MONOGRAFÍA PATOLOGÍA ORGÁNICA EN ADICCIONES

adicciones
Vol. 18, suplemento 1
2006

ISSN 0214-4840

Subvencionado por:
Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas

EDITOR: CÉSAR PEREIRO GÓMEZ

adicciones MONOGRAFÍA PATOLOGÍA ORGÁNICA EN ADICCIONES 2006 Vol. 18, Suplemento 1- Pag. 1-286

adicciones

EDITA: SOCIDROGALCOHOL
Sociedad Científica Española de Estudios sobre el Alcohol, el Alcoholismo y las otras Toxicomanías

Director de Adicciones: Amador Calafat **Editores asociados:** Elisardo Becoña y Julio Bobes

Comité editorial

Francisco Alonso Fernández.
Catedrático de Psiquiatría (emérito). Madrid
Emilio Ambrosio Flores.
Universidad Nacional de Educación a Distancia. Madrid
Peter Anderson.
Public Health Consultant. Nijmegen. Países Bajos
Tom Babor.
Connecticut University. Farmington, Connecticut, Estados Unidos
Jean Bergeret.
Catedrático de Psicología (emérito). Lyon, Francia
Mats Berglund.
Lund University. Malmö, Suecia
Colin Brewer.
The Staplefor Centre. Londres, Reino Unido
Teresa Brugal.
Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona
Miguel Casas.
Hospital Vall d'Hebron. Barcelona
Cheryl Cherpitel.
National Alcohol Research Center. Berkeley, California,Estados Unidos
Luis de la Fuente.
Instituto de Salud Carlos III. Madrid
Enrique Echeburúa.
Universidad del País Vasco, San Sebastián
Griffith Edwards.
National Addiction Center. Londres, Reino Unido
Maggi Farré.
Instituto Municipal de Investigación Médica, Barcelona
Joanne Fertig.
National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Rockville, Maryland, Estados Unidos.
Francesc Freixa Santfeliu.
Ex-Presidente de Socidrogalcohol. Barcelona
Normal Giesbrecht.
Centre for Addiction and Mental Health. Toronto, Canadá
Antoni Gual Solé.
Unitat de Alcohología de la Generalitat de Cataluña. Barcelona
William B. Hansen.
Tanglewood Research Inc. Greensboro, North Carolina, Estados Unidos
Nick Heather.
Norhumbria University. Newcastle Upon Tyne, Reino Unido
Ronaldo Laranjeira.
Brazilian Society of Addiction. Sao Paulo, Brasil
Carmen Leal Cercós.
Universidad de Valencia. Valencia
Karl Leukefeld.
Multidisciplinary Research Center on Drug and Alcohol Abuse. Lexington, Kentucky, Estados Unidos
Karl Mann.
University of Heidelberg. Heidelberg, Alemania
Una McCann.
Johns Hopkins University School of Medicine. Baltimore, Maryland, Estados Unidos
William R. Miller.
University of New Mexico. Albuquerque, New Mexico, Estados Unidos
Miguel Navarro García.
Universidad Complutense de Madrid. Madrid
Esa Österberg.
National Research and Development Centre for Welfare and Health. Helsinki, Finlandia
Moira Plant.
University of the West of England. Bristol. Reino Unido
José Antonio Ramos.
Universidad Complutense. Madrid
George Ricaurte.
Johns Hopkins University School of Medicine. Baltimore, Maryland, Estados Unidos
Juan Rodés Teixidor.
Hospital Clínic. Barcelona
Fernando Rodríguez de Fonseca.
IMABIS. Hospital Carlos Haya. Málaga
Jesús Rodríguez Marín.
Universidad Miguel Hernández. San Juan, Alicante
Alicia Rodríguez Martos.
Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona
Stephen Rollnick.
University of Wales. Llanedeyrn. Reino Unido
Miguel Sánchez Turet.
Universidad de Barcelona. Barcelona
Joaquín Santodomingo Carrasco.
Hospital Ramón y Cajal. Madrid
Kaija Seppä.
University of Tampere. Tampere, Finlandia
Marta Torréns.
Hospital de Ntra. Sra. del Mar. Barcelona
Miguel Angel Torres Fernández.
Ex-Presidente de Socidrogalcohol. Valencia
Alfonso Velasco.
Universidad de Valladolid. Valladolid

Comité de redacción

Miquel Amengual Munar.
Consell de Mallorca. Palma de Mallorca.
Jesús Bedate Villar.
Universidad de Valencia. Valencia.
Cesáreo Fernández Gómez.
Irefrea. Bilbao.
José Ramón Fernández Hermida.
Universidad de Oviedo. Oviedo.
Juan José Fernández Miranda.
Servicio de Salud Mental del Principado de Asturias. Gijón.
Xavier Ferrer Pérez.
Fundación Salud y Comunidad. Barcelona.
José Antonio García del Castillo.
Universidad Miguel Hernández. Alicante.
Josep Guardia Cenegrini.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.
Montse Juan Jerez.
Irefrea. Palma de Mallorca.
Mª Angeles Lorenzo Lago.
Hospital Gil Casares. Santiago de Compostela.
Juan José Llopis Llácer.
Unidad de Conductas Adictivas. Castelló.
Sonia Moncada.
Plan Nacional sobre Drogas. Madrid.
Miquel Monrás Arnau.
Hospital Clínic. Barcelona.
Enriqueta Ochoa Mangado.
Hospital Ramón y Cajal. Madrid.
Alfonso Palmer Pol.
Universitat Illes Balears. Palma de Mallorca.
Francisco Pascual Pastor.
Conselleria de Sanitat. Valencia.
César Pereiro.
Plan de Galicia sobre Drogas. A Coruña.
Juan Luis Recio.
Universidad Complutense. Madrid.
Gabriel Rubio Valladolid.
Centro de Salud Mental de Retiro. Madrid
Pilar A. Sáiz.
Universidad de Oviedo. Oviedo.
Roberto Secades.
Universidad de Oviedo. Oviedo.
Teresa Salvador Llivina.
Centro de Estudios sobre Promoción de la Salud. Madrid.
Antonio Terán Prieto.
Centro Ambulatorio de Atención a Drogodependientes "San Juan de Dios". Palencia.
Joan Trujols i Albet.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.
José Ramón Varo.
Servicio Navarro de Salud. Pamplona.

EDITA: Socidrogalcohol • TIRADA: 2.000 ejemplares
PORTADA: *Martín Impresores, S.L.*
I.S.S.N.: 0214-4840 • SVPF: 89010R • DEP. LEGAL: V-1543-1989
IMPRIME: MARTIN IMPRESORES, S.L. • Pintor Jover, 1 - 46013 VALENCIA

DIRIGIR CORRESPONDENCIA A:
REDACCION ADICCIONES
C/. Rambla, 15, 2ª, 3ª • 07003 Palma de Mallorca
Tel.: (+34) 971727434 • Fax: (+34) 971213306
E-mail: *secretaria@adic.e.telefonica.net*
www.socidrogalcohol.org

Indexada en: Addiction Abstracts, C.A.N., C.I.C., CVDD, EMBASE / Excerpta Medica, ETOH (NIAAA), Family Studies Database (NISC), I.M.E., INDID, ISOC, NISC,PSICODOC, PsycINFO, Tobacco and Health Abstracts (NISC), TOXIBASE, IBECS.

La revista *Adicciones* publica artículos originales sobre el tratamiento, la prevención, estudios básicos y descriptivos en el campo de las adicciones, como son las drogas ilegales, el alcohol, el tabaco o cualquier otra adicción, procedentes de distintas disciplinas (medicina, psicología, investigación básica, investigación social, etc.). Todos los artículos son seleccionados después de pasar un proceso de revisión anónimo hecho por expertos en ese tema.

Frecuencia. Adicciones publica 4 números al año en Marzo, Junio, Septiembre y Diciembre. Puede publicar además números suplementarios y monográficos.

Secciones. Adicciones consta de las secciones de editorial, artículos originales, informes breves, artículos de revisión, sección internacional (europea y latinoamericana) y cartas al director.

Idioma. La revista se publica en español, aunque admite artículos en inglés, especialmente en los apartados de editorial e informes breves. Cuando se publica un artículo en inglés aparece al mismo tiempo su traducción en español, o un amplio resumen del mismo en español.

Manuscritos. Los autores deben seguir las normas de publicación de la revista *Adicciones* para la preparación de sus manuscritos y la lista de comprobación del manuscrito antes de ser enviado para su consideración de publicación a la revista. Las mismas aparecen al final del número de forma resumida y en forma completa puede ser consultado en *www.socidrogalcohol.org.*

Los autores enviarán, junto con los demás documentos exigidos, una copia del artículo mecanografiado a doble espacio, así como una copia en soporte informático (conservando el autor copia del mismo) a las siguientes señas: Director de Adicciones. Rambla, nº 15, 2º, 3ª. 07003 Palma de Mallorca. Además del envío por correo postal, y para agilizar el proceso, puede enviar el trabajo por correo electrónico a: secretaria@adic.e.telefonica.net

Guías éticas. Adicciones está adherida a las guías éticas de publicación de las revistas de adicciones, el *Acuerdo de Farmington,* acuerdo por el que se regirá el proceso de revisión de los trabajos y al que los autores que envíen sus manuscritos a la revista Adicciones tienen que adherirse estrictamente. Este acuerdo ha sido elaborado por la *International Society of Addiction Journal Editors* (ISAJE), de la que la revista Adicciones es miembro.

Conflicto de intereses. El autor o autores deben indicar si tienen conflicto de intereses, especialmente referido a la financiación que ha recibido el estudio realizado (directa o indirecta) y si tiene conexiones con la industria del tabaco, alcohol o industria farmacéutica, u otras relaciones que puedan llevar a un conflicto de intereses.

Copyright y permisos. Los derechos de copyright de todos los artículos publicados en la revista Adicciones pasan a ser propiedad de la revista. La cesión de derechos será firmada por el autor o autores cuando envían su manuscrito para su consideración de publicación.

Los autores se comprometen a acompañar el manuscrito de todos los permisos correspondientes para reproducir material previamente publicado que se va a incluir en el manuscrito, como texto, tablas, figuras, etc.

Separatas. Cada autor recibirá un ejemplar del número donde se ha publicado el artículo. También puede encargar aparte separatas del mismo. Se enviará a los autores el artículo publicado en formato pdf.

Suscripciones y números sueltos. Suscripciones y números sueltos. Para suscribirse a la revista se debe rellenar el correspondiente boletín de suscripción, que aparece en la revista o en www.socidrogalcohol.org, y enviarlo a: Adicciones. Rambla, nº 15, 2º, 3ª. 07003 Palma de Mallorca. Para solicitar números sueltos deben dirigirse a la misma dirección o al e-mail: secretaria@adic.e.telefonica.net.

Precio de la suscripción. La revista se envía gratuitamente a los socios de Socidrogalcohol.

La suscripción individual en España es de 36 euros al año para los cuatro ejemplares, y suplementos que se publiquen, 9 euros para ejemplares sueltos y 13 euros por cada monográfico. La suscripción institucional en España es de 90 euros al año para los cuatro números y otros suplementos que se publiquen.

La suscripción individual para otros países es de 55 euros al año para los cuatro ejemplares y suplementos. La suscripción institucional es de 125 euros al año.

Cambio de dirección. Para informar sobre cambios de dirección de socios deben dirigirse al e-mail: socidroalcohol@socidrogalcohol.org o al tel.: 93 210 38 54; para cambios de dirección de suscriptores dirigirse a: secretaria@adic.e.telefonica.net, o al tel.: 971 727 434

Papel. La revista Adicciones está impresa en papel estucado fabricado con pastas libres de cloro (TCF).

Subvencionado por:

Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas

Salud y consumo de drogas

César Pereiro Gómez

Unidad Asistencial de Drogodependencias de A Coruña. Plan de Galicia sobre Drogas.

Enviar correspondencia a: César Pereiro Gómez. Unidad Asistencial de Drogodependencias de A Coruña (ACLAD). C) Ermita 2A, 15008 A Coruña. e-mail: cesarpereiro@telefonica.net

Los problemas de salud relacionados con el consumo de drogas constituyen un motivo de consulta frecuente en la práctica clínica cotidiana y su magnitud supone un grave problema para la salud pública en todo el mundo. Aunque existe una percepción social, casi generalizada, que concede mayores repercusiones negativas para la salud al consumo de drogas ilegales lo cierto es que los datos muestran que, por ahora, el consumo de drogas legales ocupa los primeros lugares en cuanto a problemática para la salud derivada de su consumo. Así por ejemplo, como comentan Teresa Brugal y Alicia Rodríguez-Martos[1], según la OMS, en España el tabaco explicaría el 16,8% de la mortalidad, el alcohol el 3% y las drogas ilegales el 0,6%. Respecto a la carga de enfermedad, el tabaco explicaría el 12,3%, el alcohol el 7,6% y las drogas ilegales el 3,9%. Los datos señalados son similares a los observados a nivel mundial en donde, tal como describe Cristina Pinet[2], la enfermedad pulmonar obstructiva crónica es una de las causas más frecuentes e importantes de morbi-mortalidad a escala mundial y es un hecho ampliamente aceptado que el tabaquismo causa de un 25 a un 30% de las muertes por cáncer con distintas localizaciones[3]. Los problemas médicos derivados del consumo excesivo de alcohol constituyen uno de los problemas sanitarios más importantes tanto en los países industrializados como en los emergentes. Del reconocimiento inicial para la asociación entre alcoholismo y cirrosis hepática, una de las principales causas de muerte en la población adulta, se ha ido observando que el alcohol puede afectar gravemente a otros órganos y sistemas, entre ellos al conjunto del aparato digestivo según nos comentan Albert Parés y Joan Caballería[4]. Una vez el alcohol es absorbido a través del aparato digestivo alcanza el cerebro donde produce diversas alteraciones sobre el sistema nervioso central. En la revisión que realizan Angeles Lorenzo y Alfonso Castro[5] se describen tanto los efectos que tiene sobre el cerebro el consumo agudo o continuado como las enfermedades neurológicas de frecuente aparición en la dependencia del alcohol y en las que hay daño estructural directa o indirectamente causado por éste.

Un bloque importante de los artículos de este monográfico está dedicado a las complicaciones infecciosas derivadas del consumo de drogas. José Domingo Pedreira y Ángeles Castro[6] realizan una exhaustiva revisión sobre el SIDA, una enfermedad que ha incidido de forma notable en los usuarios a drogas por vía parenteral (UDVP) de nuestro entorno, sobre todo en los años iniciales de la pandemia, cuando en nuestro país el 67% de los casos de SIDA se diagnosticaba en este colectivo. Aunque el síndrome de inmunodeficiencia humana acaparó la mayor parte de la atención en cuanto a las complicaciones infecciosas del consumo de drogas, es preocupante el panorama futuro derivado de las hepatitis víricas que afectan a los usuarios de drogas,

en especial la Hepatitis por el Virus C. En el mundo occidental, desde 1992, al menos dos tercios de las infecciones por VHC se relacionan con el consumo de drogas ilegales y aunque esta tendencia evoluciona hacia la disminución de forma clara, la prevalencia de infectados es enorme según Angeles Castro y col por et al.[7] nos comentan en su artículo. Las consecuencias derivadas de la cronificación de la Hepatitis C, tanto a nivel de morbimortalidad como de costes sanitarios, constituyen uno de los problemas que, desde el punto de vista estratégico sanitario, es preciso tener en cuenta por los responsables del diseño de políticas sanitarias como ya ha señalado el Observatorio Europeo de Drogas y Toxicomanías.

Aunque el SIDA y las Hepatitis parecen haber dejado en un segundo plano a otras infecciones lo cierto es que, tal como nos señalan Luis Morano y Olga Vázquez[8], los adictos están en riesgo de adquirir una amplia variedad de patología infecciosa: infecciones cutáneas y de partes blandas, infecciones óseas y articulares, afectación ocular, infecciones intravasculares especialmente endocarditis, infecciones pulmonares con inclusión de la tuberculosis, enfermedades de transmisión sexual y otras de menor relevancia, como el tétanos, botulismo y paludismo, constituyen las principales infecciones asociadas a la drogadicción parenteral. Además de analizar la patogenia de las infecciones antes señaladas, se revisa el manejo del paciente adicto a drogas que consulta por fiebre, algo común en las consultas tanto ambulatorias como hospitalarias.

Es bien sabido que los daños que las drogas producen se asocian, entre otros factores, a la forma de administración de las mismas. Las modificaciones en la vía de consumo para algunas drogas como la heroína o la cocaína, que ha pasado de ser mayoritariamente intravenosa a inhalatoria, nos parecía que aconsejaba incorporar en esta monografía un artículo específico sobre el tema revisado por José Guardiola[9], que analiza las referencias bibliográficas que hay al respecto que muestran un campo de la medicina muy poco explorado, en el que destacan pocos grupos de trabajo y en el que hay mucho por investigar y conocer.

Además de la modificación en la vía de consumo, el hecho más relevante desde el punto de vista epidemiológico, en lo que a drogas ilegales se refiere es la expansión del consumo de cocaína y de cannabis. Por lo que respecta a la primera de las drogas señaladas, la cocaína, cada vez se perciben con mayor medida en los servicios asistenciales sanitarios las complicaciones asociadas a su consumo, entre las que destacan las cardiovasculares y las referidas al sistema nervioso central. Raquel Marzoa y col por et al.[10] describen como el consumo de cocaína se asocia a patología tanto aguda como crónica incluyendo infarto agudo de miocardio, isquemia miocárdica, desarrollo de arteriosclerosis acelerada, hipertensión, miocarditis, miocardiopatía, arritmias, disección aórtica y endocarditis. También analizan los mecanismos involucrados en el desarrollo de isquémica miocárdica, lo que puede contribuir a una optimización en el manejo terapéutico y la evolución de los distintos trastornos .

Partiendo de la premisa de que la información sobre los riesgos del uso de cocaína no llega a calar entre los usuarios, la población general, ni siquiera entre los profesionales sanitarios, Miguel Angel Torres y Benjamín Climent[11]realizan una exhaustiva revisión sobre la afectación neurológica por consumo de esta sustancia con capacidad para producir daños tóxicos y estructurales con afectación del sistema circulatorio cerebral y que puede causar accidentes cerebrovasculares o ictus (hemorragias, infartos, etc.), convulsiones, cefaleas, procesos catatónicos o distónicos, efectos desmielinizantes sobre la sustancia blanca, hipertermia, etc.

El cannabis, la droga ilegal más consumida, no está exenta de efectos nocivos para la salud según nos muestran en la revisión realizada por Francisco Otero y col por et al.[12]. En su artículo revisan los efectos agudos y crónicos del cannabis y sus consecuencias a nivel sistémico, desde un punto de vista clínico. En este sentido las evidencias de afectación a

nivel respiratorio no dejan lugar a dudas, con capacidad para producir efectos bronquiales similares a los del tabaco, como bronquitis aguda y crónica, riesgo de infecciones pulmonares, cambios estructurales bronquiales, EPOC, cáncer de pulmón y del tracto respiratorio superior. Se revisan también los efectos a nivel cardiovascular que pueden precipitar manifestaciones clínicas en pacientes con angina, aumentar el riesgo de infarto agudo de miocardio y arritmias, etc.

Es obligado en una monografía dedicada a las complicaciones orgánicas referirse a las drogas de síntesis ya que si algún grupo de drogas genera una percepción completamente engañosa de inocuidad es precisamente este. Vaya por delante como nos muestran Rosa González y col por et al.[13], que hablamos de un grupo de sustancias complemente heterogéneo y dispar en cuanto a sus efectos psicofármacológicos que incluye tanto drogas estimulantes como anestésicas.

Un área de la salud poco explorada en general en las consultas sanitarias es la que hace referencia a la sexualidad. Cesar Pereiro y Mar Serrano[14] revisan en su artículo la relación entre drogas y disfunción sexual. A pesar del incremento de la demanda de atención clínica por parte de sujetos que padecen disfunción sexual los datos epidemiológicos son relativamente escasos, en especial para los usuarios de drogas. Pero lo cierto es que las drogas pueden afectar a la sexualidad humana de muy diversos modos aunque los efectos negativos de las mismas son los más comúnmente observables. Es paradigmático el caso del alcohol, droga de efecto físico claramente depresor e inhibidor, consecuentemente, de la actividad sexual y que, sin embargo, continua siendo considerada, dentro de nuestra tradición cultural, como una sustancia potenciadora de la respuesta sexual. Más allá de posibles efectos en la esfera de la sexualidad se señalan los riesgos derivados del incremento de las relaciones sexuales de alto riesgo realizadas bajo el efecto de distintas drogas que puede condicionar la transmisión de enfermedades, los embarazos no deseados u otro tipo de efectos negativos para la salud.

Aunque se ha asociado el consumo de drogas con un amplio abanico de malformaciones estructurales, las drogas de abuso tienen un escaso potencial teratogénico, entendido en el sentido estricto de malformación física, con la excepción del alcohol, que se asocia al síndrome alcohol fetal. Sin embargo, sí se está encontrando asociación entre la exposición prenatal a las drogas de abuso y alteraciones específicas del comportamiento, habitualmente muy sutiles, pero que no deben pasar desapercibidas, y que entran en el concepto actual de teratogénesis. Angelines Cruz y col por et al.[15] revisan estos aspecto en su artículo mostrando como la exposición intraútero a las drogas es un factor de riesgo para la gestación, con frecuencia asociado a otros factores de riesgo concomitantes, como la desnutrición, las enfermedades maternas y la pobreza, y cuyos efectos se solapan, se potencian y se confunden con frecuencia.

Comenzábamos esta introducción señalando que los problemas de salud relacionados con el consumo de drogas constituyen un motivo de frecuente en la práctica clínica cotidiana. Los servicios de Urgencias no son ajenos a esta demanda y es habitual la atención a pacientes drogodependientes, tanto por procesos derivados de la vía de administración de la droga, como por el uso, abuso y el abandono de la misma. Plácido Mayán y José García[16] realizan una revisión actualizada de la valoración diagnóstica y del manejo actual del drogodependiente en relación con la sustancia consumida, sus efectos secundarios, los efectos de la sobredosificación y el manejo del síndrome de abstinencia, centrándose en aquellos que pueden acarrear un mayor riesgo vital o los que, en ocasiones, pueden pasan desapercibidos para el personal que trabaja en los servicios de Urgencias, sobre todo por el desconocimiento de la diversidad de drogas existentes en y del consumo conjunto de las mismas.

Como se podrá comprobar, aunque extensa, la revisión realiza todavía podría abarcar más temas ya que las complicaciones deriva-

das del consumo de drogas para la Salud son muchas y muy variadas. Decía un admirado profesor de la Universidad de Santiago, el Dr. Antela, que "quien conociese y supiese tratar todas los daños para la Salud que producen las drogas con toda seguridad sería un buen médico ya que sabría mucho de la Medicina actual". A este profesor, entre otros, le debo yo mi interés por este tema y por ello le estoy agradecido.

En nombre de Socidrogalcohol quiero agradecer a todos los autores que han colaborado en esta Monografía su dedicación y esfuerzo. También agradecemos al Plan Nacional sobre Drogas su participación aportando los recursos necesarios para la elaboración y difusión de este suplemento especial de la revista Adicciones tal como viene haciendo en los últimos años.

REFERENCIAS

1. Brugal MT, Ródriguez-Martos A. Morbimortalidad asociada al consumo de drogas. Adicciones (2006), Vol. 18, Supl. 1.
2. Pinet MC. Tabaco y Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Adicciones (2006), Vol. 18, Supl. 1.
3. Pinet MC. Tábaco y Cáncer. Adicciones (2006), Vol. 18, Supl. 1.
4. Pares A, Caballería J. Alcohol y aparato digestivo. Adicciones (2006), Vol. 18, Supl. 1.
5. Lorenzo A, Castro A. Alcohol y Sistema Nervioso Central. Adicciones (2006), Vol. 18, Supl. 1.
6. Pedreira JD, Castro A. Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. Adicciones (2006), Vol. 18, Supl. 1.
7. Castro A, López S, Pedreira JD. Hepatitis Víricas en usuarios de drogas. Adicciones (2006), Vol. 18, Supl. 1.
8. Morano L, Vázquez O. Patología orgánica en Adiccioens: Otras infeccione asociadas al consumo de drogas. Adicciones (2006), Vol. 18, Supl. 1.
9. Guardiola J. Afectación pulmonar de las drogas inhaladas. Adicciones (2006), Vol. 18, Supl. 1.
10. Marzoa R, Ferrer V, Crespo MR, Crespo MGl. Cocaína y Enfermedad Cardiovascular. Adicciones (2006), Vol. 18, Supl. 1.
11. Torres MA, Climent B.Complicaciones neurológicas por Cocaína. Adicciones (2006), Vol. 18, Supl. 1.
12. Otero F, Pino C, Sánchez C, Fontenla A. Afectación orgánica por consumo de cannabis. Adicciones (2006), Vol. 18, Supl. 1.
13. Gonzalez R, Fontela E, Pereiro C. Patología orgánica por Drogas de Síntesis. Adicciones (2006), Vol. 18, Supl. 1
14. Pereiro C, Serrano M. Disfunción Sexual y Drogas. Adicciones (2006), Vol. 18, Supl. 1.
15. Cruz A y col por et al. Drogas y Teratogenia. Adicciones (2006), Vol. 18, Supl. 1.
16. Mayán P, García JA. Valoración del enfermo drogodependiente en los Servicios de Urgencias. Alcohol y aparato digestivo. Adicciones (2006), Vol. 18, Supl. 1.

Morbimortalidad asociada al consumo de drogas

M. Teresa Brugal y Alicia Rodríguez-Martos

Agència de Salut Pública de Barcelona.

Enviar correspondencia a: M. Teresa Brugal, Plaza Lessepns n.1. 08023 Barcelona. tbrugal@aspb.es

RESUMEN

Según la OMS, en España el tabaco explicaría el 16,8% de la mortalidad, el alcohol el 3% y las drogas ilegales el 0,6%. Respecto a la carga de enfermedad, el tabaco explicaría el 12,3%, el alcohol el 7,6% y las drogas ilegales el 3,9%.

En los últimos años España ha experimentado un notable cambio en el tipo y en los patrones de consumo de sustancias psicoactivas, lo cual ha ocasionado un cambio en la morbimortalidad asociada. Dentro de las drogas ilegales, la heroína ha representado la principal causa de mortalidad. Si bien ha descendido desde 1996, sigue representando, entre los hombres jóvenes, en el año 2000 el 16% de la mortalidad por todas las causas. La cocaína, desde finales de los 90, es la sustancia ilegal que más problemas de morbilidad ha ocasionado, siendo la primera droga consignada en las urgencias por consumo de drogas ilegales. En el caso de la mortalidad por reacción aguda adversa a drogas (sobredosis) también se ha observado un aumento de la presencia de cocaína y actualmente el 50% de los fallecidos presentan cocaína en la sangre. Respecto a la morbimortalidad asociada al consumo de alcohol y tabaco, esta ha experimentado un ligero descenso desde mediados de los 90, probablemente asociado al cambio en la prevalencia y los patrones de consumo.

Palabras clave: *mortalidad, morbilidad, heroína, cocaína, alcohol, tabaco, España.*

ABSTRACT

According to the World Health Organization (WHO), 16.8% of mortality in Spain is caused by tobacco, while alcohol causes 3% and illegal drugs, 0.6%. Regarding the burden of disease, 12.3% results from smoking, 7.6% from alcohol and 3.9% from illegal drug use.

In recent years in Spain, there has been a notable change in both the type and pattern of consumption of psycho-active substances, producing a corresponding change in associated morbidity and mortality. Among illegal drugs, heroin has been the principal cause of death. Even though mortality has fallen since 1996, its use was responsible for 16% of overall deaths among young men in 2000. Since the 90s, cocaine has been the illegal substance resulting in greater morbidity; it is the number one illegal drug occasioning emergency and treatment demands. Cocaine has also been observed to be ever more present in cases of fatal overdose, with as many as 50% of mortalities showing cocaine in blood samples.

As far as morbidity and mortality associated with alcohol and tobacco consumption goes, a slight drop, which may be linked to the change in prevalence and patterns of consumption, has been recorded since the middle of the 90s.

Key words: *mortality, morbidity, heroin, cocaine, alcohol, tobacco, Spain*

INTRODUCCIÓN

Desde los primeros informes de *Salud en Europa*, realizados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), se observaba que en la población europea, dentro de los diez principales factores de riesgo de morbimortalidad se encuentran el consumo de tabaco, alcohol y drogas ilegales. Así, para el año 2002 en España, el tabaco explicaría el 16,8% de la mortalidad, el alcohol el 3% y las drogas ilegales el 0,6%. Respecto a la carga total de enfermedad, medida en años potenciales de vida sin discapacidad, el tabaco explicaría el 12,3%, el alcohol el 7,6% y las drogas ilegales el 3,9%[1]. Estos datos muestran, por un lado, el gran impacto que han tenido y tienen los estilos de vida en el exceso de la morbimortalidad de los españoles y de los ciudadanos europeos en general. Y por otro, el alto porcentaje de morbimortalidad que es debido a causas evitables o prevenibles, que seria reducible con correctas políticas de salud orientadas a prevenir y/o modificar dichos estilos de vida, y por ende el consumo de sustancias psicoactivas.

En España, la morbimortalidad asociada al consumo de drogas ha experimentado un notable cambio en las dos últimas décadas. Así, la carga de enfermedad debida al alcohol y al tabaco se ha reducido, ha expensas de la disminución de la morbimortalidad crónica (cáncer de pulmón, cirrosis, etc) en los varones de mediana edad. Sin embargo, los estilos de vida que afectan a los más jóvenes, han incrementado la morbimortalidad aguda (accidentes de trafico, sobredosis, lesiones no intencionadas, etc.) asociada al consumo de alcohol y drogas ilegales[1]. El fenómeno descrito anteriormente va en paralelo al cambio que se ha producido en los patrones de consumo de las sustancias psicoactivas. Así, a finales de los 70 prácticamente no existía consumo de drogas ilegales, y en cambio, el consumo de tabaco y alcohol estaba más extendido que en la actualidad entre la población adulta. A principios de los 80, con la aparición de la epidemia de la heroína, la morbimortalidad asociada al consumo de drogas ilegales se disparó, básicamente gracias a la diseminación del VIH/sida entre los inyectores de drogas. En los 90, los cambios en los patrones de consumo del alcohol y la difusión del consumo de sustancias estimulantes como la cocaína, las anfetaminas o las drogas de diseño, han proporcionado un nuevo panorama al consumo de drogas en España y en consecuencia a la morbimortalidad asociada.

El objetivo del presente trabajo es analizar las tendencias en la morbimortalidad asociada al consumo de sustancias psicoactivas en España y considerar las perspectivas de futuro.

DROGAS ILEGALES

Heroína

Desde que en los inicios de los 80, el consumo de heroína se extendiera entre las generaciones más jóvenes, el consumo inyectado tomó preponderancia y en poco menos de una década el Sida adquirió magnitud de epidemia entre los heroinómanos[2]. A lo largo de la década de los 80 y de la siguiente, el consumo y tráfico de heroína generaron importantes problemas sociales, legales y de salud pública en la sociedad española. Así, tanto el número de tratamientos debido a la heroína, como la urgencias y las muertes agudas relacionadas con esta sustancia, aumentaron de forma notable durante el periodo 1987-1990[3;4;5], así como también las enfermedades transmisibles ligadas a la inyección.

El Sida pasó de afectar a 4 inyectores en 1983 a 2734 en 1990, siendo ya a principios de los 90 las muertes por Sida más numerosas que las de sobredosis de heroína[6]. Las estadísticas de mortalidad evidenciaron como el Sida iba escalando puestos entre las principales causas de mortalidad en adultos jóvenes. En 1993 el Sida se convirtió en la primera causa de muerte en población de 25 a 44 años, y en 1995 en la primera causa de años potenciales de vida perdidos[7;8] (Figura 1).

Este fenómeno, ocasionó que, en algunas zonas de España la mortalidad juvenil se disparara. En Barcelona, entre 1983 y 1990, la

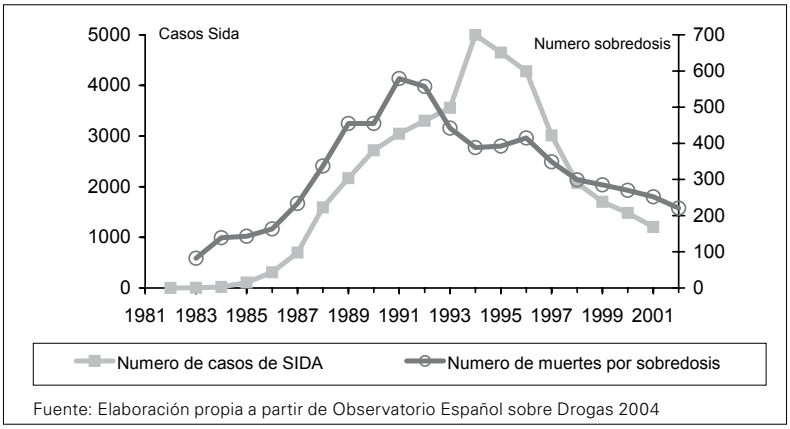


Figura 1.- Evolución de los casos de Sida en España y de las muertes por Reacción Aguda Adversa a Drogas en 6 grandes ciudades de España. 1981-2002.

mortalidad por todas las causas en el grupo de edad de 15 a 34 años, pasó de 65,7 por 100.000 habitantes a 114,1 por 100.000 habitantes, siendo las principales causas el Sida y la sobredosis de heroína[9]. En Madrid, en el mismo periodo y analizando el mismo grupo de edad, la mortalidad relacionada con el consumo de heroína aumentó un 60% en hombres y un 170% en mujeres[10].

Se estima que la tasa de mortalidad anual de estos consumidores de heroína es de un 2% al 4% -20 a 30 veces más alta que la de la población general de su misma edad y sexo-, siendo las "sobredosis" y las infecciones por VIH las principales responsables de la sobremortalidad[11, 15]. Referente a las sobredosis, algunos estudios han puesto de manifiesto que los usuarios de heroína sufren sobredosis no mortales con cierta frecuencia -prevalencia anual: 9%-32%[16, 18, 19]-, y de estas se estima que el 3% son mortales. Los factores que con más frecuencia se han asociado a las sobredosis han sido: la tolerancia individual como la causante de las mismas[14] (periodos de abstinencia, mayor dosificación, etc.); otros implican la pureza de la droga y/o los adulterantes[20]; otros estudios asocian este exceso de mortalidad al consumo concomitante de otras sustancias psicoactivas como el alcohol y las benzodiacepinas[21]; los programas de mantenimiento con metadona (PMM) también están siendo controvertidos, habiendo discrepancias en distintos estudios[22, 23]; el entorno del usuario y la vía de consumo parece estar implicada en las sobredosis no mortales[24] . Finalmente, en muchos estudios aparece la edad y la salud general del adicto como un factor de riesgo[25].

En Barcelona, la epidemia de muertos por sobredosis de heroína empezó en 1983 con 19 muertes, alcanzando en 1989 los 173 fallecidos. La población más afectada, como en el resto de España, fue la de los varones jóvenes de 20 a 30 años[26]. Naturalmente, ésto repercutió, como ya hemos dicho anteriormente, en la mortalidad juvenil. En el decenio 1983-1993 la mortalidad en este grupo de edad aumentó un 74%[9]. Esta tendencia se mantuvo hasta principios de los 90, alcanzando una estabilidad que se ha mantenido hasta la actualidad.

Si observamos las tasas de mortalidad de las grandes ciudades españolas (figura 2), vemos que desde el año 1989, Barcelona y Bilbao han sido las ciudades con las tasas de mortalidad por reacción aguda adversa a drogas más altas de España[4] y ésto se ha debido probablemente al predominio del consumo inyectado en la zona nordeste de la península[27]. Esto ha provocado que Barcelona haya sido la ciudad Europea con más muertos entre el colectivo de usuarios de heroína[28] (figura 3).

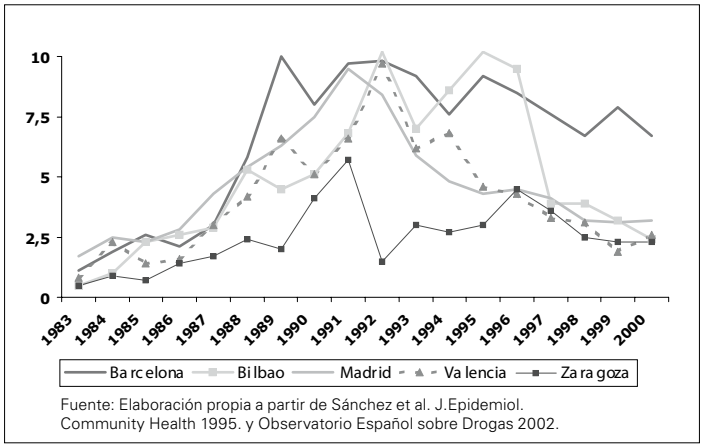


Figura 2.- Evolución de las tasas de mortalidad por reacción aguda adversa a drogas en 5 grandes ciudades de España. Tasas por 100.000 habitantes. 1983-2000.

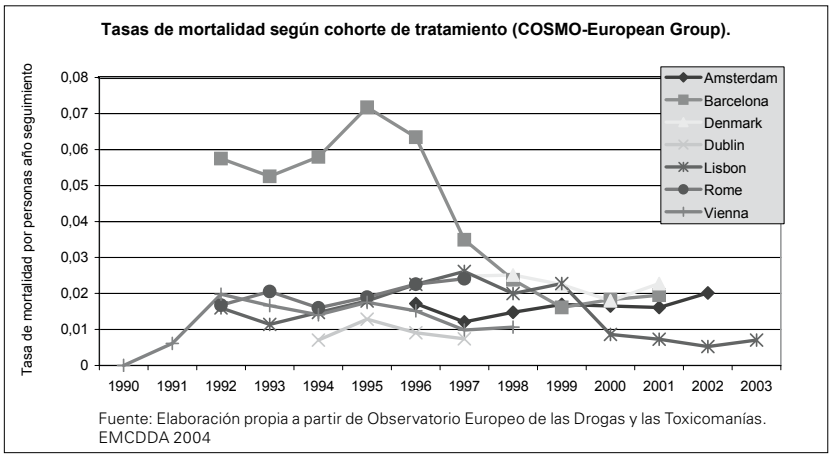


Figura 3.- Evolución de las tasas de mortalidad en 7 cohortes europeas de inicios de tratamiento por heroína. EMCDDA 1990-2003.

A finales de los 90, el panorama del consumo de heroína cambió de forma importante, disminuyendo su consumo y disminuyendo la morbi-mortalidad asociada al mismo[29]. Algunas de las investigaciones realizadas durante la presente década han aportado información relevante sobre el impacto que ha tenido a lo largo de los años 90 el consumo de drogas –principalmente heroína- en la mortalidad de los jóvenes españoles[15, 30]. Así, en el año 2000 el uso de drogas ilegales seguía teniendo un impacto importante en la mortalidad juvenil, especialmente entre los hombres y los jóvenes de 30 y 39 años, donde supuso un 16,1% de la mortalidad por todas las causas. El máximo impacto se produjo en 1996, descendiendo luego considerablemente. El descenso relativo fue parecido en los dos sexos y afectó principalmente a la mortalidad por VIH/Sida, que cayó abruptamente entre

1996 y 1997, años en que se instauró la terapia antirretroviral de alta actividad (TARGA) de forma generalizada. La mortalidad por sobredosis descendió moderadamente a partir de 1996, pero había descendido ya considerablemente entre 1991 -cuando alcanzó su máximo- y 1994[31] (Figura 4). Por otra parte, entre 1996 y 2000 la mortalidad general de la población española de 15-49 años descendió en términos absolutos 23,8 muertes por 100.000 habitantes, y al menos un 58% de este descenso puede atribuirse al descenso de la mortalidad relacionada con el consumo de heroína[30]. Como consecuencia de este descenso, la esperanza de vida al nacer de la población heroinómana ha aumentado en 21 años, aunque sigue siendo 25 años inferior a la población general[15].

A la reducción del impacto del uso de las drogas ilegales en la mortalidad general podrían haber contribuido principalmente, por una parte y como ya hemos dicho anteriormente, la efectividad de la TARGA, que provocó una fuerte disminución de la mortalidad en los inyectores infectados por VIH[32;33], y por otra, la sustitución del consumo de heroína inyectada por heroína fumada[27, 34], la reducción del número de usuarios de heroína[29] y los programas de mantenimiento con metadona que han contribuido de forma importante a disminuir tanto la mortalidad por sobredosis como la mortalidad por VIH/Sida[15].

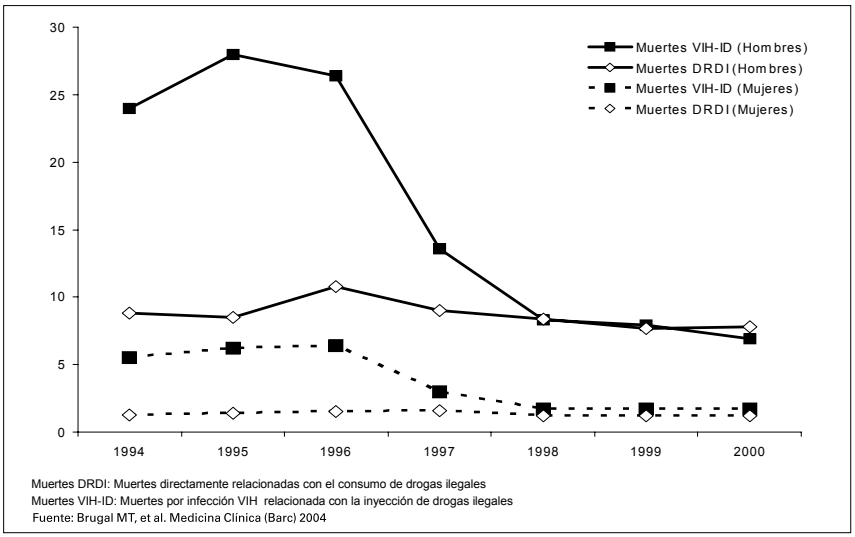


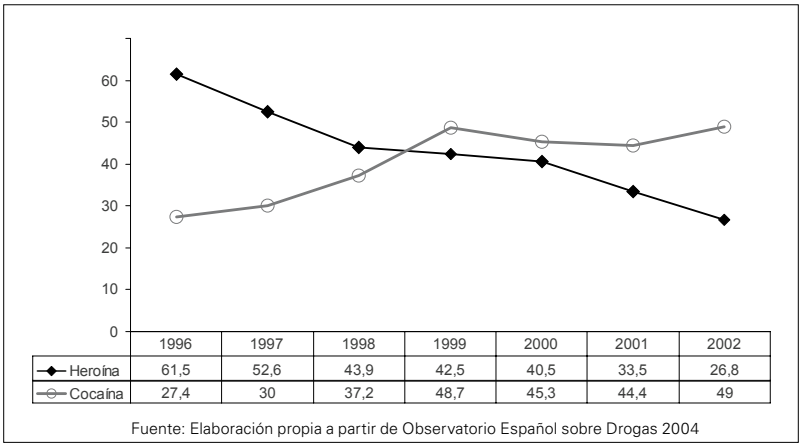
Figura 4. Evolución de la mortalidad relacionada con el consumo de drogas ilegales en la población de 15-49 años, según sexo. España, 1994-2000 (Tasa por cien mil habitantes).

Cocaína

Durante el ultimo lustro la cocaína es la sustancia psicoactiva ilegal que más problemas de morbilidad ha ocasionado en Cataluña, en España y en algunos países de Europa y América del norte[35, 36]. En España el mayor crecimiento del consumo en los últimos años se ha producido entre los jóvenes y los adultos jóvenes, estimándose en 2003 para la población de 15-34 años prevalencias de consumo del 4,8% para los 12 meses previos a la encuesta y del 1,9% para los 30 días previos, cifras parecidas a las de los Estados Unidos[36].

Desde finales de los 90, en los datos procedentes del Observatorio Español sobre Drogas, empezó a aflorar tímidamente los proble-

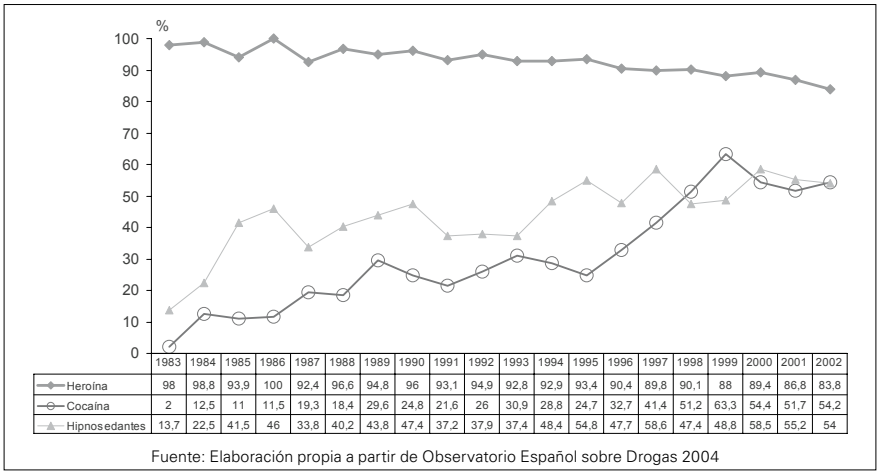
mas asociados al consumo de cocaína. Así tenemos que, en el año 1999 la proporción de urgencias por reacción aguda tras el consumo de cocaína sobrepasó a la de la heroína, siendo en el 2002 un 23% superior (figura 5). Los diagnósticos más frecuentemente consignados por los médicos de urgencias fueron las sobredosis, las complicaciones psiquiatritas y las complicaciones orgánicas como crisis hipertensiva, dolor torácico y palpitaciones[37]. El mismo fenómeno se observó en las muertes por reacción aguda adversa a drogas (sobredosis), que desde 1995 la proporción de fallecidos con presencia de cocaína fue incrementándose hasta 1999 en que alcanzó el acmé, estabilizándose alrededor del 50% hasta la actualidad (figura 6). De estos datos, se desprende que las muertes súbitas por cocaína sin opiáceos parecen infrecuentes, aunque es probable que las estadísticas actuales sean inadecuadas para monitorizar las muertes por cocaína, ya que muchas de ellas



	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
Heroína	61,5	52,6	43,9	42,5	40,5	33,5	26,8
Cocaína	27,4	30	37,2	48,7	45,3	44,4	49

Fuente: Elaboración propia a partir de Observatorio Español sobre Drogas 2004

Figura 5. Evolución de la proporción de urgencias por reacción aguda tras el consumo de sustancias piscoactivas con mención de heroína o cocaína, España 1996-2002.



	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
Heroína	98	98,8	93,9	100	92,4	96,6	94,8	96	93,1	94,9	92,8	92,9	93,4	90,4	89,8	90,1	88	89,4	86,8	83,8
Cocaína	2	12,5	11	11,5	19,3	18,4	29,6	24,8	21,6	26	30,9	28,8	24,7	32,7	41,4	51,2	63,3	54,4	51,7	54,2
Hipnosedantes	13,7	22,5	41,5	46	33,8	40,2	43,8	47,4	37,2	37,9	37,4	48,4	54,8	47,7	58,6	47,4	48,8	58,5	55,2	54

Fuente: Elaboración propia a partir de Observatorio Español sobre Drogas 2004

Figura 6. Evolución de la proporción de muertes por reacción aguda a sustancias psicoactivas en cuyos análisis toxicológicos se ha detectado una droga psicoactiva. España 1983-2002.

pasan por muertes naturales (infarto agudo miocardio, accidente de trafico, etc.) y por tanto, en pocas ocasiones se analiza la presencia o no de cocaína en los fluidos biológicos, pasando por tanto desapercibidas en los registros específicos de mortalidad asociada al consumo de drogas psicoactivas.

