasificación dimensional en lugar de categorial, lo que mejora la utilidad taxonómica. Lo que previamente se conocía como dependencia y abuso, ahora se plantea como un continuo de gravedad dentro del mismo trastorno.

Para diagnosticar un TCS (previamente un abuso/dependencia a sustancias), en el DSM-5 se plantean los siguientes criterios<sup>5</sup>:

A. Un modelo problemático de consumo de sustancia X que provoca un deterioro o malestar clínicamente significativo y que se manifiesta, al menos, por dos de los hechos siguientes en un plazo de 12 meses:

1. Se consume sustancia X con frecuencia en cantidades superiores o durante un tiempo más prolongado del previsto.

2. Existe un deseo persistente o esfuerzos fracasados de abandonar o controlar el consumo de sustancia X.

3. Se invierte mucho tiempo en las actividades necesarias para conseguir sustancia X, consumirla o recuperarse de sus efectos.

4. Ansia o un poderoso deseo o necesidad de consumir sustancia X.

5. Consumo recurrente de sustancia X que lleva al incumplimiento de los deberes fundamentales en el trabajo, la escuela o el hogar (por ejemplo, ausencias repetidas del trabajo o bajo rendimiento escolar relacionados con el consumo de sustancia X; ausencias, suspensiones o expulsiones de la escuela relacionadas; desatención de los niños o del hogar).

6. Consumo continuado de sustancia X a pesar de sufrir problemas persistentes o recurrentes de tipo social o interpersonal, provocados o agravados por sus efectos (por ejemplo, discusiones con un cónyuge sobre las consecuencias de la intoxicación, enfrentamientos físicos).

7. El consumo de sustancia X provoca el abandono o la reducción de importantes actividades sociales, profesionales o de ocio.

8. Consumo recurrente de sustancia X en situaciones en las que es físicamente peligroso (por ejemplo, cuando se conduce un automóvil o se maneja maquinaria estando incapacitado por la sustancia X).

9. Se continúa con el consumo de la sustancia X, a pesar de saber que se sufre un problema físico o psicológico persistente o recurrente, probablemente causado o exacerbado por la misma.

10. Tolerancia, definida por alguno de los hechos siguientes:

a. Una necesidad de cantidades cada vez mayores de sustancia X para conseguir la intoxicación o el efecto deseado.

b. Un efecto notablemente reducido tras el consumo continuado de la misma cantidad de sustancia X.

11. Abstinencia, manifestada por alguno de los hechos siguientes:

a. Presencia del síndrome de abstinencia característico de sustancia X.

b. Se consume sustancia X (o alguna sustancia similar) para aliviar o evitar los síntomas de abstinencia

*Especificar* sustancia X en particular.

Leve: presencia de 2-3 síntomas.

Moderado: presencia de 4-5 síntomas.

Grave: presencia de 6 o más síntomas.

## Opioides

La dependencia de opioides supone una enfermedad crónica, recurrente, grave y con gran comorbilidad médica y psiquiátrica, lo que supone una alta mortalidad<sup>6</sup>.

Estudios epidemiológicos indican una prevalencia del trastorno por consumo de opioides en alrededor del 0,4% de la población entre 15 y 64 años de edad, con un total aproximado de 15,5 millones de personas dependientes de opioides alrededor del mundo. El pico de prevalencia se da en varones de 25 a 29 años de edad<sup>7</sup>. En Europa, se ha calculado que hay alrededor de 1,3 millones de personas dependientes de los opioides, aunque al parecer la prevalencia de consumo ha declinado en los últimos años y ha habido un cambio en el uso de heroína hacia el de otros opioides como metadona, buprenorfina, oxycodona y fentanilo<sup>8</sup>. Asimismo, la sobredosis de estas sustancias supone una importante causa de muerte y la incidencia y prevalencia de enfermedades infecciosas transmitidas por vía sanguínea, como hepatitis B y C, así como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), son mucho más elevadas en los usuarios de drogas por vía parenteral que en la población general. De hecho, en la actualidad, en Estados Unidos, las muertes por sobredosis de analgésicos opioides superan las asociadas a heroína y cocaína juntas<sup>9</sup>.

Los opiáceos son las sustancias que actúan sobre los receptores endógenos opioides, principalmente mu, delta y kappa. Según su origen, se clasifican habitualmente en sintéticos, semisintéticos o naturales. De hecho, el término opiáceo se refiere al origen natural de la sustancia, proveniente de la cápsula de la planta del opio, *Papaver somniferum*. Por extensión, también se denominan así los productos derivados de la morfina. Por otro lado, el término opioide se aplica a sustancias exógenas o endógenas que tienen un efecto análogo a la morfina y poseen actividad intrínseca.

Los opioides utilizados habitualmente como analgésicos, como la morfina o la codeína, además de los consumidos como drogas de abuso, como la heroína, suelen actuar primordialmente como agonistas de los receptores mu, con efecto tanto en el sistema nervioso central como gastrointestinal. Su principal función es analgésica, aunque también provocan somnolencia, alteraciones del estado de ánimo, disminución de la motilidad intestinal, vómitos, alteraciones en el sistema nervioso autónomo y endocrino, así como depresión respiratoria. Dependiendo de la sustancia y de su finalidad, existen diversas vías de consumo, con lo que varía la intensidad y cualidad de sus efectos. Destaca el hecho de que, con la heroína, paradigma del opioide de abuso, cuando es administrada

de manera intrapulmonar (inhalaada) o intravenosa, aparece una sensación intensa y característicamente placentera (*rush* en inglés), que anula el resto de efectos ya sean desagradables (náuseas o vómitos) o molestos (estreñimiento).

El riesgo de desarrollar una adicción a los opioides es el resultado de una compleja interacción de factores genéticos, ambientales y farmacológicos propios de la sustancia. Esta adicción se puede plantear desde tres perspectivas que no son mutuamente excluyentes: a) tras un periodo de abuso de opioides, se produce una dependencia física y el uso continuado busca evitar un síndrome de abstinencia; b) los sujetos disfrutan de los efectos percibidos durante el consumo y c) en algunos sujetos, siguiendo la línea de la automedicación, los opioides alivian síntomas preexistentes como ansiedad, disforia o dolor<sup>10</sup>.

El abordaje farmacológico de la adicción a estas sustancias implica tanto a agonistas como a antagonistas opioides, con eficacia variable<sup>11</sup>.

## Desintoxicación inicial

Debe ser asistida, idealmente bajo supervisión médica estrecha intrahospitalaria, utilizando fármacos para aliviar la sintomatología abstinencial como clonidina, lofexidina, dexmedetomidina, además de benzodiacepinas y analgésicos. No obstante, a medio-largo plazo, no suele existir un mantenimiento adecuado de la abstinencia, incluso tras una estabilización inicial con metadona o buprenorfina<sup>12</sup>.

## Antagonistas

En caso de buscar la abstinencia mantenida sin un tratamiento sustitutivo, el fármaco más utilizado ha sido naltrexona, un antagonista semisintético de los receptores mu y kappa. Se puede administrar por vía oral en tabletas, si bien recientemente se ha desarrollado una formulación intramuscular de liberación prolongada con resultados prometedores<sup>13</sup>.

## Agonistas

Para la adicción a los opioides, los abordajes más adecuados se plantean como tratamientos sustitutivos a largo plazo, dado que existe una alteración persistente de las vías dopaminérgicas y opiodérgicas, así como las relacionadas con la respuesta al estrés. Aunque la farmacoterapia no corrige las alteraciones en la disponibilidad de receptores dopaminérgicos o la expresión adecuada de genes del sistema opioide, sí parece mejorar varios aspectos en la respuesta al estrés<sup>14</sup>. El tratamiento con agonistas proporciona a los sujetos la oportunidad de reducir conductas de riesgo y mejorar aspectos sociales y de salud. Hablaremos de los dos tratamientos más utilizados hasta el momento: metadona y buprenorfina.

## Metadona

Es un agonista sintético de los receptores mu, que se administra vía oral en líquido o comprimidos, con una rápida ab-

sorción. Su pico plasmático ocurre a las 2-4 horas y la vida media es de unas 28 horas. La dosis de estabilización varía desde 60 a 120 mg/día, manteniéndose habitualmente estable a lo largo del tiempo. La retención en un programa de mantenimiento con metadona a un año es de alrededor del 60%, similar a otros tratamientos médicos como los de la hipertensión, dislipidemia o diabetes mellitus<sup>15</sup>. El abordaje psicosocial con psicoterapia de apoyo, prevención de recaídas, control de tóxicos en orina, etc. es fundamental para promover la adherencia terapéutica.