En España la cocaína se presenta bajo dos formas químicas. La más habitual es el clorhidrato de cocaína, que tiene la apariencia de cristales o polvo blanco, hidrosoluble y químicamente bastante estable, y se suele utilizar por vía intranasal (esnifada) o parenteral. Sin embargo, también se encuentra y se consume en forma de base libre, denominándose generalmente "cocaína en base" o simplemente "base" (un producto similar al crack de Estados Unidos), que suele presentarse en forma de terrones de color amarillento, beige o blaquecino, que es poco soluble en agua, por lo que no es apto para el consumo intranasal o parenteral , pero que, dado su bajo punto de fusión, puede ser rápidamente volatilizada y, como es liposoluble, puede ser absorbida por mucosa brocopulmonar (vía fumada o pulmonar)[38] .

Cuando se administra por vía intravenosa o pulmonar, la cocaína aparece en sangre de forma inmediata (menos de 10 segundos), con una concentración máxima a los 5 minutos y un descenso ulterior rápido, hasta su desaparición en los 45-90 minutos subsiguientes. Cuando se esnifa, se detecta en sangre a los 3 minutos aproximadamente, llegando a su acmé a los 15-30 minutos. Para dos tomas de la misma cantidad de cocaína, una por vía intranasal y otra por vía intravenosa, la concentración sanguínea de cocaína obtenida por la primera vía es un 30-50% inferior a la obtenida por la segunda. La vida media de la cocaína es de 90 minutos; desaparece pronto de la sangre, y pasa a los tejidos en forma de benzoilecgonina, que es su metabolito principal[39].

Tras una dosis de cocaína, el efecto subjetivo percibido es el de una sensación de fuerza, seguridad, energía, euforia y claridad mental, con disminución del hambre y el sueño. A nivel físico, los efectos simpaticomiméticos se traducen en la afectación de la mayor parte de los órganos y sistemas. A nivel cardíaco hay un aumento de la frecuencia cardiaca, arritmias, hipertensión, y vasoconstricción, que podría desembocar en un infarto de miocardio. En el plano neurológico puede producir: midriasis, convulsiones, ictus, cefaleas, distonias craneofaciales, déficit de atención y concentración, e incremento de la temperatura. A nivel respiratorio puede producir: asma, rinorrea, ronquera, tos seca, edema pulmonar y hemorragia pulmonar. De 20 a 100 mg pueden ser tolerados, pero la reiteración de dosis o su incremento con la intención de superar la tolerancia, puede provocar una sobredosis aguda, independientemente de la vía de administración escogida, aunque la vía intravenosa es la que más se ha asociado a la muerte por sobredosis. Dosis bajas y constantes, crónicamente repetidas, pueden producir alteraciones conductuales y cardiacas como la hipertrofia ventricular[39, 41].

Si se consume cocaína y etanol de forma concomitante, las dos sustancias se metabolizan en el higado formando un metabolito, el cocaetileno, que llega a alcanzar niveles plasmáticos iguales o superiores a los de la cocaína, contribuyendo a explicar la euforia subsiguiente al consumo conjunto de ambas substancias y los efectos tóxicos para el aparato cardio-circulatorio[42] .

Hay fuertes evidencias de que los consumidores de drogas (particularmente los que adoptan determinados patrones de consumo) tienen un riesgo de muerte más elevado que la población de su misma edad y sexo[43, 44]. Esta sobremortalidad se debe sobre todo a las intoxicaciones agudas (sobredosis) y determinadas infecciones (VIH, VHC, etc), pero también contribuyen otras causas de muerte como los accidentes y otros problemas agudos, en el caso de la cocaína principalmente de naturaleza cardiovascular, o neurológica, que a menudo se certifican como "muertes naturales" sin que lleguen a relacionarse con las drogas. Se sabe que el consumo concomitante de distintas drogas incrementa el riesgo de muerte, y se ha descrito que el consumo de cocaína y heroína o el consumo

de cocaína y alcohol es más peligroso que el consumo de cada una de estas sustancias por separado, incrementándose el riesgo de muerte de aquellos usuarios que consumen dos o más sustancias a la vez[45, 46].

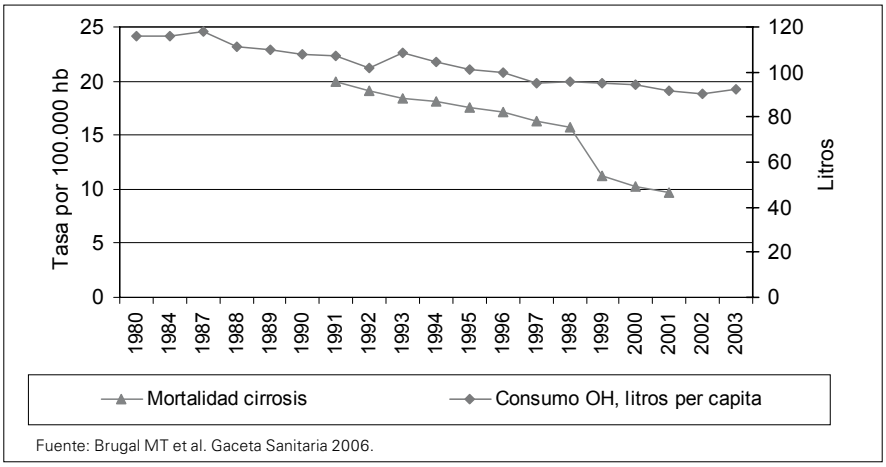
Muchas de las reacciones adversas de la cocaína se han relacionado con la vía de consumo, así a los inyectores se les atribuye un mayor riesgo de patología infecciosa (incluso mayor que el de los inyectores de heroína porque se inyectan y comparten jeringas con más frecuencia), y un mayor riesgo de sobredosis[47]. A los que consumen por vía intranasal o fumada, se les ha atribuido un mayor riesgo de enfermedades respiratorias[48]. Otros problemas, como las complicaciones cardiovasculares, cerebrovasculares, y psiquiátricas; así como los accidentes y homicidios no se han asociado a ninguna vía en concreto[39;49-51].

DROGAS LEGALES

Alcohol

La relación entre consumo de alcohol y la salud es compleja y multidimensional y afecta a más de 60 enfermedades[52]. Se ha comprobado que el daño derivado del consumo de alcohol depende no sólo del volumen medio ingerido, sino también de las pautas de consumo. El consumo esporádico, en episodios de "atracones", así como la ingesta fuera de las comidas, se ha revelado como uno de los patrones de consumo más perjudiciales para la salud[53]. Así, durante la en la adolescencia y primera juventud, el consumo de alcohol se asocia con diversos efectos nocivos a corto plazo, como son los accidentes, la violencia y las intoxicaciones etílicas. A largo plazo, el consumo regular de alcohol va unido a un mayor riesgo de enfermedades crónicas graves como las complicaciones hepáticas, tumorales y cardiovasculares.

España ha experimentado grandes cambios con respecto al consumo de alcohol, tanto en la prevalencia como en los patrones de consumo. En los últimos 25 años, el consumo *per capita* (pc) de alcohol se ha reducido en un 25%, con lo que hemos cumplido los objetivos de la OMS de "Salud para todos en el año 2000", aunque nuestro consumo medio se ha estabilizado por debajo de los 10 litros pc y año. Este descenso se ha traducido en una disminución paralela de la mortalidad por cirrosis hepática (figura 7) y por ende de la mortalidad atribuible al alcohol.



Fuente: Brugal MT et al. Gaceta Sanitaria 2006.

Figura 7. .- Evolución de la mortalidad por cirrosis y del consumo per cápita de alcohol, España 1980-2003.

A pesar de la alarma social que provoca el uso masivo de alcohol por parte de algunos sectores juveniles, la mayor parte de la morbimortalidad asociada al abuso de alcohol afecta a la población adulta mayor de 30 años. En nuestro país, la mayor parte de la población adulta bebe alcohol (77% en el 2003). La mayoría ha reducido su consumo con respecto a épocas anteriores, y unos pocos beben de forma arriesgada, sin que su consumo, concentrado en el fin de semana, se refleje en un aumento del consumo *per cápita*. Así, las patologías asociadas al alcohol han cambiado, descendiendo las patologías crónicas como la cirrosis y aumentado las patologías agudas como los accidentes de trafico y las intoxicaciones agudas, estimándose que entre el 40 y el 60% de todas las muertes accidentales son debidas al consumo de alcohol[1]. Para 1998, en España, se estimaron 11.952 defunciones atribuibles al consumo de alcohol, lo que representó el 3,3% de todas las muertes de España[31], siendo las causas principales las enfermedades digestivas, los accidentes de tráfico y los tumores malignos. Comparado con años anteriores, la cirrosis había descendido y los accidentes de trafico habían aumentado de forma importante desde 1987. Por ello, la mortalidad prematura se ha incrementado, lo que se traduce con un incremento de los años de vida perdidos en la categoría de los accidentes no intencionales y dentro de ellos los accidentes de vehículos a motor.

Tabaco

La evolución del consumo del tabaco sugiere que el pico de la epidemia ya ha pasado, aunque la prevalencia siga siendo muy alta en ambos sexos[54]. Así mismo, las políticas publicas iniciadas recientemente, hacen prever que el numero de nuevas incorporaciones descenderá en un futuro y que el numero de ex fumadores irá en aumento.

La mortalidad atribuible al tabaco presentó un ascenso continuado hasta el año 1999. Así, en el año 1978 en España se estimaron 37.259 muertos debidos al consumo del tabaco y 55.613 para el año 1998, es decir el 17% de todas las muertes para ese año en España. Sin embargo, en el último quinquenio, a excepción del cáncer de pulmón, las demás causas atribuibles al tabaco han empezado a descender[55]. Este descenso puede ser atribuido al descenso mantenido de la prevalencia de tabaquismo entre los varones, ya que es en ellos en donde se observa una disminución sostenida de la morbimortalidad. Sin embargo, entre las mujeres se evidencia un incremento de la patología paralelo al incremento de su hábito tabáquico, tanto a expensas del cáncer de pulmón como de las enfermedades respiratorias crónicas. A pesar de ello, este incremento es inferior al descenso observado entre los hombres[56].

CONCLUSIONES

Los datos presentados ponen de manifiesto que el impacto de las enfermedades relacionadas con el tabaco como el cáncer de pulmón y la enfermedades obstructivas crónicas han tenido y tienen mucho impacto en la mortalidad de la población española. Le siguen en importancia la mortalidad asociada al consumo de alcohol, principalmente las cirrosis y los accidentes de trafico y por último estaría la morbimortalidad asociada al consumo de drogas ilegales, las cuales tienen un peso especifico importante principalmente entre las edades más jóvenes.

A pesar de la baja prevalencia de la heroína, y debido a que su consumo problemático está fuertemente ligado a situaciones de marginación y exclusión social, ésta sigue siendo la droga ilegal que más problemas de salud pública ocasiona. Por ello, no debemos bajar la guardia y mantener los programas ya existentes, tanto de tratamiento como de reducción del daño. Así mismo, es necesario evitar la extensión de los patrones de consumo más peligrosos (inyección, cocaína fumada) haciendo intervenciones especificas que promuevan consumos de menor riesgo.

El aumento de los problemas ocasionados por el consumo de cocaína, cannabis y otros psicoestimulantes, y dada la naturaleza de estas sustancias y las patologías a ellas asociadas, parece importante poner el acento de las nuevas políticas de salud en el campo de la psicología y la neuropsiquiatría y elaborar estrategias de salud pública y educativas especificas.

Como en el tabaco, para el del alcohol las medidas más efectivas para reducir su consumo y su impacto negativo en la salud son: medidas fiscales, restricciones de la disponibilidad, control de la publicidad encubierta, intervenciones para prevenir la conducción bajo los efectos del alcohol e intervenciones breves en atención primaria y otros contextos sanitarios inespecíficos[52]. En España no se ha puesto suficiente énfasis en estas estrategias de salud pública, mientras se ha invertido en estrategias educativas de efectividad poco probada, dirigidas al individuo (educación escolar) o a la comunidad (campañas informativas, campañas de conductor designado, etc.). Las estrategias preventivas no pueden limitarse a fomentar la reducción de la demanda y el consejo médico a los bebedores de riesgo, ignorando la prevención de la oferta, ya que las alcoholeras fomentan el consumo con un incremento de la inversión publicitaria y con mensajes poderosos que fomentan un modelo de vida donde el alcohol sería un lubricante social y eje de la diversión.

En el caso del tabaco, es previsible que en un futuro, con las nuevas normativas de espacios sin humo y la futura ley fiscal que grave el precio del tabaco, la tendencia a la disminución de la prevalencia será una realidad y por tanto es previsible que se mantenga la disminución de la morbimortalidad.

Con las nuevas situaciones, surgen también nuevas necesidades de investigación. Es importante conocer el nuevo perfil de consumidores, en especial los que acuden a los servicios de urgencias y centros de atención psiquiátrica, y realizar estudios de seguimiento de grupos de jóvenes para analizar los cambios que acontecen a lo largo de su consumo y las repercusiones sociosanitarias y del comportamiento que éstos comportan.

REFERENCIAS

1. The European health report 2005: public health actions for healthier children and populations. 2005. Copenhagen, Denmark, WHO Regional Office for Europe.
2. Secretaría del Plan Nacional sobre Sida. Epidemiologia del sida en España 1996. 1997. Madrid, Ministerio de Sanidad y Consumo.
3. Barrio G, De La Fuente De Hoz L, Cami J. El consumo de drogas en España y su posición en el contexto europeo. Med Clin (Barc) 1993;101:344-55.
4. Sanchez J, Rodriguez B, De La Fuente De Hoz L, Barrio G, Vicente J, Roca J et al. Opiates or cocaine: mortality from acute reactions in six major Spanish cities. J Epidemiol Community Health 1995;49:54-60.
5. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Sistema Estatal de Información sobre Toxicomanías (SEIT) informe año 1995. 1995. Madrid, Ministerio de Justicia e Interior.
6. Bravo Portela MJ,.De La Fuente De Hoz L. Epidemiología de la infección por VIH en los usuarios de drogas por vía parenteral. Pub Of SEISIDA 1991;2(8):77-84.
7. Iglesias B, Cayla JA, Galdos H, Montella N. [The impact of AIDS on the increase in premature mortality in the city of Barcelona]. Med.Clin.(Barc.) 1993;101:676.
8. Castilla J, Martinez de Aragon MV, Gutierrez A, Llacer A, Belza MJ, Ruiz C et al. Impact of human immunodeficiency virus infection on mortality among young men and women in Spain. Int.J.Epidemiol. 1997;26:1346-51.
9. Montella N, Borrell C, Brugal MT, Plasencia A. [Mortality trends in the young people of the city of Barcelona, 1983- 1993]. Med. Clin.(Barc.) 1997;108:241-7.
10. de la FL, Barrio G, Vicente J, Bravo MJ, Santacreu J. The impact of drug-related deaths on mortality among young adults in Madrid. Am.J Public Health 1995;85:102-5.
11. Sporer KA. Acute heroin overdose. Ann.Intern. Med. 1999;130:584-90.
12. Davoli M, Perucci CA, Rapiti E, Bargagli AM, D'Ippoliti D, Forastiere F et al. A persistent

rise in mortality among injection drug users in Rome, 1980 through 1992. Am.J Public Health 1997;87:851-3.

13. Ortí RM, Domingo-Salvany A, Muñoz A, Macfarlane D, Suelves JM, Anto JM. Mortality trends in a cohort of opiate addicts, Catalonia, Spain. Int J Epidemiol 1996;25:545-53.
14. Darke S,.Zador D. Fatal heroin 'overdose': a review. Addiction 1996;91:1765-72.
15. Brugal MT, Domingo-Salvany A, Puig R, Barrio G, Garcia dO, de la FL. Evaluating the impact of methadone maintenance programmes on mortality due to overdose and aids in a cohort of heroin users in Spain. Addiction 2005;100:981-9.
16. Gossop M, Griffiths P, Powis B, Williamson S, Strang J. Frequency of non-fatal heroin overdose: survey of heroin users recruited in non-clinical settings. BMJ 1996;313:402.
17. Taylor A, Frischer M, Goldberg D. Non-fatal overdosing is related to polydrug use in Glasgow. BMJ 1996;313:1400-1.
18. Darke S, Ross J, Hall W. Overdose among heroin users in Sydney, Australia: II. responses to overdose. Addiction 1996;91:413-7.
19. Brugal MT, Barrio G, De LF, Regidor E, Royuela L, Suelves JM. Factors associated with non-fatal heroin overdose: assessing the effect of frequency and route of heroin administration. Addiction 2002;97:319-27.
20. Darke S, Sunjic S, Zador D, Prolov T. A comparison of blood toxicology of heroin-related deaths and current heroin users in Sydney, Australia. Drug Alcohol Depend. 1997;47:45-53.
21. Neeleman J,.Farrell M. Fatal methadone and heroin overdoses: time trends in England and Wales. J Epidemiol Community Health 1997;51:435-7.
22. Gossop M, Stewart D, Treacy S, Marsden J. A prospective study of mortality among drug misusers during a 4-year period after seeking treatment. Addiction 2002;97:39-47.
23. Newcombe R. Live and let die: is methadone more likely to kill you than heroin? Druglink January/February, 9-12. 1996.
24. Darke S, Ross J, Zador D, Sunjic S. Heroin-related deaths in New South Wales, Australia, 1992-1996. Drug Alcohol Depend. 2000;60:141-50.
25. Van Haastrecht HJ, van Ameijden EJ, van den Hoek JA, Mientjes GH, Bax JS, Coutinho RA. Predictors of mortality in the Amsterdam cohort of human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative drug users. Am.J Epidemiol 1996;143:380-91.
26. Brugal MT, Villalbi JR, Torralba L, Valverde JL, Tortosa MT. Epidemiología de la reacción aguda adversa a drogas en Barcelona, 1983-1992: análisis de la mortalidad. Med Clin (Barc) 1995;105:441-5.
27. De la Fuente L, Lardelli P Barrio G Vicente J Luna J. D. Declining prevalence of injection as main route of administration among heroin users treated in Spain, 1991-1993. Eur J Public Health 7, 421-426. 1997.
28. Bargagli AM, Hickman M, Davoli M, Perucci CA, Schifano P, Buster M et al. Drug-related mortality and its impact on adult mortality in eight European countries. Eur.J.Public Health 2005.
29. Suelves JM, Brugal MT, Cayla JA, Torralba L. [Change in health-related problems of cocaine consumption in Catalonia, Spain]. Med.Clin.(Barc.) 2001;117:581-3.
30. Brugal MT, Barrio G, Royuela L, Bravo MJ, de la FL, Regidor E. [Estimating mortality attributed to illegal drug use in Spain]. Med.Clin.(Barc.) 2004;123:775-7.
31. Observatorio Español Sobre Drogas. Informe n. 5. 2002. Madrid, Delegación del Govierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Ministerio del Interior.
32. Garcia dO, Cayla JA, Brugal MT, Galdos H, Jansa JM, Clos R. [The evolution of AIDS mortality and survival in Barcelona (1981-1997)]. Med.Clin.(Barc.) 1999;113:169-70.
33. Perez-Hoyos S, Del Amo J, Muga R, del Romero J, Garcia dO, Guerrero R et al. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in Spanish cohorts of HIV seroconverters: differences by transmission category. AIDS 2003;17:353-9.
34. de la FL, Barrio G, Royuela L, Bravo MJ. The transition from injecting to smoking heroin in three Spanish cities. The Spanish Group for the Study of the Route of Heroin Administration. Addiction 1997;92:1749-63.
35. Suelves JM, Brugal MT, Cayla JA, Torralba L. [Change in health-related problems of cocaine consumption in Catalonia, Spain]. Med.Clin.(Barc.) 2001;117:581-3.

36. Annual report on the state of the drugs problem in the European Union and Norway. 2005. 2005. Lisbon, EMCDDA.
37. Brugal MT, Domingo-Salvany A, Diaz DQ, Torralba L. Prevalence of problematic cocaine consumption in a city of southern europe, using capture-recapture with a single list. J.Urban.Health 2004;81:416-27.
38. Hatsukami DK,.Fischman MW. Crack cocaine and cocaine hydrochloride. Are the differences myth or reality? JAMA 1996;276:1580-8.
39. Lange RA., Hillis LD. Cardiovascular complications of cocaine use. N. Engl. J. Med. 2001;345:351-8.
40. Brody SL, Slovis CM, Wrenn KD. Cocaine-related medical problems: consecutive series of 233 patients. Am.J.Med. 1990;88:325-31.
41. Kloner RA,.Rezkalla SH. Cocaine and the heart. N.Engl.J.Med. 2003;348:487-8.
42. Pennings EJ, Leccese AP, Wolff FA. Effects of concurrent use of alcohol and cocaine. Addiction 2002;97:773-83.
43. Brugal MT, Domingo-Salvany A, Puig R, Barrio G, Garcia de Olalla P, de la Fuente L. Evaluating the impact of methadone maintenance programmes on mortality due to overdose and aids in a cohort of heroin users in Spain. Addiction 2005;100:981-9.
44. Bargagli AM, Hickman M, Davoli M, Perucci CA, Schifano P, Buster M et al. Drug-related mortality and its impact on adult mortality in eight European countries. Eur J Public Health 2005;cki168.
45. Darke S, Kaye S, Duflou J. Cocaine-related fatalities in New South Wales, Australia 1993-2002. Drug Alcohol Depend. 2005;77:107-14.
46. Coffin PO, Galea S, Ahern J, Leon AC, Vlahov D, Tardiff K. Opiates, cocaine and alcohol combinations in accidental drug overdose deaths in New York City, 1990-98. Addiction 2003;98:739-47.
47. Kaye S,.Darke S. Injecting and non-injecting cocaine use in Sydney, Australia: physical and psychological morbidity. Drug Alcohol Rev. 2004;23:391-8.
48. Barrio G, de la FL, Royuela L, Bravo MJ, Regidor E, Rodriguez-Artalejo F. [Acute respiratory problems and cocaine or heroine smoking]. Med.Clin.(Barc.) 1999;112:775-7.
49. Marzuk PM, Tardiff K, Leon AC, Hirsch CS, Stajic M, Portera L et al. Fatal injuries after cocaine use as a leading cause of death among young adults in New York City. N.Engl.J.Med. 1995;332:1753-7.
50. Marzuk PM, Tardiff K, Leon AC, Stajic M, Morgan EB, Mann JJ. Prevalence of recent cocaine use among motor vehicle fatalities in New York City. JAMA 1990;263:250-6.
51. Tardiff K, Marzuk PM, Leon AC, Hirsch CS, Stajic M, Portera L et al. Homicide in New York City. Cocaine use and firearms. JAMA 1994;272:43-6.
52. Room R, Babor T, Rehm J. Alcohol and public health. Lancet 2005;365:519-30.
53. Rehm J,.Gmel G. Average volume of alcohol consumption, patterns of drinking and mortality among young Europeans in 1999. Addiction 2002;97:105-9.
54. Fernandez E, Schiaffino A, Garcia M, Salto E, Villalbi JR, Borras JM. [Smoking in Spain, 1945-1995. A retrospective analysis based on the Spanish National Health Interview Surveys]. Med.Clin.(Barc.) 2003;120:14-6.
55. Banegas JR, Diez GL, Gonzalez EJ, Villar AF, Rodriguez-Artalejo F. [Recent decrease in smoking-attributable mortality in Spain]. Med. Clin.(Barc.) 2005;124:769-71.
56. Jane M, Borrell C, Nebot M, Pasarin MI. [Impact of smoking and alcohol consumption on mortality in the population of Barcelona [Spain]: 1983-1998]. Gac.Sanit. 2003;17:108-15.

Tabaco y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Mª Cristina Pinet Ogué

Unidad de Conductas Adictivas, Servicio de Psiquiatría, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.
Consultor 2, responsable del Programa de Tabaquismo.

Enviar correspondencia a: Mª Cristina Pinet Ogué. Unidad Conductas Adictivas.
Hospital de Sant Pau. C/ San Antonio Mª Claret 167, 08025 Barcelona. E-mail: mpinet@santpau.es

RESUMEN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una de las causas más frecuente e importante de morbi-mortalidad a escala mundial. Unos 6 millones de personas la padecen, y es la cuarta causa de muerte entre los 65 y los 84 años. El impacto económico que supone esta enfermedad es tremendo, por los costes médicos directos y por los costes indirectos de morbilidad y mortalidad prematura.

El tabaquismo activo es con gran diferencia la causa más importante de la producción de bronquitis crónica y enfisema. También hablaremos de otros factores de riesgo y de las variables que se relacionan con los efectos patógenos del humo sobre el pulmón. Se procede a revisar la fisiopatogenia de la EPOC. Se describe la evolución de la función pulmonar en fumadores y en aquellos vulnerables a desarrollar una EPOC y finalmente se discuten los beneficios que produce el abandono del consumo de tabaco sobre la salud pulmonar

Palabras clave: *tabaco, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, mortalidad, beneficios de la cesación.*

ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) remains a major cause of morbidity and mortality worldwide. Approximately 600 million people in the world suffer from COPD, and COPD has emerged as the fourth leading cause of death among people aged 65 to 84. The economic impact of COPD is huge, related to direct medical expenditures and to indirect costs of morbidity and premature mortality.

Smoking is overwhelmingly the major cause of chronic bronchitis and emphysema. Additional risk factors for developing COPD are presented, along with the variables that govern cigarette smoke deposition in the lung. Major paradigms for the pathogenesis of COPD are described. A description of the natural history of declining lung function in smokers and in the susceptible subset of smokers that ultimately develop smoking-induced COPD is accompanied by a discussion of the effects of smoking cessation on preservation of lung health.

Key words: *tobacco, chronic obstructive pulmonary disease, mortality, benefits smoking cessation.*

TABACO Y ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

Históricamente coincide el interés de los neumólogos en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con el hecho de que la tuberculosis pulmonar podía ya ser tratada eficazmente, y con la explosión de casos que se produjo después de décadas de la introducción y expansión en la sociedad de la más devastadora forma de consumo de tabaco, los cigarrillos. Pero a pesar de estar totalmente aceptado que el consumo de tabaco, sobre todo en forma de cigarrillos, es la causa fundamental de su aparición, no siempre se ha incluido el tabaco o el humo del cigarrillo en la definición de la EPOC.

DEFINICIÓN Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La EPOC es un término que engloba a la bronquitis crónica y al enfisema, y que se caracteriza por la obstrucción de la vía área[1]. Esta obstrucción al flujo aéreo se debe al daño que se produce en el parénquima pulmonar y en las vías áreas por la inflamación crónica. La obstrucción se define como la disminución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1) y del cociente FEV_1/ FVC (capacidad vital forzada), de manera que el FEV_1 debe ser menor del 80% del valor normal, y el cociente menor de 0,7[2]. El diagnóstico se basa en la presencia de esta obstrucción que solo puede confirmarse mediante la espirometría. La gravedad de la obstrucción se evalúa según la reducción del FEV_1[3].

Una buena definición de EPOC sería: "enfermedad respiratoria por exposición crónica al humo de tabaco, que origina cambios patológicos en proporción no uniforme en diferentes estructuras (bronquios, bronquiolos, alvéolos y vasos), que suele cursar con tos, expectoración y obstrucción bronquial poco reversible"[4].

La EPOC es un trastorno crónico, insidioso, que cursa con un intervalo generalmente largo de años entre el desarrollo de anomalías en la función pulmonar y el inicio de síntomas respiratorios graves. Progresa con la edad, evolucionando hacia la discapacidad y la muerte precoz. Es un trastorno que obligará al paciente a múltiples contactos con el medio sanitario ambulatorio, y con frecuencia a múltiples ingresos hospitalarios, por lo que su impacto económico es enorme como también lo es sobre la calidad de vida del enfermo. La evolución clínica se caracteriza por una discapacidad crónica, con exacerbaciones agudas intermitentes, con mayor frecuencia durante el invierno. Las exacerbaciones consisten en un aumento de la disnea, de la expectoración purulenta, del volumen del esputo y de la tos. Las responsables de la mayor parte de estas exacerbaciones son las infecciones víricas y bacterianas, así como con mucha menor frecuencia la exposición a alergenos, contaminantes, irritantes. No hay que olvidar tampoco el papel que tiene la persistencia del consumo de tabaco sobre las exacerbaciones.

La mortalidad de la EPOC es 14 veces superior en fumadores de cigarrillos respecto a no fumadores, y 6 veces superior en el caso de fumadores de pipa y puros. Esta mortalidad está en relación directa con el número de cigarrillos fumados: los fumadores de 1 a 14 cigarrillos al día tienen una mortalidad 5 veces mayor que los no fumadores, y los fumadores de más de 25 cigarrillos, dos veces más alta que el grupo de 1 a 14[5].

EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que en el año 2020 se habrá duplicado el numero de pacientes con EPOC (en relación al 1990), ocupando el quinto lugar en la incidencia global de enfermedades[6], pasando a ser la tercera causa de muerte y la quinta en cuanto a invalidez[4]. Según la OMS cerca de 600 millones de personas sufren EPOC en todo el mundo y unos 3 millones fallecen por esta causa cada año[4].

Datos procedentes de estudios en Estados Unidos muestran la tendencia al aumento de la EPOC (sobretodo y de forma preocupante en mujeres), siendo en este país la única causa importante (por su frecuencia) de muerte que no se ha estabilizado sino que se ha duplicado en los últimos 50 años: entre 1984 y 2000 las muertes por EPOC en varones se han incrementado un 14% y en mujeres un 185%, y siguen en aumento[7]. En España, la tasa de mortalidad se estima en 33/100.000 habitantes.

En un estudio epidemiológico realizado en España (IBERPOC)[8] se observó una prevalencia del 9,1% en personas de 40 a 69 años (en números absolutos 1.232.000 de españoles): 14,3% en varones y 3,9% en mujeres. La prevalencia en los fumadores fue del 15%, en exfumadores del 13,8% y en no fumadores del 4,1%. Otro dato importante que quedó establecido fue la relación entre la intensidad del consumo de tabaco y la prevalencia de la EPOC. Cuando la estimación

de la prevalencia se realiza por la presencia de síntomas, nos encontramos que el 24% de fumadores varones tendría síntomas, frente al 4,7% de los exfumadores y el 4% de los no fumadores[4].

FACTORES DE RIESGO

Está totalmente demostrado que el consumo de tabaco, sobretodo en forma de cigarrillos, es la causa principal de EPOC. Existen otros factores que influenciarán el riesgo de padecerla, así como otras entidades que se incluyen en la definición de EPOC, que se producen en no fumadores y que están poco o nada relacionadas con el tabaco. Estas entidades no superan el 5% del total y suelen tener carácter laboral o ser idiopáticas.

Como factores de riesgo tenemos la exposición a contaminantes "laborales" (polvo orgánico e inorgánico, humos, vapores, alergenos..)[9]. La contaminación ambiental, ampliamente estudiada, puede tener un papel en las exacerbaciones. En los fumadores, las infecciones respiratorias contribuyen a una más rápida progresión de la enfermedad. La coexistencia con el virus de la immunodeficiencia humana como productor y potenciador requiere mayor estudio. Otros factores que condicionan una mayor vulnerabilidad son el nivel socioeconómico bajo y el consumo de alcohol. El déficit de α_1-antitripsina es una entidad propia que corresponde al 1% del total de casos de EPOC, en la que el tabaquismo no es necesario para provocar el enfisema, pero que cuando coexisten ambos, su aparición es más precoz Se han estudiado gran cantidad de predisponentes genéticos, por el momento sin resultados concluyentes[9]. Tanto la hiperreactividad bronquial como la atopia mediada por IgE se consideran factores de potenciación. Otra cuestión es el género como factor de riesgo. Se ha pasado de considerar el sexo masculino como más proclive, a la hipótesis de que las mujeres son más vulnerables. Estas observaciones contradictorias podrían deberse a factores relacionados con la intensidad e inicio precoz del consumo, y se necesitan más estudios para poder extraer conclusiones. También las alteraciones del desarrollo pulmonar intrauterino pueden condicionar una mayor vulnerabilidad. (Tabla 1).

VULNERABILIDAD GENÉTICA

El consumo de tabaco constituye el factor causal individual más prevalente e importante para el desarrollo de EPOC. Ya hemos visto que existen otras condiciones de riesgo, pero la mayor parte de los análisis multivariantes han puesto de manifiesto que, una vez ajus-

Tabla 1: Factores de riesgo de EPOC.

FACTORES DE RIESGO DE EPOC	
Tabaquismo	
Tabaquismo pasivo (¿?)	
Vulnerabilidad genética	Déficit de α_1-antitripsina
	Otras predisposiciones genéticas
Factores del huésped	Atopia e hiperreactividad bronquial
	Eosinofilia
	Sexo femenino (¿?)
Factores ambientales	Infecciones respiratorias
	Infección por HIV (¿?)
	Nivel socioeconómico bajo
	Consumo de alcohol
	Contaminantes laborales
	Contaminación ambiental

tado por la edad, el único factor que predice la aparición de obstrucción al flujo aéreo es el tabaquismo[10]. Se estima que el tabaco causa entre el 80 y el 90% de los casos. Un aspecto muy importante es el de la susceptibilidad individual. Ya hemos comentado que solo entre el 15 y el 20% de fumadores crónicos sufrirán una EPOC[8]. Aunque también actúan otros factores, parece probable que existan mecanismos intrínsecos determinantes de esta susceptibilidad, quizá genéticamente determinada[11]. Numerosos estudios señalan que hay una base genética para la EPOC; esto sugiere que se desarrollaría en individuos susceptibles tras una exposición suficiente al humo de tabaco.

El único factor genético relacionado de forma concluyente como factor de riesgo de EPOC es la deficiencia de α_1-antitripsina (AAT), como ya hemos comentado anteriormente, pero hay otras asociaciones genéticas que parecen también jugar un papel. Actualmente la mayoría de genes que podrían estar implicados están en estudio.

Se han estudiado enzimas relacionadas con la metabolización de productos del humo del tabaco. La epóxidohidrolasa microsomal (EHM), una enzima implicada en el metabolismo de numerosos componentes tóxicos del humo del tabaco, y la GST-M1, de la familia de las glutatión-S-transferasas, enzima implicada en la metabolización de hidrocarburos aromáticos del humo del tabaco. Los polimorfismos que originan una reducción de su actividad, pueden aumentar la posibilidad de daño pulmonar[12].

Otros polimorfismos estudiados están relacionados con mediadores de la inflamación. Se han observado polimorfismos relacionados con el factor de necrosis tumoral alfa (TNFα) y mutaciones del gen inhibidor de las metaloproteinasas 2 (TIMP-2), responsable de un aumento de la actividad de las metaloproteinasas, con el consiguiente desequilibrio proteasa/antiproteasa, que favorece la destrucción del parénquima pulmonar. Algunos de los polimorfismos de la *Vitamin D-binding protein* (VDBP) afectarían a la capacidad de esta proteína de actuar como factor activador de los macrófagos.[13].

También hay una evidencia importante de algunos genes relacionados con la adicción al tabaco: parece bastante posible que la propensión a fumar cigarrillos, la mayor o menor facilidad de sufrir una dependencia de la nicotina, el riesgo de ser un gran fumador y la dificultad para dejar de fumar, estén influenciados por factores genéticos. Existen datos de la implicación de diversos genes, relacionados con la metabolización de la nicotina y también con los neurotransmisores implicados en las vías cerebrales de recompensa. Algunos de los más estudiados son: el gen del citocromo P450 2A6 (principal enzima metabolizadora de la nicotina), los polimorfismos del gen del receptor D2 de dopamina (DRD2), y los polimorfismos del gen del transportador de dopamina (SLC6A3) [14].

A pesar de la importancia de todos estos hallazgos, debemos tener en cuenta que muchos de ellos aún son controvertidos, en muchas ocasiones solo se han podido demostrar relacionados con algunos grupos raciales o étnicos, y es por tanto prematuro establecer conclusiones que puedan generalizarse.

Todos los fumadores tienen un mayor riesgo de desarrollar EPOC que los que no han fumado nunca. Se estima que prácticamente el 95% de fumadores de 20 cigarrillos al día tienen cierto grado de enfisema, mientras que en más del 90% de no fumadores el grado de enfisema es escaso sino nulo[6]. Existe una relación inversa significativa entre el número de cigarrillos fumados al día, el consumo acumulado de cigarrillos medido en paquetes/año, y los valores de FEV_1. En los grandes fumadores el riesgo es máximo, teniendo los fumadores de cigarrillos más riesgo que los fumadores de puros y pipa. Los fumadores con EPOC presentan un consumo más alto de tabaco, más alta dependencia de nicotina (medida con el test de Fagerström[15]) y mayores concentraciones de monóxido de carbono (CO) en aire espirado, lo que sugeriría un patrón diferente de consumo (inhalarían un mayor volumen de humo y de una forma más profunda), que permitiría que una mayor cantidad de sustancias oxidantes, relacionadas con el desarrollo del enfisema, alcanzara los alvéolos[16].

TABAQUISMO Y FISIOPATOGENIA DE LA EPOC

Algunos de los componentes del humo del tabaco son los que causan la EPOC. El conocimiento exacto de la composición de este humo sigue siendo un enigma, a pesar de las numerosas investigaciones a que ha dado lugar.

El tabaco es una planta natural que está compuesta en su mayor parte por agua, materias orgánicas nitrogenadas y no nitrogenadas, y sustancias inorgánicas. En su preparación para el consumo, la hoja del tabaco sufre un proceso de transformación industrial durante el cual es mezclada con numerosas sustancias, se le añaden aditivos para mejorar el aroma, modificar sus características organolépticas y posiblemente para aumentar su capacidad adictiva. Aún actualmente se considera que no se conocen bien ni los componentes originarios de la planta, ni los que se forman en el proceso de combustión que acompaña el acto de fumar.

El humo producido por la combustión del cigarrillo, al inhalarlo forma parte de dos corrientes de aire diferentes, la principal y la secundaria. La principal es la inhalada por el fumador y la secundaria contamina el aire ambiental. Los componentes y las concentraciones de las diversas sustancias son diferentes en ambas corrientes.

La combustión del tabaco genera una mezcla compleja de compuestos (se han identificado más de 4000), que se dividen en fase gaseosa y fase de partícula. La determinación de los componentes del humo se realiza tras hacerlo pasar por un filtro tipo Cambridge, que deja pasar la fase gaseosa y retiene el 99% de las partículas de tamaño inferior a 0,1 micras. (Tabla 2)[17, 18].

Tabla 2- Distribución de diferentes compuestos tóxicos del humo del cigarrillo.

Compuesto	Corriente principal
Fase gaseosa	
Monóxido de carbono (CO)	10-23 mg
Dióxido de carbono	20-60 mg
Metano	1.3 mg
Formaldehído	70-100 µg
Acroleína	60-100 µg
Acetona	100-250 µg
Piridina	20-40 µg
3-Vinilpiridina	15-30 µg
Cianuro de hidrógeno	400-500 µg
Oxidos de nitrógeno	100-600 µg
Amoníaco	50-130 µg
Benceno	12-48 µg
N-Nitrosodimetilamina	10-40 ng
N-Nitrosopirrolidina	6-30 ng
Fase de partícula	
Total	15-40 mg
Agua	1.4 mg
Nicotina	1-2.3 mg
Alquitrán	0.06-40 mg
Fenol	60-120 µg
Catecol	100-280 µg
Anilina	360 ng
2-Toluidina	160 ng
2-Naftilamina	1.7 ng
Benzo(a)antraceno	2-7 ng
Benzo(a)pireno	20-40 ng
Quinolina	500-2000 ng
N-Nitrosonornicotina	200-3000 µg
N-Nitrosodietanolamina	20-70 ng
Níquel	20-80 ng
Cadmio	100 ng
Polonio-210	0.03-0.5 pCi

Estos compuestos del humo actúan fundamentalmente a dos niveles: a escala local, al depositarse en todo el tracto respiratorio; y a escala general, al ser absorbidos y transportados por la sangre, provocando efectos en los diferentes órganos y sistemas.

La mayoría de componentes del humo acceden al pulmón a través de la corriente principal de aire generada durante la inhalación, ya que esa corriente arrastra millones de partículas de un tamaño entre 0,1 y 0,2 micras que les permite alcanzar fácilmente los alvéolos.

Un factor que influye de forma importante en la concentración que alcanzan las sustancias es la forma de fumar. En los fumadores que realizan inhalaciones profundas, el porcentaje de humo que alcanza los pulmones puede llegar al 90%, mientras que en fumadores no inhaladores la absorción de sustancias se realiza en la boca, llegando un porcentaje mínimo a los pulmones[19].

Entre los componentes del humo del tabaco hay numerosas sustancias que pueden provocar directamente un daño epitelial o bien pueden iniciar un proceso inflamatorio, cuyo resultado final será la EPOC. El humo, fundamentalmente la fase de partícula, es muy rico en sustancias ácidas, con acción oxidante que producen un daño sobre la mucosa bronquial. La exposición prolongada origina una inflamación pulmonar y destrucción de los alvéolos, lo que llevará a la inflamación y estrechamiento de la vía respiratoria (bronquitis crónica) o al agrandamiento permanente de los alvéolos, con disminución de la elasticidad pulmonar (enfisema)[6, 20].

El papel de la inflamación en el desarrollo de la EPOC no está aún claro del todo. Se ha demostrado que la agresión de los componentes del tabaco sobre el árbol bronquial produce cambios inflamatorios en la vía aérea, manifestándose por la presencia de células inflamatorias y de sustancias proinflamatorias en las secreciones bronquiales.

Los óxidos de nitrógeno, carbono y cadmio, el ácido cianhídrico y el fórmico, así como los radicales tóxicos del oxígeno, constituyen un grupo de sustancias del humo con una importante acción oxidativa, que alterará la inhibición del sistema de proteasas pulmonares. Al inhalar el humo de tabaco, las sustancias volátiles se transformarán en ácidos al ponerse en contacto con el medio acuoso de la mucosa respiratoria, provocando una respuesta inflamatoria crónica en la mucosa bronquial, caracterizada por el acumulo y activación de macrófagos. Una vez estimuladas, estas células liberan productos quimiotácticos de neutrófilos, elastasas metaloproteasas y agentes oxidantes. El incremento de las elastasas da lugar a la pérdida del balance proteasas-antiproteasas. La alteración de este equilibrio se ve más intensificada por la acción de los radicales libres del humo que inhabilitan a los inhibidores de las proteasas e interfieren con los mecanismos de reparación celular. Esto ocasiona daños en las células parenquimatosas y en la matriz extracelular. El resultado final es la producción de alteraciones morfológicas de los bronquios y la destrucción del parénquima pulmonar[10, 21, 22]. Los mediadores inflamatorios serán también responsables de los fenómenos de vasodilatación, del edema de la mucosa y de la broncoconstricción propias de la vía aérea del fumador.

Las alteraciones estructurales del pulmón tienen lugar en la vía aérea, donde el humo produce una alteración de los mecanismos de defensa, del sistema mucociliar. Se produce una hipertrofia glandular, un aumento del número de células caliciformes con un incremento de la producción de moco y un cambio en sus características, se hace más viscoso y su eliminación resulta más difícil. Además existen sustancias, tanto en la fase gaseosa (cresoles y fenoles) como en la de partículas (acroleína, formaldehído, acetaldehído, cianuro de hidrógeno) que son capaces de alterar los cilios del epitelio bronquial, responsables del transporte del moco a lo largo de la vía aérea. La nicotina tiene un efecto doble sobre la función mucociliar: a concentraciones bajas la estimula, pero a concentraciones altas la deprime. Estas alteraciones facilitarán la acumulación de secreciones, dando lugar a la clínica hipersecretora tan característica del fumador, aumentarán también la posibilidad

de colonización bacteriana, y contribuirán al desarrollo de la obstrucción al flujo aéreo[23].

Estos cambios estructurales suponen un incremento en la resistencia de las vías aéreas y la pérdida de la elasticidad pulmonar, lo que, unido a las alteraciones vasculares, supone una reducción de la capacidad de intercambio gaseoso del pulmón. Además también supone una pérdida de la capacidad depurativa del pulmón y una disminución de los mecanismos de defensa inmunológicos[19].

Finalmente, la alteración de los procesos de reparación celular también juega un papel en la patogénesis de la EPOC. La pérdida de las paredes alveolares que se ve en el enfisema, implica la destrucción de la matriz intersticial, junto con el fallo de los procesos de reparación. Estos mecanismos reparadores, si están presentes están alterados y asociados a formas aberrantes de fibras de elastina y áreas de aumento focal de colágeno. Se sabe que el humo del tabaco disminuye la proliferación de fibroblastos, con una disminución consecuente de la síntesis de colágeno. Estos hallazgos podrían explicar la ausencia de fibrosis en las lesiones de enfisema[10]. (Figura 1)[10, 20].

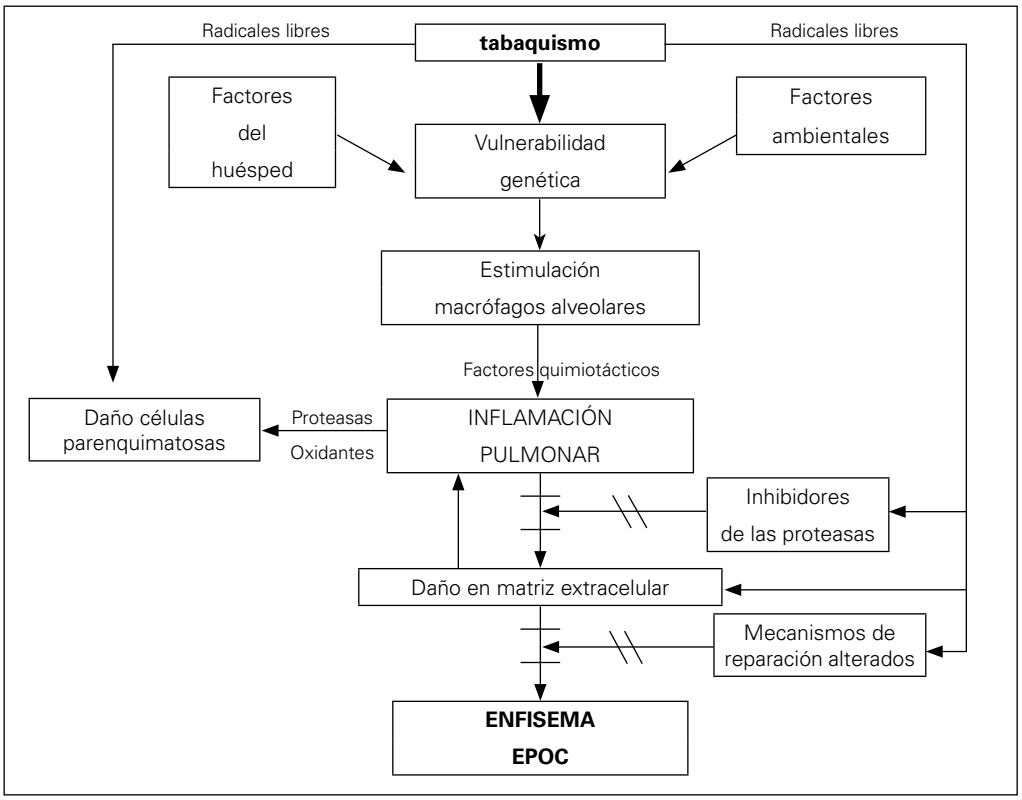


Figura 1. Resumen de los mecanismos patogénicos de la EPOC.