### Buprenorfina

Es un fármaco semisintético, con acción agonista parcial mu y con efectos agonistas débiles delta y kappa. Tiene un perfil de mayor seguridad que la metadona, con menor riesgo de depresión respiratoria. La respuesta a buprenorfina en pacientes estabilizados suele darse entre 12 y 32 mg/día. Su vida media es de 24 a 60 horas y su biodisponibilidad llega al 50% cuando es administrada de forma sublingual. Actualmente se dispone de dos presentaciones: en tabletas de buprenorfina sola o bien combinada con el antagonista opioide naloxona, en una proporción 4:1 (Suboxone®). La biodisponibilidad de naloxona por vía sublingual es muy baja, por lo que no produce síntomas de abstinencia. Sin embargo, al administrarse por vía intravenosa, el síndrome de abstinencia es inmediato. Este efecto reduce el potencial de abuso y refuerza la seguridad de esta formulación<sup>16</sup>. La eficacia de buprenorfina es similar a la del mantenimiento con metadona<sup>17</sup>.

## Estimulantes: cocaína, anfetaminas y derivados

El Observatorio Español para la Drogodependencia (OED) lleva a cabo dos encuestas periódicas, la Encuesta Domiciliaria sobre Alcohol y Drogas en España (EDADES) que se realiza en una población de entre 15 y 64 años y la Encuesta Estatal sobre Uso de Drogas en Enseñanzas Secundarias (ESTUDES) que se realiza en estudiantes de entre 14 y 18 años. La EDADES del año 2013 apunta a una tendencia descendente en el consumo de cocaína que se viene dando desde el año 2005. La proporción es claramente mayor entre varones que entre mujeres. Otros estimulantes como las anfetaminas, el *speed* o la 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) protagonizan también una rebaja en su consumo<sup>18</sup>.

### Cocaína

Es un alcaloide estimulante a nivel del sistema nervioso central con propiedades anestésicas a nivel periférico. Un tratamiento de las hojas de la planta *Erythroxylon coca*, originaria de Sudamérica, permite obtener la denominada "pasta de coca". En los países en los que se cultiva la planta existe un consumo propio oral de mascado de hojas frescas. El polvo blanco cristalino de sabor amargo puede ser esnifado, fumado (mezclado con tabaco o con cannabis, "nevadito"), ingerido, disuelto en líquido para su inyección intravenosa, o aplicado directamente en las mucosas. También es posible

producir una forma gelatinosa alcalina (*crack*), que se puede fumar por calentamiento<sup>19</sup>.

La farmacocinética de la cocaína depende de la vía utilizada para su consumo. En la modalidad más frecuente en nuestro medio, el esnifado intranasal, los efectos aparecen a los pocos minutos y con una duración cercana a una hora. La cocaína se distribuye por todo el organismo y se metaboliza en el hígado, dando metabolitos inactivos que se acumulan en el tejido graso. Uno de ellos, la benzoilecgonina, es el que se suele detectar por los medios habituales, pues aparece en orina hasta 4 días después de un consumo moderado. La tan habitual combinación entre cocaína y alcohol produce un metabolito hepático, la etilencocaína o cocaetileno, con una larga vida media y de potente efecto psicoestimulante y tóxico<sup>19</sup>.

La cocaína actúa como una amina simpaticomimética en el sistema nervioso, produciendo vasoconstricción, taquicardia, hipertensión, midriasis, temblor, sudoración, enrojecimiento dérmico, dificultades urinarias, incremento de la temperatura corporal y un estímulo potente sobre el sistema nervioso central. Entre los efectos psicológicos destacan la euforia, el incremento de la energía en un estado de alerta, una intensificación de las sensaciones corporales, la mejoría de la autoestima, un aumento de la psicomotricidad, una reducción de las necesidades de sueño o la anorexia, entre otros. De su acción periférica derivan en gran medida las complicaciones médicas asociadas al consumo, relacionadas con accidentes isquémicos. El efecto de la sustancia sobre el sistema nervioso central es responsable de la dependencia, dentro de la cual cabe describir el *craving* como un poderoso deseo de consumo y el *priming* como un apremio de repetir una vez iniciado aquel.

La acción estimulante de la cocaína deriva principalmente de su acción sobre el metabolismo de las monoaminas, en particular de la dopamina. Inhibe la función del transportador de dopamina, aumentando así la disponibilidad del neurotransmisor en la hendidura sináptica y facilitando la transmisión dopaminérgica, en directa relación con el efecto clínico de euforia. La acción de la dopamina a nivel de los receptores situados en regiones cerebrales como el NA, la amígdala, el hipocampo y el caudado-putamen, así como la regulación en la expresión de dichos receptores y de proteínas asociadas a la consolidación de respuestas, pueden condicionar los cambios cerebrales expresivos de la dependencia a la sustancia. El hecho de que otras sustancias, como las anfetaminas, el alcohol, los opioides, el cannabis o la nicotina, eleven también los niveles de dopamina en el NA se relaciona con el deseo cruzado de consumo que aparece con cada una de ellas<sup>4,19</sup>.