EFECTOS DEL TABAQUISMO EN LA FUNCIÓN PULMONAR

La función pulmonar se incrementa de forma constante desde el nacimiento hasta los 15-25 años, se estabiliza durante unos 10 años, y comienza a declinar a partir de los 35 años (descenso de FEV_1 a un ritmo de 25-30 ml/año). Por tanto a una obstrucción crónica del flujo aéreo se puede llegar bien por un insuficiente desarrollo funcional durante la infancia y juventud, bien por una pérdida ace-

lerada de función pulmonar, o por la combinación de ambas. El humo del tabaco afecta al desarrollo funcional pulmonar durante todas las etapas de la vida, tanto en la fase de desarrollo fetal, como en las de crecimiento, estabilización y declive.

La disminución relacionada con la edad del FEV_1 permite predecir con un alto grado de certeza la futura función pulmonar teniendo en cuenta los valores actuales del sujeto. El tabaquismo afecta al declive del FEV_1 en todos los niveles de su curva normal[10]. (Figura 2)[24].

El tabaquismo materno se asocia con una disminución del 1 al 5% del FEV_1 en niños, en parte a causa de la exposición intraútero[25]. El tabaquismo en la adolescencia puede hacer disminuir el FEV_1 en la edad adulta entre un 5 y un 10%. El fumar a los 15 años conlleva un inicio precoz del declive del FEV_1. A partir de los 35 años, el tabaquismo es el mejor predictor de descenso acelerado de la función pulmonar[10]. Aunque el tabaquismo aumenta este declive hasta el doble de lo esperable por la edad, su magnitud no lleva a niveles asociados con síntomas en la mayor parte de fumadores. Como hemos destacado anteriormente, solo el 15-20% de fumadores que son especialmente vulnerables desarrollaran una EPOC sintomática[24]. La tasa de descenso del FEV_1 en los fumadores parece ser independiente de la frecuencia de exacerbaciones de la EPOC, aunque cada exacerbación causa un descenso temporal que dura unos 90 días.

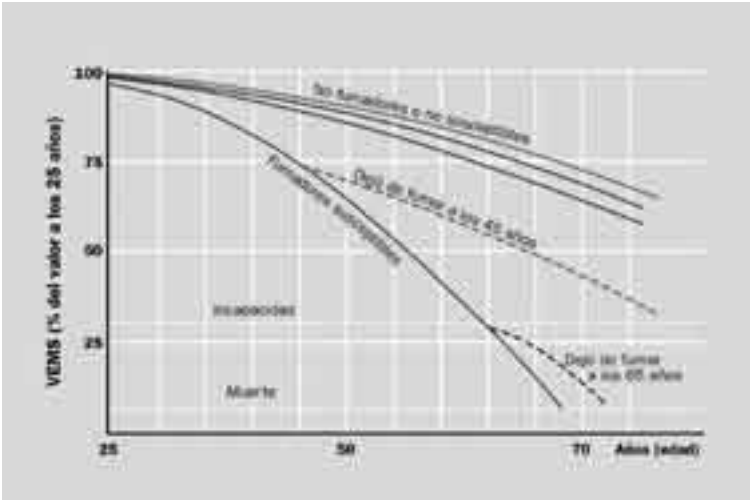


Figura 2. Evolución natural y prónostico de un paciente con EPOC.

BENEFICIOS DEL ABANDONO DEL TABACO SOBRE LA FUNCIÓN PULMONAR

El abandono del consumo de tabaco en la edad media de la vida puede proteger a los fumadores vulnerables del desarrollo de EPOC, ya que el abandono revierte la tasa de descenso del FEV_1 a niveles de no fumador[26]. No hay lamentablemente una recuperación de la pérdida ya experimentada.

La interrupción del consumo de tabaco es la principal medida terapéutica en la EPOC. Al dejar de fumar se mejora la capacidad de transporte del oxígeno por la hemoglobina y disminuye la poliglobulia. Además el ritmo de descenso anual del FEV_1 se ralentiza y se acerca al normal. (Figura 3)[26]. También disminuyen las complicaciones de la EPOC, como las reagudizaciones infecciosas y sus consecuencias[27]. (Tabla 3)

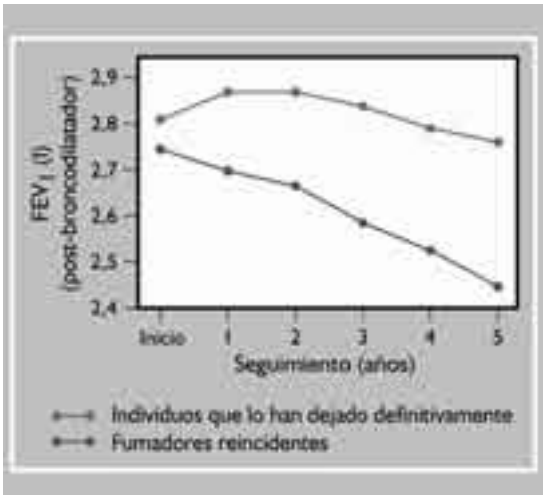


Figura 3. Efecto del abandono del tabaco sobre la función pulmonar.

Tabla 3. EPOC: Beneficios de dejar de fumar

Disminución de la hipersecreción bronquial
El ritmo de descenso del FEV_1 se normaliza
No suele revertir la pérdida de FEV_1 ya originada
Se normaliza la cifra de carboxihemoglobina
Unico tratamiento que alarga la supervivencia (junto con el O_2 en la hipoxemia crónica)
Nunca es demasiado tarde para dejar de fumar

Dejar de fumar es beneficioso a pesar de la edad, incluso en fumadores ancianos. Como muchos fumadores necesitan de múltiples intentos para lograr una abstinencia mantenida, es importante considerar el efecto sobre la función pulmonar cuando se fuma intermitentemente. Algunos datos apuntan a la posibilidad de un beneficio en fumadores que dejan de fumar, aunque luego reinicien el consumo. Estos sujetos tendrían una menor pérdida de función pulmonar, a dosis acumulativa de cigarrillos comparable, que los fumadores que no tienen periodos de abstinencia[28].

El aumento de las cifras de EPOC en la mujer, y la previsión de un incremento mucho mayor en los próximos años, ha hecho que aumente el interés de incluir la variable género en los estudios de EPOC. Ya hemos comentado que los estudios de género como factor de riesgo para desarrollar la enfermedad no han dado resultados concluyentes, como tampoco existe mucha literatura sobre la evolución clínica. Un estudio[29] presenta datos sobre los beneficios de dejar de fumar en ambos sexos. Aunque los varones dejaban de fumar en mayor proporción que las mujeres, las mujeres que dejaban de fumar de forma mantenida, presentaban valores de función pulmonar significativamente mejores que los varones también abstinentes, tanto al año como a los 5 años de seguimiento. Esta diferencia se observaba incluso entre los varones y mujeres que dejaban de fumar de forma intermitente. Estos datos llevan a los autores

a insistir en la importancia de estrategias de tratamiento dirigidas especialmente a mejorar las tasas de abstinencia entre mujeres.

EPOC Y TABAQUISMO PASIVO

El tabaquismo pasivo representa la exposición de los no fumadores a los productos de la combustión del tabaco en espacios cerrados[30], lo cual supone la inhalación de una cantidad de humo que llega a ser la tercera causa evitable de muerte en los países desarrollados, después del tabaquismo activo y del alcoholismo[31].

El humo de los cigarrillos es una mezcla de sustancias tóxicas, que es inhalado en un 25% por el fumador en la corriente principal. El 75% restante, procedente de la combustión pasiva entre las caladas, pasa a la atmósfera en la corriente secundaria. En este sentido, el humo de tabaco ambiental (HTA) está compuesto por el humo exhalado por el fumador, el emitido por la combustión espontánea del cigarrillo, los contaminantes emitidos en el momento de fumar, y los contaminantes que difunden a través del papel del cigarrillo entre caladas[32]. Aunque ambas corrientes han demostrado la presencia de productos perjudiciales para la salud, en estudios recientes se ha demostrado que la concentración de determinadas sustancias tóxicas es superior en la corriente secundaria, que es la que perjudica al fumador pasivo. (Tabla 4)[33].

Tabla 4. Componentes de mayor concentración en la corriente secundaria. (modificado de Sánchez Agudo[33])

Comparación de componentes: corriente secundaria y principal	
Componentes	**Corriente secundaria**
Partículas (micras)	10 veces más pequeñas
ph	Más alcalina (más absorbible)
Oxígeno	Más pobre en oxígeno
Monóxido de carbono (ng)	2-4 veces superior
Cianhídrico	10 veces menor
Amoníaco (µg)	4 veces superior
Acroleína (µg)	8-15 veces superior
Nitrosaminas (vg)	40-100 veces superior
Oxidos de nitrógeno (µg)	4-10 veces superior

Hay datos que sugieren que la exposición en la infancia al humo de tabaco afecta al normal desarrollo broncopulmonar, que se manifiesta en discretas disminuciones de las pruebas funcionales respiratorias con respecto a los no expuestos. Estas alteraciones pueden persistir hasta la edad adulta[25].

Se han llevado a cabo diferentes investigaciones para tratar de conocer si la exposición involuntaria al humo de tabaco supone un factor de riesgo para desarrollar la EPOC. En los estudios transversales publicados se han obtenido resultados dispares sobre el efecto que tiene la exposición al humo de tabaco ambiental en los parámetros funcionales respiratorios de la población adulta. Ninguno de los trabajos realizados con un diseño longitudinal ha demostrado, hasta ahora, efectos significativos a lo largo del tiempo en la función pulmonar de los fumadores pasivos[32].

Parecería que la magnitud del daño funcional sería pequeña, probablemente sin relevancia fisiológica y no se sabe con certeza si llega a ser suficiente para establecer el diagnóstico de EPOC. Se debe tener en cuenta, sin embargo, que los estudios que existen sobre este tema, valoran la relación del HTA con la EPOC, e incluso el diagnóstico de EPOC, desde perspectivas muy diversas, lo que dispersa los resultados y dificulta la posibilidad de establecer conclusiones.

Parece tener más entidad patógena la combinación de tabaquismo pasivo con otras situaciones (tabaquismo activo previo, exposición ocupacional a irritantes o polución ambiental), que provocaría una alteración crónica de la función pulmonar en las personas adultas[34].

En lo que sí existe consenso clínico, es en la relación que existe entre las reagudizaciones de la EPOC y la exposición al HTA.

CONCLUSIONES

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es debida en la mayoría de casos a la acción de sustancias nocivas presentes en el humo de tabaco. Estas sustancias producen daños inflamatorios y estructurales a nivel de las estructuras pulmonares, que progresarán, en sujetos fumadores especialmente vulnerables, a bronquitis crónica y enfisema. Hay numerosas pruebas científicas de que la vulnerabilidad a desarrollar EPOC tiene unas bases genéticas específicas. Se han encontrado relaciones con genes que codifican enzimas metabolizadores de sustancias tóxicas procedentes del tabaco, así como de genes relacionados con la inflamación. También hay una extensa investigación genética sobre las bases que sustentan la vulnerabilidad a ser fumador, a la dependencia tabáquica y a las dificultades de abandono del consumo de tabaco. A pesar de ser un campo muy prometedor y que augura hallazgos útiles en el tratamiento, todavía muchos de los datos son controvertidos.

El consumo activo de tabaco es el principal factor de alteración de la función pulmonar, y ante el diagnóstico de EPOC el mejor tratamiento, y en muchos casos el único eficaz, es dejar de fumar.

La relación entre tabaquismo pasivo y EPOC es más controvertida, no se han hallado datos que apoyen de forma clara su influencia. Faltan sin embargo trabajos que estudien el tema desde una perspectiva más homogénea, que permita extraer conclusiones más fiables.

REFERENCIAS

1. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2000; 343:269-280.
2. Fabbri LM, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD :2003 update. Eur Respir J 2003; 22:1-2.
3. Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. Thorax 2004; 59 (suppl 1): 1-232.
4. Morera J. Epidemiología de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En: Güell R, de Lucas P, editores. Tratado de rehabilitación respiratoria. Barcelona: Ars Medica, SEPAR; 2005. p. 3-10.
5. Banegas JR, Diez L, Rodriguez-Artalejo F, González J, Graciani A, Villar F. Mortalidad atribuible al tabaquismo en España en 1998. Med Clin (Barc) 2001; 117:692-694.
6. Nuevas directrices para el tratamiento del tabaquismo y la EPOC. Content Clinical Monograph; 2004.
7. Celli BR, MacNee W, and committee members. Standars for the diagnosis and treatment of patients with COPD: A sumary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J 2004; 23:932-946.
8. Pena VS, Miravitlles M, Gabriel R, Jimenez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicenter epidemiological study. Chest 2000; 118:981-989.

9. Anto JM, Vermeire P, Vestbo J, Sunyer J. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. . Eur Respir J 2001; 17:982-994.
10. Sethi JM, Rochester CL: Smoking and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2000; 21:67-86.
11. Kurzius-Spencer M, Sherri1l DL, Holberg CJ, Martinez FD, Lebowitz MD: Familial correlation in the decline of forced expiratory volume in one second. *Am J Respir Crit Care* 2001; 164:1261-1265.
12. Sandford AJ, Paré PD. Genetic risk factors for COPD. Clin Chest Med 2000; 21:633-643.
13. Sandford A, Chagani T, Weie T, Connet J, Anthonisen N, Pare P:Susceptibility genes for rapid decline of lung function in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care med* 2001; 163:469-473.
14. Arinami T, Ishiguro H, Onaivi ES. Polymorphisms in genes involved in neurotransmission in relation to smoking. Eur J Pharmacol 2000; 410:215-226.
15. Heatherton TF, Kozlowski ST, Frecker RC, Fagerström KO. The Fagesrtröm Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagesrtröm Tolerance Questionnaire. Br J Addict 1991; 86:1119-1127.
16. Jimenez-Ruiz CA, Masa F, Miravitlles M, Gabriel R, Viejo JL, Villasante C, et al. Smoking characteristics. Differences in attitudes and dependence between healthy smokers and smokers with COPD. Chest 2001; 119:1365-1370.
17. Golding JF. Smoking. In: Brewis R, Corrin B, Geddes DM, Gibson GJ, eds. Respiratory Medicine. 2nd ed. London: Saunders; 1995. p. 531-544.
18. Pérez Trullén A. Naturaleza del humo del tabaco. Farmacología de la nicotina. Arch Bronconeumol 1995;31: 101-108.
19. Barrueco M. Fisiopatología respiratoria del tabaquismo. En: Pardell H, ed. Tabaquismo y aparato respiratorio. Madrid: CNPT Comunicación Científico-Médica; 2003. p:1-38.
20. Ramos PL, Díez JM, Rodriguez JM. Consumo de tabaco y patología pulmonar no tumoral. En Jimenez-Ruiz CA y Fagerström KO ed. Tratado de tabaquismo. Madrid: Aula Médica ediciones; 2004. p:119-127.
21. Repine JE, Bast A, Lankhorst I: oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. Oxidative Stress Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:341-357.
22. Sampablo I. Tratamiento del fumador con patología respiratoria. En: Pardell H, ed. Tabaquismo y aparato respiratorio. Madrid: CNPT comunicación científico-médica; 2003. p:39-68.
23. Barnes PJ: Molecular genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54:245-252.
24. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction.Br Med J 1977; 1:1645-1648.
25. Hanrahan JP, Tager IB, Segal MR, Torteson TD, Castile RG, Van Vunahis H. The effect of maternal smoking during pregnancy on early infant lung function. Am Rev Respir Dis 1992; 145:1129-1135.
26. Anthonisen NR, Connet JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist S et al: Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV_1. *JAMA* 1994; 272:1497-1505.
27. Barbera JA, Peces Barba G, Agustí AGN, Izquierdo JL, Monsó E, Montemayor T, et al. Guia clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Arch Bronconeumol 2001; 37:297-316.
28. Murray RP, Anthonisen NR, Connett JE, Wise RA, Lindgren PG, Greene PG, Nides MA. Effects of multiple attempts to quit smoking and relapses to smoking on pulmonary function. Lung Health Study Research Group. J Clin Epidemiol 1998; 51:1317-1326.
29. Connett JE, Murray RP, Buist AS, Wise RA, Bailey WC, Lindgren PG, et al. Changes in smoking status affect women more than men: results of the Lung Health Study. Am J Epidemiol 2003; 157:973-979.
30. Law MR, Hackshaw AK.. Environmental tobacco smoke. Br Med Bull 1996;52:22-34.
31. Lesmes GR, Donofrio KH.. Passive smoking. The medical and economic issues. Am J Med 1992;93(Suppl 1A):38-42.
32. Jaakkola MS. Environmental tobacco smoke and respiratory diseases. Eur Respir Monog 2000; 15:322-83.
33. Sanchez Agudo L. El fumador pasivo. Adicciones 2004; 16(sup 2):83-99.
34. Carrión E, Hernández JR. El tabaquismo pasivo en adultos. Arch Bronconeumol 2002; 38:137-146.

Tabaco y cáncer

Mª Cristina Pinet Ogué

Unidad de Conductas Adictivas, Servicio de Psiquiatría, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.
Consultor 2, responsable del Programa de Tabaquismo.

Enviar correspondencia a: Mª Cristina Pinet Ogué. Unidad Conductas Adictivas.
Hospital de Sant Pau. C/ San Antonio Mª Claret 167, 08025 Barcelona. E-mail: mpinet@santpau.es

RESUMEN

Es un hecho totalmente aceptado desde hace años que el tabaquismo supone un factor de riesgo para una gran variedad de procesos neoplásicos, que revisaremos aquí. Aunque el papel del humo del tabaco en la fisiopatología del cáncer es un fenómeno complejo, hay evidencia suficiente de su potencial carcinogénico. De los más de 4.000 componentes del tabaco, más de 50 han sido descritos con poder carcinogénico, tanto in vitro como in vivo.

Se estima que el tabaquismo causa de un 25 a un 30% de las muertes por cáncer.

Otro problema grave de salud, es el hecho de que algunos pacientes con cáncer no dejan de fumar. Estos pacientes fumadores tendrán un menor tiempo de supervivencia, un mayor riesgo de recurrencia, así como, un riesgo superior de un segundo proceso neoformativo primario. Un aspecto también importante, es que la persistencia del tabaquismo puede comportar más síntomas y mayor duración de estos, con lo que la calidad de vida del paciente se reduce de forma significativa. También, la efectividad de la radioterapia es menor si se continua fumando.

A pesar de que es un hecho comprobado que el dejar de fumar comporta unas importantes ventajas, es también una evidencia que se debe incorporar a los protocolos de tratamiento usuales para el cáncer, protocolos de tratamiento específicos para dejar de fumar, ya que un porcentaje de pacientes no podrá abandonar el consumo por sí solos

Palabras clave: *Tabaco, patología neoplásica, mortalidad, beneficios de la cesación.*

ABSTRACT

Smoking has long been associated with an increased risk of a variety of cancers, which are reviewed below. The role of cigarette smoke and the pathophysiology of cancer is complex. Evidence abounds that cigarette smoke has carcinogenic potential. Of some 4.000 components of tobacco, more than 50 have been shown to be carcinogenic in vivo and in vitro.

Tobacco smoking has been estimated to cause 25-30% of neoplasm deaths.

Continued smoking among cancer patients is a serious health problem. Patients who continue to smoke exhibit: reduced survival time, greater risk of disease recurrence, and higher risk for a second primary tumor. Continued smoking among cancer patients also leads to an increased rate and duration of symptoms that can reduce patients' physical well being and quality of life. Further, the effectiveness of radiotherapy is diminished by continued smoking.

Despite the health advantage of quitting smoking after a diagnosis of cancer, some patients continue to smoke after diagnosis and treatment. This data enforced the idea that smoking cessation treatment is important as part of usual medical care for cancer patients

Key words: *Tobacco, neoplasms, mortality, benefits smoking cessation*

TABACO Y CÁNCER

En los países desarrollados, el cáncer, como causa de muerte ocupa el segundo lugar, tras las enfermedades del aparato circulatorio. Aunque en la parte conocida de la etiología del cáncer se aceptan otros factores (dieta, alcohol, contaminación laboral, conducta sexual y reproducción, obesidad, infecciones...) es el tabaquismo uno de los más importantes y más estudiados. El 30% de muertes por cáncer pueden atribuirse al tabaco, con un efecto máximo en el cáncer de pulmón[1].

La mortalidad conjunta por cáncer (pulmón, laringe, labio, boca, faringe, esófago, páncreas y vejiga urinaria) es siete veces mayor en fumadores activos que en no fumadores. Más de la mitad de muertes es debida a cáncer de pulmón y la mortalidad por esta neoplasia es 25 veces superior en fumadores de 25 o más cigarrillos al día que en no fumadores[2,3]. (Tabla 1)[4].

Así que podemos decir que el tabaquismo es una de las causas más importantes de las enfermedades oncológicas. La relación tabaco y cáncer es un hecho científico incontestable.

Tabla 1. Riesgo relativo (RR) de muerte atribuible al tabaquismo en procesos neoplásicos (EEUU 1990) (modificada de Mitchell et al[4])

Neoplasias en adultos (≥ 35 años)	Varones		Mujeres	
	RR		RR	
	Fumadores	Exfumadores	Fumadores	Exfumadores
Cavidad oral, labios, faringe	27,5	8,8	5,6	2,9
Esófago	7,6	5,8	10,3	3,2
Páncreas	2,1	1,1	2,3	1,8
Laringe	10,5	5,2	17,8	11,9
Traquea, bronquios, pulmón	22,4	9,4	11,9	4,7
Vejiga urinaria	2,9	1,9	2,6	1,9
Riñón, tracto urológico	3,0	2,0	1,4	1,2
Cuello uterino	----	----	2,1	1,9

EPIDEMIOLOGÍA

La relación de cánceres influidos por el tabaco aumenta día a día. Los agentes químicos presentes en el humo del tabaco pueden actuar directamente en la cavidad oral, en la garganta, en el pulmón, y pueden ser también absorbidos y transportados por la corriente sanguínea, afectando otros órganos en localizaciones lejanas, como el páncreas o la vejiga urinaria[5].

Tal como se recoge en el Código Europeo contra el Cáncer[6], se estima que entre el 25 y el 30% de todos los cánceres del mundo desarrollado están relacionados con el tabaco. Entre el 83 y el 92% de cánceres de pulmón en el hombre y entre el 57 y el 80% en la mujer, son atribuibles al consumo de cigarrillos. Entre el 80 y el 90% de cánceres de esófago, laringe y cavidad oral se deben también a los efectos del tabaco, con una contribución también importante del consumo de alcohol.

También se ha demostrado la relación tabaco y cáncer en las neoplasias de vejiga urinaria, páncreas, riñón y cuello uterino. Otros estudios han sugerido relación del tabaco con neoplasias de colón, de mama y con la leucemia mieloide. En la tabla 2 (modificada de Mitchell[4]) podemos ver las principales neoplasias relacionadas con el tabaco.

El porcentaje de muertes por cáncer atribuibles al tabaco alcanza al 30% del conjunto de muertes por esta enfermedad[3]. En la Tabla 3 (modificada de Montes et al[7].) podemos ver la mortalidad atribuible al tabaco en España, por diferentes neoplasias.

Tabla 2. Neoplasias asociadas al consumo de tabaco.

LOCALIZACIÓN	TIPO
Pulmón	De células grandes
	De células pequeñas
	Adenocarcinoma
	Carcinoma escamoso
Cabeza y cuello: Cavidad oral Faringe Laringe	Carcinomas escamosos (90%)
Esófago	Adenocarcinoma
	Carcinoma escamoso
Estómago	Adenocarcinoma
Colon y recto	Adenocarcinoma
Vejiga urinaria	Carcinoma de células transicionales
Riñón	
Cuello uterino	
Próstata	
Mama	

Tabla 3. Mortalidad atribuible al tabaco en España en el año 2001. Neoplasias malignas.

Causa de muerte: Tumores malignos	**Hombres**	**Mujeres**	**TOTAL**
Labio, boca, faringe	1.463	83	1.546
Esófago	1.181	69	1.250
Laringe	1.483	22	1.505
Árbol broncopulmonar	14.665	852	15.517
Cuello uterino	---	45	45
Vejiga urinaria	1.741	51	1.792
Riñón, tracto urinario	463	10	473
Páncreas	682	160	842
Total neoplasias	21.678	1.292	22.970
Total mortalidad por tabaco (año 2000)	531.000	145.000	676.000

ETIOLOGÍA ATRIBUIBLE AL TABAQUISMO

La combustión del tabaco genera 2 flujos o corrientes de humo: la corriente principal, que alcanza los pulmones del fumador, donde se filtra antes de volver al ambiente con la espiración, y la corriente secundaria o lateral, que se libera directamente al aire ambiental. Los componentes y las concentraciones de las diversas sustancias son diferentes en ambas corrientes.

La combustión del tabaco genera una mezcla compleja de compuestos (se han identificado más de 4000), que se dividen en fase gaseosa y fase de partícula.

Estos compuestos del humo actúan fundamentalmente a dos niveles: a escala local, al depositarse en todo el tracto respiratorio; y a escala general, al ser absorbidos y transportados por la sangre, provocando efectos en los diferentes órganos y sistemas.

Estas miles de sustancias que componen el humo del tabaco se pueden dividir básicamente en 4 grandes grupos: nicotina, monóxido de carbono, sustancias irritantes y carcinógenos. Este último grupo es el que expondremos en detalle, al ser el que contribuye a la génesis de la patología tumoral.

SUSTANCIAS CARCINÓGENAS

Se han detectado más de 50 sustancias en el humo del tabaco que tienen capacidad como carcinógenos[4]. (Tabla 4).

Tabla 4. Carcinógenos presentes en el humo del tabaco.

Hidrocarburos aromáticos policíclicos	Aza-arenos	Aldehidos	Nitrosaminas	Aminas aromáticas	Otros compuestos orgánicos	Compuestos inorgánicos	Elementos radioactivos
Benzo(a) antraceno	Quinolina	Formaldehído	N-dimetilnitrosamina	2-toluidina	Benceno	Hidracina	Radio
Benzo(b) fluoranteno	Dibenzo(a,h) acridina	Acetaldehído	N-etilmetilnitrosamina	2-naftalina	1,1-dimetilhi-dracina	Arsénico	Torio
Benzo(k) fluoranteno	7H-dibenzo(c,g) carbazol	Crotonaldehído	N-dietilnitrosamina	4-aminobi-fenilo	Etilcarbamato	Níquel	Pb-210
Criseno			N-nitropirrolidina			Cromo	Po-210
Dibenzo(a,h) pireno			N-nitrosopiperidina			Cadmio	C-1 4
5-metilcriseno			N-nitrosoanabasina				K-4º

Son carcinógenos aquellas sustancias que inducen alteraciones específicas sobre una célula, cuyo resultado final es una manifestación tumoral[8]. Existen varios tipos de agentes carcinógenos:

Carcinógenos de acción directa, sustancias que son capaces por sí mismos de causar lesiones neoplásicas si actúan a las dosis suficientes.

Carcinógenos de acción indirecta, sustancias que requieren de una activación metabólica previa para convertirse en sustancias químicamente reactivas, capaces de actuar como verdaderos carcinógenos. Dentro de estos pueden distinguirse varios tipos. **Factores iniciadores,** que pueden producir daño genético a nivel celular. **Factores promotores,** que son sustancias inactivas en sí mismas pero que unidas a otras pueden ser activadoras del proceso tumoral. **Cocarcinógenos,** sustancias que unidas a los iniciadores pueden ayudar a éstos a desarrollar todo el proceso.

Los factores iniciadores son mutágenos y capaces de producir por sí mismos cáncer cuando la exposición al agente agresor es superior a la dosis umbral. Cuando la exposición al iniciador está por debajo de esta dosis se requiere de la participación del promotor. Los promotores no son mutágenos ni tampoco carcinógenos, pero la exposición repetida a los mismos determina la expresión en el fenotipo de la mutación provocada por el iniciador, por lo que la acción de ambas sustancias condicionará el desarrollo del cáncer[9].

Los alquitranes son sustancias formadas en la combustión del tabaco. Su importancia radica en su partición activa como generadores de alteraciones cancerígenas. La planta del tabaco tiene diferentes cantidades de hidratos de carbono (fructosa, glucosa, sacarosa, celulosa…). De la degradación de la celulosa durante la combustión del cigarrillo, se forma el 3-4 benzopireno (representante de los hidrocarburos aromáticos policíclicos: HAP), que posee una acción cancerígena directa demostrada[10].

La concentración de alquitranes en el humo del tabaco es muy variable, y en la mayoría de marcas de cigarrillos las concentraciones han ido disminuyendo, intentando dar una imagen de "cigarrillos menos peligrosos". El tabaco rubio tiene una concentración de alquitranes en el humo muy superior al tabaco negro. Aunque no hay diferencias significativas entre el tabaco negro y el rubio en su efecto cancerígeno global.

Las concentraciones inhaladas de HAP y su agresividad varían según la forma de consumo del tabaco del individuo, su frecuencia de consumo, tipo de labor utilizada, años de consumo y exposición pasiva a altas saturaciones de humo ambiental.

TABAQUISMO Y FISIOPATOGENIA DEL CÁNCER

El cáncer está producido por la acción de factores externos agresores que modifican mecanismos celulares mediante la activación de oncogenes y la inhibición de antioncogenes presentes en el genoma humano. Los oncogenes estimulan el crecimiento celular de forma incontrolada, transformando el genotipo celular de benigno a maligno. La transformación maligna se produce cuando se pierde el control de la expresión genética.

El principal efecto carcinogénico del tabaco en el organismo tiene lugar sobre los tejidos directamente expuestos al humo, pero también existen otros tejidos de órganos alejados de la exposición directa que sufren el efecto de estas sustancias. Los carcinógenos del humo, además de ser inhalados, se absorben a través del sistema digestivo y pasan al hígado y a la circulación sistémica. Desde allí, acceden a órganos por los que tienen especial tropismo, como la laringe, esófago, estómago, páncreas, colon, riñón, vejiga, mama, cuello uterino, entre otros[8].

Los hidrocarburos aromáticos y las nitrosaminas son los carcinógenos más potentes que forman parte del humo del tabaco. Ambos precisan de un proceso de activación enzimática para ser capaces de inducir una mutación genética que pueda producir un tumor. Esta activación se produce por la acción de enzimas ligados al citocromo P-450.

En la membrana de las células del epitelio bronquial y de los macrófagos alveolares se encuentra la aril-hidrocarbono-hidroxilasa (AHH), enzima que participa en el metabolismo del benzopireno y de otros alquitranes, dando lugar a la aparición de epóxidos y dio-epóxidos, que reaccionan con el ADN celular y con la ARN- polimerasa, facilitando la aparición de células tumorales. Se ha demostrado que los fumadores tienen mayores cantidades de este enzima, lo que supone un aumento de estos productos citados con los efectos carcinogénicos consecuentes. También se sabe que la actividad de dicho enzima está regulada genéticamente, con mayor actividad en los individuos homocigotos. Por lo tanto en un mismo individuo pueden coincidir los factores genéticos y los ambientales, básicamente el ser fumador, que facilitarían la aparición de una neoplasia[11].

La aparición de una célula tumoral no suele deberse a la acción de una única sustancia,

sino que es el resultado de la interacción de varias que actúan mediante distintos mecanismos fisiopatogénicos. La depresión inmunitaria tiene un papel esencial en este proceso. Ejemplo de este mecanismo es la actividad del enzima AHH, explicado anteriormente.

La mutación del gen p53 es frecuente en el cáncer, hallándose en el 80% de los carcinomas de células pequeñas. Actualmente se conoce que las mutaciones de este oncogen se deben a algunas sustancias presentes en el humo del tabaco, por lo que la transición de protoncogen a oncogen está mediada por factores ambientales entre los que destaca el tabaco.

PRINCIPALES NEOPLASIAS RELACIONADAS CON EL TABAQUISMO

Cáncer de pulmón

La existencia de una relación causa-efecto entre el tabaco y el cáncer de pulmón es un hecho hoy por hoy indiscutible: el cáncer de pulmón es la neoplasia que más se relaciona con el tabaquismo.

Los mecanismos a través de los cuales algunos componentes del humo del tabaco producen cáncer de pulmón no han sido establecidos aun de forma completa. Se sabe que existen modificaciones genéticas y los mecanismos por los que se expresan estas modificaciones hasta llegar a producir el cáncer, pero aún se desconoce la secuencia completa de los hechos.

El cáncer de pulmón es la causa más frecuente de muerte por neoplasia en varones en los países desarrollados, y en EEUU también en mujeres, habiendo superado ya en prevalencia al cáncer de mama[12].

En la década de los 90, en Europa, el cáncer de pulmón fue la neoplasia diagnosticada con mayor frecuencia, con 146.000 nuevos casos cada año en varones (el 20% del total de neoplasias), y con 36.000 nuevos casos en las mujeres (el 5,6% del total de neoplasias). En España, es el cáncer más frecuente en varones, con una mayor incidencia en las provincias del norte de España. Sigue siendo poco frecuente en mujeres, aunque el aumento del consumo de tabaco en mujeres desde la década de los 70, hace preveer un aumento importante en los próximos años[13].

El 85% de los casos de cáncer de pulmón (el 90% en el varón y el 79% en la mujer), son atribuibles al tabaco, suponiendo para los grandes fumadores un riesgo muy superior al de los no fumadores. El tabaquismo activo es directamente responsable del 83% de muertes por cáncer pulmonar, habiendo aumentado de forma significativa las tasas de mortalidad por neoplasia pulmonar desde los años 60 a los 90[4].

Los datos epidemiológicos sobre tabaco y cáncer de pulmón, reúnen una serie de criterios que apoyan la relación causa-efecto: consistencia de los resultados en muchos estudios, la fuerza de la relación y su especificidad, la correcta secuencia temporal entre exposición y enfermedad, y la coherencia de la asociación, evidenciada por la relación dosis/respuesta[14].

Los estudios epidemiológicos también han establecido claramente una relación dosis/respuesta en términos de número total de paquetes/año fumados y una mayor relación con el tabaco negro. Para evitar padecer un cáncer de pulmón no existe ninguna cifra segura de consumo de tabaco, excepto la abstención absoluta. Sin embargo, como hemos dicho ya, se ha descrito una relación del riesgo de padecerlo con diferentes variables del consumo de tabaco[15]:

- El consumo de tabaco, y especialmente de cigarrillos, incrementa el riesgo para los principales tipos histológicos del cáncer de pulmón. Aunque en menor grado, también hay evidencia de mayor riesgo en fumadores de pipa y puros. Este menor riesgo tiene que ver con la menor cantidad de tabaco consumida y con la inhalación menos profunda que caracteriza a los fumadores de pipa y puros.
- El riesgo es dosis/dependiente. Es una relación no lineal, de manera que los fumadores de 40 cigarrillos al día presentan un

riesgo superior al doble, del que presentan los fumadores de 20 cigarrillos.

- La duración del consumo a lo largo del tiempo. El riesgo es mayor fumando 20 cigarrillos al día durante 40 años, que fumando 40 cigarrillos durante 20 años.
- La edad de comienzo del consumo de tabaco. Los sujetos que se iniciaron antes de los 15 años, tienen 4 veces más riesgo que quienes se iniciaron después de los 25 años.
- La edad de abandono. El riesgo disminuye de forma muy importante después de 10 años de la cesación, siendo similar al de un no fumador a partir de los 20 años del cese.
- El tipo de cigarrillo. El riesgo se incrementa entre los que consumen cigarrillos con alto contenido de nicotina y alquitrán.
- La forma de fumar. El riesgo se incrementa en los fumadores que inhalan más profundamente.

En este contexto el sexo también es un factor determinante. El riesgo de padecer un cáncer de pulmón es 22 veces mayor en el varón fumador y 12 veces mayor en la mujer fumadora.

La disminución de la esperanza de vida por cáncer de pulmón en fumadores es proporcional al numero de cigarrillos fumados regularmente en un espacio de tiempo de 30 a 40 años. Fumando 10 cigarrillos al día la esperanza de vida disminuye de 2 a 3 años; fumando 40 cigarrillos, la esperanza de vida disminuye entre 8 y 10 años[5].

El cáncer de pulmón tiene una supervivencia a 5 años del 13%, que incluso es más baja en los carcinomas de células pequeñas y grandes. La causa más frecuente para esa pobre supervivencia es que solo un 21% de pacientes se diagnostican con la enfermedad localizada. El 50% presentan un proceso ya inoperable[4].

El 80% de cánceres de pulmón son de célula no pequeña, el 20% restante lo constituyen los cánceres indiferenciados de célula pequeña. Desde el punto de vista de estos diferentes tipos histológicos de cáncer de pulmón, el tabaco aumenta el riesgo de padecer las cuatro modalidades fundamentales: el carcinoma de células escamosas, el carcinoma indiferenciado de células pequeñas, el carcinoma indiferenciado de células grandes y el adenocarcinoma, aunque son los dos primeros los de mayor relación[16]. Llama la atención el caso del adenocarcinoma, más frecuente en mujeres y cuya incidencia va en aumento, aunque no se ha establecido claramente la relación tabaco/dosis/respuesta. Parece que los cambios en la manufactura del tabaco, con disminución de la nicotina y de los hidrocarburos aromáticos y aumento de las nitrosaminas, son los que tienen que ver con este aumento de los adenocarcinomas con respecto del carcinoma de células escamosas[4].

El potencial cancerígeno del tabaco sobre el pulmón ha sido especialmente atribuido a los hidrocarburos aromáticos policíclicos y a las nitrosaminas específicas del tabaco, con una más pequeña contribución del polonio-210 y de los aldehidos volátiles. El potencial carcinógeno aumenta con la contribución de cocarcinógenos como las catecolaminas, los óxidos nitrosos y los promotores acídicos.

La carcinogénesis del cáncer de pulmón es un proceso complejo conducido por la acumulación de cambios en el ADN de una población celular. Se desarrolla durante un periodo prolongado de tiempo, próximo a los 20 años, e incluye 3 fases: iniciación del tumor, cuando tiene lugar la primera mutación genética; expansión, cuando tiene lugar el crecimiento incontrolado e incluso más mutaciones; y progresión, cuando nuevos cambios genéticos determinan la agresividad tumoral y producen la extensión metastásica[17].

No se han identificado todos los genes implicados en el desarrollo del cáncer pulmonar, ni se conoce si las mutaciones deben producirse en un orden específico para que se produzca el desarrollo tumoral. En la actualidad, la investigación está destinada a valorar la detección de las lesiones genéticas que predisponen al desarrollo de tumores malignos. Los estudios realizados han detectado mutaciones en distintas familias de oncogenes (ras,

myc, erb y bcl), y oncogenes recesivos o supresores como son los de las familias rb, p53 y mm23, mutaciones que pueden ser causadas por el benzopireno y que se encuentran en el 60% de los cánceres de pulmón[17].

Se conoce que el componente genético es especialmente importante en el desarrollo del cáncer a edades tempranas y pierde importancia a edades superiores a 70 años, en las que el tabaco es responsable por sí solo del 72%, independientemente de la existencia o no de factores genéticos.

El consumo de tabaco puede afectar también el curso de la enfermedad, hacia la progresión. Actualmente hay otras líneas de estudio que investigan si la nicotina puede influir en el crecimiento del tumor y en el desarrollo de metástasis.

Cánceres de cabeza y cuello

Hay una evidencia importante de la relación entre el fumar con este tipo de tumores, así como del consumo de tabaco sin humo. Tanto el consumo de cigarrillos, como de puros, como de tabaco de mascar aumentan el riesgo de neoplasia de cabeza y cuello.

Estudios recientes han puesto de manifiesto el efecto sinérgico del consumo de tabaco y el de alcohol, en el desarrollo y progresión de estos tipos de neoplasias. El riesgo relativo de un bebedor importante aumenta de 2 a 6 veces con respecto a la población no consumidora de alcohol. Cuando se dan juntos ambos factores, tabaco y alcohol, el riesgo aumenta entre 15 y 40 veces[5].

En fumadores activos, el riesgo relativo de padecerlos va desde el 4.9 en el cáncer de cavidad oral, hasta el 8.5 para el cáncer de faringe, estando los de esófago y laringe en posiciones intermedias[18]. En fumadores con muchos años de consumo y más de 45 años de edad, el riesgo relativo de padecer algún cáncer de cabeza y cuello es casi el 150% del que tienen los fumadores jóvenes con pocos años de consumo.

La mayor parte de los tumores relacionados con el tabaco son carcinomas de células escamosas.

A-Cáncer oral. En Europa, el 2% de todos los cánceres se encuentran en la boca, y la mayoría son carcinomas escamosos desarrollados en la mucosa superficial.

En la cavidad oral pueden desarrollarse diversos tipos de neoplasias, estando relacionadas con el tabaco las de labio, lengua, cavidad oral propiamente dicha, glándulas salivares y faringe, en conjunto más del 90% de cánceres de esta región (92% en varones, 61% en mujeres)[18].

El 90% de ellos se produce en fumadores, que en una gran proporción también son consumidores de alcohol. Este tipo de cáncer afecta principalmente a personas de mediana edad y ancianos, y es más común en varones.

La relación tabaco y cáncer ha quedado claramente demostrada, y también hay evidencias de relación dosis/respuesta, aumentando el riesgo a mayor intensidad y duración de la exposición. Otros factores de riesgo son la radiación ultravioleta, la mala higiene bucal, una dentadura inadecuada y la exposición a carcinógenos laborales. El mecanismo etiopatogénico exacto no se conoce, pero existe un componente genético relacionado con la reparación del ADN. A nivel molecular, la frecuencia de mutaciones p53 entre pacientes con estas neoplasias es superior en fumadores y aún mayor en fumadores con consumo de alcohol[4].

Las células epiteliales de las membranas mucosas de la boca sufren un efecto cancerígeno directo por el humo de tabaco. El alcohol aumenta la permeabilidad de las membranas, aumentando así el efecto cancerígeno de los productos del tabaco. Un fumador que no beba alcohol tiene de 2 a 4 veces más riesgo de cáncer oral, que un sujeto que no fume ni beba, pero el riesgo aumenta de 6 a 15 veces en un fumador que además sea un gran bebedor[19].

La relación del tabaco con el cáncer es clara en los tumores localizados en la zona retromolar y en el suelo de la boca. En algunos estudios en varones, el tabaco se asociaba más con las lesiones en el paladar blando que con las de la zona anterior, siendo la localización en el suelo de la boca y en la lengua, mucho más frecuentes entre los consumidores de tabaco y de alcohol. El cáncer de labio se da en el 95% de los casos en el labio inferior, y en varones. Un factor de riesgo es el contacto con el cigarrillo, puro o pipa.

La relación del cáncer oral con el tabaco de mascar ha sido muy debatida durante años. Parece que no existe relación en las formas de consumo de los países nórdicos y sí en los modos de uso del sudoeste de Estados Unidos, Asia, Oriente Medio y el norte de Africa. Así parece que la diversidad de productos utilizados y la técnica de consumo, haría diferente el riesgo.

B. Cáncer de laringe. Se ha estimado que el 83% de las neoplasias de laringe son debidas al consumo de tabaco, constituyendo el principal agente causal de esta patología. El riesgo de padecer esta neoplasia es 10 veces mayor en fumadores varones y 8 veces en fumadores mujeres. España es uno de los países con tasas más elevadas, habiéndose relacionado con el consumo de cigarrillos negros, debido a que el humo del cigarrillo negro tiene un contenido mucho mayor en residuos alcalinos alquitranados, siendo por ello más irritante e inhalándose menos profundamente. Además sus partículas son de mayor tamaño, por lo que depositan en planos superiores, principalmente en la supraglotis donde produce el cáncer[19].

El cáncer de laringe afecta desde hombres de mediana edad a ancianos, fumadores y que consumen alcohol regularmente y en exceso. Es tan frecuente la relación que puede afirmarse que no se ve jamás en personas que no reúnan ambos factores de riesgo.

Los bebedores importantes aumentan su riesgo entre 2 y 6 veces, los fumadores entre 5 y 25 veces, y los fumadores que beben alcohol lo multiplican por 40.

Cánceres digestivos

A. Cáncer de esófago. La asociación causal entre el tabaco y el cáncer de esófago de células escamosas está claramente probada, y de forma más evidente entre las mujeres fumadoras[4]. Algunos autores han sugerido que las mujeres son más susceptibles, a escala biológica, a los carcinógenos del humo del tabaco. Actualmente se considera que más del 80% de los carcinomas esofágicos están relacionados causalmente con el tabaco[20]. La situación es más importante si además consideramos la alta mortalidad de este tipo de neoplasias.

El riesgo de desarrollar un cáncer de esófago es de 8 a 10 veces mayor en fumadores, cuando se suma el efecto del alcohol, el riesgo se incrementa entre un 25 a un 50%. Se ha comprobado también un efecto dosis dependiente[21].

Aunque las sustancias carcinogénicas del humo del tabaco no entran en contacto directo con el esófago, ha podido demostrarse que algunas de ellas son deglutidas, y que el moco proveniente de los pulmones, y cargado de ellas, está presente en el esófago. En función de este hecho, y de las propias características anatómicas, es el tercio superior del esófago el más afectado por este tumor.

El tabaco también se ha relacionado con el adenocarcinoma de esófago. El posible mecanismo oncogénico se atribuye, además del contacto directo, al papel que desempeña el tabaco en el mantenimiento del reflujo gastroesofágico patológico. Los fumadores de cigarrillos con filtro parecen tener más riesgo que los fumadores de cigarrillos sin filtro, aunque por encima de los dos paquetes el riesgo relativo en los fumadores de sin filtro aumenta significativamente. Otra diferencia importante es que en este tipo de tumor no disminuye el riesgo con la cesación tabáquica, lo que

sugiere que el tabaquismo actua en estadios muy precoces del proceso oncogénico y que los efectos del tabaquismo en la adolescencia y primera juventud pueden ser permanentes[4].

B. Cáncer de estómago. Aunque la incidencia y mortalidad atribuibles al cáncer gástrico han disminuido, todavía sigue siendo uno de los tumores más frecuentes en el mundo, siendo su incidencia anual en España entre 10 y 30 casos por 100.000 habitantes. Sin embargo, en los últimos 15 años, se ha observado un aumento en la incidencia del adenocarcinoma gástrico, situado en la región cardial. Esta localización tumoral se relaciona de forma modesta con el consumo activo de tabaco, es independiente del número de cigarrillos consumidos, e incluso se ha observado que su prevalencia está aumentada en fumadores pasivos[22].

La asociación tabaco y cáncer gástrico es más significativa en los tumores que se localizan en la porción distal del estómago, y se relaciona con las úlceras gástricas, con la dosis de consumo (paquetes/año), con la duración del consumo, la edad precoz de inicio y de forma inversa con los años de abstinencia[23]. En mujeres también se ha detectado un aumento del riesgo, tanto en fumadoras activas como en exfumadoras, la relación dosis-respuesta parece ser menor en mujeres.

Los posibles agentes causales pueden ser las nitrosaminas presentes en el humo del tabaco. Existen numerosas evidencias circunstanciales que sustentan esta hipótesis (presencia de mayores concentraciones de nitratos en orina y en saliva, así como de nitritos en jugo gástrico de enfermos con adenocarcinoma gástrico), y también evidencias procedentes de estudios animales.

C. Cáncer de colon y recto. Diversos estudios epidemiológicos han encontrado una asociación positiva entre el consumo de tabaco (cigarrillos, puros, pipa, tabaco de mascar) actual o pasado, y el riesgo de desarrollar adenomas o pólipos de colon y recto, aumentando este riesgo si se asocia con alcohol. Tanto los adenomas, como los pólipos, están fuertemente relacionados con el cáncer de colon[4,20].

El riesgo aumentado existe tanto para los pólipos adenomatosos, como para los hiperplásicos, sobre todo cuando hay una historia de tabaquismo de más de 10 años, teniendo también una relación con el número de cigarrillos al día.