El trastorno por consumo de cocaína se ha asociado a una mayor prevalencia de trastornos afectivos (de ansiedad o depresivos), trastornos psicóticos y alteraciones de conducta en general, así como un mayor riesgo de padecer otro trastorno por uso de una sustancia diferente.

No existe tratamiento farmacológico específico para tratar la adicción a la cocaína. En general, se recomienda evitar las benzodiazepinas y la utilización de agentes gabaérgicos. La prometidora vacuna frente a la cocaína no ha arrojado los resultados esperados<sup>20</sup>. El abordaje ha de ser multidisciplinar

(médico, psicológico y social), con el objetivo de paliar los síntomas de abstinencia, trabajar la motivación para el mantenimiento de la misma, la prevención de recaídas y el fomentar comportamientos saludables y de integración social y laboral.

## Anfetaminas

Son sustancias sintéticas de potente efecto adrenérgico, estimulantes del sistema nervioso central. Tanto la amfetamina como sus derivados cuentan con una estructura química similar que ocasiona unas manifestaciones clínicas parecidas. Algunas de ellas, como metilfenidato, son utilizadas por sus propiedades terapéuticas. Asimismo, aumentan la disponibilidad de dopamina en el espacio sináptico no sólo inhibiendo su recaptación, sino a través de la liberación del neurotransmisor. Además, cuentan con una notable acción sobre otros receptores monoaminérgicos que modulan el efecto clínico.

Son conocidas como drogas de síntesis aquellas que se producen en un laboratorio y que no se encuentran de manera espontánea en la naturaleza. El término drogas de diseño aludía a las sustancias sintéticas que, tratando de emular los efectos de las drogas ilegales, no estaban aún fiscalizadas. De entre ellas, la MDMA, conocida de forma popular como éxtasis, es la mejor representante. Se trata de un derivado amfetamínico que se consume por vía oral y que se caracteriza por tener un fuerte efecto empatógeno, esto es, un reconocimiento emocional de los pensamientos, sentimientos y emociones del otro, lo que facilita el acercamiento interpersonal. A la vez, su naturaleza cercana a la amfetamina despierta síntomas de activación adrenérgica, tanto psíquica como física. Con la MDMA se han descrito fenómenos de tolerancia y un potencial de abuso, pero no un síndrome de abstinencia ni de dependencia como tal. Por tanto, el consumo no requiere de tratamiento farmacológico específico, aunque sí de intervenciones psicosociales de higiene y de reducción de posibles daños, fundamentalmente neuropsíquicos, asociados al mismo<sup>21</sup>. Otras amfetaminas, como la metanfetamina, han sido relacionadas con un síndrome de dependencia al que se añaden complicaciones psiquiátricas y médicas, relacionadas con el efecto vasoconstrictor y con las adulteraciones de la sustancia<sup>22</sup>.

## Cannabis

El cannabis es la sustancia ilícita más consumida alrededor del mundo. Según la encuesta EDADES<sup>18</sup>, en España el cannabis es la sustancia ilegal más consumida, por un 9,6% de la población general. La prevalencia de consumo diario es del 1,7% y, de cada cuatro personas que han consumido cannabis en el último mes, una lo hace a diario. Por su parte, la encuesta ESTUDES muestra que el 16,9% de los jóvenes de 14 a 18 años han consumido cannabis en los últimos 30 días. El 36% de los sujetos en esta franja de edad lo han consumido al menos una vez en la vida y, al analizar el rendimiento escolar de los alumnos que consumen cannabis, el 44,4% han repetido en comparación con un 29,1% de no consumidores<sup>23</sup>.

El componente psicoactivo más importante del cannabis, proveniente de la planta *Cannabis sativa*, es el  $\Delta$ -9-tetrahidrocannabinol ( $\Delta$ -9-THC), aunque existen alrededor de 60 cannabinoides con diversos efectos. Las mayores concentraciones de  $\Delta$ -9-THC se encuentran en los brotes florecidos y en menor cantidad en las hojas. La mezcla de estos componentes se conoce como marihuana. Por otro lado, el hachís se refiere a la resina obtenida de la planta. Esta última suele consumirse fumada, mezclada con tabaco. Por otra parte, la marihuana puede consumirse fumada en cigarrillos, en pipas de agua (*bongs*) o incluso ser ingerida por vía oral en pastillos o galletas. Los efectos agudos ocurren casi de inmediato después de fumarla y duran de 1 a 3 horas. Los efectos de la sustancia se producen al interactuar con los receptores propios del sistema endocannabinoide CB1 y CB2, aunque el CB1 es el responsable de los efectos psicoactivos. Estos receptores se encuentran distribuidos en el sistema nervioso central y periférico y participan en funciones como el apetito, la sensación de dolor, el ánimo, la memoria, la función inmunológica y el neurodesarrollo<sup>24</sup>.