La relación con el cáncer de colon, no es tan evidente, seguramente debido al largo periodo de inducción que precisan estos tumores, y que se estima en 35 años. Se ha encontrado esta relación en fumadores cuyo consumo supera los 40 años, tanto en hombres como en mujeres, el riesgo relativo es de 2. Este riesgo es tanto para tumores de colon, como de recto[24].

El riesgo de muerte por cáncer de colon y de recto puede llegar a ser un 16% y un 22%, respectivamente, mayor en fumadores que en no fumadores[4].

Estos datos han servido para postular que el tabaco puede ejercer sobre el cáncer de colon un papel de iniciador oncogénico más que de promotor.

D. Cáncer de páncreas. El tabaco aumenta el riesgo de cáncer de páncreas, tanto en hombres como en mujeres. La proporción de muertes atribuibles al tabaco se estima sobre un 30%, y parece ser dosis-dependiente. Tras 15 años de abstinencia, el riesgo se iguala al de un no fumador. Los pacientes con cáncer pancreático son los que tienen una peor tasa de supervivencia a los 5 años. Se calcula que el abandono del consumo de tabaco podría prevenir aproximadamente un 27% de cánceres de páncreas[23].

La evidencia de la asociación con el tabaco, es menor que en otras neoplasias, pero se considera que es el único factor ambiental de riesgo, asociado a estos tumores. Este riesgo es especialmente característico para los tumores que asientan sobre pancreatitis crónica de origen alcohólico y para

los cánceres que se desarrollan los pacientes con pancreatitis hereditaria.

Se ha demostrado una asociación dosis dependiente, los fumadores de más de 40 cigarrillos/día, tienen 5 veces más riesgo que los no fumadores. Esta relación parece influenciada por el sexo, en los hombres, a 20 cigarrillos diarios, el riesgo es 4 veces mayor, mientras que en las mujeres solamente es el doble[20].

No se conocen con precisión los mecanismos etiopatiogénicos, pero sí parecen estar relacionados con ciertas nitrosaminas específicas del tabaco, que se han encontrado en mayor cantidad en jugo pancreático de los pacientes fumadores.

E. **Hepatocarcinoma.** El carcinoma hepatocelular es el tumor maligno primario de hígado más común en adultos, y uno de los tumores sólidos más frecuentes. La prevalencia en España es de 10-15 casos por 100.000 habitantes. Es más frecuente en varones, a partir de la 5ª década de la vida.

Desde finales de los 80 se conoce que la mortalidad por cáncer de hígado y vías biliares es mayor en fumadores. Posteriormente se observó que el riesgo aumentaba cuando se combinaba con el consumo de alcohol[20]. Actualmente se considera que la mortalidad es el doble en pacientes fumadores.

Se ha demostrado también esta asociación, de forma muy significativa, en pacientes AgHBs negativos, siendo el riesgo 8,4 veces superior en pacientes con consumos superiores a 30 cigarrillos diarios. Incluso se ha observado en pacientes con infección crónica por virus de la hepatitis C.

Entre los posibles mecanismos responsables del desarrollo tumoral se encuentran la presencia de sustancias oncogénicas en el humo, pero también la capacidad de inducir la angiogénesis o la de suprimir la inmunidad. A escala molecular, el consumo de cigarrillos incrementa el riesgo de hepatocarcinoma, al asociarse con polimorfismos en el codón 72 del gen p53 y con polimorfismos genéticos en la N-acetiltransferasa-2 (NAT2), involucrada en la activación metabólica y detoxificación de las aminas aromáticas, sustancias carcinogénicas presentes en el humo del tabaco[25].

Cáncer urotelial

El tabaquismo es un factor contribuyente al exceso de riesgo de cáncer de vejiga y carcinoma renal. Se estima que entre el 30 y el 40% de los cánceres de vejiga están relacionados con el tabaco, con estimaciones mayores en los varones[4].

El tabaquismo es causa tanto de neoplasias de células transicionales como de carcinoma de células escamosas.

El cáncer de vejiga en España es la cuarta forma más frecuente de cáncer en el varón, y junto con el de laringe la 5ª causa de mortalidad. En 1998 supuso un 2.7% del total de fallecimientos debidos al tabaco[26].

Hay una clara relación con los años de consumo de tabaco y el número de cigarrillos diarios. El riesgo se mantiene hasta después de 10-15 años de haber abandonado el consumo[27]. En algunas series el riesgo de cáncer de vejiga es 3 veces superior en mujeres fumadoras y 4 veces superior en varones fumadores. También se demuestra un mayor riesgo en fumadores de tabaco negro, que además es menos reversible tras el abandono del consumo. Este riesgo es mayor en acetiladores lentos.

Con relación al cáncer renal y de uréter la asociación con el tabaco es más débil, aunque se ha identificado un 40% de incremento del riesgo en fumadores. Este riesgo aumenta con la intensidad y precocidad del consumo, con una reducción del riesgo, al dejar de fumar alrededor del 15-25% a los 15 años del abandono.

El mecanismo molecular se basa probablemente en la exposición a dos carcinógenos, el 4-aminobifenil y el 2-naftilamina, contenidos en el humo del cigarrillo.

Cáncer de mama y aparato genital

A. **Cáncer de mama.** La asociación entre el tabaquismo y el cáncer de mama no está totalmente definida. Los resultados de los estudios sobre el tema aportan datos que pueden parecer contradictorios. El fumar se ha encontrado relacionado con un aumento de riesgo, sin relación, e incluso con disminución del riesgo de padecer una neoplasia de mama. Estas diferencias pueden explicarse por diferencias a escala genética, por ejemplo en la susceptibilidad a los componentes carcinogénicos del tabaco[28]. Entre mujeres postmenopaúsicas, el haber sido fumadoras, aumentaba 4 veces el riesgo de cáncer de mama, si eran acetiladoras lentas. Este incremento de riesgo es además dosis dependiente. Algunos datos apoyan el incremento de riesgo que supone el ser fumadora en mujeres con riesgo de cánceres hereditarios.

   Otro tema que abordaremos más adelante es el riesgo asociado con el tabaquismo pasivo.

B. **Cáncer de cuello uterino**. Parece existir una relación dosis dependiente entre fumar y cáncer de cervix, ya que las fumadoras muestran, de forma consistente, un aumento del riesgo de neoplasias cervicales. El riesgo relativo parece hallarse en 3.0, una vez se controlan otros factores de influencia (factores sexuales y socioeconómicos), lo que nos da una importante asociación[29]. Otro factor de riesgo importante para los tumores de células escamosas invasivos, es la infección por papilomavirus, que también correlaciona con el tabaquismo, y hace que el efecto independiente del tabaco no sea tan intenso[4].

   Las fumadoras tienen 4.5 veces más riesgo en el desarrollo de carcinoma cervical *in situ*, con una clara relación dosis respuesta, detectada en fumadoras que lo han sido durante largos periodos.

   El mecanismo puede estar relacionado con el efecto inmunosupresor sistémico del tabaco, y con la acción local de sus carcinógenos. Se han detectado niveles elevados de nicotina y cotinina, así como de otros metabolitos del tabaco, en el moco cervical de fumadoras. Esto podría modificar las defensas locales, e incluso ejercer efectos mutágenos que conllevarían la transformación de células cervicales.

Otras neoplasias

Se han asociado cánceres hematológicos al consumo de tabaco, atribuyéndose a este factor el 14% de las leucemias linfoides o mieloides. La leucemia aguda mieloblástica parece la más relacionada. El riesgo aumenta especialmente en personas mayores de 60 años. El efecto del tabaco parece estar asociado a la presencia de bencenos, nitrosaminas y polonio, entre otros[30].

El consumo de tabaco también se ha asociado con otros tipos de tumores intestinales, como adenocarcinomas y tumores carcinoides de intestino delgado[20].

Las neoplasias de vulva, pene y ano han sido descritas con más frecuencia en fumadores, pudiéndose determinar también una dosis respuesta positiva.

Beneficios del abandono del tabaco

El cáncer más relacionado con el tabaquismo, y más estudiado, es el cáncer broncopulmonar, y sobre él disponemos del mayor número de evidencias acerca de los beneficios del cese del consumo. Por los estudios de Doll y Hill[31] sabemos que la disminución del riesgo se hace evidente a los 5 años y se prolonga ininterrumpidamente, siendo el riesgo la mitad a los 10 años, acercándose a los 20 años al riesgo de un no fumador. Por lo que se refiere a los distintos tipos histológicos, se sabe que los beneficios son máximos para el carcinoma de células pequeñas, seguido por el escamoso, el de células grandes y el adenocarcinoma[32]. Sabemos también que la cesación es beneficiosa en disminuir el riesgo de un segundo tumor primario en sujetos con carcinoma de células pequeñas que han sobrevivido 2 años.

Los beneficios del abandono del tabaco también se han demostrado en el caso del cáncer de laringe, cuya reducción del riesgo se sitúa entre el 25 y el 50% en comparación con el sujeto que sigue fumando.

Aunque las evidencias son menores, también se han reportado beneficios para otros tipos de cáncer. (Tabla 5).

Una cuestión importante y un serio problema de salud, es el hecho de que algunos pacientes afectos de cáncer continúan fumando.

En los sujetos con cánceres de pulmón o de cabeza y cuello que continúan fumando, comparados con los que abandonan el consumo, se observa una disminución del tiempo de supervivencia, con mayor sintomatología, menor calidad de vida, mayor riesgo de recidiva, e incluso mayor riesgo de un segundo tumor primario. A pesar de las ventajas de salud que supone el dejar de fumar tras el diagnóstico de cáncer, el 23-35% de fumadores con cáncer de cabeza y cuello y el 13-20% de fumadores con cáncer de pulmón, continua fumando tras el diagnóstico. Estas importantes cifras, y su repercusión sobre la salud hace necesario que se incluyan programas específicos de cesación en los protocolos oncológicos.

Tabla 5. CANCER: Beneficios de dejar de fumar.

TIPO DE CANCER	BENEFICIOS DEL ABANDONO
Cáncer de pulmón	El riesgo disminuye en un 95% pasados 15 a 20 años
	Mayor reducción de riesgo cuánto menor número de cigarrillos se hayan fumado
	El riesgo no llega a ser igual al de un no fumador
	Disminuye el riesgo de un segundo tumor primario
Cáncer de laringe	A los 4 años el riesgo disminuye significativamente
Cáncer de cavidad oral	A los 5 años el riesgo se reduce en un 50%
	A los 15 años el riesgo se iguala al de un no fumador
Cánceres digestivos	A los 15 años el riesgo del cáncer de páncreas se iguala al de un no fumador
	Disminución de riesgo de hepatocarcinoma, del carcinoma de esófago y del de estómago
Cáncer renal	El riesgo disminuye en un 15-25% tras 15 años

Un estudio[33] sobre 74 pacientes fumadores con cáncer, nos muestra que el hecho de continuar fumando se relaciona con convivir con otros fumadores, largo espacio de tiempo entre el diagnóstico de cáncer y la intervención tabáquica, mayor dependencia nicotínica, baja autoeficacia, baja percepción del riesgo, creencias negativas y distrés emocional. Delante de estos datos los autores recomiendan tratamientos de cesación, que incluyan abordajes farmacológicos, prevención de recaídas, y estrategias psicológicas orientadas a aumentar la autoeficacia, los pros de la abstinencia, la percepción del riesgo, así como a disminuir las creencias negativas, los contras de la abstinencia, y el malestar psicológico.

CÁNCER Y TABAQUISMO PASIVO

El tabaquismo pasivo representa la exposición de los no fumadores a los productos de la combustión del tabaco en espacios cerrados[34], lo cual supone la inhalación de una cantidad de humo que llega a ser la tercera causa evitable de muerte en los países desarrollados, después del tabaquismo activo y del alcoholismo[35].

El humo de los cigarrillos es una mezcla de sustancias tóxicas, que es inhalado en un 25% por el fumador en la corriente principal. El 75% restante, procedente de la combustión pasiva entre las caladas, pasa a la atmósfera en la corriente secundaria. En este sentido, el humo de tabaco ambiental (HTA) está compuesto por el humo exhalado por el fumador, el emitido por la combustión espontánea del cigarrillo, los contaminantes emitidos en el momento de fumar, y los contaminantes que difunden a través del papel del cigarrillo entre caladas[36]. Aunque ambas corrientes han demostrado la presencia de productos perjudiciales para la salud, en estudios recientes se ha demostrado que la concentración de determinadas sustancias tóxicas es superior en la corriente secundaria, que es la que perjudica al fumador pasivo. (Tabla 4 capítulo 10).

Tabla 4. Componentes de mayor concentración en la corriente secundaria. (modificado de Sánchez Agudo[33]).

Comparación de componentes: corriente secundaria y principal	
Componentes	**Corriente secundaria**
Partículas (micras)	10 veces más pequeñas
ph	Más alcalina (más absorbible)
Oxígeno	Más pobre en oxígeno
Monóxido de carbono (ng)	2-4 veces superior
Cianhídrico	10 veces menor
Amoníaco (µg)	4 veces superior
Acroleína (µg)	8-15 veces superior
Nitrosaminas (vg)	40-100 veces superior
Oxidos de nitrógeno (µg)	4-10 veces superior

Respecto a la patología tumoral, es ampliamente conocida la relación entre tabaquismo pasivo con diversas neoplasias.

En los primeros años de la década de los ochenta vieron la luz varios trabajos que sugerían una asociación entre mortalidad por cáncer de pulmón en los no fumadores y el consumo de tabaco entre las personas con las que convivían. Actualmente existen evidencias suficientes de la capacidad carcinogénica del humo de tabaco ambiental[37,38] (HTA). De los resultados de diversos metaanálisis se puede concluir que el hecho de convivir con una pareja fumadora, eleva el riesgo de cáncer de pulmón en un 20% de varones y en un 48% de mujeres; la exposición al HTA en el puesto de trabajo, se asocia a un incremento de riesgo de un 29% en varones y un 15% en mujeres; no hay evidencia de que la exposición en la infancia se asocie a un incremento de riesgo[39], aunque la exposición en la niñez potencia el efecto de la que sucede en la vida adulta para desarrollar cáncer de pulmón

El riesgo relativo que presenta una mujer no fumadora que convive con un varón fumador de padecer un cáncer de pulmón es

de 1,20-1,24 A pesar de que hasta ahora ha sido menos estudiado el riesgo existente entre los varones no fumadores que conviven con mujeres fumadoras, también se alcanzan diferencias estadísticamente significativas, con un riesgo relativo de 1,48[40]. (IC del 95%: 1,13-1,92).

En lo que se refiere al tipo histológico de los tumores de pulmón asociados al tabaquismo pasivo, el riesgo relativo va desde el 1,58 para el carcinoma escamoso y microcítico al 1,25 en el caso del adenocarcinoma de pulmón[40].

También se ha demostrado una relación directa entre la duración e intensidad de la exposición y la posibilidad de desarrollar el cáncer de pulmón. Se ha comprobado que a medida que transcurre el tiempo, las personas que han dejado de estar expuestas al humo del tabaco reducen el riesgo de padecer la enfermedad, que de hecho se iguala a los no expuestos en 15 años.

Respecto a la asociación con otros tumores, la información disponible es más escasa y existe más controversia.

Se ha encontrado relación entre la exposición al humo del tabaco ambiental y la aparición de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, de senos maxilares y con el carcinoma nasofaríngeo. y la exposición al humo de segunda mano. También existen datos epidemiológicos y bioquímicos que sugieren un incremento del riesgo de padecer cáncer de cuello uterino entre las mujeres fumadoras pasivas[40].

En la actualidad no se puede afirmar de manera definitiva que las mujeres expuestas al humo de tabaco ambiental tengan un riesgo mayor de padecer un cáncer de mama, ya que, aunque algunos autores han encontrado tal asociación, en otros trabajos no se ha podido confirmar. El trabajo de Lash[41] sobre tabaquismo activo y pasivo, concluye que el tabaquismo pasivo en la edad en la que aún no se ha desarrollado el tejido mamario se asocia con un alto riesgo de cáncer de mama, mientras que si la exposición se da en la adolescencia o en jóvenes, el riesgo es intermedio, y si solo se produce en la edad adulta el riesgo es bajo.

Aunque algunos datos bioquímicos sugieren que el humo de tabaco ambiental es un carcinógeno para el cáncer de vejiga en los no fumadores, los limitados datos epidemiológicos no siempre apoyan esta asociación. Tampoco existen datos suficientes para sacar conclusiones definitivas respecto a la relación entre tabaquismo pasivo y cáncer de estómago o tumores cerebrales[39].

CONCLUSIONES

Hay evidencias suficientes que relacionan el tabaco con diferentes tipos de cáncer. Siendo su consumo activo, y en menor medida la exposición a HTA, uno de los principales factores de riesgo de carcinogénesis. Diversos cálculos en países desarrollados atribuyen al tabaco una responsabilidad en la producción de neoplasias entre el 16 y el 40% de todos los casos. El 30% de muertes por cáncer pueden atribuirse al tabaco.

Se han detectado más de 50 sustancias en el humo del tabaco que tienen capacidad como carcinógenos. Dentro de ellas podemos destacar los hidrocarburos aromáticos policíclicos y las nitrosaminas específicas del humo del tabaco.

El principal efecto carcinogénico del tabaco en el organismo tiene lugar sobre los tejidos directamente expuestos al humo, pero también existen otros tejidos de órganos alejados de la exposición directa que sufren el efecto de estas sustancias.

A partir de los datos incontestables de la relación del tabaco con el cáncer de pulmón, se ha detectado esta relación en neoplasias de cabeza y cuello, neoplasias digestivas, neoplasias urorenales y neoplasias genitales, principalmente.

La importancia de esta asociación como problema de salud pública, es muy grande, debiendo tener presente la necesidad de intervenciones preventivas sobre la población de riesgo, así como la adaptación de tratami-

entos para el abandono del consumo en los protocolos oncológicos, dado que un número no desdeñable de pacientes diagnosticados de cáncer no podrán dejar de fumar por sí solos.

REFERENCIAS

1. Levi F. Cancer prevention:epidemiology and perspectives. Eur J Cancer 1999; 35: 1046-1058.
2. Doll R. Smoking: The past 40 years and the next 40. *European Cancer News* 1993; 6: 2-6.
3. Peto R, López AD, Boreham J, Thun M, Heath C. Mortality from Smokers in Developed Countries 1950-2000. New York: Oxford Medical Publications; 1994.
4. Mitchell BE, Sobel HL, Alexander MH. The adverse health effects of tobacco and tobacco-related products. Primary Care 1999; 26: 463-498.
5. Estapé J, Estapé T. Tabaco y càncer. En Jiménez-Ruiz CA y Fagerström KO ed. Tratado de tabaquismo. Madrid: Aula Médica ediciones; 2004. p: 147-154.

6- Código Europeo contra el cáncer. Anexo al Código. Oficina de Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas. L-2985. Luxemburgo, 1995.

7- Montes A, Pérez M, Gestal JJ. Impacto del tabaquismo sobre la mortalidad en España. Adicciones 2004; 16: 75-82.

8. International Agency for Research on Cancer: Tobacco Smoking. I.A.R.C. Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemiclals to humans. Volume 38. Lyon . IARC; 1986.
9. Barrueco M. Fisiopatología respiratoria del tabaquismo. En: Pardell H, ed. Tabaquismo y aparato respiratorio. Madrid: CNPT Comunicación Científico-Médica; 2003. p: 1-38.
10. Córdoba R, Salinas M, Santolaria MA. Composición de la planta y del humo del tabaco. En Jimenez-Ruiz CA y Fagerström KO ed. Tratado de tabaquismo. Madrid: Aula Médica ediciones; 2004. p: 75-87.
11. US Department of health and human services: The health consequences of smoking: cancer. A report of the Surgeon General. USDHHS. PHSOASS. DHHS Publication nº 8-50.179; 1982.
12. Centers for Disease Control and Prevention: Mortality trends for selected smoking related cancers and breast cancer-United States,1950-1990. MMWR 42: 863; 1993.
13. Sampablo I. Tratamiento del fumador con patología respiratoria. En: Pardell H, ed. Tabaquismo y aparato respiratorio. Madrid: CNPT comunicación científico-médica; 2003. p: 39-68.
14. Ginsberg RJ, Vokes EE y Rosenzweig K: Non-small lung cancer. En; *Cancer, Principles* & *practice of oncology* . De Vita Jr VT, Hellman S y Rosenberg S, editores. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p: 925-983.
15. Smith K, Murin S, Matthay RA. Epidemiology, Etiology, and Prevention of Lung Cancer. Clin Chest Med 2002; 23: 1-25.
16. Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. J Natl Cancer Inst 1999; 91: 1194-1210.
17. Christiani DC. Smoking and the molecular epidemiology of lung cancer. Clin Chest Med 2000; 21: 87-93.
18. Lewin F, Norell SE, Johansson H. Smoking tobacco, oral snuff, and alcohol in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer 1998; 82: 1365-1375
19. Rodriguez F. Consumo de tabaco y patología odontoestomatológica. En Jimenez-Ruiz CA y Fagerström KO ed. Tratado de tabaquismo. Madrid: Aula Médica ediciones; 2004. p: 155-163.
20. Moreno JA, García L, Moreno R. Consumo de tabaco y patología digestiva. En Jimenez-Ruiz CA y Fagerström KO ed. Tratado de tabaquismo. Madrid: Aula Médica ediciones; 2004. p: 183-193.
21. Bonnin-Scaon S, Lafon P, Chasseigne G, Mullet E, Clay Sorum P. Learning the relationship between smoking, drinking alcohol and the risk of esophageal cancer. Health Edu Res. Theory & Practice 2002; 17: 415-424.
22. Mao Y, Hu J, Semenziw R, White K. Active and passive smoking and the risk of stomach cancer, by subsite, in Canada. Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Eur J Cancer Prev 2002; 11: 27-38.
23. Alonso JM. Tabaco y cáncer. En: Comité Nacional para la Prevención del Tabaquismo. Libro Blanco sobre el Tabaquismo en España. Barcelona, Editorial Glosa S.L; 1999, pp: 57-79.

24. Terry PD, Miller AB, Rohan TE. Prospective cohort study of cigarette smoking and colorectal cancer risk in women. Int J Cancer 2002; 99: 480-483.

25. Yu MV, Pai CI, Yang SY, Hsiao TJ, Chang HC, Lin SM, et al. Role of N-acetyltransferasa polymorphisms in hepatitis B related hepatocellular carcinoma: impact of smoking on risk. Gut 2000; 47: 703-709.

26. Banegas JR, Diez L, Rodriguez-Artalejo F, Gonzalez J, Graciani A, Villar F. Mortalidad atribuible al tabaquismo en España en 1998. Med Clin (Barc) 2001; 117: 692-694.

27. Birch JD y Howe GE: Risk of bladder cancer by source of and type of tobacco exposure: a case control study. International Journal of Cancer 1989, 44: 62-67.

28. Ambrosone CB, Freudenheim JL, Graham S, Marshall JR, Vena JE, Brasure JR et al. Cigarette smoking, N-acetyltransferase-2 genetic polymorphisms, and breast cancer risk. JAMA 1996; 276: 1494-1501.

29. Winkelstein W. Smoking and cervical cancer. Current status: A review. Am J Epidemiology 1990; 131: 945-957.

30. Brownson RC, Novotny TE, Perry MC. Cigarette smoking and adult leukemia: a meta-analysis. Arch Int Med 1993; 153: 469-473.

31. Doll R, Hill AB. Mortality in relation to smoking: ten years' observation of British doctors. BMJ 1964; 1: 1399-1460.

32. Khuder SA, Mutgi AB. Effect of smoking cessation on major hystologic types of lung cancer. Chest 2001; 120: 1577-1583.

33. Schnoll RA, Malstrom M, James C, Rothman RL, Miller SM, Ridge JA, et al. Correlates of tobacco use among smokers and recent quitters diagnosed with cancer. Patient Edu Counseling 2002; 46: 137-145.

34. Law MR, Hackshaw AK. Environmental tobacco smoke. Br Med Bull 1996; 52: 22-34.

35. Lesmes GR, Donofrio KH. Passive smoking. The medical and economic issues. Am J Med 1992;93(Suppl 1A): 38-42.

36. Jaakkola MS. Environmental tobacco smoke and respiratory diseases. Eur Respir Monog 2000; 15: 322-83.

37.- US Department on Health and Human Services: The health consequences of involuntary smoking. A report of the Surgeon General. US Department on Health and Human Services. Public Health Service Centers for Disease Control. DHHS Publication N.o (CDC) 87-8398, 1986.

38. Environmental Protection Agency. Respiratory health effects of passive smoking: lung cancer and other diseases. Washington, DC: EPA, 1992.

39. Flórez S, Solano S, Granda JI, Jiménez CA. Enfermedades asociadas al tabaquismo pasivo. Rev Patol Respir 2001; 3: 98-103.

40. Carrión E, Hernández JR. El tabaquismo pasivo en adultos. Arch Bronconeumol 2002; 38: 137-146.

41. Lash T, Aschengrau A. Active and passive cigarette smoking and the occurrence of breast cancer. Am J Epidemiol 1999; 149: 5-12.

Alcohol y aparato digestivo

Albert Parés y Joan Caballería

Unidad de Hepatología. Institut de Malalties Digestives i Metabòliques. Hospital Clínic. Barcelona.

Enviar correspondencia a: Albert Parés.Unidad de Hepatología. Hospital Clínic.
C/ Villarroel 170.08036-Barcelona. e.mail: pares@ub.edu

RESUMEN

El consumo crónico de alcohol se asocia a lesiones de todo el tracto digestivo. Predomina por su frecuencia y gravedad la lesión hepática alcohólica, en cuya patogenia están implicados las consecuencias de la oxidación hepática del alcohol y del acetaldehído, la deficiencia de antioxidantes y el estrés oxidativo. La esteatosis hepática es la lesión más frecuente y menos grave. La hepatitis alcohólica se caracteriza por un síndrome clínico con una lesión histológica muy específica. En ocasiones se manifiesta de forma muy grave, con una notable insuficiencia hepatocelular. La cirrosis hepática es la lesión más avanzada, y finalmente puede aparecer un carcinoma hepatocelular. La abstinencia de alcohol es el tratamiento básico de las lesiones hepáticas alcohólicas. La hepatitis alcohólica grave tiene mal pronóstico y una reducida superviencia a corto plazo. En estos pacientes tiene un cierto protagonismo el tratamiento con corticosteroides y una buena nutrición. A nivel del área gastrointestinal el consumo de alcohol se asocia con trastornos de la motilidad, esofagitis crónica y cáncer esofágico. También puede producir lesiones de gastritis aguda, pero no hay ninguna asociación con la úlcera péptica. Hay trastornos de la mucosa y de la permeabilidad intestinal, y afección pancreática en forma de pancreatitis crónica.

Palabras clave: *esteatosis hepática, hepatitis alcohólica, cirrosis alcohólica, cáncer de esófago, pancreatitis crónica.*

ABSTRACT

Chronic alcohol intake is associated with damage of the different parts of the digestive tract. Liver disease is the most prevalent condition of the digestive area in alcoholics, which results from the oxidation of alcohol and acetaldehyde in the liver, increased oxidative stress, and deficiencies of varied antioxidants as well. Alcoholic fatty liver is very prevalent, but it usually represents a minor hepatic disease. Alcoholic hepatitis is a clinical syndrome with a clear-cut histological damage, which occasionally may result in a severe liver failure. Cirrhosis is the most advanced stage of the liver injury in alcoholics, and some patients may eventually develop hepatocellular carcinoma. Abstinence from alcohol is critical for managing patients with all different types of alcoholic liver disease. Severe alcoholic hepatitis has very bad prognosis and decreased short-term survival. Corticosteroids and appropriate nutritional supplementation have a certain role in the treatment of this condition.

Chronic alcohol intake is associated, in the gastrointestinal tract, with abnormalities in esophageal motility, chronic inflammation and esophageal cancer. At the gastric level alcohol consumption may result in gastritis but it is not associated with peptic ulcer. Mucosal defects and intestinal permeability disturbances have also been described, while chronic pancreatitis is the classic expression of the alcoholic damage generated in the pancreas.

Key words: *hepatic steatosis, alcoholic hepatitis, alcoholic cirrhosis, esophageal cancer, chronic pancreatitis.*

INTRODUCCIÓN

Los problemas médicos derivados del consumo excesivo de alcohol constituyen uno de los problemas sanitarios más importantes tanto en los paises industrializados como en los emergentes. Hasta hace relativamente poco tiempo el alcoholismo era considerado esencialmente un problema social y de conducta, y las consecuencias sobre la salud física se consideraban aspectos secundarios. Sin embargo, el reconocimiento de la asociación entre alcoholismo y cirrosis hepática, y el hecho de que esta enfermedad represente una de las principales causas de muerte en la población adulta, hicieron reconsiderar el problema. Posteriormente se ha ido observando que el alcohol puede afectar gravemente a otros órganos y sistemas, entre ellos al conjunto del aparato digestivo. Este capítulo sumariza los datos más relevantes relacionados con el consumo crónico de alcohol y enfermedades del aparato digestivo, con un especial acento, debido a su frecuencia y gravedad, a la hepatopatía alcohólica.

1. Hepatopatía alcohólica

La enfermedad hepática alcohólica comprende varias entidades clínicas que, de menor a mayor gravedad, van desde una esteatosis hepática simple a una cirrosis con hepatitis alcohólica. El espectro clínico de estas entidades es muy diverso, desde formas totalmente asintomáticas que se detectan al comprobar alteraciones bioquímicas en un paciente alcohólico crónico, hasta cuadros muy exuberantes con una notable insuficiencia hepatocelular de una extrema gravedad y reducida probabilidad de supervivencia.

La asociación entre el consumo crónico de alcohol y la aparición de enfermedad hepática es conocida desde hace muchos años. Se llegó a considerar que entre el 50% y el 70% de los casos de cirrosis hepática hallados en los estudios necrópsicos se producían en alcohólicos crónicos. Por otra parte, hay datos epidemiológicos que indican existe un paralelismo entre la disminución del consumo alcohólico y descenso de la mortalidad por cirrosis, tales como el que se produjo en Estados Unidos durante el período de vigencia de la ley seca, o en Francia en el transcurso de la segunda guerra mundial. También se observa este paralelismo en España cuando se analiza la tasa de mortalidad por cirrosis y el consumo de alcohol *per cápita* [1].

A pesar de la clara asociación entre consumo de alcohol y enfermedad hepática, no todos los pacientes alcohólicos crónicos tienen lesión hepática, ni incluso esteatosis simple. Se ha intentado establecer el consumo de riesgo para el desarrollo de una enfermedad hepática, aunque es difícil ya que aparte de la cantidad también interviene la duración y quizá el patrón de bebida. Los estudios realizados por Pequignot, establecieron que el riesgo de desarrollar una cirrosis comenzaba con una cantidad de 80 g/día para los varones y de 40 g/día para las mujeres. Mas recientemente se considera como consumo de riesgo para el desarrollo de lesión hepática 60 g/día en los varones y 40 g/día en las mujeres, aunque algunos investigadores rebajan esta cantidad a 40 y 20 g/día, respectivamente[2]. Un estudio, efectuado en varones aparentemente sanos, ha demostrado una clara relación entre el consumo de alcohol y la esteatosis hepática de manera que la prevalencia de signos ecográficos de esteatosis aumentaba de manera significativa a partir de una ingesta superior a 40 g/día y sobre todo a partir de los 60 g/día (figura 1)[3].

1.1. Patogenia:

Para que se desarrolle una lesión hepática en los alcohólicos crónicos, además del elevado consumo crónico de alcohol, deben confluir otros factores, entre los cuales tiene especial importancia el propio metabolismo hepático del alcohol, y la existencia de circunstancias coadyuvantes, principalmente la deficiencia de antioxidantes, y el aumento del estrés oxidativo[4].

La mayor parte del alcohol absorbido es metabolizado en el hígado, donde sufre dos procesos oxidativos. El primer paso oxidativo

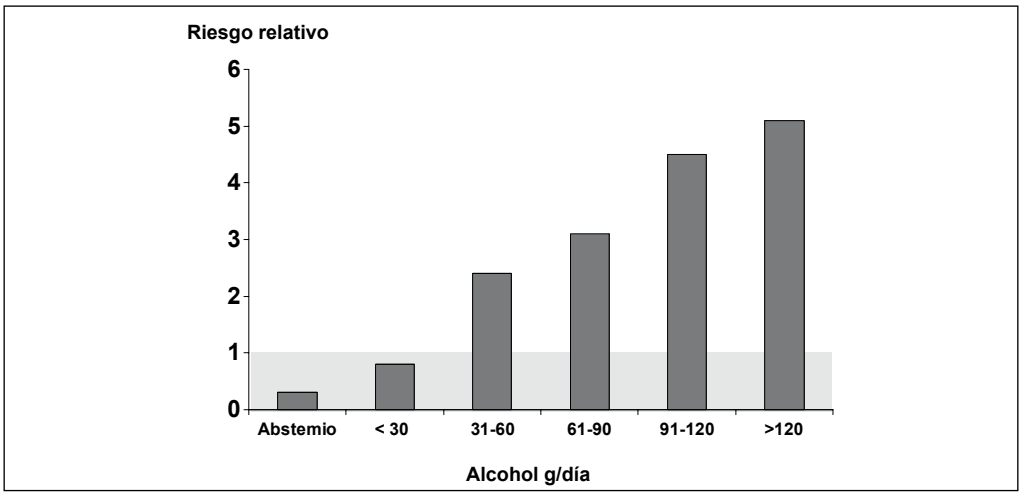


Figura 1.
Riesgo relativo para presentar enfermedad hepática según el consumo de alcohol.

consiste en la producción de acetaldehído. Tiene lugar principalmente en el citoplasma del hepatocito y está catalizado por la enzima alcoholdeshidrogenasa que utiliza como coenzima la nicotinamida adenina dinucleótido (NAD), el cual acepta hidrogeniones y se convierte en nicotinamida adenina dinucleótido reducida (NADH). En una menor proporción, el alcohol se oxida en los microsomas a través de una vía metabólica denominada sistema oxidativo microsomal para el etanol, y particularmente del citocromo p4502E1. La importancia de este sistema deriva de su capacidad de adaptación ante un consumo elevado de alcohol, siendo capaz de metabolizar una proporción significativa del mismo. Las catalasas localizadas en los peroxisomas constituyen una tercera vía metabólica cuya importancia es escasa o nula. El siguiente paso oxidativo consiste en la formación de acetato a partir del acetaldehído, acción catalizada por una acetaldehído deshidrogenada, con el concurso también de NAD que se reduce a NADH. En algunas situaciones el acetaldehído puede metabolizarse por vías alternativas en las que intervienen la aldehido oxidasa y la xantina oxidasa.

Gran parte de los efectos tóxicos del alcohol se deben a la desequilibrio NADH/NAD y a la acción tóxica del acetaldehído. El desequilibrio en la óxido-reducción altera el metabolismo de los lípidos, hidratos de carbono y proteínas, inhibe la oxidación de los ácidos grasos y origina un acopio de los mismos, y ocasiona la esteatosis. El acetaldehído es capaz de unirse a diversas proteínas y genera neoantígenos, que pueden dar lugar a reacciones inmunológicas. En este sentido, se ha detectado la presencia de anticuerpos frente a estos neoantígenos en el suero de pacientes con una hepatopatía alcohólica. Sin embargo, el papel de estos neoantígenos en la patogenia de la hepatopatía alcohólica no está bien aclarado.

Uno de los principales mecanismos involucrados en el desarrollo y en la progresión de la hepatopatía alcohólica es el estrés oxidativo originado por una producción excesiva de radicales libres[5]. Los factores que contribuyen a la formación de radicales libres son diversos, destacando la activación del citocromo P4502E1 que es el responsable de la oxidación microsomal, la movilización del hierro como consecuencia del exceso de NADH, una mayor producción de superóxido por parte de los neutrófilos y de las células de Kupffer y un aumento de los ácidos grasos poli-insaturados. El estrés oxidativo ocasiona

una depleción de los sistemas antioxidantes del hepatocito tales como las vitamina A y E y, especialmente, el glutation. El resultado es la peroxidación lipídica.

El aumento del estrés oxidativo estimula la liberación, en las células de Kupffer y en los hepatocitos, de una serie de citocinas (interleucina 6, interleucina 8, factor de necrosis tumoral α y factor transformante de crecimiento β) con actividad proinflamatoria y fibrogénica, que favorecen el daño hepático[6]. El aumento de la permeabilidad intestinal y la mayor concentración de endotoxina en la sangre portal también influye en la activación de las células de Kupffer. Además se ha descrito la activación de las células estrelladas, o células de Ito, que se transforman en miofibroblastos capaces de sintetizar colágeno. Aunque no se conoce el mecanismo exacto de la activación de las células estrelladas, parece que intervienen el acetaldehído, los complejos acetaldehído-proteína y, especialmente, algunas citocinas. Una vez activadas, las células estrelladas proliferan por un mecanismo en el cual también están involucrados el factor transformante de crecimiento beta y el factor del crecimiento derivado de las plaquetas. El colágeno sintetizado en exceso empieza a depositarse alrededor de las venas centrales, posteriormente ocasiona tractos fibrosos y, si el daño hepático va avanzando, acaba produciendo una cirrosis[7].

Otro aspecto que puede tener importancia en la patogenia de la lesión alcohólica es la apoptosis, particularmente en la hepatitis alcohólica. La apoptosis favorecería la respuesta inflamatoria, la necrosis y la fibrosis[8]. Entre los mecanismos responsables de la apoptosis en la hepatopatía alcohólica estarían el aumento de TNFα y el estrés oxidativo.

Además de las consecuencias directas del metabolismo hepático del alcohol y del aumento del estrés oxidativo, existen otros factores que aumentan el riesgo de lesión hepática en los consumidores crónicos de alcohol. Entre los diversos factores genéticos investigados, únicamente se ha podido demostrar una mayor susceptibilidad de las mujeres a los efectos hepatotóxicos del alcohol, mientras que aún no existen datos convincentes, al menos en la población occidental, sobre la posible influencia del polimorfismo de los distintos enzimas que intervienen en el metabolismo del alcohol[9, 10]. Después de haber sido cuestionada durante años, cada vez se da más importancia al papel de las deficiencias nutricionales en el desarrollo de las lesiones hepáticas en los alcohólicos. También existe una clara asociación entre la prevalencia de anticuerpos frente al virus de la hepatitis C y la presencia y gravedad de una hepatopatía alcohólica[11].

1.2. Lesiones hepáticas alcohólicas:

En los alcohólicos crónicos se puede observar una amplia gama de alteraciones morfológicas que pueden ser únicas, aunque con frecuencia hay más de un tipo de lesión en el hígado. El diagnóstico de certeza del tipo de lesión hepática inducida por el alcohol sólo puede establecerse mediante la biopsia hepática, debido a que no existe una correlación entre las manifestaciones clínicas y el análisis morfológico. Estas lesiones son la esteatosis, la hepatitis alcohólica y la cirrosis[12]. Otros patrones histológicos relacionados con el alcohol son la fibrosis hepática y muy raramente la hepatitis crónica. La biopsia hepática en los alcohólicos también es útil para descartar una hepatopatía de otra etiología y también puede ayudar para establecer el pronóstico.

1.2.1. Esteatosis: El depósito de grasa en el citoplasma de los hepatocitos es la lesión más frecuente y se observa, en mayor o menor grado, en la mayoría de los alcohólicos como lesión única o acompañando a otras alteraciones más graves. La esteatosis es la consecuencia de los cambios del metabolismo de los lípidos ocasionados por el alcohol y se caracteriza por el depósito de vacuolas de grasa de distinto tamaño en los hepatocitos. Estas vacuolas se van uniendo hasta formar una gran vacuola que ocupa todo el citoplasma y desplaza al núcleo hacia la periferia de la célula. En ocasiones se asocia a daño celular y se produce una respuesta inflamatoria con participación de linfocitos y macrófagos,

constituyendo los lipogranulomas. La esteatosis se localiza preferentemente en las áreas centrolobulillares, aunque puede extenderse a todo el lobulillo.

La esteatosis hepática aislada suele ser asintomática y manifestarse sólo por una hepatomegalia blanda y no dolorosa, que disminuye a los pocos días de abstinencia. Las pruebas biológicas son inespecíficas. Generalmente hay una elevación de la gammaglutamil transpeptidasa y un pequeño aumento de transaminasas. La ecografía abdominal muestra un hígado muy brillante. Algunos casos raros de esteatosis masiva pueden presentarse con manifestaciones de insuficiencia hepática grave, con descenso del tiempo de protrombina y encefalopatía hepática. Es habitual que estos pacientes tengan, además, una colestasis intensa. Cuando la esteatosis se asocia a fibrosis, las manifestaciones clínicas pueden ser algo más acusadas, predominando trastornos generales inespecíficos y una hepatomegalia, aunque el diagnóstico de certeza sólo puede efectuarse mediante la biopsia hepática[13].

La esteatosis microvesicular es una forma menos frecuente y más grave de lesión hepática alcohólica. Se caracteriza por la presencia de múltiples vacuolas grasas de pequeño tamaño en el citoplasma que no suelen desplazar al núcleo. Esta lesión se distribuye preferentemente en los hepatocitos situados alrededor de la vena central. La hepatomegalia es constante y la ictericia frecuente. También es prácticamente constante el aumento de las concentraciones séricas de colesterol y de triglicéridos. En la mitad de los casos existe una hiperbilirrubinemia conjugada y un descenso del tiempo de protrombina. La prevalencia de esta lesión es baja y probablemente refleja un mayor daño celular. Muchas veces se asocia a una hepatitis alcohólica o a una colestasis más o menos intensa[14].

1.2.2. Hepatitis alcohólica: El término hepatitis alcohólica, utilizado inicialmente para describir un síndrome clínico-patológico, define unas alteraciones morfológicas que se asocian a manifestaciones clínicas muy variables. La hepatitis alcohólica se caracteriza por la presencia de áreas de necrosis celular con un infiltrado inflamatorio constituido por leucocitos polimorfonucleares, de localización preferentemente centrolobulillar. En estas áreas de necrosis los hepatocitos son grandes con un citoplasma claro y aspecto abalonado. En su interior se observa un material homogéneo, intensamente acidófilo, de límites irregulares y de localización perinuclear, que recibe el nombre de hialina alcohólica o cuerpos de Mallory. Están constituidos por una agregación de fibrillas de naturaleza proteica. También pueden observarse megamitocondrias, fibrosis pericelular y alrededor de las venas hepáticas, proceso denominado fleboesclerosis[12]. También existe un grado más o menos intenso de esteatosis y, en ocasiones, la hepatitis alcohólica asienta sobre una cirrosis ya constituida. Otras veces puede observarse alrededor de los conductillos biliares de los espacios porta un infiltrado inflamatorio constituido por neutrófilos que se asocia a una intensa colestasis. Estos hallazgos obligan a descartar una colestasis de origen extrahepático.

Las manifestaciones clínicas de la hepatitis alcohólica son muy amplias y van desde formas asintomáticas hasta formas fulminantes con signos de insuficiencia hepática[15]. A veces la hepatitis alcohólica es totalmente silente y se diagnostica en pacientes que acuden para el tratamiento de la dependencia alcohólica, o que consultan por problemas extrahepáticos y en quienes se practica una biopsia hepática por una alteración biológica. La forma más común de hepatitis alcohólica es la que aparece en alcohólicos crónicos que presentan astenia, anorexia, náuseas y vómitos. A los pocos días aparece dolor abdominal de predominio en hipocondrio derecho y epigastrio, ictericia y fiebre. La palpación abdominal permite comprobar una hepatomegalia. El resto de exploración muestra, a menudo, estigmas de alcoholismo y de cirrosis. Los exámenes biológicos revelan unas transaminasas moderadamente elevadas, que rara vez sobrepasan las 300 U/l, con un cociente AST/ALT superior a uno. La gamma-glutamil transferasa suele estar muy elevada. Es fre-

cuente la presencia de signos de colestasis, con hiperbilirrubinemia conjugada y elevación de la fosfatasa alcalina. La anemia macrocítica es secundaria al alcoholismo y a carencias nutricionales. Con frecuencia también se observa trombocitopenia y leucocitosis con desviación a la izquierda, en cuyo caso hay que descartar una infección.

Las manifestaciones clínicas de la hepatitis alcohólica sugieren, a veces, un abdomen agudo como una colecistitis, una colangitis o un absceso hepático. En otras ocasiones la hepatitis alcohólica se manifiesta como una colestasis muy intensa, de instauración brusca, simulando una etiología obstructiva lo que puede dificultar el diagnóstico. Otras veces predominan las manifestaciones propias de una hepatopatía crónica, particularmente las que son consecuencia de una hipertensión portal como ascitis, hemorragia digestiva por varices esofágicas y encefalopatía. En estos casos es frecuente hallar un aumento de colágeno en las áreas centrolobulillares, lo que explica, en parte, la hipertensión portal. En otros casos la hepatomegalia puede tener una superficie abollonada sobre la que se ausculta un soplo debido a la presencia de fístulas arteriovenosas y de un aumento del flujo arterial y obliga a efectuar el diagnóstico diferencial con un hepatocarcinoma (figura 2).

La hepatitis alcohólica también puede asociarse a una esteatosis masiva, hemólisis e hiperlipemia transitoria, constituyendo el síndrome de Zieve[16]. El aumento de los lípidos circulantes se produce sobre todo a expensas de los triglicéridos, lo que explica que el plasma adquiera un aspecto lactescente.

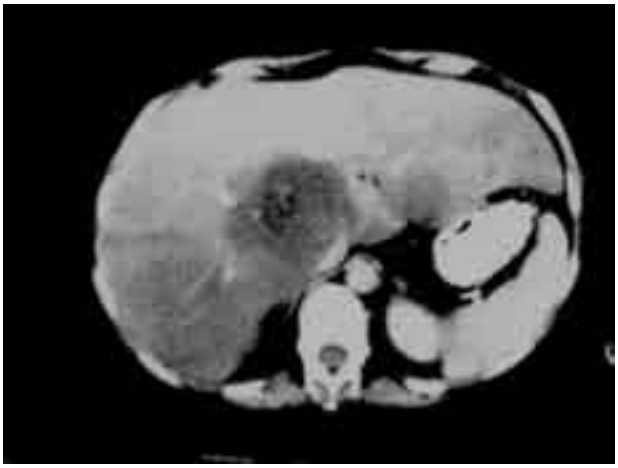


Figura 2.
Pseudotumor hepático en una paciente con una hepatitis alcohólica grave.

1.2.3. Cirrosis: La cirrosis alcohólica, conocida como cirrosis micronodular, se caracteriza por la presencia de nódulos de regeneración rodeados de tejido fibroso que reemplazan a la estructura lobulillar normal. En las fases iniciales los nódulos son uniformes, pequeños, de unos 3 mm de diámetro, aunque en las fases avanzadas el tamaño de los nódulos aumenta semejando una cirrosis macronodular como las de etiología viral. La cirrosis puede asociarse a lesiones de hepatitis alcohólica que suelen ser más intensas en la periferia de los nódulos de regeneración.