Clínicamente, al comienzo de la intoxicación suele haber un estado de euforia y desinhibición, locuacidad, risa fácil, bienestar, agudización de las percepciones visuales, auditivas y táctiles, así como una ligera distorsión del espacio y el tiempo. Entre los signos físicos destacan el enrojecimiento conjuntival, la boca seca y la taquicardia. En consumidores inexpertos o con dosis elevadas pueden aparecer ansiedad, disforia y sintomatología paranoide.

El consumo de cannabis suele no tener un impacto negativo en la mayoría de los usuarios; sin embargo, alrededor de un 10% de los consumidores tiene el riesgo de desarrollar una dependencia<sup>25</sup>. Los adolescentes son particularmente vulnerables al consumo de cannabis, ya que se ha evidenciado que a más temprana edad de inicio en el consumo y a mayor frecuencia de este, aumenta la probabilidad de desarrollar una dependencia. Asimismo, el cerebro adolescente se encuentra en una fase crucial del neurodesarrollo. De esta forma, el consumo de esta sustancia en edades tempranas se asocia a problemas académicos, cognitivos y comportamentales<sup>26</sup>. Conviene destacar también que el consumo de cannabis en la adolescencia se asocia con una mayor incidencia de trastornos psiquiátricos, tanto de psicosis como de trastornos de ansiedad y de ánimo<sup>27</sup>.

Para tratar un trastorno grave en relación con el consumo de cannabis, lo primero es plantear la desintoxicación. No existen fármacos específicos para esta fase, y lo que se busca es tratar la sintomatología relacionada con el cese del consumo que suele ser de corte ansioso-depresivo. Se pueden utilizar benzodiazepinas, cuidando de suspenderlas al final del tratamiento. Alternativas farmacológicas son anticonvulsivos gabaérgicos, como gabapentina o pregabalina. Si persiste la sintomatología depresiva, se puede indicar un inhibidor selectivo de recaptación de serotonina (ISRS). Si se evidencia sintomatología psicótica, los antipsicóticos atípicos son de elección.

El tratamiento de deshabituación busca mantener la abstinencia de la sustancia y evitar recaídas. En esta etapa del abordaje, las estrategias principales son las psicoterapéuticas, pero es verdad que ningún tratamiento ha demostrado ser

completamente eficaz. Si es necesario, el abordaje psicofarmacológico puede ser de utilidad, aunque también su eficacia es limitada.

Los tratamientos psicológicos habitualmente utilizados son psicoterapias de orientación cognitivo-conductual, incluyendo técnicas de prevención de recaídas, entrevista motivacional y terapia de incentivos o manejo de contingencias. En adolescentes, se han utilizado las terapias familiares tanto de corte sistémico como cognitivo-conductual y el desarrollo de habilidades de afrontamiento.

En cuanto al abordaje psicofarmacológico, los estudios son contradictorios y los resultados desalentadores. Se han utilizado divalproato, mirtazapina, nefazodona y dronabinol (THC oral) con resultados negativos. Se ha estudiado el uso de N-acetilcisteína en jóvenes dependientes de la marihuana asociada a la terapia cognitivo-conductual, demostrando una adecuada tolerancia y reducción en el consumo, en comparación con placebo. El uso de este fármaco se basa en su capacidad de regular el glutamato en el NA, lo que lleva a reducir la conducta de búsqueda de droga en animales de experimentación<sup>28</sup>.

## Nuevas drogas psicoactivas

El concepto de nuevas drogas psicoactivas (NDP) se refiere tanto a las sustancias de nueva creación, no fiscalizadas en los convenios internacionales habituales, como a nuevos contextos de consumo de embriagantes ya conocidos o a nuevos canales de distribución, en los que Internet desempeña un papel esencial. Son también conocidas como drogas emergentes<sup>29,30</sup>. La Oficina sobre Drogas y Delitos de Las Naciones Unidas (UNDOC) las ha dividido en ocho grupos principales, con efectos dispares<sup>31</sup> (tabla 1).