La cirrosis hepática alcohólica tiene una expresión clínica similar a la cirrosis de otra etiología, pero en el paciente se detectan alteraciones ligadas al alcoholismo. Así, son más evidentes los signos de desnutrición e hipovitaminosis, la hipertrofia parotídea y la retracción palmar de Dupuytren. También

son frecuentes manifestaciones extrahepáticas de alcoholismo crónico, como una polineuropatía, trastornos de conducta o cuadros delirantes indicativos de un síndrome de abstinencia. Analíticamente existe una hipertransaminasemia, generalmente con un cociente AST/ALT superior a 1 y aumento de la GGT, aunque los datos más sugestivos de cirrosis son el aumento de la gammaglobulina, el descenso de la tasa de protrombina y una plaquetopenia como reflejo del hiperesplenismo. La cirrosis puede permanecer asintomática, especialmente en los pacientes que permanecen abstinentes. Cuando la enfermedad avanza aparecen los signos propios de hipertensión portal, como ascitis, circulación colateral y varices esofágicas con la posibilidad de hemorragia digestiva. Cuando el grado de disfunción hepatocelular es muy marcado son frecuentes los episodios de encefalopatía hepática. Ante un deterioro rápido del paciente debe sospecharse el desarrollo de un hepatocarcinoma, que aparece entre el 5 y el 15% de los pacientes con una cirrosis alcohólica.

1.2.4. Otras lesiones hepáticas alcohólicas: En los alcohólicos crónicos se puede detectar, acompañando a otras lesiones, un aumento en el número de células perisinusoidales y perivenulares relacionadas con la síntesis de colágeno como las células estrelladas y los miofibroblastos. Ello se asocia con un depósito de colágeno alrededor de las venas centrales y alrededor de los hepatocitos centrolobulillares[17]. En las tinciones habituales para colágeno lo más destacado es el engrosamiento del tenue anillo fibroso que rodea a las venas hepáticas terminales o centrolobulillares. Por ello, estas alteraciones se incluyen bajo el nombre de fibrosis perivenular y se considera que es una lesión de gran valor pronóstico que precede en un plazo de pocos años a la fibrosis septal y a la cirrosis en los alcohólicos que no dejan de beber.

Los alcohólicos presentan en ocasiones lesiones hepáticas semejantes a una hepatitis crónica de etiología viral caracterizadas por un infiltrado inflamatorio, constituido por células mononucleadas, localizado en los espacios porta o en las áreas periportales. Esta lesión no ha sido reproducida experimentalmente por la administración de alcohol y su frecuencia es baja, aunque varía según las áreas geográficas. El hecho de que los cambios inflamatorios desaparezcan con la abstinencia apoya la etiología alcohólica de las lesiones, aunque para su diagnóstico es necesario excluir otras causas de hepatitis crónica como los virus de la hepatitis y fármacos. La única diferencia histológica que se ha hallado en la hepatitis crónica de los alcohólicos y los no alcohólicos, es que los primeros tienen una mayor prevalencia de fibrosis portal y de esteatosis.

En la hepatopatía alcohólica se puede observar un depósito de hierro en los hepatocitos y en las células de Kupffer. Ello puede deberse al elevado contenido de hierro de algunas bebidas alcohólicas o a que el alcohol puede aumentar la absorción de hierro en el intestino delgado. La hemosiderosis suele ser moderada y cuando es intensa hay que descartar una hemocromatosis. Un depósito importante de hierro en el hígado también puede observarse en los pacientes con una porfiria cutánea tarda, proceso que es exacerbado por el alcohol.

1.3. Pronóstico:

La esteatosis hepática simple tiene un buen pronóstico, aunque la evolución puede ser menos favorable en aquellos pacientes que siguen bebiendo y, además, tienen otras lesiones como la fibrosis perivenular o la periportal. En algunos de estos casos se ha constatado, al repetir la biopsia, la progresión a la cirrosis. Se ha descrito que los pacientes con una esteatosis sin fibrosis seguidos durante un periodo prolongado de tiempo también pueden evolucionar a una cirrosis[18]. En estos casos se ha visto que la persistencia de la ingesta de alcohol, el sexo femenino, la intensidad de las lesiones en la biopsia inicial y el patrón mixto de esteatosis macro microvesicular son los factores de mal pronóstico[19].

La mortalidad inmediata de la hepatitis alcohólica oscila entre el 10 y el 25% de los

casos, dependiendo de la gravedad de los pacientes. Los signos de mal pronóstico que comportan una elevada mortalidad durante el primer mes después del diagnóstico son una hiperbilirrubinemia superior a 12 mg/dl, una tasa de protrombina inferior al 50%, la encefalopatía hepática y la insuficiencia renal[15] (figura 3). Hace años Maddrey y colaboradores establecieron una función discriminante para definir la gravedad de la hepatitis alcohólica, que incluye los niveles de bilirrubina total y el tiempo de protrombina[20]. Esta función discriminante modificada establece como hepatitis alcohólica muy grave a los pacientes que alcanzan un valor superior a 32 (tabla 1). La hepatitis alcohólica es una lesión precirrótica, habiéndose demostrado que la persistencia de la ingesta de alcohol, la extensión de la lesión hepática y el sexo femenino son los factores que contribuyen al desarrollo de una cirrosis[21].

La cirrosis hepática compensada en los pacientes que dejan de beber tiene una supervivencia acumulada media relativamente prolongada, que puede llegar a ser superior a 10 años. En muchos de estos casos las pruebas de función hepática se normalizan y la única alteración que persiste es una moderada trombocitopenia. En estos pacientes es conveniente efectuar de manera periódica fibrogastroscopia y ecografía para descartar la formación de varices esofágicas y un carcinoma hepatocelular. Los signos de mal pronóstico son el aumento de la ictericia en ausencia de una hepatitis alcohólica o de una obstrucción extrahepática, la presencia de ascitis refractaria al tratamiento diurético, la encefalopatía, la hemorragia digestiva por rotura de varices esofagogástricas y el síndrome hepatorrenal. En los pacientes que permanecían estables y presentan un rápido deterioro del estado general debe considerarse la posibilidad de que hayan desarrollado un hepatocarcinoma.

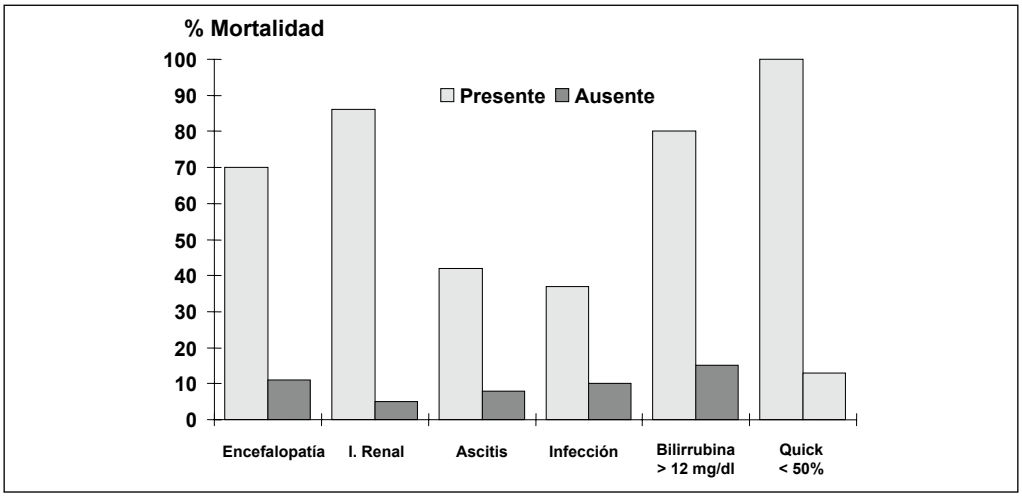


Figura 3.
Factores pronósticos en la hepatitis alcohólica.

1.4. Tratamiento:

El tratamiento de la hepatopatía alcohólica debe abordarse de una manera integral teniendo en cuenta toda la problemática del paciente alcohólico. Por este motivo lo ideal es disponer de un equipo multidisciplinario que incluya psiquiatras para el tratamiento de la dependencia alcohólica, psicólogos y/o trabajadores sociales que intenten resolver la problemática sociofamiliar del paciente y

hepatólogos para tratar la enfermedad hepática y otra posible patología orgánica asociada. También es importante incluir al médico de atención primaria que es el que tiene un contacto más cercano con el paciente y puede detectar más rápidamente las recaídas y los abandonos del tratamiento propuesto. El disponer de este equipo multidisciplinario también es importante cuando se evalúa a un paciente con una cirrosis avanzada para un trasplante hepático. En la hepatopatía alcohólica deben considerarse varias posibilidades de tratamiento: la abstinencia de alcohol, medidas generales, tratamiento farmacológico y finalmente el trasplante hepático[22].

1.4.1. Abstinencia: La abstinencia de alcohol es la primera medida terapéutica, y posiblemente la más eficaz, en la hepatopatía alcohólica independientemente de la fase en que se encuentre la enfermedad. En la esteatosis hepática la abstinencia de alcohol suele ser suficiente para conseguir la desaparición de las lesiones en unas semanas. En la hepatitis alcohólica la persistencia de la ingestión de alcohol desempeña un papel fundamental en la evolución de la enfermedad, aunque puede desarrollarse cirrosis a pesar de la abstinencia, particularmente en mujeres. En la cirrosis alcohólica, aunque el efecto de la abstinencia es controvertido, existen estudios que demuestran que aumenta la supervivencia y retrasa la aparición de complicaciones (figura 4). De hecho, como ya se ha indicado, muchos pacientes permanecen asintomáticos, compensados y con unas pruebas de función hepática normales durante años. El efecto beneficioso de la abstinencia en la cirrosis alcohólica es más evidente al excluir los casos asociados a una infección por el virus de la hepatitis C, en quienes la infección viral contribuye de forma notable al progreso de la enfermedad.

1.4.2. Medidas generales: En el tratamiento de la enfermedad hepática alcohólica, en especial en las formas graves que requieren hospitalización, es fundamental aplicar de manera precoz una serie de medidas generales que, por si solas, permiten reducir la mortalidad inmediata de estos pacientes. Con frecuencia los pacientes afectos de hepatitis alcohólica ingresan con signos de deshidratación y desnutrición. La rehidratación, la co-

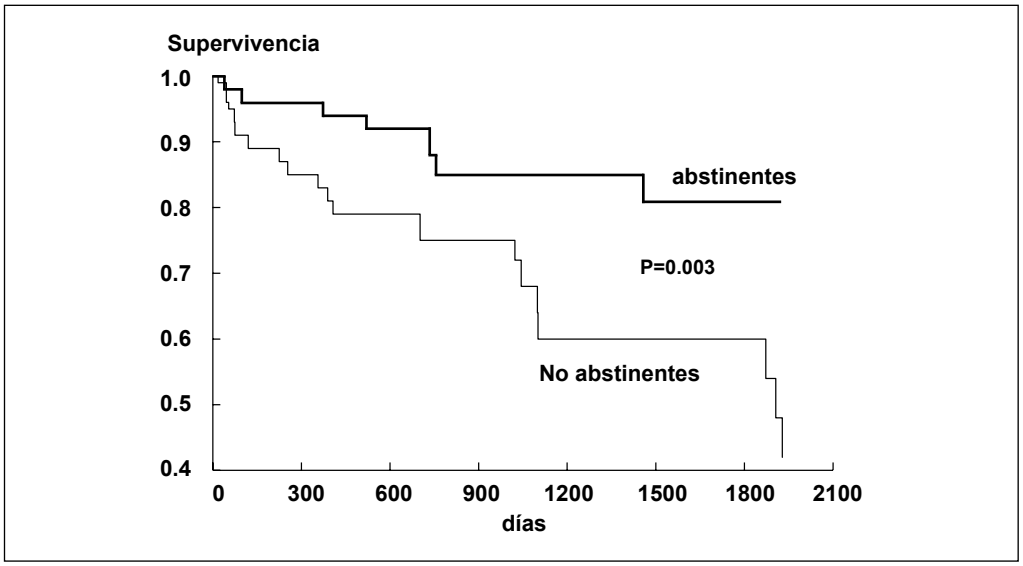


Figura 4.
Influencia de la abstinencia sobre la supervivencia en la enfermedad hepática alcohólica avanzada (hepatitis alcohólica y cirrosis).

rrección de los trastornos hidroelectrolíticos y un aporte calórico suficiente son capaces de mejorar notablemente el estado general del enfermo. También es conveniente administrar preparados vitamínicos del complejo B y vitamina K. Es importante el tratamiento adecuado y precoz de las infecciones y otras complicaciones como la ascitis, la encefalopatía y la hemorragia digestiva. Finalmente se debe prevenir y tratar el síndrome de abstinencia.

1.4.3. Tratamientos farmacológicos: La mayoría de esfuerzos terapéuticos se han dirigido a los pacientes con una hepatitis alcohólica. Se han ensayado diversos agentes, muchos de los cuales ya han sido abandonados por ineficaces y otros todavía están en fase de evaluación. Sin embargo, la mayoría de esfuerzos se han dirigido a tratar a los pacientes con una hepatitis alcohólica grave, que es la que tiene una supervivencia muy limitada a corto plazo. Generalmente estos pacientes se definen a partir de la función discriminante propuesta por Maddrey y cols[20].

Los **corticosteroides** han sido el tratamiento más utilizado basándose en su acción antiinflamatoria, su efecto sobre el estado nutricional, su acción antifibrogénica y su capacidad para influir sobre los mecanismos inmunológicos que desempeñan un papel en la patogenia de la enfermedad. Se han realizado varios estudios sobre la eficacia de los corticosteroides en la hepatitis alcohólica. Los resultados de algunos de estos estudios son difíciles de valorar por el escaso número y la heterogeneidad de los pacientes incluidos[23,24]. En los dos estudios más claros, en los que sólo se incluyeron pacientes con una hepatitis alcohólica grave, se observó una mejoría significativa de la supervivencia durante la hospitalización en comparación al grupo placebo[25, 26]. Asimismo, también se ha reportado una mayor supervivencia al año en los pacientes de uno de estos estudios que recibieron corticosteroides durante la hospitalización. En consecuencia, si no existen contraindicaciones, los corticosteroides son el tratamiento recomendado en la hepatitis alcohólica grave[27]. La pauta de tratamiento es prednisona, prednisolona o metilprednisolona a la dosis equivalente a 40 mg de prednisona administrados por vía oral en una dosis única por la mañana durante 4 semanas, seguido de una pauta descendente durante otras dos semanas (20 y 10 mg/día, respectivamente). Si el estado del paciente no permite la administración de medicación por vía oral, debe iniciarse por vía endovenosa. Más recientemente se ha postulado que el tratamiento con cortisona sólo debe utilizarse en relación a la respuesta favorable observada al cabo de una semana, con una clara mejoría clínico-biológica.

En los estudios controlados sobre el uso **esteroides anabolizantes** no se ha demostrado un efecto beneficioso sobre la mortalidad inmediata, aunque un estudio ha reportado que este tratamiento produce una disminución de la mortalidad a medio plazo de los pacientes con formas moderadas de hepatitis alcohólica, sin ningún efecto sobre las formas más graves. En otro estudio se ha reportado un efecto beneficioso de la oxandrolona en los pacientes con hepatitis alcohólica y un grado moderado de malnutrición[28].

La administración de **suplementos de aminoácidos** es la segunda opción terapéutica más utilizada en la hepatitis alcohólica[29]. En la hepatitis alcohólica se han efectuado varios ensayos valorando la administración de suplementos por vía oral o enteral y otros estudios controlados valorando la administración de aminoácidos por vía parenteral. Aunque las pautas difieren de un estudio a otro, en general la nutrición enteral consiste en la administración de 2000 kcal/día durante 30 días y la nutrición parenteral de 2 litros de una solución de dextrosa al 10% conteniendo de 26 a 35 g/L de aminoácidos. En la mayoría de ensayos la administración de suplementos nutricionales durante un mes consigue un balance nitrogenado positivo y una mejoría más rápida de los parámetros nutricionales y de las pruebas de función hepática. Sin embargo, no se han demostrado cambios en la mortalidad tanto inmediata como a largo plazo. La administración de suplementos de

alto contenido energético y ricos en proteínas es bien tolerada y no se acompaña de una mayor frecuencia de ascitis o de encefalopatía hepática. Por tanto, es importante que los pacientes con una hepatitis alcohólica consuman al menos 30 kcal/kg y de 1 a 1,5 g/kg de proteínas al día, y en caso contrario, hay que dar suplementos nutricionales por vía oral. En los pacientes con cirrosis la administración de suplementos nutricionales también parece tener efectos beneficiosos a corto y a largo plazo[29].

En un estudio multicéntrico realizado en España se compararon los efectos de los corticoides (prednisolona 40 mg/día) y de la nutrición enteral (2000 kcal/dia con 72 g/dia de proteínas) durante un mes en la hepatitis alcohólica grave. Al finalizar el tratamiento la mortalidad fue similar en ambos grupos de tratamiento, al igual que la incidencia de complicaciones. Sin embargo, en el grupo tratado con nutrición enteral la mayoría de los pacientes fallecieron durante la primera semana, mientras que en los pacientes tratados con corticoides los fallecimientos se produjeron alrededor de la tercera semana de tratamiento. La mortalidad durante el seguimiento fue más alta en los pacientes tratados con corticosteroides, la mayoría de los cuales fallecieron en las primeras 6 semanas a causa de infecciones[30]. Los resultados de este estudio indican que ambos tratamientos tienen efectos similares durante la hospitalización, que posiblemente podrían tener un efecto sinérgico y sugieren que quizá, debería intentarse reducir el tiempo de administración de corticosteroides para evitar las infecciones a medio plazo.

Otros tratamientos que no han demostrado un efecto beneficioso claro son el propiltiouracilo por su efecto sobre el estado hipermetabólico del hígado, la insulina y el glucagón por sus propiedades hepatotróficas, la d-penicilamina por su efecto antifibrogénico y algunos fármacos con propiedades antioxidantes como el cianidanol y el ácido tióctico.

La **pentoxifilina**, un inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa, también tiene un efecto beneficioso en la hepatitis alcohólica grave. En este sentido un estudio mostró que la mortalidad durante la hospitalización fue significativamente menor en el grupo de pacientes con hepatitis alcohólica tratados con pentoxifilina que en el grupo control y esta menor mortalidad parece estar relacionada con un menor desarrollo de síndrome hepatorrenal en los pacientes tratados con pentoxifilina[31].

Clásicamente el tratamiento de la cirrosis consiste en abstinencia de alcohol y el tratamiento de las complicaciones como ascitis, hemorragia digestiva, encefalopatía e infecciones. Sin embargo, a lo largo de los años se han ido ensayando diversos fármacos especialmente con propiedades antifibrogénicas y/o antioxidantes. Los resultados obtenidos con alguno de estos fármacos son alentadores pero deben confirmarse mediante estudios controlados más amplios.

La **colchicina** interfiere la síntesis de colágeno y estimula la acción de las colagenasas por lo que cabría esperar una reducción de la fibrosis. En el único estudio publicado se observó que la administración prolongada de colchicina a la dosis de 1 mg/día 5 días a la semana, aumentaba la supervivencia a 5 y 10 años, mejorando además en algunos casos las lesiones histológicas. Sin embargo un estudio más reciente no ha confirmado estos resultados.

El **malotilate** es un fármaco que en diversos modelos experimentales disminuye el daño hepático y la fibrosis hepática. Sin embargo en un estudio multicéntrico europeo incluyendo un número elevado de pacientes, no se observaron diferencias en la supervivencia entre los pacientes tratados con dos dosis de malotilate entre uno y tres años y los pacientes del grupo control.

La **silimarina** es una sustancia que experimentalmente disminuye la peroxidación lipídica evitando el desarrollo de daño hepático y de una de sus consecuencias como es la fibrosis. Los dos estudios más recientes sobre la eficacia de la silimarina en la cirrosis hepática han mostrado resultados contradictorios. En el primero de ellos que incluyó pacientes con cirrosis de diversa etiología, la supervivencia a los 4 años fue superior en los pacientes tra-

tados con silimarina que en los tratados con placebo, siendo las diferencias más marcadas en los pacientes en estadío A de Child. Por el contrario, en el segundo estudio en el que se incluyeron 200 pacientes con cirrosis alcohólica tratados por un periodo mínimo de 2 años, no se observó ninguna diferencia en los parámetros bioquímicos ni en la supervivencia entre los pacientes tratados con silimarina y los tratados con placebo[32].

En mandriles alimentados crónicamente con una dieta que contiene 50% de calorías en forma de alcohol se ha observado que la **fosfatidilcolina** evita el desarrollo de fibrosis hepática. Este mismo efecto se ha observado en otros modelos experimentales de fibrosis. Un estudio preliminar efectuado en alcohólicos crónicos con lesiones hepáticas, pero sin cirrosis establecida muestra que la administración de fosfatidilcolina durante dos años produce una disminución significativa de la peroxidación lipídica y del estrés oxidativo, así como de la progresión de la fibrosis[33]. Los efectos a largo plazo de la fosfatidilcolina en pacientes alcohólicos no aportan resultados alentadores.

En diversos modelos de daño hepático producido por el alcohol y por otros tóxicos se ha observado una dificultad en el paso de metionina a S-adenosilmetionina, debido a una inactivación de la enzima metiladenosiltransferasa que cataliza este paso. La administración de **S-adenosilmetionina** (SAMe), en estas circunstancias, produce una recuperación de los niveles de glutatión, una disminución de la peroxidación lipídica y, como consecuencia, un menor daño hepático y fibrosis. En la cirrosis alcohólica existe una alteración similar del metabolismo de la metionina por lo que la administración de SAMe podría ser beneficiosa tal como se ha demostrado en un estudio controlado que ha incluído 123 pacientes con una cirrosis alcohólica. La administración de SAMe durante dos años mejora la supervivencia, especialmente en los pacientes en estadío A y B de Child[34].

La generación de radicales libres produce depleción de los sistemas antioxidantes y estrés oxidativo, que podría corregirse con un tratamiento antioxidante. En este sentido se ha observado un efecto beneficioso de la metadoxina (piridoxol L,2 pirrolidona-5-carboxilato) en la esteatosis hepática alcohólica. La administración de 1500 mg/día de metadoxina durante tres meses en la esteatosis hepática alcohólica se sigue de una mejoría de las pruebas de función hepática y de los signos ecográficos de esteatosis[35]. Otros antioxidantes como la vitamina E, vitamina A, ascorbato, selenio y N-acetilcisteína podrían ser de utilidad. Así un estudio recién finalizado indica que 1000 mg/dia de vitamina E es capaz de mejorar más rápidamente la bioquímica hepática y disminuir los indicadores de fibrosis como el ácido hialurónico en pacientes con hepatitis alcohólica[36].

En los últimos años se ha referido el papel de las citocinas en la patogenia de la hepatitis alcohólica. La utilización de agentes que inhiben la producción de citocinas o sus efectos periféricos podría ser beneficiosa. Otra posibilidad terapéutica sería el desarrollo de anticuerpos frente a las citocinas o sus receptores tal como se observa en dos estudios piloto[37, 38].

1.4.4. Trasplante hepático: La cirrosis alcohólica representa un 20-25% del total de los trasplantes[39]. Las indicaciones de trasplante son las mismas que en las cirrosis de otra etiología, el desarrollo de encefalopatía hepática, ascitis de difícil control, peritonitis bacteriana espontánea, y signos marcados de insuficiencia hepática. En la evaluación para trasplante de los pacientes con una cirrosis alcohólica hay que tener en cuenta, sin embargo, una serie de aspectos adicionales, tales como comorbilidad en otros órganos y el apoyo sociofamiliar. Asimismo, los pacientes deben tener conciencia de su dependencia para mantener la abstinencia. Este último aspecto es muy importante ya que cuando los pacientes reanudan el consumo de alcohol después del trasplante pueden aparecer de nuevo lesiones hepáticas alcohólicas y, además, los pacientes abandonan la medicación inmunosupresora lo que favorece los episodios de rechazo. Por ello es imprescindible una cuidadosa evaluación psicológica de los pacientes y que mantengan un periodo de abstinencia antes de su inclusión

en el programa. La exigencia de un periodo de abstinencia antes del trasplante también es importante porque con esta medida muchas veces mejora la función hepática lo que permite retrasar la inclusión de los pacientes en el programa. Aunque no existe un consenso en este aspecto, en general se considera que los pacientes deben permanecer sin beber al menos seis meses y, de hecho, algún estudio ha mostrado un porcentaje de recidivas significativamente mayor en los pacientes con un tiempo de abstinencia inferior a 6 meses[40].

Los resultados del trasplante hepático en los alcohólicos actualmente son muy buenos y los pacientes presentan unas supervivencias, al año y a los cinco años, similares a las cirrosis de otra etiología. El problema más importante es, a pesar de una selección cuidadosa, la recidiva en el consumo de alcohol, calculándose entre el 10 y el 20% en los dos primeros años, aumentando posteriormente el porcentaje hasta el 30-35%.

Un aspecto que no está resuelto es la posibilidad de trasplante en los pacientes con una hepatitis alcohólica grave. Son pacientes muchas veces ya con una cirrosis, con un alcoholismo activo muy significativo, con signos de insuficiencia hepatocelular y muchas veces con complicaciones extrahepáticas como insuficiencia renal o sepsis. Aunque en una serie corta de pacientes con cirrosis alcohólica no se observaron diferencias en la supervivencia en relación a la existencia de lesiones de hepatitis alcohólica[41], actualmente estos pacientes son excluidos de los programas de trasplante.

2. Patología gastrointestinal

El alcohol es absorbido en el estómago y en las primeras porciones del intestino, siendo muy elevada la concentración que se alcanza en el tracto gastrointestinal alto después de la ingestión de alcohol, lo que favorece el desarrollo de lesiones en este tramo. Sin embargo, el alcohol puede producir lesiones en todo el aparato digestivo que se traducen en alteraciones tanto morfológicas como funcionales de la mucosa[42] (tabla 1).

Tabla 1. Efectos del alcohol sobre el tracto gastrointestinal

Esófago
Disfunción motora con disminución de la presión de los esfínteres
Esofagitis por reflujo y sus complicaciones
Cáncer de esófago
Estómago
Gastritis aguda
Gastritis crónica
Retraso en el vaciamiento gástrico
Intestino delgado
Alteraciones de la mucosa duodenal y yeyunal
Menor actividad de las enzimas de la mucosa
Cambios en la actividad motora
Alteración de los mecanismos de transporte
Malabsorción

2.1. Esófago:

El consumo de alcohol, tanto agudo como crónico, se asocia a alteraciones motoras del esófago, de expresión muy variable. En algunos casos hay una disminución de la presión de los esfínteres esofágicos superior e inferior y una disminución de la frecuencia y amplitud de las ondas peristálticas, sin cambios en la velocidad de propagación. En otros casos hay un aumento de la presión en el esfínter esofágico inferior y una limitación del aclarado del contenido del esófago[43-45]. Las consecuencias de esta disfunción motora son el reflujo gastroesofágico, que condiciona la aparición de esofagitis crónica y favorece el desarrollo de epitelio de Barrett, de estenosis pépticas y de úlceras del tercio inferior del esófago: Todas estas alteraciones aumentan la posibilidad de hemorragias. En los alcohólicos son frecuentes las náuseas y los vómitos, lo que puede favorecer un síndrome de Mallory-Weiss, que es una causa de hemorragia digestiva.

Estudios epidemiológicos han hallado una asociación entre el consumo de alcohol y el cáncer de esófago, especialmente en los pacientes que además son fumadores. En estos casos el alcohol puede actuar como carcinógeno, vehiculizar al agente cancerígeno presente en el tabaco o alterar la mucosa

esofágica haciéndola más vulnerable a otros carcinógenos. Sin embargo el consumo crónico de alcohol por si mismo es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de esófago. Así, en más del 50% de los casos de cáncer esofágico hay relación con el consumo de alcohol tanto en varones como en mujeres[46]. Además, se ha observado que el aumento del consumo de alcohol en 10 g/dia se asocia con un 30% de acentuación del riesgo para desarrollar cáncer de esófago[47].

En la patogenia del cáncer de esófago interviene la acción directa del alcohol, que hace más susceptible la mucosa esofágica, pero también contribuye la generación de acetaldehído a partir del alcohol ingerido, acción llevada a cabo por la flora de la cavidad bucal. También intervendrían la incapacidad hepática para eliminar algunos metabolitos procarcinogénicos. Pero además de la acción directa del alcohol, también pueden intervenir factores nutricionales, como las deficiencias de hierro, cinc y vitamina A, que son muy frecuentes en los alcohólicos.

2.2. Estómago:

Hay datos muy contradictorios sobre los efectos agudos y crónicos del alcohol sobre el estómago, probablemente debidos a las distintas condiciones experimentales en que se han realizado los estudios. Así hay datos que sugieren que el alcohol a concentraciones de 5-10% estimulan la secreción ácida[48] y de gastrina, mientras que otros estudios no hallan ningún efecto del alcohol[49].

Las consecuencias del alcohol sobre la motilidad y el vaciamiento gástricos son inciertas y parecen depender de la dosis. La administración de una dosis baja de alcohol acelera el vaciamiento gástrico, mientras que la administración de dosis altas disminuye la motilidad y retrasa el vaciamiento gástrico. Las alteraciones de la motilidad gástrica dependen de la existencia de una neuropatía periférica, de manera que en los alcohólicos crónicos sin neuropatía el vaciamiento gástrico es normal.

La gastritis es consecuencia de la rotura de la barrera mucosa gástrica originada por el alcohol. En ocasiones está potenciada por el consumo de anti-inflamatorios no esteroideos, o bien por la presencia de una cirrosis hepática que provoca gastropatía de hipertensión portal. La gastritis aguda después de una ingestión importante de alcohol es muy frecuente y revierte al cabo de unos días de abstinencia. El diagnóstico es clínico y en la fibrogastroscopia se pueden observar lesiones características con una mucosa eritematosa, erosiones, petequias y hemorragias. La gravedad de la gastritis se relaciona con la intensidad de las alteraciones de la barrera mucosa y con la concentración de ácido que entra en contacto con la mucosa.

Aunque el consumo crónico de alcohol se ha relacionado con la presencia de gastritis crónica, no hay datos concluyentes al respecto, y probablemente se deba más a la infección crónica por *Helicobacter pylori* que al propio efecto del alcohol[50]. Hay datos indicadores de que el consumo de alcohol comportaría un menor riesgo para la infección con este agente. El consumo moderado de vino y de cerveza se ha asociado con una reducción del riesgo de infección por *H. Pylori*, probablemente porque facilitarían la erradicación de este microorganismo.

A pesar de que en condiciones experimentales el alcohol puede producir una serie de lesiones en la mucosa y originar daño celular, alterar la barrera mucosa gástrica, modificar el flujo sanguíneo de la mucosa, inhibir el transporte activo de iones, disminuir la concentración intracelular de prostaglandinas y del AMP cíclico[51], no hay evidencias epidemiológicas que apoyen el consumo crónico se asocie a un aumento de la incidencia de úlcera péptica[52, 55]. El tipo de bebida alcohólica tampoco tiene ninguna influencia sobre el desarrollo de úlcera péptica[53, 54].

Tampoco hay ninguna relación entre el consumo de alcohol y el cáncer de estómago, incluso cuando se consumen cantidades que superan los 200 g/día. El tipo de alcohol consumido tampoco guarda ninguna relación[56, 58]. Hay datos inciertos sobre la influen-

cia del consumo como factor de riesgo para el carcinoma de cardias.

2.3 Intestino:

En animales de experimentación la administración intragástrica de alcohol a una concentración similar a la que tienen las bebidas alcohólicas produce erosiones y pequeñas hemorragias en las vellosidades intestinales que aparecen a los pocos minutos y remiten al cabo de unas horas. La intensidad de estas lesiones se correlaciona con la concentración del alcohol ingerido y con la proximidad del segmento estudiado[59].

Los efectos del consumo agudo o crónico de alcohol sobre la mucosa del intestino delgado son poco claros, ya que histológicamente se ha hallado desde mucosa normal hasta alteraciones muy notables[60, 61]. Estos cambios pueden ser debidos al tiempo transcurrido desde el consumo de alcohol hasta la toma de la muestra, y a la rápida capacidad de regeneración del epitelio intestinal. Sin embargo, resultados recientes indican que el consumo crónico de alcohol favorecería la fibrosis en la mucosa del intestino[62]. Un efecto colateral que debe tenerse en cuenta es el sobrecrecimiento bacteriano asociado al consumo de alcohol, observado casi en el 50% de los alcohólicos crónicos[63], efecto que puede contribuir a la lesión de la mucosa y alterar la absorción. También se ha observado que el consumo de alcohol se asocia a un aumento de la permeabilidad intestinal[64] aun en ausencia de enfermedad hepática.

Estas alteraciones se acompañan de un acortamiento y disminución del número de células diferenciadas de las vellosidades yeyunales y de un aumento de las células proliferativas de las criptas. Una menor actividad de las disacaridasas de la mucosa, un aumento de la permeabilidad del agua y otros solutos y cambios en la motilidad intestinal son los mecanismos causantes de la diarrea que, con frecuencia, presentan los alcohólicos crónicos. Las alteraciones estructurales del intestino delgado son las responsables de la malabsorción de distintos nutrientes como la d-xylosa, la glucosa, aminoácidos, ácido fólico y otras vitaminas y minerales. Por el contrario, el alcohol no afecta directamente la absorción de grasas. La malnutrición y las alteraciones hepáticas y pancreáticas asociadas al alcoholismo crónico son las responsables de la esteatorrea.

3. Patología pancreática

La prevalencia de afección pancreática en los alcohólicos crónicos es relativamente poco elevada, aunque depende en gran parte de los criterios para su diagnóstico. En general se considera que el 5% de los alcohólicos padecerían esta enfermedad[65, 66]. Se había considerado que la pancreatitis alcohólica sería un proceso crónico, que sufriría episodios de agudización más o menos sintomáticos, y que al final acabaría con la fibrosis glandular y disminución de la capacidad funcional exocrina y endocrina. Sin embargo, existen datos que demuestran la inexistencia de patología crónica en el 53% de los pacientes que fallecen debido a una pancreatitis aguda[67], por lo cual no se sustenta la teoría de un proceso crónico con agudizaciones.

Diversos estudios epidemiológicos han demostrado la existencia de una estrecha relación entre el consumo excesivo de alcohol y la pancreatitis crónica[68]. La patogenia de la pancreatitis alcohólica no es bien conocida, sin embargo debe tenerse en cuenta que hay una cierta susceptibilidad individual, y que por otra parte existe una estrecha relación directa entre la mayor cantidad de consumo alcohólico y la incidencia de pancreatitis[69-71]. Debido a que únicamente una parte de los alcohólicos crónicos desarrollan pancreatitis, se ha postulado que para que aparezca la enfermedad deben existir unos factores facilitadores y otros precipitantes. La influencia de la dieta en la patogenia de la pancreatitis no está suficientemente aclarada. El papel de la malnutrición en la patogenia de la pancreatitis se apoya en el hecho de que los pacientes con una pancreatitis alcohólica presentan signos de malnutrición y en la observación de que los cambios en la secreción pancreática se normalizan con una dieta correcta, incluso

con la persistencia de la ingesta de alcohol. Por otra parte, algunos estudios clínicos demuestran una elevada ingesta de proteínas y de grasa en los pacientes con pancreatitis alcohólica. Como factores predisponentes se han estudiados distintos factores genéticos, aunque los únicos que han mostrado una cierta asociación son el polimorfismo del factor de necrosis tumoral alfa, y el de la UDP-glucuronosil transferasa[72].

Los mecanismos patogénicos de lesión glandular tampoco son claros. Durante años se postuló una disfunción del esfínter de Oddi. El alcohol disminuiría el tono del esfínter de Oddi, y facilitaría el reflujo del contenido duodenal al páncreas. La enterocinasa presente en el jugo duodenal activaría a las enzimas pancreáticas en el interior de la glándula y daría lugar a la pancreatitis. Por el contrario, otra teoría propugna que el alcohol produciría un espasmo del esfínter, facilitando la comunicación entre la vía biliar y los conductos pancreáticos. Este hecho daría lugar al paso de bilis al páncreas, lo que causaría la pancreatitis. Otro hecho a considerar el que como consecuencia del consumo crónico de alcohol se producen cambios en la secreción pancreática, que comportarían un aumento de las proteínas intraductales que formarían precipitados en los conductos pancreáticos y darían lugar a la formación de trombos que, a su vez, ocasionarían la obstrucción, inflamación y necrosis de la zona drenada por estos conductillos. Estos trombos podrían calcificarse y afectar a conductos pancreáticos de mayor calibre. Lo mas sugerente de esta teoría es que puede aplicarse a cualquier tipo de pancreatitis crónica, aunque no existen evidencias claras de que los precipitados de proteínas sean la causa y no la consecuencia de los cambios metabólicos que se producen durante la pancreatitis. El alcohol también produce cambios en la composición y fluidez de las membranas que pueden contribuir a la patogenia de la pancreatitis. Teorías y datos más recientes postulan, sin embargo, que la afección pancreática se produciría como consecuencia del metabolismo del alcohol en el propio órgano con generación de acetaldehído y de sustancias reactivas al oxígeno que ocasionarían un aumento de los enzimas que iniciarían un proceso de autodigestión y consecuente actividad necroinflamatoria. Este proceso se iniciaría por un factor desencadenante, y en este sentido se ha propuesto a la colecistoquinina[73]. Los repetidos episodios necroinflamatorios liberarían citocinas que activarían a las células estrelladas pancreáticas[72, 74], similares a las células estrelladas hepáticas, que serían las principales responsables de la fibrosis glandular progresiva.

El consumo crónico de alcohol generalmente da lugar a una pancreatitis crónica, recurrente y calcificante, pero se requiere un periodo de abuso de alcohol entre 6 y 12 años para que aparezcan los primeros síntomas de pancreatitis. Las manifestaciones clínicas generalmente aparecen cuando ya están bien establecidos los cambios funcionales e histológicos de pancreatitis crónica. El cuadro clínico se caracteriza por episodios recurrentes de dolor abdominal precipitados por un aumento de la ingesta habitual de alcohol. Cuando la enfermedad progresa los episodios dolorosos suelen ser más frecuentes pero menos intensos, predominando las complicaciones como malabsorción, formación de seudoquistes, ictericia y diabetes. En algunos pacientes el curso clínico es muy insidioso y aparecen los signos de insuficiencia pancreática sin el antecedente de episodios agudos. El diagnóstico de pancreatitis crónica se efectúa por pruebas de función pancreática y por técnicas de imagen. Las técnicas de imagen utilizadas son la ultrasonografía, la tomografía axial computarizada y la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

El carcinoma de páncreas es otra patología frecuente en pacientes alcohólicos, aunque se correlaciona mejor con el consumo de tabaco que con el de alcohol. La mayoría de pacientes con un carcinoma de páncreas también tienen lesiones de pancreatitis crónica, por lo que su diagnóstico puede ser difícil. Aparte de las técnicas de imagen habituales, la ultrasonografía endoscópica puede ayudar al diagnóstico del proceso neoplásico.

REFERENCIAS

1. Parés A. Epidemiología del consumo de alcohol y de la enfermedad hepática alcohólica. En: Rodés J, Chantar C, Eds. Actualidades en Gastroenterología y Hepatología. Volumen 17, Barcelona, JR Prous Editores, 1995: 1-12.
2. Bellentani S, Tiribelli C, Saccoccio G, Sodde M, Fratti N, De Martin C, et al. Prevalence of chronic liver disease in the general population of northern Italy: the Dionysos Study. Hepatology. 1994; 20: 1442-9.
3. Parés A, Tresserras R, Nuñez I, Cerralbo M, Plana P, Pujol FJ, et al. Prevalencia y factores asociados a la presencia de esteatosis hepática en varones adultos aparentemente sanos. Med Clin (Barc) 2000: 114: 561-565.
4. Tsukamoto H, Lu SC. Current concepts in the pathogenesis of alcoholic liver injury. FASEB J 2001: 1335-1349.
5. Lieber CS. Role of oxidative stress and antioxidant therapy in alcoholic and nonalcoholic liver disease. Adv Pharmacol 1997; 38: 601-628.
6. McClain CJ, Barve S, Deaciuc I, Kugelmas M, Hill D. Cytokines in alcoholic liver disease. Sem Liver Dis 1999; 19: 205-219.
7. Friedman SL. Stellate cell activation in alcoholic fibrosis. An overview. Alcoholism: Clin Exp Res 1999; 23: 904-910.
8. Natori S, Rust C, Stadheim LM, Srinivasan A, Burgart LJ, Gores GJ. Hepatocyte apoptosis is a pathological feature of human alcoholic hepatitis. J Hepatol 2001, 34: 248-253.
9. Panés J, Soler X, Parés A, Caballería J, Farrés J, Rodés J, et al. Influence of liver disease on hepatic alcohol and aldehyde dehydrogenases. Gastroenterology. 1989; 97: 708-14.
10. Zintzaras E, Stefanidis I, Santos M, Vidal F. Do alcohol-metabolizing enzyme gene polymorphisms increase the risk of alcoholism and alcoholic liver disease? Hepatology 2006; 43: 352-61.
11. Parés A, Barrera JM, Caballería J, Ercilla G, Bruguera M, Caballería L, et al. Hepatitis C virus antibodies in chronic alcoholics. Association with the severity of liver injury. Hepatology 1990, 12: 1295-1299.
12. Burt AD, MacSween RNM. Anatomía patológica de la hepatopatía alcohólica. En: Rodés J, Benhamou JP, Bircher J, McIntyre N, Rizzetto M, Eds. Tratado de Hepatología Clínica. Volumen 2, 2ª de. Barcelona, Masson 2001: 1331-1337.
13. Parés A. Manifestaciones clínicas de la hepatopatía alcohólica. En: Rodés J, Chantar C, Eds. Actualidades en Gastroenterología y Hepatología. Volumen 17, Barcelona, JR Prous Editores, 1995: 33-48.
14. Montull S, Parés A, Bruguera M, Caballería J, Uchida T, Rodés J. Alcoholic foamy degeneration in Spain. Prevalence and clinicopathological features. Liver 1989;9:79-85.
15. Parés A, Bosch J, Bruguera M, Rodés J. Características clínicas y criterios pronósticos en la hepatitis alcohólica. Gastroenterol Hepatol 1978; 1: 118-123.
16. Terés J, Bruguera M, Vivancos J, Pou J, Gassull MA. Syndrome de Zieve. a propos de deux observations. Ouest Medical 1973; 26: 427-431.
17. Worner TM, Lieber CS. Perivenular fibrosis as precursor lesion of cirrhosis. JAMA 1985; 254: 627-630.
18. Teli MR, Day CP, Burt AD, Bennett MK, James OF Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. Lancet 1995; 346: 987-90.
19. Parés A, Caballería J, Bruguera M, Torres M, Rodés J. Histological course of alcoholic hepatitis. Influence of abstinence, sex and extent of hepatic damage. J Hepatol 1986; 2: 33-42.
20. Maddrey WC, Boitnott JK, Bechne MS, Weber FL, Mezey E, White RI. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. Gastroenterology 1978; 75: 193-198.
21. Parés A. Prognosis of alcoholic hepatitis. In Steatohepatitis (NASH and ASH) Leuscher U, James O, Dancygier Eds. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 2001. pp: 244-250.
22. Parés A, Caballería J. Bases fisiopatológicas del tratamiento de la hepatitis aguda alcohólica. A. Parés, J. Caballería. Gastroenterología y Hepatología 2004: 27 (supl 1): 30-39.
23. Imperiale TF, McCullough AJ. Do corticosteroids reduce mortality from alcoholic hepatitis? A meta-analysis of the randomized trials. Ann Intern Med 1990; 113: 299-307.
24. Christensen E, Gluud C. Glucocorticoids are ineffective in alcoholic hepatitis. A meta-analysis adjusting for confounding variables. Gut; 1995; 37: 113-118.
25. Carithers RJ Jr, Herlong HF, Diehl AM, Shaw EW, Combes B, Fallon HJ, et al. Methylprednisolone therapy in patients with severe

alcoholic hepatitis. A randomized multicenter trial. An Int Med 1989; 110: 685-690.

26. Ramond MJ, Poynard T, Rueff B, Mathurin P, Théodore C, Chaput JC, et al. A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis. N Engl J Med 1992; 326: 507-512.

27. McCullough AJ, O'Connor JFB. Alcoholic liver disease: Proposed recommendations for the American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol 1998; 93: 2022-2036.

28. Mendenhall C, Moritz T, Roselle GA, Morgan TR, Nemchausky BA, Tamburro CH et al. A study of oral nutritional support with oxandrolone in malnourished patients with alcoholic hepatitis: results of a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. Hepatology 1993; 17: 564-576.

29. Cabré E, Gassull MA. Metabolic and nutritional interventions in the treatment of alcoholic hepatitis. En Leuschner U, James OFW, Dancygier H, Eds: Steatohepatitis (NASH and ASH) (Falk Symposium 121), Dordrecht, Kluwer Academic Publishers 2001: 306-316.

30. Cabré E, Rodríguez-Iglesias P, Caballería J, Quer JC, Sánchez-Lombraña JL, Parés A, et al. Short- and long-term outcome of severe alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: A multicenter randomized trial. Hepatology 2000; 32: 36-42.

31. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: A double-blind, placebo-controlled trial. Gastroenterology 2000; 119: 1637-1648.

32. Parés A, Planas R, Torres M, Caballería J, Viver JM, Acero D, et al. Effects of silymarin in alcoholic patients with cirrhosis of the liver: results of a controlled, double-blind, randomized and multicenter trial. J Hepatol 1998; 28: 615-621.

32. Lieber CS. Beneficial effects of polyenyl-phosphatidylcholine in alcoholic and non-alcoholic liver injury. En Leuschner U, James OFW, Dancygier H, Eds: Steatohepatitis (NASH and ASH) (Falk Symposium 121), Dordrecht, Kluwer Academic Publishers 2001: 343-361.

34. Mato JM, Cámara J, Fernández de Paz J, Caballería L, Coll S, Caballero A, et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: A randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. J Hepatol 1999; 30: 1081-1089.

35. Caballería J, Parés A, Bru C, Mercader J, García Plaza A, Caballería L, et al. Metadoxine accelerates fatty liver recovery in alcoholic patients: results of a randomized, double-blind, placebo-control trial. J Hepatol 1998; 28: 54-60.

36. Mezey E, Potter J, Rennie L, Caballería J, Parés A. A randomized trial of vitamin E in alcoholic hepatitis. J Hepatol 2004: 40: 40-46.

37. Tilg H, Jalan R, Kaser A, Davies NA, Offner FA, Hodges SJ, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody therapy in severe alcoholic hepatitis. J Hepatol 2003; 38: 15-425.

38. Spahr L, Rubia-Brandt L, Frossard JL, Giostra E, Rougemont AL, Pugin J, et al. Combination of steroids with infliximab or placebo in severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled pilot study. J Hepatol 2002; 37: 448–455.

39. Hoofnagle JH, Kresina T, Fuller RK. Liver transplantation for alcoholic liver disease: Executive statement and recommendations. Liver Transplant Surg 1997; 3: 212-219.

39. Keefe EB. Assessment of the alcoholic patient for liver transplantation: comorbidity, outcome and recidivism. Liver Transpl Surg 1996; 2: 12-20.

40. Shakil AO, Pinna A, Demetris J, Lee RG, Fung JJ, Rakela J. Survival and quality of life after liver transplantation for acute alcoholic hepatitis. Liver Transpl Surg 1997; 3: 240-244.

41. Tomé S, Martinez-Rey C, González-Quintela A, Gude F, Brage A, Otero E. Influence of superimposed alcoholic hepatitis on the outcome of liver transplantation for end-stage alcoholic liver disease. J Hepatol 2002; 36: 793–798.

42. Burbige EJ, Lewis DR Jr, Halsted CH. Alcohol and the gastrointestinal tract. Med Clin N Am 1984; 68: 77-89.

43. Keshavarzian A, Polepalle C, Iber FL & Durkin M. Esophageal motor disorder in alcoholics: result of alcoholism or withdrawal? Alcoholism, Clinical and Experimental Research 1990; 14: 561–567.

44. Silver LS, Worner TM & Korsten MA. Esophageal function in chronic alcoholics. American Journal of Gastroenterology 1986; 81: 423–427.

45. Keshavarzian A, Polepalle C, Iber FL & Durkin M. Secondary esophageal contractions are abnormal in chronic alcoholics. Digestive Diseases and Sciences 1992; 37: 517–522.

46. Rothman K, Garfinkel L, Keller AZ et al. The proportion of cancer attributable to alcohol consumption. Preventive Medicine 1980; 9: 174–179.

47. Keshavarzian A, Urban G, Sedghi S et al. Effect of acute ethanol on esophageal motility in cat. Alcoholism, Clinical and Experimental Research 1991; 15: 116–121.

48. Lenz HJ, Ferrari-Taylor J & Isenberg JI. Wine and five percent ethanol are potent stimulants of gastric acid secretion. Gastroenterology 1983; 85: 1082–1087.

49. Singer MV, Leffmann C, Eysselein VE. Action of ethanol and some alcoholic beverages on gastric acid secretion and release of gastrin in humans. Gastroenterology 1987; 93: 1247–1254.

50. Hauge T, Persson J, Kjerstadius T. Helicobacter pylori, active chronic antral gastritis, and gastrointestinal symptoms in alcoholics. Alcoholism Clin Exp Res 1994; 18: 886-888.

51. Feinman L, Korsten MA, Lieber CS. Alcohol and the digestive tract. En Lieber, CS (Ed). Medical and Nutritional Complications of Alcoholism. Mechanisms and Management. Plenum Medical Book Co., New York, 1992; 307-340.

52. Paffenbarger RS Jr,Wing AL & Hyde RT. Chronic disease in former college students. XIII. Early precursors of peptic ulcer. American Journal of Epidemiology 1974; 100: 307–315.

53. Friedman GD, Siegelaub AB & Seltzer CC. Cigarettes, alcohol, coffee and peptic ulcer. New England Journal of Medicine 1974; 290: 469–473.

54. Kato I, Nomura AMY, Stemmermann GN & Chyou PH. A prospective study of gastric and duodenal ulcer and its relation to smoking, alcohol, and diet. American Journal of Epidemiology 1992; 135: 521–530.

55. Johnson R, Forde OH, Straume B & Burhol PG. Aetiology of peptic ulcer: a prospective population study in Norway. Journal of Epidemiology and Community Health 1994; 48: 156–160.

56. Teyssen S & Singer MV. Alkohol und Magen. In Singer MV & Teyssen S (eds) Alkohol und Alkoholfolgekrankheiten, pp 168–187. Heidelberg: Springer, 1999.

57. Boeing H. Epidermal research in stomach cancer: progress over the last ten years. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology 1991; 117: 133–143.

58. Falcao JM, Dias JA, Miranda AC et al. Red wine consumption and gastric cancer in Portugal: a case–control study. European Journal of Cancer Prevention 1994; 3: 269–276.

59. Mezey E. Intestinal function in chronic alcoholism. Ann New York Acad Sci 1975; 252: 215-227.

60. Bode JC & Bode C. Alcohol malnutrition and the gastrointestinal tract. In Watson RR & Watzl B (eds) Nutrition and Alcohol, pp 403–428. Boca Raton, FL: CRC Press, 1990.

61. Persson J. Alcohol and the small intestine. Scandinavian Journal of Gastroenterology 1991; 26: 3–15.

62. Casini A, Galli A, Calabro A et al. Ethanol-induced alterations of matrix network in the duodenal mucosa of chronic alcohol abusers. Virchows Archiv 1999; 434: 127–135.

63. Bode C, Bode J. Effect of alcohol consumption on the gut. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology; 2003:17:575–592.

64. Parlesak A, Schaffer C, Schultz T et al. Increased intestinal permeability to macromolecules and endotoxemia in patients with chronic alcohol abuse in different stages of alcohol-induced liver disease.Journal of Hepatology 2000; 32: 742–747.

65. Steinberg W & Tenner S. Acute pancreatitis. New England Journal of Medicine 1994; 330: 1198–1210.

66. Dreiling DA & Koller M. The natural history of alcoholic pancreatitis: update 1985. Mount Sinai Journal of Medicine 1985; 52: 340–342.

67. Renner IG, Savage WT, Pantoja JL & Renner VJ. Death due to acute pancreatitis. Digestive Diseases and Sciences 1985; 30: 1005–1018.

68. Singh M, Simsek H. Ethanol and the pancreas. Current status. Gastroenterology 1990; 98: 1051-1062.

69. Bourliere M, Barthet M, Berthezene P et al. Is tobacco a risk factor for chronic pancreatitis and alcoholic cirrhosis? Gut 1991; 32: 1392–1395.

70. Durbec JP & Sarles H. Multicenter survey of the etiology of pancreatic diseases. Relationship between the relative risk of developing chronic pancreatitis and alcohol, protein and lipid composition. Digestion 1978; 18: 337–350.

71. Sarles H. Alcoholic Pancreatitis. New York: McGraw Hill, 1992.

72. Apte MV, Wilson JS. Alcohol-induced pancreatic injury. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology; 2003: 17: 593–612.

73. Quon MG, Kugelmas M, Wisner JR Jr et al. Chronic alcohol consumption intensifies caerulein-induced acute pancreatitis in the rat. International Journal of Pancreatology 1992; 12: 31–39.

74. Bachem MG, Schneider E, Gross H et al. Identification, culture, and characterization of pancreatic stellate cells in rats and humans. Gastroenterology 1998; 115: 421–432.

Alcohol y sistema nervioso central

Angeles Lorenzo Lago*; Alfonso Castro García**

* Psiquiatra. Servicio de Psiquiatría. Complejo Hospitalario Clínico Universitario. Santiago de Compostela
** Neurologo. Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario Clínico Universitario. Santiago de Compostela

Enviar correspondencia a:Ángeles Lorenzo Lago Servicio de Psiquiatría Hospital ClínicoSantiago de Compostela Correo electrónico: mranglo@usc.es

RESUMEN

El alcohol tiene una alta afinidad por el sistema nervioso, lo que explica las alteraciones en la conducta que provoca su consumo. Esta afinidad es debida a las características de su molécula: 1)se distribuye rápida y homogéneamente por el organismo, atravesando todas las barreras, incluida la hematoencefálica 2) su alta liposolubilidad provoca que interaccione con el componente lipídico de la membrana neuronal, provocando a corto plazo cambios en la conductancia neuronal y a más largo plazo cambios en su estructura. Las alteraciones de conducta que podemos encontrar en las personas que hacen un consumo abusivo están relacionadas con 1)el efecto agudo que tiene el aumento de alcohol en sangre sobre la membrana neuronal y sobre la sinapsis, ya que provoca alteraciones transitorias sobre el potencial de membrana y sobre la neurotrasmisión, 2) el efecto a más largo plazo, causado por los procesos de neuroadaptación a nivel de la transmisión sináptica , 3) las alteraciones más o menos irreversibles inducidas por el daño estructural a nivel sináptico, 4) otras condiciones relacionadas con el consumo abusivo de alcohol, aunque no causadas directamente por este, como son los estados carenciales o la patología frecuentemente asociada al consumo.

En la clínica encontramos trastornos que obedecen al efecto agudo del etanol sobre el cerebro, como son los distintos cuadros relacionados con el estado de intoxicación, o trastornos que son consecuencia del desarrollo de tolerancia, fundamentalmente las diversas manifestaciones del síndrome de abstinencia y por último enfermedades de curso más crónico debidas a daños cerebral más o menos estructural, que presentan distintos grados de reversibilidad y que en general obedecen a una etiología multicausal, como son la encefalopatía de Wernicke-Korsakoff, las neuropatías o los distintos tipos de demencias asociadas al alcoholismo.

Palabras clave: *Alcoholismo, alteraciones neurológicas, neuroadaptación, intoxicación aguda, síndrome de abstinencia, encefalopatía de Wernicke_Korsakoff, síndrome cerebelos, demencia alcohólica*

ABSTRACT

Alcohol shows a high affinity by nervous system, and that explains the behaviour-altering effects of drinking. Te nervous system affinity of alcohol is due to biochemical and metabolic characteristics of this substance: 1) Alcohol is rapidly and homogeneously distributed by body tissues and fluids, penetrating through body barriers, including the hematoencephalic one. 2) Because of its great liposolubility, it interacts with lipoid component in neuronal membrane causing long-term changes in neuronal conductance, and long-term structural changes.

Behaviour disturbances in alcohol-abusing persons are related with: 1) Alcohol acute effects on neuronal membrane and synapses consisting in transitional disturbances on membrane potential and neurotransmission function. 2) Alcohol long-term effect causing by brain adjustment in synaptic transmission. 3) The relative irreversible disturbances induced by structural synaptic damage. 4) Other conditions related with alcohol abuse but not directly causing by it, such as nutritional deficiencies, and pathologic conditions seen in chronic alcoholism.

In clinical practice we usually find disorders due to acute effects of ethanol on brain like different disorders related with alcohol intoxication; disorders due to tolerance development, such as withdrawal syndrome; and those chronic ad multicausal conditions with different degree of reversibility which are consequences of structural brain damage, like Wernicke-Korsakoff encephalopathy, alcoholic neuropthaty, and alcohol induced dementia.

Key words: *Alcoholism, drugs and brain damage, neuroadaptation, alcoholic intoxications, withdrawal syndrome, encefalopatía de Wernicke-Korsakoff, alcoholic cerebelalar degeneration, central pontine myelinolysis, alcohol induced dementia.*

El consumo de alcohol produce diversas alteraciones sobre el sistema nervioso central. Algunas de ellas son debidas al consumo agudo de alcohol mientras que otras son provocadas por el consumo continuado.

El efecto agudo va a producir alteraciones a nivel de la cognición, percepción, coordinación motora, control de impulsos y conducta en general. Este efecto es reversible, está directamente relacionado con la alcoholemia y con la tolerancia desarrollada por el consumidor y desaparece a medida que lo hace el nivel de alcohol en sangre. Por otra parte están los efectos más o menos permanentes causados por el consumo elevado y mantenido durante un tiempo suficientemente largo, que están relacionados con el daño cerebral funcional o estructural. Estos no revierten al desaparecer el estado de intoxicación, y puedan ser más o menos reversibles con la abstinencia mantenida.

No se sabe con exactitud cuales son los factores que median entre el consumo de alcohol y el daño neurológico. Existe una gran variabilidad entre sujetos, de manera que personas que hacen un consumo muy elevado durante un período largo de tiempo pueden presentar menos alteraciones que otros con un consumo menor. El consumo de alcohol en dosis altas es un elemento necesario pero no es el único factor ya que influyen otros como el consumo (dosis, patrón, tiempo consumiendo), características individuales (genéticas, historia familiar de consumo o diferencias de género), períodos de abstinencia o episodios de deprivación.

En esta revisión veremos en primer lugar cuales son los efectos que tiene sobre el cerebro el consumo agudo o continuado de alcohol y en segundo lugar las enfermedades neurológicas de frecuente aparición en la dependencia del alcohol y en las que hay daño estructural directa o indirectamente causado por este.

Efectos agudos del consumo de alcohol sobre SN

El etanol tiene una alta afinidad por las neuronas. Para entender esta afinidad tenemos que tener en cuenta las características de la molécula: metabolismo, distribución y eliminación y mecanismo de acción.

El etanol es una molécula pequeña que se incorpora muy rápidamente al torrente circulatorio. Se absorbe rápidamente, alcanzando su máxima concentración en sangre entre 30 y 90 minutos después de ingerirlo. Es una molécula altamente hidrófila, que atraviesa rápidamente la barrera del intestino y pasa a los capilares y desde allí, a través del hígado se distribuye por todo el cuerpo, atravesando todas las barreras y alcanzando una concentración igual en todo el organismo. No todos los órganos reciben la misma cantidad de alcohol, ya que a mayor capilarización del órgano este recibe más rápidamente una mayor cantidad. Esto puede explicar que algunos sistemas son más vulnerables al daño causado por el consumo abusivo.

Se elimina o bien directamente (2%) o a través de su de metabolización en el hígado, a través de tres mecanismos:

1. Sistemas enzimáticos de alcoholdeshidrogenasa y aldehidodeshidrogenasa[1], que da como producto metabólico el ácido acético, que se incorpora a las redes de formación de carbohidratos, grasas y proteinas. Este es el mecanismo de metabolización más importante.
2. Sistema mitocondrial oxidativo del etanol (MEOS), en general de poca importancia en el metabolismo del alcohol pero que se podría desarrollar cuando hay un consumo crónico[2], en estos casos podría ser responsable del aumento de hasta un 50% de su metabolismo.
3. Sistema de las catalasas, aunque este tiene un papel mínimo en el metabolismo del alcohol[3].

El alcohol tiene un efecto ubicuo sobre el cerebro, dependiendo de factores como son la vía de administración, la concentración, la dosis o el momento metabólico (si esta au-

mentando la concentración en sangre o esta disminuyendo). Actúa sobre los neurotrasmisores, modificando su síntesis, almacenamiento, liberación e inactivación y sobre la membrana neuronal, alterando el potencial de reposo, la excitabilidad neuronal o la sensibilidad del receptor. El alcohol actúa de distinta manera en las diversas regiones cerebrales y su efecto también va a ser diferente según la concentración que tenga en sangre [4]. El etanol no tiene afinidad por un receptor específico sino que tiene una acción general de fluidificación de la membrana neuronal que es la responsable del efecto agudo del etanol sobre el SNC. Es más importante en zonas adyacentes a los receptores[5], produciendo de cambios en la actividad neurotransmisora y neuromoduladora[6]. Pero la presencia continuada de alcohol produce una disminución de la permeabilidad de la membrana neuronal, que se vuelve más rígida. Esto parece ser la base del desarrollo del fenómeno de la tolerancia[7]. Con la abstinencia mantenida se produce una reversión de este fenómeno, se vuelve al orden normal de la membrana lipídica y se recupera la permeabilidad de la membrana, lo que se traduce en la desaparición de la tolerancia y de los fenómenos asociados a ella.

ALCOHOL Y NEUROTRANSMISIÓN

- El consumo agudo aumenta la dopamina extracelular, sobre todo en núcleo acumbens, estriado y área límbica terminal[8]. El consumo crónico disminuye la disponibilidad de dopamina ya que provoca la pérdida de afinidad de sus receptores y como consecuencia de los procesos de adaptación a este cambio, un aumento del número de estos.
- Sobre la adrenalina y la noradrenalina el efecto es variable, dependiendo de la dosis y del tiempo de administración: dosis bajas de etanol aumentan la liberación de noradrenalina mientras que dosis altas la disminuyen[9]. El efecto sobre la noradrenalina también está influido por el momento de la curva de alcoholemia en la que se encuentre el sujeto: cuando está en aumento el nivel de alcohol en sangre, también lo hace la liberación de noradrenalina, para disminuir cuando desciende y volver a elevarse con la abstinencia[9].
- La acetilcolina tiene su actividad disminuida durante el consumo agudo, mientras que la exposición crónica al etanol produce activación del sistema colinérgico[10].
- El consumo agudo de aumenta la liberación de serotonina en el cerebro, y su uso crónico produce una disminución de su almacenamiento en sistema nervioso central[11]. Sobre el GABA el consumo agudo de alcohol facilita la transmisión gabaérgica, aumentando la acción de este sistema inhibidor ya sea por un efecto directo o por la inhibición de mecanismos excitatorios glutamatérgicos[12] .
- El alcohol inhibe los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), encargados del reconocimiento del glutamato, provocando una disminución de la actividad de este transmisor excitador y una menor permeabilidad a nivel sináptico[13]. Con el uso crónico se produce un aumento de estos receptores que con la abstinencia se traduce en un aumento de la transmisión excitatoria controlada por el glutamato en diversas áreas cerebrales[14].
- Por último, el alcohol actúa sobre los enzimas de la membrana celular, inhibiendo la Na^+/K^+ ATPasa y como consecuencia alterando el equilibrio de Na^+/K^+ en la membrana celular y reduciendo la actividad a través de ella. El uso crónico de alcohol produce una tolerancia a estos efectos, lo que provoca un rebote de su actividad con la abstinencia[15].

PATOGÉNESIS

Los mecanismos a través de los cuales el uso crónico de alcohol puede llegar a producir daño más o menos reversible sobre el sistema nervioso no están claramente delimita-

dos. Se ha considerado el papel que pueden jugar distintos factores, individualmente o en interacción [16]:

- Puede tratarse de un efecto tóxico directo del alcohol sobre la membrana, ya que modifica su permeabilidad y provoca cambios iónicos que interfieren en el potencial de membrana.
- El efecto tóxico también podría estar mediatizado por los productos de su metabolismo, sobre todo por el acetaldehído, ya sea a través de la formación de sustancias con muchos componentes tisulares, especialmente proteinas, que las hace inmunológicamente extrañas al organismo o bien por la formación de radicales libres citotóxicos causados por su metabolización[17,18].
- Factores nutricionales, sobre todo déficit de tiamina. Esta carencia puede ser debida a malnutrición, porque el aporte calórico de la dieta esté suministrado por la ingestión de alcohol en detrimento de otros nutrientes. También podría ser debida a factores metabólicos como la interferencia del etanol en el metabolismo y almacenamiento de la tiamina o de sus derivados coenzimáticos.
- Daño neurológico secundario a fracaso hepático.
- Episodios de abstinencia clínicos o subclínicos
- Susceptibilidad individual, determinada por factores genéticos, que explicarían la diferencia de respuesta de los individuos ante el alcohol.
- Diversos trastornos físicos asociados, de frecuente aparición en los alcohólicos, como son infecciones, hipoglucemia con cetoacidosis, traumatismos craneoencefálicos, uso de otros tóxicos asociados, como el metanol u otras drogas.

Posiblemente varios de estos factores interactúan sobre el individuo para dar lugar al cuadro específico.

Otra cuestión de interés es la de localizar las áreas cerebrales que con más frecuencia aparecen dañadas en relación con el abuso de alcohol. Para ello se han realizados estudios neuropatológicos sobre cerebros de alcohólicos, estudios de neuroimagen y estudios experimentales con animales. Se han descritos diversas alteraciones en la estructura cerebral, asociada o no a encefalopatía de Wernicke Korsakof (WK), en muchos casos acompañado de medidas neuropsicológicas. Los resultados no son uniformes, en gran mediada porque se han seguido diferentes metodologías. Hay que tener en cuenta la influencia, no siempre controlada, de factores tales como la presencia o ausencia de enfermedad neurológica, fundamentalmente de WK, el patrón de consumo, el tiempo y la cantidad consumidos, la edad de los sujetos y la presencia de alteraciones asociadas a ella o la existencia de otros factores concomitantes, como daño hepático grave o deficits nutricionales. Pero a pesar de todas estas dificultades metodológicas los trabajos se muestran bastante de acuerdo respecto a algunos resultados.

Los bebedores abusivos tengan o no patología neurológica con frecuencia presentan una disminución del volumen cerebral, en relación directa con la cantidad consumida[19]. Está disminuida sobre todo la sustancia blanca[20], proceso que es en parte reversible después de un período de abstinencia suficientemente largo[21]. Afecta a sustancia blanca prefrontal, vermis cerebeloso, cuerpo calloso y fibras mielionizadas en los tubérculos mamilares[22,23]. Parece haber una pérdida de mielina y podría ser debido o bien a una degeneración axonal subsiguiente a pérdida neuronal en regiones corticales o subcorticales o a cambio estructurales, tal vez de la vaina de mielina.

También hay pérdida neuronal que afecta a cortex cerebral, con pérdida de neuronas piramidales grandes en lóbulos frontales[24]. Están disminuidas las espinas dendríticas en neuronas piramidales de cortex frontal superior y cortex motor y en la capa V de neuronas piramidales corticales[25], fenómeno también reversible con la abstinencia.

Con PET o con SPECT se encuentra disminución del metabolismo y del flujo sanguíneo en el cortex, sobretodo a nivel frontal[26].

En cerebelo, además de la disminución de sustancia blanca[27] también hay pérdida neuronal con disminución de las células de Purkinje, y disminución de la arborización dendríticas de esas células. Estos cambios están directamente relacionados con la deficiencia de tiamina y revierten con una dieta rica en esta vitamina, aunque se mantenga el consumo.

ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS RELACIONADAS CON EL ALCOHOL

Como hemos visto, los efectos del alcohol sobre sistema nervioso son complejos, se desencadenan por diversos mecanismos patogénicos, pueden aparecer en diversos estadíos de la relación del consumidor con la sustancia y pueden ser debidos a un efecto agudo o crónico. Consideraremos en primer lugar los trastornos relacionados con el efecto directo del alcohol sobre sistema nervioso y posteriormente las enfermedades relacionadas con el uso crónico y en las que el trastorno está mediatizado por algún otro factor.

Enfermedades neurológicas relacionadas con el alcohol, según Victor y Adams

- Intoxicación por alcohol
  - o Intoxicación aguda
  - o Intoxicación patológica
  - o Black-out
- Síndrome de abstinencia
  - o Temblor
  - o Convulsiones
  - o Delirium tremens
  - o Alucinosis
- Enfermedades nutricionales del sistema nervioso secundarias al alcoholismo
  - o Síndrome de Wernicke-Korsakoff
  - o Polineuropatía
  - o Ambliopia tabaco-alcohol
  - o Pelagra
- Enfermedades de patogénesis incierta relacionadas con el alcoholismo
  - o Degeneración cerebelosa
  - o Enfermedad de Marchiafava-Bignani
  - o Mielinólisis central pontina
  - o Demencia alcohólica
  - o Atrofia cerebral
- Trastornos neurológicos que acompañan al fracaso hepático
  - o Estupor y coma hepático
  - o Degeneración hepatocerebral crónica

ENFERMEDADES CAUSADAS DIRECTAMENTE POR EL CONSUMO DE ALCOHOL

Intoxicación por alcohol

Intoxicación alcohólica aguda

Es una manifestación directa del efecto agudo del alcohol sobre el sistema nervioso central. Este efecto se debe a la liposolubilidad del etanol, lo que le permite entrar en relación con las lipoproteínas de la membrana neuronal. Se creía que la acción era depresora de SNC y que los efectos estimulantes aparentemente contradictorios se debían a la reducción del efecto inhibitorio que las estructuras subcorticales ejercían sobre el cortex cerebral. Kalant[28] sin embargo señala que el etanol tiene un efecto bifásico sobre la neurona, de manera que dosis bajas aumenta la excitabilidad eléctrica y dosis progresivamente más altas deprimen esta excitabilidad y finalmente la suprimen.

Sus manifestaciones clínicas se correlacionan con la concentración de alcohol en sangre, aunque se dan importantes diferencias individuales ante una misma dosis dependiendo del individuo, del sexo o de la tolerancia.

La intoxicación alcohólica se manifiesta por:

1. Alteraciones motrices como dificultades para el mantenimiento de la postura, control del habla, tareas motoras complejas o movimientos oculares, como son los movi-

mientos sacádicos o fragmentación de los movimientos de seguimiento de los ojos. 2. Alteraciones cognitivas, que inicialmente afectan al aprendizaje, rememoración, pensamiento o elaboración de juicios. A medida que aumenta la alcoholemia se afecta la capacidad de formar asociaciones y disminuye la atención y la concentración.

La tabla 1 muestra la ya clásica escala de Miles que correlaciona conducta con alcoholemia. Hay que tener en cuenta que esto solo es válido para las condiciones en las que se hizo (varones no habituados al consumo, midiéndose la alcoholemia dos horas después del consumo) ya que factores como el sexo, la tolerancia o si se trata de la fase ascendente o descendente de la curva modifican esta correlación. Con dosis superiores a 5mg/ml se produce un coma letal en el 50% de los casos.

Tabla 1: Relación entre el nivel de alcohol en sangre y conducta.

Concentración en sangre	Conducta
0.3 mg/ml	Euforia, locuacidad
0.5 g/ml	Incoordinación, disartria
1 mg/ml	Ataxia
2 mg/ml	Confusión lentitud mental
3 mg/ml	Estupor
4 mg/ml	Anestesia profunda
5 mg/ml	Parada respiratoria

Black-outs

Son episodios de amnesia transitoria que ocurren en estado de intoxicación. El nivel de conciencia parece estar poco alterado pero el paciente no puede recordar lo ocurrido durante ese período de intoxicación. Está afectada fundamentalmente la memoria a corto plazo, no así la memoria inmediata ni la memoria a largo plazo. Clínicamente es un trastorno muy similar a la amnesia global transitoria.

Se desconoce la causa o el mecanismo a través del cual se produce, pero se considera un indicador temprano y grave de desarrollo de la dependencia del alcohol.

Intoxicación patológica

En algunas personas predispuestas el efecto del alcohol no es depresor sino excitador. Se trata de un trastorno que se caracteriza por una reacción inusual al alcohol, con furia incontenible, combatividad y conducta destructiva que se presenta en personas sin historia de dependencia del alcohol y sin enfermedad neurológica. Termina con sueño, espontáneo o provocado por la sedación y con amnesia del episodio. Se ha descrito como una reacción idiosincrásica que aparece en individuos susceptible con dosis bajas, aunque lo más frecuente es encontrarla asociada a un consumo elevado. Se ha comparado a la reacción paradójica que a veces sigue al consumo de barbitúricos o benzodiacepinas.

No se conoce la etiología y no se ha podido reproducir experimentalmente, por lo que el diagnóstico depende de criterios arbitrarios, lo que hizo que muchos autores cuestionaran su existencia hasta el punto que este trastorno ha desaparecido de las actuales clasificaciones internacionales de enfermedades.

La tabla 2 resume la actitud terapéutica ante la intoxicación por alcohol.

Síndrome de abstinencia

Se trata de un cuadro agudo. Aparece en bebedores excesivos y que beben de manera continuada, aunque también puede aparecer en aquellos que beben periódicamente. Es una consecuencia de la supresión absoluta o relativa del alcohol.

Tabla 2: Actitud terapéutica ante la intoxicación alcohólica.

Intoxicación moderada	No tratamiento si los signos vitales son normales
Intoxicación patológica	Restricción Sedación intramuscular Fenobarbital o amobarbital Haloperidol: 5 a 10 mg cada 30m
Coma etílico	Atención en urgencias Descartar otras patologías Evitar depresión respiratoria y sus complicaciones Control de signos vitales Si es preciso intubación Si es necesario hemodialisis

El cuadro clínico está formado por cuatro grupos de síntomas: temblor, alucinaciones, convulsiones o delirium, que pueden presentarse de manera más o menos pura o en combinación. Son situaciones de diferente gravedad, por lo que solamente aquellas formas más graves solicitan tratamiento, lo que hace muy difícil señalar su incidencia real.

Temblor

Es la manifestación más precoz y frecuente de la abstinencia. Suele acompañarse de síntomas de hiperactividad autonómica digestivos y psíquicos.

Aparece después de unos días de bebida continuada y a las 6 u 8 horas de abstinencia, alcanzando su máxima intensidad a las 24-36 horas. Es un temblor de frecuencia rápida (6 a 8 Hz) que disminuye con el reposo y aumenta con la actividad, con el estrés y con la atención. Puede ser de tal intensidad que incapacite al paciente para comer, ponerse en pie o hablar con claridad y se alivia con dosis pequeñas de alcohol.

El registro electromiográfico muestra una actividad sincronizada o continua de los músculos antagónicos, a diferencia de otros temblores más lentos, por ejemplo el que aparece en la enfermedad de Parkinson en el que los músculos opuestos se contraen alternativamente[29].

Puede evolucionar a un cuadro de abstinencia más grave, o remitir espontáneamente en unos días. Con frecuencia persiste un estado de hiperalerta, con tendencia al sobresalto durante un par de semanas, que coincide con la persistencia de alteraciones en los potenciales evocados somatosensoriales y auditivos.

El cuadro 3 resume los síntomas más importantes.

Alucinaciones

Este trastorno se puede presentar de dos maneras, como un cuadro de alucinaciones simples o como un trastorno psicótico con alucinaciones preferentemente auditivas y a veces ideas delirantes.

1. *Trastornos perceptivos.* Pueden presentarse como sueños con características de pesadilla, difíciles de separar de la realidad y acompañadas de dificultades de la conciliación y mantenimiento del sueño, ilusiones por mala interpretación de estímulos reales (sombras, sonidos) o auténticas alucinaciones, a veces alucinosis si el paciente es consciente de su irrealidad. Son fundamentalmente visuales, aunque también pueden ser mixtas (auditivas y visuales) y con menos frecuencia táctiles y olfativas. Pueden ser simples o complejas y de diferente tamaño y contenido.
2. *Alucinosis alcohólica, aguda o crónica*

Es una psicosis alcohólica que se caracteriza por alucinaciones fundamentalmente

Tabla 3: Síntomas generales del síndrome de abstinencia.

Inspección	Alerta y sobresaltado Facies enrojecida Conjuntivas inyectadas Inquietud psicomotriz
Hiperactividad autonómica	Taquicardia, taquipnea, sudoración
Síntomas generales	Nauseas, vómitos, anorexia Debilidad muscular generalizada
Conducta	Disminución de la atención Reacio a contestar a las preguntas, respuestas rápidas o perentorias Conciencia de trastorno agudo A veces ligeros déficits mnésicos

auditivas, elementales (sonidos, voces) o complejas (voces amenazantes, en segunda o tercera persona, percibidas en el espacio exterior frente a las cuales el paciente reacciona de acuerdo a su contenido). No hay alteración del nivel de conciencia, y en general no aparecen los otros síntomas que acompañan al síndrome de abstinencia El paciente no tiene conciencia de trastorno. Puede presentarse sin abstinencia de alcohol.

La evolución presenta dos posibilidades: 1) Lo más frecuente es que el cuadro se mantenga unos días y que en una semana desaparezca, persistiendo un recuerdo nítido de la experiencia. El paciente va desarrollando conciencia del trastorno poco a poco hasta que reconoce el carácter patológico del episodio. 2) En una minoría de casos se cronifica, persisten las alucinaciones pero el paciente se acostumbra a convivir con ellas, permaneciendo tranquilo.

La tabla 4 muestra las características diferenciales entre esquizofrenia y aluncinosis alcohólica.

Tabla 4: diagnóstico diferencial entre esquizofrenia y alucinosis alcohólica.

Esquizofrenia	**alucinosis alcohólica**
Comienzo precoz	Comienzo tardío
Rasgos esquizoides de personalidad	Ausencia de rasgos esquizoides
No relación con consumo de alcohol	Relacionada con el consumo de alcohol
Comienzo más larvado	Comienzo más agudo
Antecedentes familiares de esquizofrenia	No antecedentes de esquizofrenia

Convulsiones

Crisis convulsivas tónico-clónicas, generalizadas, que se producen tras un período de 7 a 48 horas de abstinencia. Pueden ser únicas o múltiples (2 a 6) y en una pequeña proporción de casos (9 a 25%) conducir a un status epiléptico. Victor y Adams [30] señalan que el 28% de los pacientes con convulsiones desarrollan un deliriun tremens, siendo la confusión postictal el primer síntoma de la confusión que acompaña al delirium. El EEG

es normal, excepto los cambios inducidos por el alcohol: enlentecimiento difuso durante la intoxicación, normalización al cesar de beber, ligera disritmia en los períodos de abstinencia (momento en que es más vulnerable a las convulsiones) para volver a normalizarse por completo posteriormente.

En la tabla 5 se señalan las diferencias entre epilepsia postraumática o idiomática y convulsiones por abstinencia.

Tabla 5: Diferencias entre epilepsia postraumática o idiomática y convulsiones por abstinencia.

Idiomática	Convulsiones por abstinencia
Crisis también en períodos interbebida	Desencadenadas en la abstinencia
Pueden ser precipitadas por períodos cortos de bebida	Después de períodos largos de bebida
EEG anormal en el 50 a 70% de los pacientes	EEG similar al normal, excepto ligera disritmia
No es frecuente el desencadenamiento de crisis por fotoestimulación	Sensibilidad a la estimulación fótica

Delirium tremens

Este cuadro resulta de la evolución de los trastornos de abstinencia que señalamos anteriormente. Sobreviene a los 2 o 3 días del cese del consumo de alcohol. Se caracteriza por:

- Alteraciones perceptivas: ilusiones y alucinaciones, con las características de las señaladas anteriormente. Junto a esto alta sugestionabilid y desarrollo de delirios pobremente sistematizados
- Agitación psicomotriz, con actividad generalmente relacionada con los contenidos alucinatorios.
- Temblor, que afecta a todo el cuerpo.
- Trastornos del lenguaje, que afectan al discurso, que puede llegar a ser incoherente.
- Hiperactividad autonómica (taquicardia, fiebre, aumento de la tensión arterial, hiperhidrosis, nauseas, diarrea).
- Confusión mental profunda

La evolución es variable. Lo más frecuente es que sea de corta duración con una terminación abrupta. Con menos frecuencia evoluciona alternando períodos de empeoramiento con otros de lucidez. Excepcionalmente dura semanas, con remisión progresiva. Este cuadro llegó a tener una mortalidad de hasta el 17% pero en la actualidad ha disminuido y la cifra actual se aproxima al 5% de todos los casos [28]. Las causas más frecuentes de muerte son la hipertermia, el colapso circulatorio periférico, las infecciones concomitantes y los traumatismos.

Los hallazgos patológicos en el cerebro de estos pacientes son inespecíficos.

La patogénesis ha sido establecida definitivamente por Isbell en 1955[31], que demuestra que es la disminución del alcohol en sangre, previamente elevado, lo que produce estos síntomas. Pero aunque esto es una causa necesaria, no es suficiente ya que no todas las personas que hacen abstinencia presentan este cuadro. Se han señalado algunos posibles factores patogénicos: hiperactividad del sistema nervioso autónomo[32], alteraciones hidroelectrolíticas, sobretodo del magnesio, cuyos niveles están frecuentemente disminuidos[31] o la alcalosis respiratoria producida por la taquipnea [33]que unida a la hipomagnesiemia podría producir un aumento de la excitabilidad del sistema nervioso central y causar los síntomas del síndrome de abstinencia.

Actualmente se considera que este cuadro está en relación con el GABA y los procesos neuroadaptativos. El etanol inhibe los receptores NMDA que median en los efectos excitadores postsinápticos del glutamato. La tolerancia produce sobrerregulación de estos receptores y la supresión brusca del etanol causa un estado de hiperexcitabilidad que conduce al desencadenamiento de convulsiones, delirium tremens e incluso muerte cerebral[34].

Los principios generales del tratamiento se indican en la tabla 6.

Las pautas específicas de sedación exceden el objetivo de esta revisión. La actitud general es que si se trata de síntomas menores de abstinencia utilizaremos pautas que garanticen el sueño, mientras que si existe agitación, deberemos sedar para evitar el agotamiento sin intentar inducir el sueño.

Los ataques epilépticos no requieren tratamiento con anticomiciales ya que los sedantes pueden prevenir su aparición[35]. La alucinosis responde al tratamiento tanto con neurolépticos como con benzodiacepinas.

Tabla 6: Actitud terapéutica en el síndrome de abstinencia.

- Control de constantes vitales: pulso temperatura, tensión arterial
- Búsqueda de posibles complicaciones asociadas
- Evitar tanto la sobreestimulación como el aislamiento sensorial excesivo
- Corregir las alteraciones hidroelectrolíticas
    - Hidratar cuidando de evitar la hiponatremia
    - Corregir la glucemia
        - evitar la hipoglucemia
        - corregir la tiamina, haciendo un aporte extra
- Prevenir la aparición de delirium tremens, con fármacos con tolerancia cruzada. Prácticamente todos los sedantes son adecuados excepto los neurolépticos porque pueden desencadenar convulsiones. Las dosis empleadas suelen ser más altas de lo habitual, aunque hay que ajustarlas individualmente.
    - Benzodiacepinas, (diacepan, loracepan…)
    - Clormetiazol
    - Propranolol
    - Bloqueantes autonómicos
        - α bloqueantes
        - β bloqueantes
    - Antiepilépticos (Carbamacepina, Oxicarbamacepina, valproato, topiramato…)
- Vitaminas, en general y sobre todo B12, B6 y B1. Es imprescindible la administración de tiamina si se da glucosa

ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO CAUSADAS POR DEFICIENCIAS NUTRICIONALES

En este grupo se incluyen enfermedades en las que se ha demostrado que el principal agente etiológico es el déficit nutricional. Se encuentran frecuentemente entre los alcohólicos pero que también se pueden encontrar en otras circunstancias en las que se da una restricción de la dieta sin consumo de alcohol. El efecto del alcohol es indirecto, impidiendo la absorción de nutrientes a través de diversos mecanismos: el alcohol podría desplazar a los nutrientes de la dieta, aumentar las demandas de vitamina, sobretodo tiamina, necesaria para metabolizar los carbohidratos aportados por el alcohol o provocar una disminución en la absorción de tiamina y ácido fólico al alterar la función pancreática[36].

Aparecen en personas que beben de manera continuada, sin períodos libres de consumo. Tienen una mayor incidencia relativa en mujeres y habitualmente se acompañan de otros trastornos derivados de la desnutrición, como lesiones cutáneas, anemia o pérdida de masa muscular.

Sindrome de Wernicke-Korsakoff

En 1881 Wernicke describe un cuadro al que llama poliencefalítis hemorragica superior que consiste en un cuadro de comienzo agudo, caracterizado por confusión mental, alteración de los movimientos oculares y trastornos de la marcha. Casi simultáneamente Korsakoff describe un cuadro caracterizado fundamentalmente por trastornos en la memoria reciente, que recibe el nombre se psicosis de Korsakoff, y que aparece asociada con alcoholismo y malnutrición, aunque que también puede aparecer en otras enfermedades. Ambos tienen la misma etiología, el déficit de tiamina, y suelen aparecer asociadas, el primero en la fase aguda de la enfermedad y el segundo se desarrolla una vez resuelta esta. Por lo tanto, en la actualidad no hablamos de encefalopatía de Wernicke y de psicosis de Korsakoff sino de encefalopatía de Wernicke-Korsakoff, aunque cada uno de estos cuadros tiene unos síntomas específicos.

Las tablas 7, 8 y 9 resumen las características clínicas más relevantes de cada uno de ellos así como sus diferencias.

Es un trastorno relativamente común, con frecuencia infradiagnosticado. Harper y col[37] encontraron lesiones típicas de este trastorno en el 1,1% de todas las necropsias realizadas en población general mayor de 15 años y de ellos solamente se habían diagnosticado en vida 16%. Victor y col.y Harper[38,39] señalan una incidencia de 2,2% de todas de pacientes con abuso de alcohol.

La etiología es siempre las deficiencias nutricionales, especialmente de tiamina, como lo demuestra la respuesta de la enfermedad al aporte de esta vitamina. Esta carencia es el resultado de una combinación de factores como son una dieta inadecuada, la reducción de la absorción gastrointestinal, la disminución del almacenamiento hepático o la alteración de su utilización. En los últimos años se ha descrito en estos pacientes una alteración en una enzima que requiere tiamina como cofactor, la tranketolasa, lo que provocaría un aumento de las necesidades de tiamina, y consecuentemente haría que algunas personas tuvieran una vulnerabilidad genética para padecer daño cerebral en aquellas situaciones en las que se produjese una reducción su disponibilidad[40].

Anatomopatológicamente se encuentran lesiones típicas del trastorno junto con lesiones más inespecíficas. En la etapa aguda de la enfermedad se han encontrado lesiones simétricas en las estructuras que rodean el tercer ventrículo, el acueducto y el cuarto ventrículo. Siempre están afectados los cuerpos mamilares y con frecuencia los núcleos dorsomedial del tálamo, locus coeruleus y núcleo del motor ocular vestibular. En zonas anterior y superior del vermis cerebelosa hay pérdida de las células de Purkinje. En cortex e hipocampo se encuentran repartidas lesiones más difusas.En la fase crónica de la enfermedad, en aquellos casos que han desarrollado el síndrome amnésico, se encuentra atrofia de los tubérculos mamilares y de vermis cerebeloso y los núcleos del tálamo anterior[41,42].

En la mitad de los casos se encuentran alteraciones EEG, fundamentalmente ondas lentas

El LCR es normal o con un ligero aumento de proteínas. En un pequeño porcentaje (10%) la TC muestra lesiones hemorrágicas en diencéfalo y tronco cerebral[43]. En la RM pueden encontrarse las lesiones típicas de la fase aguda de la enfermedad, en tálamo medio y periacueductales así como atrofia de los cuerpos mamilares[44]. En etapas iniciales de la enfermedad, y antes de que se comience el tratamiento con tiamina se encuentra disminuida en sangre la transketolasa.

La evolución es muy regular ya que responde a la administración de tiamina de una manera uniforme.

Tabla 7: diferencias entre encefalopatía de Wernicke y Psicosis de Korsakof.

Encefalopatía de Wernicke	Curso agudo o subagudo Nistagmus Parálisis de los movimientos aculares Ataxia Confusión mental
Psicosis de Korsakof	Curso subagudo o crónico Trastorno de memoria de fijación Con frecuencia confabulaciones

Tabla 8: síntomas de la encefalopatía de Wernicke.

Confusión (82%)	Apatía Disminución de la atención Alteraciones de la conciencia y de la respuesta a estímulos Desorientación Letargia, progresivamente estupor y coma
Alteraciones oculares (29%)	Nistagmus horizontal y vertical Parálisis de la mirada conjugada Parálisis de los rectos externos Respuesta muy rápida a la tiamina
Ataxia (23%)	Si es muy grave, incapacidad para la marcha Si es moderada Aumento de la base de sustentación Marcha a pasos pequeños Inestabilidad Si es ligera, marcha en tándem

Tabla 9: Clínica del síndrome amnésico.

Trastorno de memoria	Se evidencia en etapas tardías, cuando mejora la confusión Alteración de la memoria anterógrada Alteración de la memoria retrógrada Puede haber confabulaciones
Otras funciones psíquicas	Apático, indiferente al entorno Otras funciones permanece conservadas Percepción Atención y concentración Pensamiento lógico
Alteraciones cardíacas de beri-beri	Taquicardia, disnea de esfuerzo, hipotensión postural, aumento del gasto cardíaco con disminución de la resistencia vascular periférica….
Otros	Signos de neuropatía periférica, de grado menor Anomalías sistémicas: Taquicardia, atrofia de papilas gustativas, quelosis, estomatitis, alteraciones cutáneas, hipotermia…

1. Primero se recuperan los movimientos oculares (a las pocas horas del comienzo del tratamiento) y posteriormente el nistagmus
2. En las dos primeras semanas mejora la confusión global y el adormecimiento.
3. El resto de los síntomas van remitiendo más lentamente. Lo último en remitir, si lo hace, es la alteración de la de memoria. Si se establece el trastorno amnésico en menos del 20% de los casos la recuperación es total, mientras que en otro 20% no hay mejoría. El resto oscilan en el grado de mejoría entre estos dos extremos.

La mortalidad está en torno al 20 %, por complicaciones derivadas del estado de desnutrición y por enfermedades concomitantes relacionadas con el alcoholismo.

El tratamiento consiste en la administración de tiamina 50 mg IV y 50 mg. intramuscular y repetir esta última dosis cada día hasta que el paciente vuelve a hacer una dieta normal. El uso precoz de altas dosis previene el progreso de la enfermedad, o revierte las lesiones si estas no son irreversible. Si solo hay lesiones oculares se previene por completo el desarrollo del síndrome amnésico. Las dietas altas en glucosa para hiperalimentación en alcohólicos o cualquier otra situación que pueda aumentar los carbohidratos sin aumentar la tiamina pueden desencadenar este cuadro, por lo que siempre que se haga un aporte extra de glucosa está indicado hacer prevención dando un suplemento de esta vitamina. Además como suele haber déficits vitamínicos generales deben administrarse vitaminas B_{12}, B_6,B_1 y ácido fólico.

Degeneración cerebelosa alcohólica

El síndrome cerebelosa se caracteriza por ataxia de las extremidades inferiores con alteraciones de la marcha y en menor medida de los miembros superiores. Aparece en el 4% de todos los casos de alcoholismo[45] y afecta más a varones que a mujeres, en una relación de casi 4/1.

Los pacientes presentan una historia de abuso de alcohol de varios años de evolución junto con desnutrición. La mitad de ellos tiene signos de polineuropatía periférica de grado medio y generalmente pérdida de peso al comienzo de la enfermedad, aunque en el momento de la consulta pueda no ser evidente.

La tabla 10 recoge los síntomas más característicos del síndrome cerebeloso.

El comienzo puede ser abrupto, a veces después de un episodio prolongado de bebida, pero con mayor frecuencia es progresivo y va desarrollándose a lo largo de semanas o meses, pudiendo ser agravado por un trastorno intercurrente. La evolución es variable, Si la lesión causante es funcional el trastorno desaparece completamente en días o semanas, pero si ha causado daños estructurales permanecerá estancada, con poca mejoría durante años.

Tabla 10: Síndrome cerebeloso.

Alteraciones de la marcha	Aumento de la base de sustentación Tronco inclinado hacia delante, brazos extendidos algo separados del cuerpo Marcha lenta, a pasos cortos, mirando al suelo Se acentúa con giros o cambios de postura rápidos
Inestabilidad del tronco en posición de pie	Oscilaciones rítmicas de 3 Hz de dirección anteroposterior
Temblor	De cabeza, rítmico De las piernas (prueba talón-rodilla) En las manos poco evidente

Los cambios patológicos consisten en degeneración de las neuronas de la corteza cerebelosa y en particular de las células de Purkinje. En las formas más benignas está afectada la zona anterior y superior del vermis y en los casos más avanzados a las zonas anteriores de lóbulos superiores.

Aunque la etiología no se conoce con exactitud la similitud con las lesiones cerebelosas de la encefalopatía de Wernicke sugieren que la causa pueda ser también el déficit de tiamina[46]. El tratamiento con tiamina puede mejorar el cuadro.

El diagnóstico es por la clínica. En TC o RM puede verse la atrofia cerebelosa. Hay formas subclínicas en las que en las pruebas de neuroimagen pueden verse las lesiones típicas en el cerebelo pero que no presentan el cuadro clínico.

Neuropatía alcohólica

En este caso el daño neuronal afecta fundamentalmente al sistema nervioso periférico. Afecta en la misma proporción a hombres y mujeres y tiene una incidencia en el alcoholismo del 9%. En general se trata de pacientes con abuso de alcohol severo y de años de evolución, que presentan un déficit nutricional a causa de una dieta rica en hidratos de carbono pero pobre en proteínas, frutas y vegetales. En la mitad de los casos presentan importante pérdida de peso.

Las formas moderadas pueden ser asintomáticas, pero la exploración neurológia está alterada, apreciándose adelgazamiento y dolor a la presión en los músculos, pérdida o disminución del reflejo aquíleo, a veces también del patelar, alteración de la sensibilidad superficial en miembros inferiores. En la exploración neurofisiológica se encuentra alterada la conducción y el tiempo de latencia[47].

Las formas más severas, sintomáticas, muestran alteraciones de la sensibilidad y alteraciones motoras. Las alteraciones sensitivas se manifiestan con parestesias y disestesias, con un dolor primero insidioso y lentamente progresivo, sordo, constante en pies y piernas, con sensación quemante en plantas de pies, a veces en dorso de pies o manos, que empeoran con el roce. Puede ser tan grave que impida permanecer en pie, caminar o soportar el roce de los zapatos. Las alteraciones motoras pueden manifestarse solamente como debilidad o en las formas más graves con paresia o parálisis completa, en dorsiflexión de pies y manos, a veces inmovilización por contractura de rodillas y tobillos. Los reflejos tendinosos están disminuidos o abolidos, sobretodo el reflejo aquíleo. Las alteraciones son simétricas, las piernas se afectan antes que los brazos, y la parte distal de los miembros antes que la parte proximal.