El Observatorio Europeo para las Drogas y las Toxicomanías detectó un total de 101 NDP en el año 2014 entre los estados miembros de la Unión Europea, de un total de 450 monitorizadas desde la creación del organismo en 1997. Los cannabinoides sintéticos y las catinonas sintéticas son, con diferencia, las más observadas<sup>32</sup>. A través de internet se pueden obtener con facilidad, compradas bajo las denominaciones de *legal highs*, *research chemicals*, suplementos alimentarios, medicinas, sales de baño, abono para plantas o drogas de diseño. Además de que se salvaguarda la intimidad del destinatario con empaquetados discretos, se advierte en los envases de que no son aptas para el consumo humano. Diferentes páginas *web* ofrecen información sobre los efectos, las dosis, las combinaciones posibles e incluso advertencias sobre el daño potencial<sup>33</sup>. Por otro lado, con notable sencillez se encuentran sitios donde comprar productos naturales de tradición chamánica que ahora se utilizan con finalidad recreativa o exploratoria. Tal es el caso de los hongos alucinógenos, las plantas de la familia de las solanáceas (ricas en alcaloides tropanos de efecto anticolinérgico), la *Salvia divinorum* o los ingredientes para la elaboración casera de la pócima amazónica ayahuasca<sup>30</sup>.

La capacidad de las NDP para despertar una dependencia es variable, en función de la naturaleza de las mismas. Ya sea porque la demanda es relativamente joven, ya sea por una verdadera relativa inocuidad de los tóxicos a este respec-

TABLA 1  
Nuevas drogas psicoactivas

NDP	Comentarios
Cannabinoides sintéticos	<i>Spice</i> . Sensación de empatía, bienestar. Confusión mental, oscilación del nivel de conciencia, psicosis
Catinonas sintéticas	Sales de baño. Efecto simpático-mimético. Se han reportado casos de fallecimientos
Fenilaminas	Efecto simpático-mimético, estimulante y empatógeno
Piperazinas	<i>Partypills</i> , <i>herbal highs</i> . Efecto psicoestimulante
Ariciclohexilaminas	Ketamina, polvo de ángel o PCP. Euforia, desinhibición, disociación
Derivados vegetales	<i>Khat</i> , <i>Kratom</i> , <i>Salvia divinorum</i> . Efectos diversos: estimulante, opiáceo, disociativo
Triptaminas	Hongos mágicos. Alucinógenos, estimulantes
Miscelánea	Aminoindanos: MDAL, MMAI. Similares a la MDMA, pero menos potentes. Derivados del pipradrol. Derivados indólicos. Benzodifuranos

NDP: nuevas drogas psicoactivas.  
Adaptada de UNDOC 2014<sup>31</sup>.

to (que no en otros ámbitos, pues muchos de ellos han sido claramente relacionados con fallecimientos)<sup>34</sup>, lo cierto es que no están descritos más que fenómenos de tolerancia con la mayoría de ellas.

Según la encuesta EDADES, en el año 2014, las “setas mágicas” son las sustancias nuevas más consumidas, en una franja de edad entre los 24 y los 35 años<sup>18</sup>.

En los resultados de la encuesta ESTUDES 2012, destaca que el 3,9% de los estudiantes de secundaria de 14 a 18 años reconoce que ha consumido algún tipo de nueva sustancia alguna vez en su vida; el 2,7% en los últimos 12 meses; y el 1,4% en los últimos 30 días. La prevalencia del consumo es mayor entre los varones y sobre todo en estudiantes mayores, a partir de los 16 años. Las nuevas sustancias más populares son las setas mágicas (2,2%), *spice* (1,4%) y ketamina (1,1%) seguidas por la metanfetamina (0,9%) y la salvia (0,8%), mientras que piperazinas, *legal highs* y *research chemicals* se encuentran considerablemente menos extendidas en este grupo de población (0,4%). Estos porcentajes se mantienen estables con respecto a la anterior edición de la encuesta, en 2010<sup>23</sup>. Si bien la prevalencia no parece alta, tal y como sucede en otros países de la Unión Europea como Reino Unido, Italia o Alemania, es difícil valorar adecuadamente el consumo real de estas sustancias y su implicación en caso de intoxicaciones graves.

## Dependencia y abuso de fármacos

La última encuesta EDADES señala a los hipnosedantes como los psicoactivos más consumidos, después de los tóxicos legales alcohol y tabaco<sup>4</sup>. En la medida en que son medicamentos que habrían de utilizarse en periodos breves, es probable, como indica la experiencia clínica, que se dé un abuso en la prescripción, pero también en el consumo ilícito de estas sustancias<sup>35</sup>.