Puede presentar manifestaciones de alteración de las fibras simpáticas postganglionares, con sudoración excesiva de pies y manos o hipotensión postural, a veces edema de estasis, alteraciones dérmicas, con piel brillante y delgada o incluso lesiones tróficas, con destrucción de huesos y articulaciones. Puede estar afectada la cadena simpática paravertebral y el nervio vago, lo que se traduce en alteraciones en la respuesta cardiaca a la maniobra de Valsalva, a la estimulación de los baroreceptores o alteraciones en el peristaltismo esofágico.

La tabla 11 muestra un resumen de los datos clínicos más relevantes.

Anatomopatológicamente se encuentra degeneración axonal de los nervios periféricos y en los casos más avanzados también de las raíces anteriores y posteriores. Es más intensa en el segmento distal que en el proximal. Se destruye primero y en mayor extensión la vaina de mielina y posteriormente también el cilindroeje. Secundariamente puede haber pérdida de células ganglionares o de los cordones medulares como reacción axonal secundaria[48].

La recuperación el lenta y progresiva, total o parcial. La recuperación motora puede darse durante semanas en las formas más ligeras y en las formas más graves durante meses, incluso pueden pasar años. La recuperación de la sensibilidad es más lenta. Los principios generales del tratamiento se resumen en la tabla 12.

Tabla 11: Neuropatía alcohólica.

Formas moderadas	Asintomático Exploración neurológica anormal
Formas graves	Alteraciones de la sensibilidad superficial Parestesias Disestesias Alteraciones motoras Debilidad Paresia o parálisis Exploración neurológica alterada Alteración de nervios simpáticos Alteraciones cutáneas

Tabla 12: Tratamiento de la neuropatía alcohólica.

Dieta adecuada, balanceada
Suplemento de vitamina B en forma oral o parenteral
Evitar presión de ropa sobre la piel
Medidas posicionales, férulas que eviten contracturas o evitar fijación de las articulaciones en posiciones inadecuadas
Evitar lesiones por decúbito
Fisioterapia

Ambliopía tabaco-alcohol

Neuropatía óptica nutricional en la que hay una pérdida de visión causada por alteración del nervio óptico.

Los síntomas se desarrollan en días o semanas, son bilaterales y simétricos y consisten en visión borrosa para cerca y para lejos, reducción de la agudeza visual y escotomas centrales o centrocecales, mayores para los colores que para el blanco. El fondo de ojo muestra anormalidades en la papila, desde moderada papilitis con hiperemia y borramiento de los márgenes de la papila a palidez de la papila en los casos más avanzados.

Anatomopatológicamente se encuentra degeneración de los nervios ópticos, quiasma y tractos y posiblemente de manera secundaria pérdida de las células ganglionares retinianas, sobre todo en la región de la mácula.

El tratamiento, como en las otras neuropatías, consiste en nutrición y suplemento de vitaminas del grupo B. Si se instaura precozmente se recupera, más o menos dependiendo del grado de lesión inicial. Sin tratamiento progresa a la ceguera irreversible.

ENFEREMDADES DESMIELINIZANTES

Mielinólisis central pontina

Descrito por Victor y Adams en 1959 en un paciente alcohólico que presentó parálisis pseudobulbar y cuadriplejia En el examen postmorten de su cerebro se encontró un

foco de desmielinización largo y asimétrico en la base de la protuberancia. Posteriormente se comunicaron otros casos[49,50].

Es un cuadro muy infrecuente que afecta a todas las edades, a ambos sexos por igual y que se presenta siempre asociada a otra enfermedad grave. No es específica del alcoholismo, sino que puede aparecer en otra gran variedad de procesos. Cuando se presenta en alcoholismo lo hace en períodos tardíos de la historia de abuso y habitualmente asociada a encefalopatía de Wernicke-Korsakof .

La tabla 13 resume la clínica de este trastorno.

Tabla 13: Clínica de la MCP.

Aparece en el curso de otra enfermedad
Desarrollo agudo, una o dos semanas
Parálisis fláccida de las cuatro extremidades
Incapacidad para deglutir, hablar o masticar
Bastante conservados movimientos de los ojos y expresión facial
Evoluciona a espasticidad y postura extensora de los miembros

En TC o RM se puede ver la lesión pontina, a veces con una imagen en alas de murciélago en la base de la protuberancia.

Respecto a la etiología no se han encontrado datos que confirmen la hipótesis de efecto tóxico directo ni de defecto nutricional. Hoy en día se piensa que puede ser la hiponatremia[51] y la corrección demasiado rápida del sodio sérico[52]. Para otros autores la causa última no sería tanto esta como la hiperosmolaridad del suero. El tratamiento, más bien la prevención de la aparición de este trastorno, consistiría en la corrección de la hiponatremia, pero no rápidamente para evitar la hiperosmolaridad.

Enfermedad de Marchiafava-Bignami

Esta enfermedad está definida no por la clínica sino por la lesión anatomopatológica, consistente en lesiones degenerativas en cuerpo calloso.

Es un trastorno con una incidencia muy baja. No cursa con un síndrome típico. Los casos descritos son preferentemente varones de edades medias o tardías y presentaban cuadros muy variados: estupor y coma, deliriun tremens, demencia progresiva o síntomas de enfermedad bilateral del lóbulo frontal. Esta inespecificidad del cuadro clínico hacía que fuese una enfermedad que en general no se diagnosticaba en vida aunque en la actualidad los estudios de TC o de RM permiten hacer el diagnóstico con más facilidad.

La etiología es desconocida. Estos enfermos presentan una alteración en la porción media del cuerpo calloso que a simple vista se ve hundida, con cambios de coloración, con colapso del tejido circundante y disminución del espesor del cuerpo calloso. Microscópicamente se ven zonas de desmielinización con afectación variable de los axones, rodeadas de abundantes macrófagos de grasa. También se pueden encontrar lesiones en comisura anterior y posterior, pedúnculos medios cerebelosos, las columnas de Goll e incluso hemisferios cerebrales .Se considera que las lesiones corticales puedan ser secundarias a la degeneración del cuerpo calloso. Con frecuencia se asocian lesiones de Wernicke-Korsakof o de ambliopía. La evolución es tan inespecífica como el cuadro clínico. Puede terminar con la muerte del paciente o recuperarse total o parcialmente.

No tiene tratamiento específico.

Demencia alcohólica

Es un trastorno que se caracteriza por una alteración cognitiva, global, persistente e incapacitante, que se da en personas que hacen un uso prolongado y abusivo de alcohol.

1. Es un trastorno global, a diferencia del Wernicke-Korsakof, en el que el trastorno está circunscrito a la memoria.
2. Es persistente, no circunscrito al período de intoxicación.
3. Es incapacitante, a diferencia del déficit cognitivo no incapacitante que con frecuencia se observa en los alcohólicos.

Este síndrome no ha sido nunca delimitado con precisión pero diversos autores[53,54] proponen que esta demencia debe reservarse para designar a un estado anormal que recuerda al Wernicke –Korsakof, pero que, a diferencia de este, no es de comienzo agudo sino gradual y no está limitado a la memoria.

Existen controversias respecto su existencia como entidad independiente. Para algunos autores[53,54] el alcohol es una de las causas de demencia más frecuentes, mientras que otros[55,56] opinan que en tanto no se le establezcan unas bases neuropatológicas propios este trastorno no puede ser considerado una entidad independiente sino que es el resultado de la acumulación de varias procesos, como lo demuestra el hecho de que las lesiones encontradas en estos pacientes no son específicas sino típicas de diversos procesos patológicos: Wernicke-Korsakof, lesiones traumáticas, vasculares, de encefalopatía anóxica , encefalopatía hepática o enfermedad de Altzheimer. Esta disparidad de criterios provoca que los datos sobre la incidencia de este trastorno sean muy variables.

La clínica consiste en múltiples déficits cognitivos que incluyen memoria, afasia, apraxias, agnosias y alteraciones de las funciones ejecutivas. A diferencia de otras demencias, el uso persistente alcohol aparece como un factor etiológico para el desarrollo de este cuadro. No hay ningún criterio específico que permita distinguir esta demencia de otras.

Las alteraciones neuropatológicas también son inespecíficas. Se encuentran aumento de los surcos, aumento del tamaño de los ventrículos[58], pérdida de neuronas en áreas motoras o temporales[59], pérdida de neuronas en cortex cerebral, degeneración cerebelosa, cambios arterioescleróticos, lesiones de los cuerpos mamilares o en núcleos basales[60]. Los estudios con RM y PET muestran un hipometabolismo bilateral medio-frontal entre los pacientes con abuso de alcohol que correlaciona con el déficit en el rendimiento cognitivo en las pruebas psicológicas.

Por último entre alcohólicos con o sin clínica de deterioro cognitivo es frecuente encontrar alteraciones cerebrales en las pruebas de neuroimagen, consistentes en aumento de ventrículos y surcos, sobretodo en áreas frontales. No se corresponde con ningún síndrome clínico ni neuropsiquiátrico y no hay relación entre el grado de atrofia y la reversibilidad del síndrome[61,62].

ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

Es un síndrome neurológico con alteraciones cerebrales secundarias al fracaso hepático y al shunt porto-sistémico. Se puede presentar de dos formas: subaguda y crónica.

Coma hepático

Es la forma subaguda, descrito por Adams y Foley en 1953.

La tabla 14 resume los síntomas más relevantes de este trastorno.

La evolución es en días o semanas, con muerte o con recuperación parcial o total

Los pacientes que mueren en coma hepático muestran aumento en el número y tamaño de los astrocitos protoplásmicos en la capa profunda de cortex, tálamo, núcleo lenticular, sustancia nigra y núcleos pontinos con poca alteración neurológica.

Tabla 14: Clínica de la encefalopatía hepática subaguda.

Trastorno de conciencia	Confusión Somnolencia Estupor
Contracciones musculares	Flapping tremor: temblor de las manos a la extensión (asterixix)
EEG	Ondas lentas sincrónicas, bilaterales
Exploración neurológica alterada	Rigidez Alteración de reflejos tendinosos

Encefalopatía hepática crónica

Es un síndrome residual que puede aparecer o bien después de haber padecido un coma hepático o espontáneamente. Su clínica se resume en la tabla 15.

Los hallazgos patológicos consisten en necrosis difusa cortical laminar o pseudolaminar y polimicrocavitaciones en la unión corticomedular, en el estriado y en la sustancia blanca cerebelosa. En menor medida puede haber aumento de los astrocitos protoplasmáticos, degeneración de las células nerviosas y de las fibras de cortex cerebral y cerebeloso y del núcleo lenticular.

La patogénesis es el aumento de amoníaco en sangre por lo que el tratamiento consiste en medidas que eviten su aumento, como es la restricción de proteínas de la dieta, medidas de aclaración mecánico del intestino y eliminación de los organismos productores de urea del intestino.

Tabla 15: Clínica de la encefalopatía hepática crónica.

Mas frecuente	Demencia progresiva, de severidad variable Diasartria, ataxia, temblor intencional, coreoatetoxis Temblor rítmico de manos Alteraciones EEG
Menos frecuente	Rigidez muscular Reflejos de prensión Temblor en reposo Nistagmus Asterixix

REFERENCIAS

1. Quertemont E, Grant KA, Correa M, Arizzi MN, Salamone JD, Tambour S, Aragon CM, McBride WJ, Rodd ZA, Goldstein A, Zaffaroni A, Li TK, Pisano M, Diana M The role of acetaldehyde in the central effects of ethanol. Alcohol Clin Exp Res. Feb; 29: 221-234, 2005.
2. Lieber CS. Relationships between nutrition, alcohol use, and liver disease**.** Alcohol Res Health.; 27: 220-31, 2003.
3. Correa M, Sanchis-Segura C, Pastor R, Aragon CM.Ethanol intake and motor sensitization: the role of brain catalase activity in mice with different genotypes. Physiol Behav. Sep 15; 82: 231-240, 2004.
4. Boehm SL. III, Valenzuela CF, Harris RA. Alcohol: Neurobiology. In JH Lowinson, P Ruiz, RB Millman& JL Langrod (eds), Substance abuse: A comprehensive textbook (4th ed) . Baltimore MD, Lippincott, Williams and Wilkins; 121-150, 2004.
5. Avdulov NA, Chochina SV, Draski LJ, Deitrich RA, Wood WG.Chronic ethanol consumption alters effects of ethanol in vitro on brain membrane structure of high alcohol sensitivity and low alcohol sensitivity rats. Alcohol Clin Exp Res. Aug; 19: 886-91, 1995.
6. Littleton J, Harper J, Hudspith M, Pagonis C, Dolin S, Little H: Adaptation in neuronal Ca^{+2}–channels may cause alcohol physical dependence, in Lander M (ed): The Psychopharmacology of Addiction. Oxford. London, Oxford University Press, pp 60-72, 1988.
7. Chin JH, Parsons LM, Goldstein DB: Increased cholesterol content of erythrocyte and brain membranes in ethanol-tolerant nice. Biochem Biophys Acta; 513: 358-363, 1979.
8. Robinson DL, Volz TJ, Schenk JO, Wightman RM.Acute ethanol decreases dopamine transporter velocity in rat striatum: in vivo and in vitro electrochemical measurements. Alcohol Clin Exp Res. May; 29: 746-755, 2005.
9. Patkar AA, Marsden CA, Naik PC, Kendall DA, Gopalakrishnan R, Vergare MJ, Weinstein SP Differences in peripheral noradrenergic function among actively drinking and abstinent alcohol-dependent individuals.Am J Addict. May-Jun; 13: 225-235, 2004.
10. Bowers BJ, McClure-Begley TD, Keller JJ, Paylor R, Collins AC, Wehner JM. Deletion of the alpha7 nicotinic receptor subunit gene results in increased sensitivity to several behavioral effects produced by alcohol. Alcohol Clin Exp ResMar; 29: 295-302, 2005.
11. Schuckit MA, ,Smith TL, Kalmijn J. The search for genes contributing to the low level of response to alcohol: Patterns of finding across studies. Alcoholism: Clinical and experimental research: 28: 1449-1458, 2004.
12. Fadda F, Rossetti ZL: Chronic ethanol consumption: from neuroadaptation to neurodeneratión. Progress Neuobiol; 56: 385-431, 1998.
13. Ayesta FJ. Bases bioquímicas y neurobiológicas de la adicción al alcohol. Adicciones vol 14, supl 1: 63-78. 2002.
14. Krystal JH, Petrakis IL, Mason G, Trevisan L, D'Souza DC. N-methyl-D-aspartate glutamate receptors and alcoholism: reward, dependence, treatment, and vulnerability. Pharmacol Ther. Jul; 99: 79-94, 2003.
15. Rangaraj N, Kalant H: Effect of chronic ethanol treatment on temperature dependence and norepinephrine sensitization of rat brain (Na+ K+) adenosine-triphosphate .J Pharmacol Exp Ther; 223: 536-539, 1982.
16. Harper C. The neurology of alcohol-specific brain damage, or does alcohol damage the brain?. J Neuropathol Exp Neurol; 57: 101-110, 1998.
17. Forn-Frias C, Sanchis-Segura .The possible role of acetaldehyde in the brain damage caused by the chronic consumption of alcohol. Rev Neurol. Sep 1-15; 37: 485-493, 2003.
18. Escarabajal MD. Enzimas cerebrales y psicofarmacología del alcohol. Adicciones, vol 14: 465-478. 2002
19. Bjork JM, Grant SJ, Hommer DW. Cross-sectional volumetric analysis of brain atrophy in alcohol dependence: effects of drinking history and comorbid substance use disorder. Am J Psychiatry. Nov;160(11): 2038-2045, 2003.
20. Harper CG, Krill JJ. Neurophatological changes in alcoholics. In: Hunt WJ, Nixon SJ ed. Alcohol-induced brain damage. Washington DC. US Departament of Helath and Human Services.: 39-69, 1993.

21. Zipursky RB, Lim KO ,Pfefferbaum A MRI study of brain changes with short-term abstinence from alcohol. Alcohol Clin Exp Res: 13: 664-666, 1990.
22. Phillips SC, Harper CG, Kril J. A Quantitative histological study of the cerebellar vermis in alcoholic patient. Brain; 110: 301-314, 1987.
23. Alling C, Bostrom K. Demyelination of the mamillary bodies in alcoholism. A combined morphological and biochemical study. Acta Neurophatol; 50: 77-80, 1980.
24. Harper C, Kril J Daly J. Are we drinking our neurones away? Br Med J; 294: 534-536, 1987.
25. Ferrer I, Fabregues I, RairizJ, Galofre E. Decreased number of dendritic spines on cortical pyramidal neurons in human chronic alcoholism. Neurosci Lett; 69: 115-119, 1986.
26. Adams KM, Gilman S, Koeppe RA, Kluin KJ y col Neuropsychological deficits are correlated with frontal hypometabolism in positron emisión tomography studies of older alcoholics patients. Alcohol Clin Exp Res; 42: 631-639, 1993.
27. Harding AJ, Baker KG, Harper CG, Kril JJ, Halliday GM.Cerebellar neuron loss in alcoholics. Eighteenth Annual Meeting of the Austalian Neuroscience Society, Camberra, Australia, Australian Neuroscience Society Inc.: Forthcoming,1998.
28. Kalant H, Woo N. Electrophisiological effects of ethanol on the nervous system. Pharmacol Ter; 14: 431-457, 1981.
29. Projezs B, Begleiter H. Brain dysfunction and alcohol . In B Kising and Begleiter (eds) The biology of alcoholism Vol 7 Plenum Press New York pag 449, 1983.
30. Victor M: Alcohol and alcoholism. In Principles of neurology .Adams, Victor y Ropper (eds) 1997, McGraw_Hill Companies INC
31. Isbell H, Fraser HF,Wikler A, Belleville Rey Eisenman AS: An experimental study of the etilogy of “rum fits”and delirium tremens. Q J Stud Alcohol; 16: 1, 1955.
32. Hawley RJ, Major, Schulman EA,Linnoila M. Cerebrospinal fluid 3-metoxi-4-hidroxi-phenylglycoland norepinephrine levels in alcohol withdrawal. Arch Gen Psychiatry; 42: 1056-1052, 1985.
33. Carl G, Holzbach E Reversible hypokalemia and hypomagnesemia during alcohol withdrawal syndrome. Nervenarzt. Mar; 65: 206-11. 1994
34. Olsen RW, Liang J, Cagetti E, Spigelman I. Plasticity of GABAA receptors in brains of rats treated with chronic intermittent ethanol. Neurochem Res. Dec; 30: 1579-1588, 2005.
35. Aldredge BK, Simon RP Treatment of alcohol withdrawal seizures whith phenytoin. In Alcohol and seizures. RJ Porter, RH Mattson, JA Cramer y I Diamond (eds) Philadelphia SA Davies, 290-297, 1990.
36. Lindenbaun J y Lieber CS. Effects of chronic ethanol administration on intestinal absorption in man in the absence of nutritional deficiency. Ann N Y Acad Sci; 252: 228-234, 1975.
37. Harper CG, Sheedy DL, Lara AI, Garrick TM, Hilton JM, Raisanen J. Prevalence of Wernicke-Korsakoff syndrome in Australia: has thiamine fortification made a difference? Med J Aust. Jun 1; 168: 542-545, 1998.
38. Victor M, Adams RD, Collins GH. The Wernicke-Korsakoff Sindrome. A clinical and pathological study of 245 patients, 82 whith postmortem examinations (2nd ed. Revised) Philadelphia, FA, Davis.1989
39. Harper CG. The incidence of Wernicke’s encephalophaty in Australia-a neurophatological study of 131 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry; 46: 593-598, 1983.
40. Oscar-Berman M, Kirkley SM, Gansler DA, Couture A. Comparisons of Korsakoff and non-Korsakoff alcoholics on neuropsychological tests of prefrontal brain functioning. Alcohol Clin Exp Res. Apr; 28: 667-675, 2004 .
41. Park SH, Kim M, Na DL, Jeon BS Magnetic resonance reflects the pathological evolution of Wernicke encephalopathy.J Neuroimaging. Oct; 11: 406-411, 2001.
42. Kopelman MD. The Korsakoff syndrome. Br J Psychiatry. Feb; 166(2): 154-173, 1995.
43. Roche SW,Lane RJM, Wade JPH. Thalamic hemorrhages in Wernicke-Korsakoff syndrome demonstrated by computed tomographiy.Ann Neurol; 23: 312-319, 1988.
44. Nordberg A, Adolfsson R, Aquilonius SM y col. Brain enzymes ans Ach receptors in senile dementia of Alzheimer type and chronic alcohol abuse, in Amaducci L, Davison AN, Auytouno P (eds): Aging of the brain and dementia. New York. Raven Press; 169-171, 1980.

45. Victor M, Laureano R. The neurologic complications of alcohol abuse: Epidemiologic aspects. Adv Neurol; 19: 603-617, 1978.
46. Mulholland PJ, Self RL, Stepanyan TD, Little HJ, Littleton JM, Prendergast MA. Thiamine deficiency in the pathogenesis of chronic ethanol-associated cerebellar damage in vitro. Neuroscience. 135: 1129-1139, 2005.
47. Ammendola A, Gemini D, Iannaccone S, Argenzio F, Ciccone G, Ammendola E, Serio L, Ugolini G, Bravaccio F. Gender and peripheral neuropathy in chronic alcoholism: a clinical-electroneurographic study.Alcohol Alcohol. Jul-Aug; 35: 368-371, 2000.
48. Behse F, Buchthal F. Alcoholic neuropaty: Clinical, electrophysiological and biopsy finding. Ann Neurol; 2: 95, 1977.
49. Forno LS, Rivera L. Central pontine myelinolysis . J Neuropathol Exp Neurol; 34: 77, 1975.
50. Lampl C, Yazdi K Central pontine myelinolysis. Eur Neurol; 47: 3-10, 2002.
51. Burcar PJ, Notenberg MD, Yarnell PR. Hyponatremia and central pontine myelinolysis. Neurology (Minneap); 27: 223-226, 1977.
52. Johkura K, Naito M, Naka T Cortical involvement in Marchiafava-Bignami disease. AJNR Am J Neuroradiol. Mar; 26: 670-673, 2005.
53. Horvath TB. Clinical spectrum and epidemiological features of alcoholic dementia. In Alcohol, drugs and brain damage (J G Rankin ed), Toronto, Alcoholism and Drug Addiction Research Foundation of Ontario; p1. 1975.
54. Lishman WA Cerebral disorder in alcoholism: syndromes of impairment.Brain. Mar; 104: 1-20, 1981.
55. SeltzerB, Serwin I Organic brain syndromes": an empirical study and critical review.Am J Psychiatry. Jan; 135: 13-21, 1978.
56. Victor M.Alcoholic dementia.Can J Neurol Sci. May; 21: 88-99, 1994.
57. Pierucci-Lagha A, Derouesne CAlcoholism and aging. 2. Alcoholic dementia or alcoholic cognitive impairment?.Psychol Neuropsychiatr Vieil. Dec; 1: 237-249, 2003.
58. Harper C , Daly J. Are we drinking our neurones away?Br Med J; 294: 534-536, 1987.
59. Torvik A, Lindboe CF, Rogde S. Brain lesions in alcoholics: A neuropathological study with clinical correlations. J Neurolo Sci; 56: 233-248, 1982.
60. Akai J, Akai K. Neuropathological study of the nucleus basalis of meynert in alcoholic dementia. Arukoru Kenkyuto Yakubutsu Ison 24: 80-88, 1989.
61. Brewer C, Pret L. Brain damage due to alcohol consumption: An air-encephalographic, psychometric and electroencephalographic study . Br J Addict; 66: 170-182, 1971.
62. Haug JO. Pneumoencephalographic evidence of brain damage in chronic alcoholics: A preliminary report. Acta Psychiatry Scand (suppl); 203: 135-146, 1968.

Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)

José D. Pedreira Andrade*; Ángeles Castro Iglesias**

Servicio de Medicina Interna B. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo.
Facultad de Ciencias de la Salud. Departamento de Medicina. Universidad de La Coruña.
* Jefe de Servicio de Medicina Interna. Catedrático E. U. de la Universidad de La Coruña
** Especialista en Medicina Interna. Profesora Titular de la Universidad de La Coruña

Enviar correspondencia a: José D. Pedreira Andrade. Servicio de Medicina Interna B. Hospital Juan Canalejo. c/ Las Jubias, Nº 84. CP: 15006. La Coruña. E-mail: minternab@canalejo.org

RESUMEN

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) ha incidido de forma notable en los usuarios a drogas por vía parenteral (UDVP) de nuestro entorno, sobre todo en los años iniciales de la pandemia, a partir de 1981. Hasta el 60- 80% de los UDVP estaban infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1), y el 67% de los casos de SIDA acontecía en este colectivo.

Entre las enfermedades diagnósticas de SIDA destaca en este grupo la tuberculosis, que afecta al pulmón en el 70-90% de los casos, y se presenta de forma diseminada en 40-80%. La neumonía por N. carinii incide en algo más del 20% de los casos de SIDA y otras, como la candidiasis esofágica, se presentan a continuación en un 13%.

El tratamiento de los pacientes infectados por VIH se inicia cuando la cifra de linfocitos CD4 está entre 250-350 células. Existen diversas pautas terapéuticas, ya sea de inicio o tardías (de rescate). La combinación de análogos de los nucleósidos con no análogos o inhibidores de proteasas se incluye prácticamente en todas las pautas.

Las medidas de prevención han disminuido notablemente la incidencia de SIDA en UDVP, destacando entre las mismas la administración de metadona y los programas de intercambio de jeringuillas.

En relación con la terapéutica es importante tener en cuenta las interacciones que ésta presenta con múltiples fármacos: tuberculostáticos, metadona, buprenorfina y otros, ya que la combinación con los mismos puede hacer inefectivo el tratamiento antirretroviral (TARGA) u originar importantes efectos secundarios.

Palabras clave: *VIH en usuarios a drogas, SIDA, tuberculosis, enfermedades oportunistas, profilaxis, TARGA.*

ABSTRACT

The Acquired Immunodeficiency Syndrome has affected in an important way the drug users by parenteral route (IDUs) from our surroundings, mainly in the initial years of the pandemy, from 1981. Up to the 60-80% of the IDUs were infected by human immunodeficiency virus, and the 67% of the cases of AIDS happened in this collective.

Amongst the diseases that make the diagnosis of AIDS stands out in this group the tuberculosis disease, which affects the lung in 70-90% of the cases and which presents in a disseminated form in 40-80% of the people. Pneumonia by Pn. Carinii appears in a bit more of the 20 % of the cases of AIDS, and other diseases, like oesophagi candidiasis, appears following the previous one in 13% of the cases.

The treatment of patients infected with VIH begins when the number of CD4 lymphocytes is between 250-350 cells. There are several therapeutic guide lines, beginning or late ones (of rescue). The combination of nucleoside analogues with non-analogues or proteasa inhibitors is included in almost all the guide lines.

Preventive measures have lowered in quite an important way the incidence of AIDS in IDUs, amongst this measures there stand out the administration of methadone and the programmes of syringe exchange.

In relation with therapy it is important to have in mind the interactions that it presents with many drugs: tuberculostatics, methadone, buprenorphine and others, because the combination with them can make ineffective the antirretroviral treatment (HAART) or originate important secondary effects

Key words: *HIV in IDUs, AIDS, tuberculosis, opportunistic diseases, prophylaxis, HAART.*

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) ha incidido de forma notable en los usuarios de drogas por vía parenteral (UDV) desde el inicio de la pandemia, en 1981. Un número importante de pacientes adquirió la infección a través de la utilización de drogas por vía intravenosa, hecho que se constató de forma similar en Europa, Estados Unidos y algunos países de Asia.

Seropositividad para el VIH en usuarios de drogas por vía intravenosa (UDVP).

La infección por VIH aparece en UDVP desde el inicio de la pandemia. En Estados Unidos en 1980 estaban infectados alrededor de 38% de los UDVP, y el contagio se había iniciado unos años antes, a partir de 1975[1]. Estas cifras de infección ascienden en este país hasta el año 1985, en que se detectaba la seropositividad en un 55-60% de los UDVP del área de Nueva York[2], e inician un descenso a partir de esta época. En otras muchas zonas de Norteamérica, sin embargo, los niveles de contagio se mantenían por debajo del 30%, y de forma global alrededor del 32,8% entre los años 1994 y 2000[3].

Zulaica et al.[4] detectan también en España una alta incidencia de VIH entre los UDVP en el año 1985, en que 61% de 162 sujetos del País Vasco eran seropositivos. Estas cifras incluso alcanzaron niveles más elevados en 1996, en el área de Barcelona, en que la seropositividad estaba presente en, 76 a 80% de los UDVP, con más de 4 años de adicción a las drogas por vía intravenosa, frente al 31% que estaban infectados al final de primer año de la drogodependencia y 49,2% al terminar el segundo[5].

La infección por VIH en los UDVP se transmite al compartir material utilizado en la venopunción con individuos seropositivos, aunque también ocurre en este colectivo por relaciones sexuales promiscuas y prácticas homosexuales. El material de la inyección puede compartirse de diferentes maneras; ya sea de forma directa (intercambiando jeringuillas o las agujas con que se inyectan), o indirecta, al utilizar en conjunto otras materias empleadas en la preparación de la sustancia: filtros, recipientes para la disolución, agua, o la misma sustancia diluida[6].

Las cifras de seopositividad entre los UDVP evolucionan al descenso, sin embargo, de forma moderada, tanto en nuestro entorno como en Estados Unidos[3, 4, 7, 8] en relación con diversos factores entre los que destacan la implantación de terapia con metadona, la incorporación de diversos hábitos de prevención en las conductas de riego de los adictos y la menor utilización de drogas por vía intravenosa[4, 7].

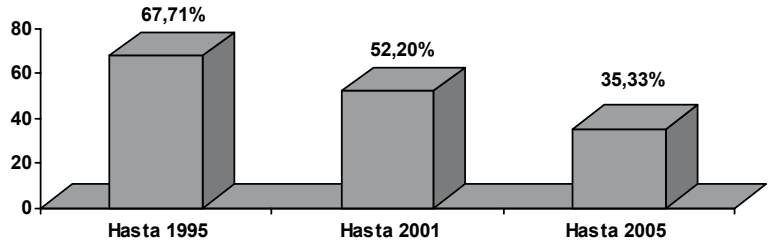
SIDA en usuarios de drogas por vía intravenosa

La utilización de drogas por vía parenteral ha dado lugar a un importante número de casos de SIDA en este colectivo, dentro del mundo occidental, con extensión en la actualidad al Continente asiático[1]. Hasta 1985, 17% de los casos de SIDA declarados en Estados Unidos pertenecían a UDVP[9], mientras que en 1995 esta cifra alcanzó al 30%[8].

Estudios epidemiológicos realizados en España por el Ministerio de Sanidad y Consumo ponen en evidencia que en 1995 el 67,4% de los casos de SIDA acontecían en UDVP, y que esta cifra desciende de forma notable en los últimos años, lo que nos acerca a la proporción de casuística de otros países de nuestro entorno. Así en el 2001, 52,2% de los casos de SIDA dependían de la drogadicción intravenosa y en el 2005 solo el 35,33% eran UDVP[7, 10, 11].

Estos datos se reflejan en la Fig. 1

Asistimos, pues a una disminución de la infección por VIH notable en UDVP, y a un descenso del SIDA dependiente de la utilización de drogas intravenosas en España, en relación, como hemos visto, con la puesta en marcha de mecanismos de prevención y cambios que acontecen en los hábitos de los drogodependientes de nuestro entrono.



Fuente: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2005

Fig. 1. SIDA en UDVP en España.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL SIDA

El diagnóstico de SIDA requiere además de la infección por VIH, una o más de las enfermedades indicativas, que han sido establecidas por la Comunidad Europea-Organización Mundial de la Salud (CE-OMS), para nuestro entorno[12]. Estas enfermedades son un total de 28, alguna de las cuales, como la coccidioidomicosis y la histoplasmosis diseminadas son muy poco frecuentes en nuestro país, y otras, como la tuberculosis, por el contrario alcanzan altos niveles.

Las distintas enfermedades que definen SIDA aparecen en la clínica a medida que disminuye la cifra de linfocitos CD4 en relación con la infección por VIH, y cuando estas alcanzan niveles de alrededor o por debajo de 200 células / µl[7].

Este hecho acontecía en la época anterior a la aplicación de la medicación antirretroviral de gran actividad (TARGA), antes de 1996, en un periodo de 8-10 años después de la primoinfección. Existen sin embargo un número escaso de pacientes, que en ausencia de medicación frente al VIH, desarrollan el proceso de forma diferente. Se trata de progresores lentos (alrededor de 10% de los infectados), que no presentan el SIDA después de 20 años de haberse contagiado, a pesar de no recibir terapéutica, y de los progresores rápidos, que por el contrario, desarrollan la enfermedad en un periodo inferior a 5 años (menos del 5%).

Diversos procesos pueden condicionar la evolución más rápida hacía SIDA de la infección por VIH, si bien la mayoría de ellos no están bien definidos. Evidencian una mayor rapidez de progresión de la infección por VIH la concomitancia con otras infecciones víricas simultáneas, como las originadas por citomegalovirus o virus de la hepatitis C. En el caso de los drogodependientes son factores igualmente desfavorables el que utilicen heroína o morfina . También pueden jugar un notable papel la edad, el grupo HLA del huésped y algunas de las características del VIH infectante[13, 14, 15].

Los tratamientos antirretrovirales que han mejorado de forma notable la situación inmune de los pacientes infectados por el VIH, han contribuido también a la disminución radical de los casos de SIDA en el mundo occidental, y por lo tanto en nuestro entorno, hasta en un 80%. Ello ha supuesto, además, que la incidencia de procesos oportunísticos definitorios de SIDA hayan caído notablemente desde 1996, fecha en que se introduce el TARGA.

A continuación describiremos las principales enfermedades indicativas de SIDA en nuestro medio (fig.2), entre los 28 procesos establecidos (24 infecciones, 3 tumores y el síndrome caquéctico), teniendo en cuenta que algunos de ellos, solo se manifiestan en nuestro entorno de forma excepcional.

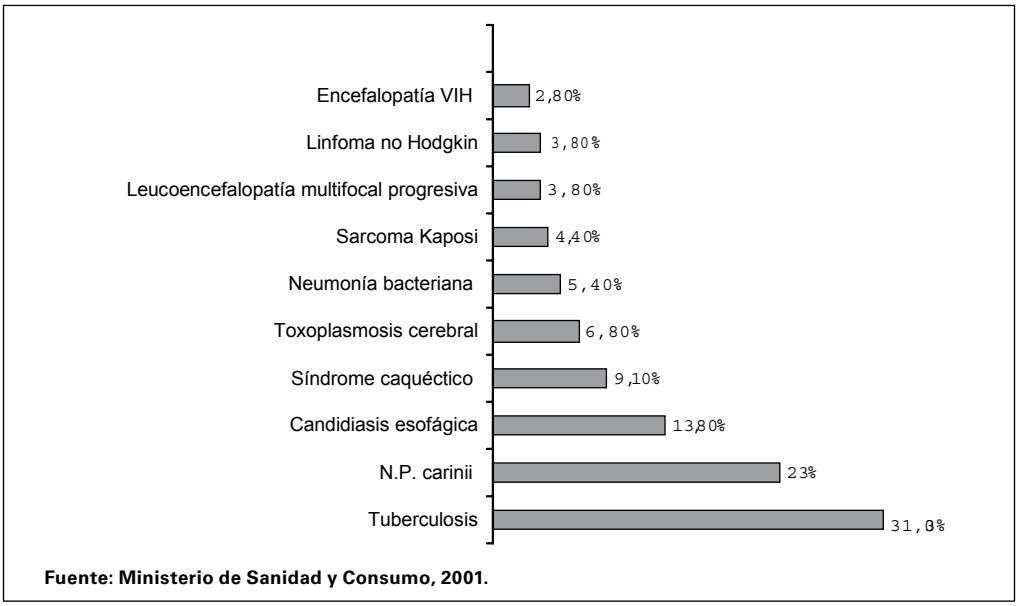


Fig. 2. Distribución de las enfermedades diagnósticas de SIDA en España.

PROCESOS OPORTUNISTAS DEFINITORIOS DE SIDA

1.- Tuberculosis

Es la enfermedad diagnostica de SIDA más frecuente en España, y estaba presente en un 31,3% de los casos diagnosticados en el año 2001[7], mientras que solo el 10% de los sujetos con tuberculosis están coinfectados por el VIH. En los pacientes positivos suele aparecer con un rango de linfocitos CD4 entre 150-350 µl, pero también puede presentarse en personas con inmunodeficiencia más severa, como resultado de una nueva infección originada por el Mycobacterium tuberculosis[16].

Epidemiología

A pesar del aumento de tuberculosis (TB) en África subsahariana, Asia y Estados Unidos, en nuestro entorno disminuye tanto en la población general como entre los pacientes con SIDA[7, 17].

La posibilidad de adquirir una TB es 100 veces mayor en los coinfectados con el VIH, y está en relación con la reactivación de un proceso tuberculoso latente o con la rápida adquisición de una infección reciente, causa fundamental de su presentación en algunas de las zonas de EEUU, y sobre todo en pacientes con inmunosupresión avanzada[18].

Manifestaciones clínicas

La afectación pulmonar acontece hasta en 70-90% de los pacientes con TB, incluyendo aquellos casos que se presentan de forma diseminada. La forma diseminada se observa en el 40 a 80%, y es más frecuente en relación con situaciones de severa inmunosupresión[18, 21]. La enfermedad diseminada con linfadenitis es la manifestación habitual de la TB extrapulmonar [22].

Los síntomas observados en el paciente coinfectado con VIH / TB son habitualmente fiebre, sudores nocturnos, disnea y tos productiva[18, 23]. A menudo es difícil separar las formas de TB de inicio de las de reactivación, dadas las manifestaciones atípicas que presentan ambas modalidades.

La radiografía de tórax puede ser normal, y no rara vez nos encontramos con infiltrados alveolares bajos e intersticiales, que pueden plantear difícil diferenciación con los producidos por el Pnemocystis jiroveci (antes; carinii). El derrame pleural y la observación de adenopatías mediastínicas son frecuentes, mientras que la presencia de imágenes cavitadas es rara[18].

La afectación ganglionar se constata en diversas localizaciones: cervical, parihiliar, parainguinal y mediastínica, siendo característica la presencia en la misma de necrosis, que se evidencia en el TAC por un centro hipodenso y captación en anillo[18, 22].

La afectación extrapulmonar, que acontece entre 40-75% de los pacientes, se da en diversas localizaciones como SNC, ganglios, hueso, riñón, hígado, bazo, piel, músculo (en especial psoas), pericardio, ojo, laringe, tubo digestivo y testículos[22, 25]. Cabe destacar la serie española de meningitis, que alcanza al 10% de los pacientes infectados por el VIH con tuberculosis y que presenta mayoritariamente evolución subaguda, acompañándose de afectación extrameníngea en dos tercios de los casos[26].

Las manifestaciones atípicas de la tuberculosis pulmonar (opacidades alveolares basales y multifocales, infiltrados intersticiales y adenopatías), y las formas diseminadas extrapulmonares son más frecuentes en pacientes con mayor inmunusupresión. La aparición de lesiones viscerales que se acompañan, a menudo, de linfoadenopatías con necrosis son características de la coinfección[19, 27].

Diagnóstico

La sospecha de infección tuberculosa, en pacientes infectados por VIH, dada su elevada frecuencia, nos debe inducir a pensar en ella en base a los datos clínicos sobre todo, en pacientes que tienen fiebre continua, presentan adenopatías, o se localizan en zonas endémicas[23].

Aproximadamente, dada la inmunodeficiencia, solo 30-40% de los pacientes tienen la prueba de la tuberculina positiva, pero se puede alcanzar hasta el 71% de positividad si se admite como tal un resultado superior a 5 mm[23].

El rendimiento de las pruebas diagnósticas de laboratorio es similar al de otros grupos de pacientes con TB. La muestra de esputo, si se recoge en varias tomas, o en diferentes muestras biológicas, alcanza hasta el 75% de positividad, para la detección de bacilos ácido alcohol resistente. En situaciones difíciles es útil obtener muestras de diversas localizaciones para estudio directo y cultivo, ya que de esta forma se alcanza un grado superior de confirmación diagnóstica, que puede llegar hasta el 90%[23]. Es muy útil en este sentido la práctica de hemocultivos.

Los medios líquidos de cultivo con BACTEC o MGIT (Mycobacterial Growth Indicator Tube), son muy sensibles y proporcionan resultados más rápidos que los cultivos convencionales en medio sólido, como por ejemplo Lowestein-Jensen o Middlebrook[18].

El alto coste de técnicas especiales, como las de amplificación de ácidos nucleicos, hace que se utilicen poco, y solo en determinadas situaciones, o con alto índice de sospecha[18]. En este sentido las técnicas de Amplicor Roche o MTD de Gen Probe tienen una sensibilidad elevada (superior al 80%) y una especificidad mayor (superior al 91%), sobre todo cuando se verifican en muestras de esputo[18, 23, 28].

Tratamiento:

A pesar del deterioro inmunológico, los pacientes coinfectados por el VIH suelen presentar una buena respuesta al tratamiento antituberculoso.

En los coinfectados VIH/TB debe iniciarse la terapéutica cuando en cualquier muestra se identifiquen bacilos ácido-alcohol resistentes, o de forma empírica en situaciones sospechosas, como un síndrome febril prolongado, y no es conveniente posponer su inicio a que se haya confirmado el diagnóstico por baciloscopia o cultivo[29].

La decisión de iniciar la terapéutica con tres o cuatro fármacos, se base en las tasas de resistencia primaria a la isoniacida. Si estas son superiores al 4%, o desconocidas, debe añadirse etambutol o estreptomicina a la pauta triple, al menos hasta conocer los resultados de la sensibilidad[30].

La duración del tratamiento antituberculoso es, también, motivo de controversia. El documento de GESIDA (Grupo de Estudio Español sobre el SIDA) recomienda mantener la terapéutica con isoniacida y rifampicina 9 meses, o al menos 6, tras la negativización de los cultivos[31]. En determinados casos se podrían administrar pautas simplificadas, con dos o tres dosis a la semana[23, 32]. En caso de tuberculosis multirresistente los requerimientos terapéuticos se basaran en los resultados de los test de sensibilidad, pudiéndose introducir regimenes empíricos previos[23, 30,32].

Deben tenerse en cuenta las interacciones entre los tuberculostáticos (rifampicina) y la TARGA que en ocasiones precisa el paciente coinfectado. En estas situaciones puede administrase rifabutina, en lugar de rifampicina, o no dar inhibidores de proteasa para la terapéutica de la infección por VIH[30]. Asimismo no debe olvidarse que los fármacos tuberculostáticos presentan múltiples interacciones con otros productos (antifúngicos, metadona) que puede obligar a realizar un ajuste de las dosis[30].

Profilaxis frente a la tuberculosis

Es importante en los UDVP, ya que conviven con alta frecuencia con enfermos baciliferos. Hay dos grupos de pacientes que requieren este tratamiento para la infección latente: aquellos que tienen positivo el Mantoux (≥ 5mm), o los que han estado en contacto con sujetos bacilíferos[33, 34]. En anérgicos podría recomendarse la profilaxis cuando presentan de nuevo un Mantoux positivo, o ha estado en contacto prolongado con personas con tuberculosis activa[33, 34]. Antes de iniciar la profilaxis debe descartarse siempre la posibilidad de una tuberculosis activa.

Las pautas más recientes recomiendan isoniacida 9 meses, y su supervisión, sobre todo si se lleva a cabo en tratamientos a días alternos o cortos. También pueden utilizarse isoniacida y rifampicina asociada[34, 35] o rifampicina sola en resistentes a la isoniacida.

2.- Neumonía por Pneumocystis Carinii (P. jiroveci)

El Pneumocystis jiroveci, clasificado en la actualidad dentro del grupo de los hongos, es sin embargo un organismo diferente de ellos, en relación con su estructura y respuesta frente a los fármacos antifúngicos.

Se trata de un organismo de baja virulencia, presente en múltiples ocasiones en el territorio pulmonar de personas sanas. Los síntomas de la enfermedad aparecen en el inmunodeprimido, en general cuando los linfocitos CD4 del mismo se sitúan por debajo de 200/ µl[36].

Al inicio de la pandemia hasta 80% de los pacientes con SIDA presentaba esta infección que tenía una alta mortalidad. En nuestro entorno, a día de hoy, se localiza en el 23% de los casos de SIDA[7, 37].

Clínica y diagnóstico

El proceso suele cursar con fiebre, tos con escasa expectoración blanquecina y disnea de esfuerzo.

La radiografía de tórax al inicio puede ser normal y durante la evolución suele aparecer un característico infiltrado pulmonar intersticial bilateral. Pueden observase en ocasiones manifestaciones radiológicas atípicas como cavitaciones de predominio en lóbulos superiores, infiltrados lobares, patrones asimétricos y neumotocele[37, 38].

El diagnóstico del proceso se confirma mediante la demostración histopatológica del organismo en secreciones pulmonares o tejidos[37, 38].

Tratamiento

El trimetroprim-sulfametaxazol (TMP-SMX), por vía oral o intravenosa (15-20 mg/k/d), es

eficaz en la mayoría de las situaciones. Si hay hipoxemia severa (pO2 <70 mmg Hg) deberían añadirse a la terapéutica corticoides. La pentamidina, en infusión lenta es la alternativa a los casos de intolerancia o toxicidad al TMP-SMX[37, 39].

3.- Candidiasis esofágica y otras enfermedades por hongos

La candidiasis esofágica suele acontecer en fases avanzadas de la infección por VIH, cuando el recuento de CD4 es inferior a 100 células/µl. Se presenta en la clínica con dolor o ardor retroesternal, y suele asociarse con muguet oral, aunque en no raras ocasiones es asintomática. Esta enfermedad se corresponde en nuestro medio con el tercer proceso diagnóstico de SIDA incluyendo al 13,8% de los casos[7].

El diagnóstico se verifica mediante endoscopia del tracto digestivo alto y la visualización de placas blanquecinas características, con seudohifas[40] que se comprueban en la tinción con KOH de la muestra.

Otras formas de infección por Cándida albicans acompañan a menudo a la infección por VIH, pero no están incluidas como procesos definitorios de SIDA. Rara vez la candidiasis (<5%) es originada por otro tipo de cándida. Entre las formas clínicas más habituales de estas candidiasis se encuentran la orofaringea y la vulvo-vaginal de repetición.

Para el tratamiento de la micosis se utilizan habitualmente itrakonazol o ketokonazol, pero un 5% de los pacientes desarrollan candidiasis resistentes a los azoles y pueden precisar la utilización de anfotericina B[31, 41].

4.- Toxoplasmosis

La toxoplasmosis del SNC, originada por el toxoplasma gondii, un parasito intracelular, origina el 6,8% de los casos de SIDA en España[7]. La infección que se presenta en el gato, afecta al hombre como vehículo de transmisión. Suele manifestarse cuando la cifra de linfocitos CD4 es inferior a 100µl. Se presenta en la clínica de forma muy variada, habitualmente como un cuadro febril subagudo con cefalea, alteración de conciencia y síntomas focales: hemiparesia, afasia, ataxia o alteraciones del campo visual. Más rara vez su inicio acontece en forma de un cuadro confusional, con convulsiones o con un síndrome meníngeo[43].

El diagnóstico se verifica con estudios radiológicos como TAC y RNM del sistema neurocentral, que muestra lesiones múltiples, con captación de contraste en forma de anillo. La serología con presencia de anticuerpos IgG y más rara vez IgM frente al toxoplasma, ayuda a precisar la confirmación del proceso.