No obstante, nuevos patrones de consumo se abren paso en nuestro medio. La denominada farmacofiesta (*pharming*) implica un uso ilícito de medicamentos con intención plenamente recreacional, generalmente consumidos por personas para las que no han sido prescritos<sup>36</sup>. Entre los más utiliza-

dos, destacan seis grupos: los opiáceos (codeína, dextrometorfano), gabaérgicos (pregabalina, gabapentina), *Z-drugs* (zolpidem, zopiclona), anestésicos (ketamina), psicoestimulantes (metilfenidato de liberación inmediata, de uso en el TDAH), o inhibidores de la 5-fosfodiesterasa (sildenafil y otros). Cabe destacar el abuso de dextrometorfano que, en dosis por encima de 5-10 veces las recomendadas como anti-tusígeno, su principal metabolito, dextorfano, actúa como antagonista competitivo del receptor NMDA, con propiedades euforizantes, alucinógenas y disociativas<sup>37</sup>.

## Conclusiones

Los trastornos adictivos son el resultado de la compleja interacción entre los efectos de las propias drogas de abuso, las bases biológicas de los sujetos y el ambiente. Esta interacción da lugar a una alteración de los circuitos cerebrales, lo que hace a la adicción una enfermedad cerebral crónica. Existen drogas clásicas, como la cocaína, los opioides o el cannabis, para los cuales hay tratamientos ampliamente estudiados y utilizados con resultados variables. No obstante, los hábitos en el consumo de sustancias están cambiando a la par que surgen NDP, con potencial tóxico prácticamente desconocido y con mayor presencia en la escena del consumo de sustancias.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

✓ Metaanálisis                      ✓ Artículo de revisión  
 ✓ Ensayo clínico controlado      ✓ Guía de práctica clínica  
 ✓ Epidemiología

1. Hall W, Carter A, Forlini C. The brain disease model of addiction: is it supported by the evidence and has it delivered on its promises? *Lancet Psychiatry*. 2015;2:105-10.
2. Volkow ND, Wang GJ, Kollins SH, Wigal TL, Newcorn JH, Telang F, et al. Evaluating dopamine reward pathway in ADHD: clinical implications. *JAMA*. 2009;302(10):1084-91.
3. Pereira T. Neurobiología de la adicción. *Rev Psiquiatr Urug*. 2008;73(1):9-24.
4. ● Goodman A. Neurobiology of addiction. An integrative review. *Biochem Pharmacol*. 2008;75(1):266-322.
5. American Psychiatric Association. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. (DSM-5), 5.ª ed. Arlington, VA: Asociación Americana de Psiquiatría; 2014.
6. Degenhardt L, Bucello C, Calabria B, Nelson P, Roberts A, Hall W, et al. What data are available on the extent of illicit drug use and dependence globally? Results of four systematic reviews. *Drug Alcohol Depend*. 2011;117(2-3):85-101.
7. Mathers BM, Degenhardt L, Phillips B, Wiessing L, Hickman M, Strathdee SA, et al. 2007 Reference Group to the UN on HIV and Injecting Drug Use. Global epidemiology of injecting drug use and HIV among people who inject drugs: a systematic review. *Lancet*. 2008 15;372(9651):1733-45.
8. ● European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. *Europeandrugreport 2014*. Lisbon: EMCDDA; 2014.
9. Centres for Disease Control and Prevention. Vital signs: overdoses of prescription opioid pain relievers –United States, 1998-2008. *MMWR*. 2011;60:1487-92.

10. Ruiz P, Strain EC, Langrod JG. Opiates. The substance abuse handbook. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2007.
11. ● Bart G. Maintenance medication for opiate addiction: The Foundation of Recovery. *J Addict Dis*. 2012;31(3):207-25.
12. Ling W, Hillhouse M, Domier C, Doraimani G, Hunter J, Thomas C, et al. Buprenorphine tapering schedule and illicit opioid use. *Addiction*. 2009;104(2):256-65.
13. Krupitsky E, Nunes EV, Ling W, Illeperuma A, Gastfriend DR, Silverman BL. Injectable extended-release naltrexone for opioid dependence: a double-blind, placebo-controlled, multicentre randomised trial. *Lancet*. 2011;377:1506-13.
14. Bart G, Borg L, Schluger JH, Green M, Ho A, Kreek MJ. Suppressed prolactin response to dynorphin A1-13 in methadone-maintained versus control subjects. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;306:581-7.
15. McLellan AT, Lewis DC, O'Brien CP, Kleber HD. Drug dependence, a chronic medical illness: implications for treatment, insurance, and outcomes evaluation. *JAMA*. 2000;284:1689-95.
16. Soyka M. New developments in the management of opioid dependence: focus on sublingual buprenorphine-naloxone. *Subst Abuse Rehabil*. 2015;6:1-14.
17. Fiellin DA, Pantalon MV, Chawarski MC, Moore BA, Sullivan LE, O'Connor PG, et al. Counseling plus buprenorphine-naloxone maintenance therapy for opioid dependence. *N Engl J Med*. 2006 27;355(4):365-74.
18. ● Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Encuesta sobre alcohol y drogas en población general en España (EDADES 2013/ 2014), marzo de 2015.
19. Caballero Martínez L. Adicción a cocaína: neurobiología, clínica, diagnóstico y tratamiento. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005.
20. ● Karila L, Gorelick D, Weinstein A, Noble F, Benyamina A, Coscas S, et al. New treatments for cocaine dependence: a focused review. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008;11(3):425-38.
21. Karuppagounder SS, Bhattacharya D, Ahuja M, Suppiramaniam V, Derruiter J, Clark R, et al. Elucidating the neurotoxic effects of MDMA and its analogs. *Life Sci*. 2014;101(1-2):37-42.
22. ● Giné CV, Espinosa IE, Vilamala MV. New psychoactive substances as adulterants of controlled drugs. A worrying phenomenon? *Drug Test Anal*. 2014;6(7-8):819-24.
23. ● Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Encuesta estatal sobre el uso de drogas en enseñanzas secundarias (ESTUDES 2012).
24. Arias F, Madoz A. Cannabis. En: Pereiro Gómez C, editor. Manual de adicciones para médicos especialistas en formación. Delegación del Gobierno del Plan Nacional sobre Drogas; 2009. p. 613-636.
25. Gray KM. New developments in understanding and treating adolescent marijuana dependence. *Adolesc Psychiatry (Hilversum)*. 2013;3(4):297-306.
26. Meier MH, Caspi A, Ambler A, Harrington H, Houts R, Keefe RS, et al. Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 2;109(40):E2657-64.
27. Hayatbakhsh MR, Najman JM, Jamrozik K, Mamun AA, Alati R, Bor W. Cannabis and anxiety and depression in young adults: a large prospective study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(3):408-17.
28. Gray KM, Carpenter MJ, Baker NL, DeSantis SM, Kryway E, Hartwell KJ, et al. A double-blind randomized controlled trial of N-acetylcysteine in cannabis-dependent adolescents. *Am J Psychiatry*. 2012;169(8):805-12.
29. ● Papaseit E, Farré M, Schifano F, Torrens M. Emerging drugs in Europe. *Curr Opin Psychiatry*. 2014;27(4):243-50.
30. Dolengevich Segal H, Rodríguez Salgado B, Gómez-ArnauRamírez J, RabitoAlcón MF, CorreasLauffer J. [Psychoactive substance use in the Internet era]. *Rev Pat Dual*. 2014;1(2):3-9.
31. ● United Nations Office on Drugs and Crime, *World Drug Report 2014 (United Nations Publication, Sales No. E.14.XI.7)*.
32. ● European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. *New psychoactive substances in Europe. An update from the EU Early Warning System (March 2015), Publications Office of the European Union, Luxembourg*.
33. Appendino G, Minassi A, Tagliatalata-Scafati O. Recreational drug discovery: natural products as lead structures for the synthesis of smart drugs. *Nat Prod Rep*. 2014;31(7):880-904.
34. Kronstrand R, Roman M, Dahlgren M, Thelander G, Wikström M, Druid H. A cluster of deaths involving 5-(2-aminopropyl) indole (5-IT). *J Anal Toxicol*. 2013;37(8):542-6.
35. Yu HY. The prescription drug abuse epidemic. *Clin Lab Med*. 2012;32(3):361-77.
36. Burillo-Putze G, Aldea-Perona A, Rodríguez-Jiménez C, García-Saiz MM, Climent B, Dueñas A, et al. Emergent drugs (II): the pharming phenomenon. *An Sist Sanit Navar*. 2013;36(1):99-114.
37. Carter LP, Reissig CJ, Johnson MW, Klinedinst MA, Griffiths RR, Mintzer MZ. Acute cognitive effects of high doses of dextromethorphan relative to triazolam in humans. *Drug Alcohol Depend*. 2013;128(3):206-13.