El tratamiento se lleva a cabo con sulfadiacina y pirimetamina, acompañados de ácido fólico. En determinadas situaciones se puede administrar clindamicina o azitromicina[44].

5.- Tumores definitorios de SIDA

El sarcoma de Kaposi (SK), el linfoma cerebral primario (LCP) y linfomas no hodgkinianos (LNH) de células B o de fenotipo inmunológico desconocido y el carcinoma invasivo de cérvix (CIC), en la mujer, asociados a infección por el virus de papiloma humano, son los procesos tumorales malignos que diagnostican la enfermedad, en presencia de anticuerpos frente al VIH. En pacientes inmunodeprimidos también se ha constatado una mayor incidencia de otras neoplasias como linfoma de Hodgkin, tumores testiculares, de pulmón, y anales, pero no se ha establecido una relación definitiva entre la inmunosupresión y estos tumores.

La incidencia del SK ha disminuido notablemente desde la introducción del TARGA, al igual que la del linfoma primario de cerebro, y si bien se esperaba un aumento de linfomas no hodgkinianos, este hecho no ha acontecido, hasta el punto que su incidencia cursa con diversas variaciones contradictorias[45].

Sarcoma de Kaposi (SK)

Al inicio de la epidemia de SIDA era muy frecuente y en colectivos homosexuales es-

taba presente hasta en un 50% de los infectados. Se manifiesta en forma de múltiples nódulos vasculares, rojos o violáceos en la piel y otros órganos. Si bien al comienzo de la pandemia estaba presente en 10 a 25% de los pacientes con SIDA, en la actualidad, y al mejorar la inmunosupresión de los pacientes con TARGA, se constata en menos del 5% de los mismos[46].

Su origen está en relación con infección por el virus del herpes humano de tipo 8 (VHH8), afectando a pacientes severamente inmunodeprimidos[47, 48].

El TARGA tiene unas características esenciales para el tratamiento de este tumor, ya que inhibe la replicación incontrolada del VIH, que requiere para su replicación el VHH8, y además alguno de los fármacos que conlleva (los inhibidores de proteasas), tienen actividad antiangiogénica[48]. Estos hechos han condicionado, que este tumor vascular se haya convertido en una rareza, y que hayan desaparecido las formas más agresivas, generalizadas, que veíamos al inicio de la pandemia.

El grupo español de estudio de SIDA (GESIDA) recomienda en los casos de SK la utilización del TARGA, y en aquellos casos en que progresa el tumor se deben tener que asociar antraciclinas liposomales que son muy efectivas[49].

Linfomas no hodgkinianos y linfoma cerebral primario

La relación entre inmunodeficiencia y linfomas ha sido descrita hace más de tres décadas. El riesgo de un LNH en un paciente con VIH es 60-100 veces superior a la población general. En la época anterior al TARGA se presentaban en estadios avanzados de la enfermedad, con frecuente afectación extraganglionar (75-100%). Las localizaciones habituales eran el sistema nervioso central, el tubo digestivo y la médula ósea. Sin embargo desde la generalización de la terapéutica antirretroviral, estos tumores cada vez más se asemejan a los de la población general, aunque algunas formas como las de células plasmáticas, de la cavidad oral, adquieren cada vez mayor entidad.

El tratamiento de los LNH tiende a realizarse igual que en la población inmunodeprimida, añadiéndole TARGA, si es posible, desde el inicio. El transplante autólogo de progenitores hematopoyéticos puede resultar eficaz.

El LCP también esta ligado a la inmunodeficiencia severa y constituye más de la cuarta parte de los linfomas en pacientes con VIH. Es inmunoblástico, con fenotipo B, y a menudo se relaciona con el virus de Epstein-Barr, al igual que muchos LNH en inmunodeprimidos. Se manifiesta de forma habitual con parálisis de pares craneales o signos meníngeos. A pesar de su mal pronóstico, desde la instauración del TARGA, esta afectación ha mejorado y su supervivencia es significativamente superior.

Carcinoma invasivo de cérvix

El CIC se ha incluido más recientemente como criterio definitorio de SIDA. Está relacionado con la infección por el virus de papiloma humano, presentan casi el 50% de las mujeres con VIH. La cirugía y aplicación del TARGA logran su resolución en muchas ocasiones[39, 51].

6.- Infecciones virales

Varias infecciones virales pueden definir SIDA, sin embargo han disminuido notablemente desde la introducción del TARGA. Son estas la infección por citomegalovirus, el herpes simple y la leucoencefalopatía multifocal progresiva.

La infección por *citomegalovirus* se desarrolla en pacientes con inmunosupresión severa (CD4<100 células /ml), dando lugar a síndromes muy diversos y graves como coriorretinitis, esofagitis, colitis, neumonía y otros. A menudo se trataba de procesos severos, mortales, a pesar de las diferentes medidas terapéuticas de que disponíamos: ganciclovir, foscarnet, cidofovir. Desde la introducción del TARGA esta entidad es cada

vez menos frecuente y tiene un mejor pronóstico[52, 53].

Diversas infecciones por virus del *herpes simple* pueden ser definitorias de SIDA, como el herpes simple mucocutáneo crónico, que persiste más de un mes, o las localizaciones bronquiales, pulmonares o esofágicas. Son originadas por herpes virus VHS1 y VHS2 y se manifiestan en los niveles señalados con anterioridad[54]. El diagnóstico se base en la comprobación del virus a nivel local, ya que la serología a menudo no es de gran utilidad.

Aciclovir, lamivudina y valaciclovir son efectivos en el tratamiento de estas infecciones[54, 55].

La leucoencefalopatía multifocal progresiva, que afecta a un 4-8% de los pacientes con SIDA, es una enfermedad desmielinizante de curso, a menudo, fatal. Se origina por papovavirus, en particular por el virus JC, y cursa con déficit de conciencia y trastornos neurológicos locales de presentación aguda o subaguda[56]. La respuesta a los antivirícos del proceso es muy baja, pero el pronóstico de la enfermedad ha mejorado notablemente desde la introducción del TARGA[57].

7.- Infecciones bacterianas

Desempeñan un importante papel en la morbimortalidad de los pacientes de SIDA, y en tres situaciones forman parte de los criterios definitorios de proceso: la septicemia recurrente por salmonella, dos o más infecciones bacterianas recurrentes por debajo de los 13 años de edad, y la neumonía bacteriana también recurrente (dos o más episodios en un periodo de 12 meses).

Múltiples factores inmunológicos condicionan la presencia frecuente de estos procesos en los pacientes VIH positivos con inmunosupresión, ya que se alteran los linfocitos B, los macrófagos y los neutrófilos, lo que da lugar a trastornos en la quimiotaxis, la fagocitosis, y el aclaramiento intracelular de los gérmenes. La neutropenia que a menudo también se observa en estos pacientes, también condiciona la aparición de infecciones bacterianas[57].

Estas infecciones bacterianas del tracto respiratorio se originan por diversos gérmenes que dan lugar a neumonías adquiridas en la comunidad, en pacientes VIH positivos. En UDVP es notablemente frecuente la neumonía por staphilococcus aureus, que acontece con más incidencia que en el resto de los pacientes con SIDA, que adquirieron la infección por otra vía. En la tabla 1 se detallan los gérmenes responsables de estas neumonías, haciendo especial mención de su frecuencia[58].

Tabla 1. Etiología de las neumonías bacterianas comunitarias en VIH.

Streptococcus pneumoniae	35-70%
Haemophilus influenzae	3-40%
Staphilococcus aureus	7%
Pseudomona aeruginosa	3-10%
Enterobacterias	3-5%
Moraxella catarrhalis	1%

Tomado de: Echevarria Vierna S et al. 2005

Las *neumonías bacterianas* son la principal causa de hospitalización de los enfermos VIH, y condicionan la muerte de 5 a 10% de los sujetos hospitalizados. Las manifestaciones clínicas no suelen diferir de las que presenta la población general, y cursan de forma aguda con fiebre, tos, expectoración, disnea y dolor torácico. Algunos criterios pueden condicionar su ingreso hospitalario como la afectación radiológica múltiple o la presencia de cavitación o derrame, la insuficiencia respiratoria, o la falta de respuesta a la terapéutica[58].

En la neumonía neumocócica debe utilizarse de inicio como terapéutica una cefalosporina de primera generación, y se planteará la vacunación antineumocócica, de fácil posología, pero de inferior respuesta en pacientes severamente inmunodeprimidos, por lo que en ocasiones es preciso administrarla tras iniciar el tratamiento TARGA, ya que

de esta manera se logra un mayor nivel de anticuerpos[59, 60].

La *salmonelosis* es frecuente en pacientes infectados por el VIH, y acontece con una incidencia 20 veces superior a la que se observa en la población general. Las bacteriemias recurrentes por salmonella no tiphy (s. enteritidis y s. cholerasuis) forman parte de los criterios definitorios de SIDA, ya que para la defensa de las mismas están implicadas las células natural killer y la citotoxicidad mediada por anticuerpos, muy deteriorada en el paciente VIH. La mayoría de las veces se presentan en forma de gastroenteritis y septicemia, o con manifestaciones focales, que recurren con facilidad si no se logra una mejoría el estado inmunológico del sujeto[61, 62].

8.- Otras infecciones: Criptococosis y Mycobacterias no tuberculosas

La *criptococosis* originada por un hongo, el criptococcus neoformans, es menos frecuente que la candidiasis y la neumocistiosis entre las enfermedades de SIDA, pero es la primera causa de meningitis en el paciente infectado por el VIH.

Se presenta en general de forma larvada, en pacientes notablemente inmunodeprimidos, como una meningoencefalitis subaguda, con cefalea, malestar general, fiebre, cambios de conducta y confusión, y rara vez en otras localizaciones: pulmonar o diseminada. El diagnostico de la infección se realiza por detección del microorganismo en el líquido cefalorraquideo o en tinción de tejidos o líquidos corporales. Se trata con anfotericina B y fluconazol, pero las recidivas son frecuentes, a no ser que se logre una recuperación inmunológica del paciente con TARGA[64].

Las *micobacterias no tuberculosas o atípicas* inciden con frecuencia variable en el paciente con inmunosupresión avanzada por VIH. En Estados Unidos dan lugar a una de las principales enfermedades definitorias de SIDA, mientras que en nuestro entorno, que tenemos una información limitada sobre las mismas, aparecen con mucha menor frecuencia.

La más habitual es la infección por *Mycobacterium avium* (MAC) cuya puerta de entrada en pacientes con SIDA sueles ser la vía digestiva[65]. El cuadro originado por M. avium (M avium y M. Intracelulare) suele manifestarse en la clínica de forma insidiosa e inespecífica con fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso. A menudo cursa con linfadenitis e infiltrados pulmonares y su diagnóstico requiere la presencia de un cuadro clínico compatible y el aislamiento del germen a partir de un fluido estéril. Para su tratamiento se utilizan los macrólidos: claritromicina y azitromicina[65, 66].

Otras infecciones por Mycobacterium incluyen al M kansasii, xenopi, chelonae y abscesum, que se presentan con menos incidencia.

9.- Caquexia asociada a la infección por VIH

El síndrome de emaciación asociado a la infección por VIH, es también un criterio diagnóstico de SIDA. Tras la introducción del TARGA su incidencia ha disminuido notablemente, y representa ahora un problema clínico menor, mientras que hasta 1991 era, en todo el mundo, el segundo criterio definitorio de SIDA.

El síndrome suele presentarse en el contexto de un fracaso virológico o inmunológico, o en el curso de una severa anorexia o en presencia de diarreas copiosas[67]. Requiere para su diagnóstico una pérdida de peso corporal rápido, más de 5% en 6 meses, y la bioimpedancia eléctrica es la técnica que nos permite su mejor valoración[68].

Disponemos de múltiples medidas terapéuticas para el tratamiento del síndrome de emaciación (estimulantes del apetito, anabolizantes, hormona de crecimiento), pero no hay duda que el TARGA[69] y la aplicación de medidas nutricionales adecuadas han adquirido notable importancia en la prevención de este proceso.

PROFILAXIS DE LAS INFECCIONES OPORTUNISTAS

La profilaxis primaria y secundaria de las infecciones oportunistas ha tenido una enorme importancia en los pacientes infectados por VIH, al menos hasta la aparición de la terapéutica TARGA. Se acepta, en el momento actual, que en muchos de los pacientes puede suspenderse cuando se obtiene una recuperación parcial del recuento de linfocitos CD4, por encima de los niveles de "riesgo", es decir superior a 200 células/µl para el P. jiroveci y la toxoplasmosis y por encima de 100 células/µl para el citomegalovirus, la infección por M. avium y la criptococosis.

El cotrimoxazol es el fármaco mas útil par la profilaxis primaria de la toxoplasmosis y del P. jiroveci, y para la secundaria de este hongo y de otras infecciones como las originadas por cyclosporas, isoporas, y salmonella. En pacientes con severa inmunodeficiencia (CD4 < 100 células /µl) no deben olvidarse las medidas de profilaxis primaria o secundaria para el citomegalovirus (con valgaciclovir), para micobacterias atípicas (con azitromicina y claritromicina), y para el criptococo neoformans con fluconazol[70].

PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN DEL VIH EN UDVP

La prevención de la infección por VIH es este colectivo, es un problema de notable importancia para la salud pública. Aunque el tema no corresponde directamente a este capítulo lo mencionaremos al menos de forma esquemática.

Múltiples intervenciones han demostrado su utilidad para prevenir la infección hasta el momento actual. La puesta en marcha de programas de metadona ha disminuido de forma notable la dependencia intravenosa a la heroína[71].

En relación con la parafernalia de la utilización de las drogas por vía parenteral la desinfección con hipoclorito sódico al 5%, puede ser muy útil[71].

Han adquirido también enorme importancia, además, los programas de intercambio de jeringuillas, cuya eficacia hoy día está totalmente demostrada, así como aquellos que facilitan el sexo seguro, administrando preservativos al mismo tiempo que los útiles de la drogadicción[71].

Nunca deben olvidarse otros apoyos globales para los UDVP, sobre todo en jóvenes. Son importantes en este sentido los programas que facilitan el abandono de las drogas, la aplicación de medios educativos, y la puesta en marcha de medidas legales y laborales que ayuden a los drogodependientes[71].

TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH

Todos los especialistas en VIH-SIDA debemos responder frecuentemente a dos preguntas cruciales en algún momento del seguimiento de nuestros pacientes VIH +: ¿debe empezar o no el tratamiento? y ¿cuál es el mejor tratamiento? Acerca de cuándo debemos iniciar el tratamiento la respuesta es siempre afirmativa en aquellos pacientes sintomáticos con una infección oportunista u otra sintomatología relacionada con la enfermedad. En estos pacientes no hay duda del beneficio de iniciar cuanto antes el tratamiento de la infección por el VIH. Se ha demostrado que el tratamiento antirretroviral origina un evidente beneficio clínico en los individuos VIH + sintomáticos con enfermedad avanzada por VIH e inmunosupresión importante[72, 73]. No obstante, la mayoría de nuestros pacientes de debut tienen infección crónica por VIH y están asintomáticos.

Tratamiento antirretroviral en pacientes naive

El perfil del paciente *naive* (virgen de tratamiento) es habitualmente el de una persona que se encuentra perfectamente bien, y que desde el punto de vista de su salud corporal habitualmente no necesita ningún tipo de tratamiento. Por tanto, nos encontramos ante un dilema importante que afrontamos médicos y

pacientes: los regímenes antirretrovirales con mayor potencia actualmente disponibles son complejos y se asocian con diferentes acontecimientos adversos, interacciones farmacológicas, producción de resistencias, y otros. Además, comportan un desafío importante de cumplimiento terapéutico. La decisión de comenzar el tratamiento en un paciente asintomático es compleja y debe realizarse en el marco de un asesoramiento y educación sistemáticos del paciente, y también del médico. El primer factor a tener en cuenta es el deseo del individuo VIH+ de comenzar el tratamiento. Otro tipo de circunstancia que es frecuente encontrar en la práctica habitual es la del paciente que no entiende, o que pensamos que, por diversos motivos (enfermedad psiquiátrica, sociopatía, adicción, etc.) no cumplirá correctamente el tratamiento. Es preferible no iniciar el tratamiento antes de cumplirlo a medias. En todos los casos, pero más si cabe en esta circunstancia, hay que ofrecer combinaciones sencillas, con el fin de facilitar la adherencia.

Ante un paciente asintomático, son dos los factores analíticos que tenemos en cuenta para decidir cuándo se inicia el tratamiento: el grado de inmunodeficiencia determinado mediante el recuento de linfocitos CD4, y el riesgo de progresión de la enfermedad, valorado según el nivel plasmático de RNA-VIH (carga viral, CV). No existe un consenso acerca de cuándo es preciso iniciar el tratamiento. Las diversas guías no coinciden exactamente, y se han producido modificaciones en todas, en los últimos dos años.

Los regímenes antirretrovirales actualmente disponibles no permiten conseguir una erradicación de la infección por VIH. Los objetivos primarios del tratamiento antirretroviral buscan, por un lado, la supresión máxima y prolongada de la carga viral (obtener una carga viral por debajo de 50 copias/ml) y pretenden, por otro lado, el restablecimiento o conservación de la función inmunológica, la mejoría de la calidad de vida y la disminución de la morbimortalidad relacionadas con el VIH[72,75]. La viremia plasmática es un indicador pronóstico potente en la infección por el VIH. Además, la disminución de la viremia plasmática conseguida con el tratamiento antirretroviral es responsable del beneficio clínico asociado al tratamiento[76]. Por tanto, la consecución de la mayor supresión de la viremia plasmática durante el período mas prolongado posible constituye un objetivo importante del tratamiento antirretroviral.

El régimen TARGA produce en un plazo de 3 a 6 meses un incremento medio de linfocitos CD4 igual o superior a 100-200. La respuesta de los linfocitos CD4 está habitualmente relacionada con el grado de supresión de la carga viral. De todos modos, la consecución de una respuesta inmunológica favorable con una supresión incompleta de la carga viral no indica necesariamente un mal pronóstico[76].

Tras 6-12 meses del inicio del tratamiento antirretroviral de alta eficacia un 70-90% de los pacientes naive consiguen una supresión de la carga viral (carga viral indetectable). Los factores que predicen un resultado virológico satisfactorio a los 6 meses son: una viremia basal baja y un recuento basal elevado de linfocitos CD4[77, 78] una disminución rápida de la viremia, una disminución de la viremia por debajo de 50 copias/ml de RNA-VIH y un cumplimiento adecuado del régimen terapéutico.

Después de que el paciente y el médico hayan decidido iniciar un tratamiento antirretroviral, éste debe ser agresivo y su objetivo debe consistir en una supresión máxima de la carga viral plasmática hasta la consecución de niveles indetectables. Para iniciar tratamiento, debemos tener en cuenta la cifra de CD4 y la carga viral. Existe consenso en que todo paciente con CD4 por debajo de 200 copias/ml debe llevar tratamiento, independientemente de la CV[79, 80]. Igualmente, en aquellos pacientes con linfocitos CD4 > 350 cel/mm^3 tienen un riesgo de progresión clínica significativamente más bajo que los que tienen cifras inferiores[81] y por consiguiente, la recomendación general es vigilar y no iniciar tratamiento.

Cuando la cifra de CD4 oscila entre las 200 y 350 cel/mm^3, la decisión de tratamiento se basa en la valoración de otros parámetros

asociados, como la cifra de CV y la valoración con el paciente de pros y contras de la terapia. En cualquier caso, la tendencia actual es recomendar terapia en situaciones en que la CV sea superior a las 100.000 cp/ml[79, 80]. (Tabla 2).

Tabla 2. Indicaciones sobre el inicio del tratamiento antirretroviral en pacientes con una infección crónica por VIH[79].

Categoría clínica	Recuento de CD4	Niveles plasmáticos de RNA-VIH	Recomendación
Enfermedad definitoria de SIDA ó síntomas graves	Cualquier valor	Cualquier valor	Tratamiento
Asintomática	<200 cel/mm^3	Cualquier valor	Tratamiento
Asintomática	200-350 cel/mm^3	Cualquier valor	Debe ofrecerse, tras comentar pros y contras
Asintomática	> 350 cel/mm^3	≥ 100.000 cp /ml	Mayoritariamente se retrasa. Hay controversia.
Asintomática	>350 cel/mm^3	< 100.000 cp /ml	Retrasar el tratamiento

Cuando se inicia el tratamiento en un paciente naive, se debe comenzar con un régimen capaz de conseguir una supresión mantenida de la carga viral, un aumento prolongado de los linfocitos CD4 y un pronóstico clínico favorable. Estos son los parámetros que debe buscar toda combinación de fármacos antirretrovirales, teniendo en cuenta otros factores fundamentales antes de escoger un tratamiento óptimo, como son: el número de pastillas, la frecuencia de la dosificación, las restricciones dietéticas, la comodidad, la toxicidad y el perfil de interacciones farmacológicas de la combinación escogida (tablas 3 y 4).

Tabla 3. Medicamentos con actividad antirretroviral que están comercializados en España.

Inhibidores transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN)	Zidovudina (AZT) Zalcitabina (ddC) Didanosina (ddI) Estavudina (d4T) Lamivudina (3TC) Emtricitabina (FTC) Abacavir (ABC)
Inhibidores transcriptasa inversa análogos de nucleótidos (ITIANT)	Tenofovir (TDF)
Inhibidores transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN)	Nevirapina Efavirenz
Inhibidores de proteasa (IP)	Ritonavir Nelfinavir Indinavir Amprenavir Fosamprenavir Atazanavir Lopinavir/ritonavir Saquinavir Tipranavir (uso compasivo)
Inhibidores de entrada	Enfuvirtida (T20)
Otros	Interleucina 2 (IL-2) Acido Micofenólico.

Tabla 4. Combinaciones de tratamiento antirretroviral (TARGA) recomendadas en pacientes naive[80].

COMBINACIONES POSIBLES	PAUTAS
Pautas preferentes	Un fármaco de la columna A + uno de la columna B + uno de la columna C A: Zidovudina, Abacavir, Tenofovir, Didanosina B: Lamivudina, Emtricitabina C: Efavirenz, Nevirapina, Lopinavir/r
Pautas alternativas	Fosamprenavir potenciado ó no con ritonavir + 3TC + ABC Indinavir potenciado ó no con ritonavir + 2 ITIAN Nelfinavir + 2 ITIAN Saquinavir/r + 2 ITIAN Atazanavir potenciado ó no con ritonavir [1]+ 2 ITIAN
Pautas en caso de no poder usar IP ó ITINN	ABC + 3TC + AZT
Pautas contraindicadas	AZT + d4T FTC + 3TC ABC + 3TC + TDF ddI + 3TC + TDF d4T + ddI + ABC Cualquier combinación que incluya ddC Pautas con saquinavir no potenciado

[1]Atazanavir no está aprobado por la EMEA para uso en pacientes sin tratamiento previo y su eficacia se ha demostrado con AZT+3TC. Es de cómoda administración (pauta QD) y parece tener un buen perfil lipídico.

Cambios terapéuticos y TARGA de rescate

Existen diversas situaciones en las que puede plantearse la necesidad de cambiar todo el tratamiento antirretroviral o de introducir modificaciones en la pauta. El tipo de cambio aconsejable depende en gran medida de la razón que lo motivó. En cualquier situación, la decisión de introducir cambios debe sopesarse con la probabilidad de que la nueva pauta constituya una mejor opción para el paciente. Una de las razones del cambio de tratamiento es por toxicidad aguda o crónica relacionada con los medicamentos. En caso de toxicidad aguda, suele ser relativamente fácil identificar el medicamento responsable y lo indicado es cambiarlo por otro parecido pero sin toxicidad cruzada. En caso de toxicidad crónica o acumulada, la situación no es siempre tan clara: lo más frecuente es que los pacientes presenten síntomas de lipodistrofia o alteraciones metabólicas[82]. En tales casos se plantea remplazar un IP por un ITINN. Hay datos que indican que se mantiene la eficacia virológica y revierten, al menos en parte, las alteraciones metabólicas, pero no está claro si es posible detener o revertir la clínica de lipodistrofia y, en todo caso, éste sería un proceso muy lento. Cuando las únicas razones para plantear un cambio son prevenir una posible toxicidad futura (en general, el desarrollo de lipodistrofia) o hacer que la pauta sea más cómoda para el paciente, hay que ser prudente antes de modificar algo que "funciona bien". La alternativa debe ser otra pauta de igual potencia con elevada barrera genética al desarrollo de resistencias y sin interacciones potenciales que puedan comprometer su eficacia.

El tratamiento antirretroviral de rescate se plantea cuando nos encontramos ante un *fracaso terapéutico*. Este término engloba la incapacidad de suprimir la replicación viral, el hecho de que no se produzca el esperado incremento de linfocitos CD4 ó que exista progresión clínica (nuevos eventos oportunistas asociados a la infección por el

VIH-1). El que no se produzca el incremento esperado en la cifra de linfocitos CD4 puede deberse a múltiples factores aparte de la persistencia de replicación viral. Respecto a la progresión clínica se sabe que, durante los primeros meses a partir del inicio de la terapia antirretroviral, pueden reactivarse algunas infecciones oportunistas, sin que ello indique falta de respuesta al tratamiento. Por tanto, la respuesta virológica es la mejor manera de monitorizar la eficacia de un tratamiento. Por *fracaso virológico* se entiende cualquier carga viral plasmática detectable (>20-500 cp/ ml en plasma) en dos o más determinaciones y tras haber descartado problemas intercurrentes, como la variabilidad del método (que es mayor si se utilizan técnicas ultrasensibles), infecciones o la administración de vacunas.

Detectar un fracaso virológico no quiere decir que, necesariamente y de forma automática, haya que cambiar el tratamiento. Las causas más frecuentes son los problemas de adhesión al tratamiento (que se deben tratar de detectar y corregir) y los problemas derivados de la variabilidad interindividual en la farmacocinética de los medicamentos o de las interacciones medicamentosas potenciales (que también son susceptibles a ser detectadas y corregidas).

En los pacientes que reciben TARGA con buena adhesión y sin problemas aparentes de farmacocinética e interacciones, la selección de resistencias es la causa más frecuente de fracaso virológico. Si se dispone de la posibilidad de detectar resistencias (genotipo y fenotipo virtual), teóricamente sería posible cambiar sólo los medicamentos implicados manteniendo los demás; si no se dispone de la posibilidad de determinar resistencias, lo aconsejable es cambiar todos los medicamentos y buscar una pauta alternativa que, al menos teóricamente, no tenga resistencias cruzadas. Con la asociación de ritonavir a dosis bajas (100-200 mg/12 horas) mas lopinavir u otros IP, los niveles plasmáticos pueden quedar por encima de la CIM90 de las cepas con resistencia baja o intermedia; ésta es una opción a tener en cuenta en las pautas de rescate. La reciente introducción de enfurtivida (T20) supone contar con un medicamento para las pautas de múltiples rescates, que en asociación con un nuevo IP (tipranavir), actualmente en uso expandido en nuestro país, nos permite mejorar la situación inmunológica y calidad de vida de pacientes con múltiples fracasos terapéuticos.

Interacciones farmacológicas de los antirretrovirales

En los últimos años se ha producido un incremento en la complejidad de los tratamientos antirretrovirales cuyo objetivo fundamental ha sido aumentar la eficacia de los tratamientos y reducir las resistencias frente al virus de inmunodeficiencia humana. Ello se ha traducido en un significativo avance en la supervivencia de estos pacientes. Sin embargo, estos regímenes a base de múltiples fármacos, que además presentan potentes actividades sobre las enzimas implicadas en la biotransformación metabólica de fármacos, han aumentado las interacciones farmacológicas.

En el paciente VIH+, hay que diferenciar entre las interacciones farmacológicas beneficiosas y perjudiciales. En el primer caso, se aprovecha la interacción para optimizar el régimen terapéutico mediante la disminución de la dosis y/o la extensión del intervalo de administración. Ello es posible porque un fármaco mejora la biodisponibilidad de otro o porque es capaz de reducir su aclaración, lo que permitiría obtener concentraciones sanguíneas eficaces con esquemas de dosificación más simples. Dentro de este grupo de interacciones destacan las combinaciones de inhibidores de proteasas (IP).

Las interacciones perjudiciales son también importantes en el manejo del paciente VIH, ya que pueden producir fallos terapéuticos, originar toxicidad, o favorecer la aparición de resistencias. En la mayoría de los casos estas interacciones pueden evitarse utilizando otras alternativas terapéuticas, monitorizando de forma más intensiva a los pacientes o cambiando la dosis o su forma

de administración. Por tanto, esto supone que cuando se construye una pauta de combinación TARGA, siempre se ha de valorar si se recomienda una dosis diferente de la habitual, o si determinados antirretrovirales están contraindicados combinarlos conjuntamente por problemas de toxicidades o de inducción rápida de fallos virológicos.

Dentro de las interacciones del TARGA con otros fármacos ó sustancias, destacaremos algunos de los más frecuentes:

Antituberculosos

Las interacciones entre los antirretrovirales y los antituberculosos suelen ser complejas, ya que se ven implicados dos mecanismos farmacocinéticos, y además pueden tener importantes implicaciones terapéuticas. Cuando se enfrenta un inhibidor enzimático (como un IP) con un inductor enzimático (como las ansamicinas) se produce una interacción recíproca. El inhibidor aumenta los niveles séricos del inductor y éste además disminuye los niveles de aquél. Por tanto, se aumenta el riesgo de fracaso terapéutico antirretroviral y el riesgo de toxicidad de las ansamicinas.

Las rifampicinas son fármacos esenciales para el tratamiento de la tuberculosis, pero también se asocian con interacciones farmacológicas frecuentes con los fármacos IP e ITINN. De todos ellos, con rifampicina sólo puede emplearse con dosis completas de ritonavir o con efavirenz. No se puede emplear de forma segura con pautas que contengan fármacos IP reforzados con ritonavir. Como alternativa a la rifampicina, se puede utilizar la rifabutina, pero siempre teniendo en cuenta, que según el antirretroviral asociado, puede precisar ajuste de dosis[79].

Metadona

Son frecuentes los efectos farmacológicos y las interacciones con los antirretrovirales como consecuencia de los efectos opiáceos de la metadona sobre el vaciamiento gástrico y sobre el metabolismo mediante las isoenzimas 3A4 y 2D6 del citocromo P450[83]. Estos pueden reducir la eficacia de uno o ambos tratamientos al ocasionar un síndrome de abstinencia a opiáceos, sobredosis y/o aumento de la toxicidad o reducción de la eficacia de los antirretrovirales.

Dentro de los fármacos ITIAN, ninguno parece tener un efecto clínicamente significativo sobre el metabolismo de la metadona. Por el contrario, se han documentado efectos importantes de metadona sobre los ITIAN. Se sabe que la metadona aumenta un 40% el área bajo la curva de zidovudina[83] con un posible incremento de los efectos adversos secundarios relacionados con zidovudina. La metadona reduce los niveles de estavudina. No interfiere con la nueva formulación de didanosina (cápsula entérica), ni tiene interacciones significativas con abacavir ó tenofovir.

Las interacciones farmacocinéticas entre los ITINN y la metadona se conocen adecuadamente y son clínicamente problemáticas[84]. Tanto efavirenz como nevirapina, potentes inductores de las enzimas p450, se han asociado con reducciones significativas de las concentraciones de metadona, produciendo síndrome clínico de abstinencia. El efecto clínico suele apreciarse después de siete días de la administración concomitante y se trata con un aumento de la dosis de metadona, por lo general, 5-10 mg al día hasta que el paciente se encuentre en una situación estable.

En cuanto a los IP, los datos indican que la metadona no suele modificar los niveles de los fármacos IP, excepto los de Amprenavir, que parecen disminuir un 30%. Sin embargo, son bastantes los IP que ejercen un efecto significativo sobre el metabolismo de la metadona. Saquinavir no modifica las concentraciones de metadona. Sin embargo, la administración de Amprenavir, Nelfinavir y Lopinavir ocasiona una reducción significativa de las concentraciones de la misma[85, 86]. Amprenavir puede ocasionar un síndrome leve de abstinencia a opiáceos y Nelfinavir no se asocia con síndrome de abstinencia. Probablemente esta diferencia se deba a los efectos sobre la metadona libre ó total, según el caso. La combinación de Lopinavir/Ritonavir se ha asociado con disminuciones significativas de la concentración de metadona y síntomas de

abstinencia a opiáceos. Esta reducción de las concentraciones de metadona es consecuencia del Lopinavir y no de Ritonavir. Finalmente, en un estudio reciente, se ha documentado la ausencia de interacción farmacocinética entre Atazanavir y metadona[87].

Buprenorfina

Es un agonista parcial de los receptores μ-opiáceos, se está empleando cada día más como tratamiento de abuso a opiáceos. Su menor riesgo de depresión respiratoria y sobredosis permite su uso como tratamiento de la dependencia a los opiáceos. Todavía existe poca información sobre las interacciones entre buprenorfina y los fármacos antirretrovirales. Al contrario que metadona, buprenorfina no parece elevar las concentraciones de zidovudina. Los datos obtenidos en un estudio piloto indican que las concentraciones de buprenorfina no parecen disminuir y que su administración concomitante con efavirenz no producirá un síndrome de abstinencia a opiáceos.

Benzodiacepinas

Las Benzodiacepinas más afectadas por las interacciones con los antirretrovirales son las de acción corta, como el midazolam, alprazolam y el triazolam. En la mayoría de los casos se describe sedación prolongada por benzodiacepinas en pacientes en tratamiento con inhibidores de proteasa.

Hierbas medicinales

La hierba de San Juan es conocido inductor enzimático capaz de reducir los niveles séricos de muchos medicamentos que se combinan con ella. Entre los antirretrovirales, se han descrito reducciones importantes en los niveles séricos de los IP y de los ITINN (efavirenz y delavirdina). Por tanto, está contraindicado su uso concomitante[79].

Drogas de diseño

Las interacciones entre los fármacos antirretrovirales y "drogas de diseño" son clínicamente significativas. El MDMA (éxtasis) es un análogo de las anfetaminas que se metaboliza por desmetilación a través del CYP2D6. Fármacos como el ritonavir que inhiben este citocromo, hacen que se disminuya el metabolismo del MDMA, produciendo un incremento significativo de los niveles plasmáticos cuando se administran concomitantemente, describiéndose incluso causas de muerte por paro cardíaco con la asociación de ritonavir y MDMA.

AGRADECIMIENTOS

A la Sra. Carmen Suárez-Pumariega Olavide por su colaboración en la transcripción de este manuscrito.

REFERENCIAS

1. Burack JH, Bangsberg D. Epidemiology and transmission of HIV among injection drug users. En: Cohen PT, Sande MA, Volverding PA, editores. The AIDS knowledge base. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 1999; 65-73.
2. Des Jarlais C, Friedman SR, Sotheran JL, Wenston J, Marmor M, Yancovitz SR, et al. Continuity and change within and HIV epidemic. Injecting drug users in New York City, 1984 through 1992. JAMA 1994; 271: 121-7.
3. Centers for Disease Control. HIV diagnosis among inyection-drug users in States with HIV Surveillance-25 states, 1994-2000, MMWR 2003; 52: 634-6.
4. Zulaica D, Pérez Trallero E, Arrizabalaga J, Arana A. Prevalencia de la infección a retrovirus HTLV-III, en heroinómanos adscritos a un programa de desintoxicación ambulatorio. Med Clin (Barc) 1985; 85:727.
5. Egea JM, Tor J, Muga R, Roca J, Rodríguez R, Navio M et al. Tasas de infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en drogadictos intravenosos en el área de Barcelona, según sexo y edad de inicio en el consumo. Med Clin (Barc) 1996; 106: 87-90.
6. Barreiro P, Soriano V, González-Lahoz J. Epidemiología de la infección por VIH y mecanismos

de transmisión. En: Soriano V, González-Lahoz J, coordinadores. Manual del SIDA. Barcelona: Publicaciones Permanyer, 2005; 73-84.

7. Ministerio de Sanidad y Consumo. VIH y SIDA en España. Situación epidemiológica. En: Ministerio de Sanidad y Consumo. VIH y SIDA en España. Madrid; 2001; 60-4.
8. Centers for Disease Control. HIV/AIDS among men who have sex with men and inject drugs, United States, 1985-1998. MMWR 2000, 49:465-70.
9. Centers for Disease Control. Update: Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), United States MMWR 1986; 35: 757-65.
10. Ministerio de Sanidad y Consumo. Epidemiología del SIDA en España. Situación en el contexto mundial. En Ministerio de Sanidad y Consumo. Epidemiología del SIDA en España. Madrid; 1995; 29-40.
11. Centro Nacional de Epidemiología. La infección por VIH / SIDA en los consumidores de drogas en España. 2005. Disponible en http// cne. Isciii. esp (consultado 20/01/06).
12. CE-OMS. Resumen de la definición de casos de SIDA. MMWR 1987; 36 (suppl 15): 1S-15S.
13. Benito JM, Gatell JM. Historia natural de la infección por VIH. Clasificación. Cofactores de progresión. En: Soriano V, González-Lahoz JM, coordinadores. Manual de SIDA. Barcelona: Publicaciones Permanyer, 2005; 97-113.
14. Ronald P, Robertson J, Elton R. Continued drug use and other cofactors for progression to AIDS among injections drug users. AIDS 1994; 8: 339-43.
15. Rosemberg P, Goedert J, Biggar R. Effect of age at seroconsersion on the natural AIDS incubation distribution AIDS 1994; 8: 803-10.
16. Shafer RW, Eldin BR. Tuberculosis in patients infected with human immunodeficiency virus: perspective on the past decade. Clin Infect Dis 1996; 22: 683-704.
17. Caminero JA, Cayla JA, Lara N. Evaluation of tuberculosis trends in Spain. Int J Tuberc Lug Dis 2003; 7: 236-62.
18. Moreno S, Guerrero C, Ramirez G. Tuberculosis. Manual de Sida. En: González J, Soriano V, editores. Madrid: Idepsa; 1999; 322-34.
19. Dupont M, Raguaud JM. Tuberculosis in patients infected with human immunodeficience virus1: a retrospective multicentre study of 123 cases in France. Q T Med 1992; 85: 719-30.
20. Centers for Disease Control. Mycobacterium tuberculosis transmission in a health clinic; Florida, 1988. MMWR 1990. 39:178.
21. Hopewell PC. Impact of human immunodeficiency virus on the epidemiology. Clinical, features, management, and control of tuberculosis. Clin Infect Dis 1992; 15: 540-7.
22. Shafer RV, Kim DS, Weirss JP, Quale JM. Extrapulmonary tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infected. Medicine 1991; 70: 384-97.
23. Pedreira Andrade JD, Juega Puig J, Castro Iglesias MA. Micobacteriosis en el paciente infectado por VIH. VIH y enfermedades asociadas. En: Collazos González J, López Bernaldo de Quirós JC, Pedrol Clotet E, coordinadores. Barcelona; Grupo Arts XXI de Comunicación SL; 2005. 132-150.
24. Pitchenick AF, Rubinson HA. The radiografíc appearance of tuberculosis in patients with the acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and pre-AIDS. Am Rev Respir Dis 1985; 131:393-6.
25. De Miguel J, Pedreira JD, Campos V, Pérez-Gómez A, Lorenzo Porto JA. Tuberculous pericarditis and AIDS. Chest 1990; 97: 1273-4.
26. Berenguer J, Moreno S, Laguna S, Vicente T, Adrados M, Ortega A et al. Tuberculous meningitis in patients infected with the human immunodeficiency virus. N Engl J Med 1992; 326: 668-72.
27. Yang Z, Kong V, Wilson F, Foxman B, Fowler AH, Mars CF et al. Identification of risk factors for extrapulmonary tuberculosis. Clin Infect Dis 2004; 38: 199-205.
28. Shinnik TM, Good RC. Diagnostic micobacteriology laboratory practices. Clin Infect Dis 1995; 21: 291-9.
29. Barbado FJ, Peña JM. Fiebre de origen desconocido e infección por VIH. Med Clin (Barc) 1995; 105: 615-6.
30. Centres of Disease Control. Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with HIV: principles of therapy and revised recommendations. MMWR 1998; 47: 1-58.
31. Podzamczer D, Arribas TR, Mallolas J, Peña JM. Pulido F. Tratamiento de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en la era del tratamiento antirretrovírico de gran actividad. Recomendaciones del Grupo de Estudio del SIDA (GE-

SIDA/Plan Nacional sobre el SIDA). Enf Infecc Microbiol Clin 2001; 19: 376-92.

32. Small PM, Schecter GF, Goodman PC, Sande HA, Chaisson RE, Hopewell PC et al. Treatment of tuberculosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. N Eng J Med 1993; 324: 289-94.
33. Rivero A, López Cortés L, Castillo R, Lozano F, García MA, Díez F et al. Ensayo Clínico aleatorizado de tres pautas de quimioprofilaxis para prevenir la tuberculosis en pacientes infectados por el VIH con anergia cutánea. Enf Infecc Microbiol Clin 2003; 21: 287-92.
34. American Thoracic Society and Centres for Disease Control and Prevention. Target tuberculosis testing and treatment of latent tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 221-47.
35. Centers for Disease Control. Adverse event data and revised American Thoracic Society / CDC recommendations against the use of rifampicin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infection. MMWR 2003; 44: 202-9.
36. Phair J, Muñoz A, Detels R, Kaslow R, Rinaldo C, Saah A. The risk of Pneumocystis carinii pneumonia among men infected with human immunodeficiency virus tipe 1. N Engl J Med 1990; 323: 1500-4.
37. González J, Rubio R, Antela A, García F. Neumonía por Pneumocystis carinii e infección por el VIH: diagnóstico y tratamiento. Enf Infecc Microbiol Clin 1998; 16 (supl 1): 36-44.
38. Nuesch R, Bellini, Zimmerli V. Pneumocystis Carinii neumonía in HIV + and HIV-immunocompromised patients. Clin Infect Dis 1999; 29: 1519-23.
39. Schliep T, Yarrish R. Pneumocystis carinii neumonía. Sem Resp Infect 1999; 14: 333-43.
40. Wilcox CM, Alexander LN, Clark LS, Thompson SE. Fluconazole compared with endoscopy for human immunodeficiency virus-infected patients with esophageal symptoms. Gastroenterology 1996; 110: 1803-9.
41. Smith D, Midgley J, Allan M, Conolly G, Gazzand B. Itraconazole vs ketokonazol in the treatment of oral and esophageal candidosis in patients infected with AIDS. AIDS 1991; 5: 1367-71.
42. Hill D, Dubey J. Toxoplasma gondii: transmission, diagnosis and prevention. Clin Microbiol Infect 2002; 8: 634-44.
43. Navia BA, Petito CK, Gold JW, Cho ES, Jordan BD, Price RW. Cerebral toxoplasmosis complicating the acquired immunodeficiency syndrome. Clínical and neuropathological finding in 27 patients. Ann Neurol 1986; 19: 224-38.
44. Luff B, Remington J. Toxoplasmosis encephalitis in AIDS. Clin Infect Dis 1992; 15: 211-22.
45. Ives NJ, Gazzard BG, Easterbrook PJ. The changing pattern of AIDS-defining illnesses with the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART) in a London clinic. J Infect 2001; 42: 134-9.
46. Murphy M, Armstrong D, Sepkowitz KA, Ahkami RN, Myskowski PL. Regression of AIDS-related Kaposi's sarcoma following treatment with and HIV protease inhibitor. AIDS 1997; 11: 261-2.
47. Cannon MJ, Larney AS, Pellet PE. Herpesvirus 8: current issues. Clin Infect Dis 2003; 37: 82-7.
48. Bubman D, Cesarman E. Pathogenesis of Kaposi's sarcoma. Hematol Oncol Clin N Am 2003; 17: 715-45.
49. Miralles P, Podzamczer D, Calle M, Zarco C, Berenguer J, López Aldeguer J et al. Recomendaciones de GESIDA y Plan nacional del SIDA en el diagnóstico y el tratamiento del sarcoma de Kaposi y el cáncer de cérvix uterinos en pacientes infectados por el VIH. Med Clin (Barc) 2002; 118: 788-95.
50. Relliham MA, Dooley DP, Binke TW, Berkland ME, Longfield RN. Rapídly progressing cervical cancer in a patient with human immunodeficiency virus infection. Gynecol Oncol 1990; 36: 435-38.
51. Newman MD. Woomen and HIV disease. En: Cohen PT, Sande M, Volberding PA, editors, The AIDS knowledge base. Philadelphia: Lippincot, Williams & Wilkins; 1999. 323-36.
52. Casado JL, Arrizabalaga J, Montes M, Marti Belda P, Tural C, Pinilla J et al. Incidente and risk factors for developing citomegalovirus retinitis in HIV-infected patients receiving protease inhibitor therapy. Spanish CMV-AIDS Study Group. AIDS 1999; 13: 1497-502.
53. Jacobson M. Treatment of citomegalovirus retinitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1997; 337: 105-14
54. Schacker T, Zeh J, Hu-HL, Hill E, Corey L. Frequency of symptomatic and asymptomatic herpes simplex virus tipe 2 reactivations among

human immunodeficiency virus-infected men. J Infect Dis 1998; 178: 1616-22.

55. Safrin S, Ashley R, Houlidan C, Lusik PS, Mills J. Clinical and serological features of herpes simplex virus infection in patients with AIDS. AIDS 1991 5: 107-10.
56. Berger JR, Pall L, Lanska D, Whiteman M. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with HIV infection. J Neurovirol 1998; 4:59-68.
57. Goozé L. Bacterial infections associated with HIV disease. En: Cohen PT, Sande MA. Volverding PA, editores. The AIDS knowledge base. Philadelphia: Lippincot, Williams & Wilkins; 1999. 615-23.
58. Echevarría Vierna S, Cuñado Eizaquirre A, González Fernández CR. Infecciones bacterianas en el paciente infectado por el VIH. En: Collazos González J, López Bernaldo de Quirós JC, Pedrol Clotet E, coordinadores. VIH y enfermedades asociadas. Barcelona: Grupo Arts XXI de Comunicación. S.L 2005; 171-70.
59. Schleider G, Hopley M, Feldman C. CD4 T-lymphocite subset counts in HIV seropositive-patients during the course of community-acquired pneumoniae. Clin Microbiol Infect 2004; 10: 587-9.
60. Broome C, Breiman R. Pneumococcal vaccine: part, present and future. N Engl. J Med 1991; 325: 1506-8.
61. Fernandez ML, Ramos JM , Núñez A, Cuenca M, De Gorgolas M. Focal infections due non-thyfi salmonella in patients with AIDS: report of 10 cases and review. Clin Infect Dis 1996; 25: 690-7.
62. Sperber SJ, Schleupner. CJ. Salmonellosis drung infection with human immunodeficiency virus. Rev Infect Dis 1987: 98; 925-34.
63. Rozembaum R, Rios Gonçalves A. Clinical epidemiological study of 171 cases of cryptococosis. Clin Infect Dis 1994; 18, 169-80.
64. Collazos J. Opportunistc infections of the CNS in patients with AIDS: diagnosis and management. CNS Drug 2003; 17: 869-87.
65. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satter GA et al. Declinig morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. Outpatient study investigators. N Engl J Med 1998; 338: 853-60.
66. Jacobson MA, French M. Alterated natural history of AIDS-related opportunistic infections in the era of the potent combination antiretroviral therapy AIDS 1998; 12 (suppl 1): S157-S163.
67. Chlebowski R, Grosvenor M, Bernhard M, Morales L, Bulcavage L. Nutritional status, gastrointestinal disfunction, and survival in patients with AIDS. Am J Gastroenterol 1989; 84: 1288-93.
68. Kottler DP, Rosembaum K, Allison DB, Wang J, Pierson RN. Validation of bioimpedance analysis as a measure of change in body cell mass as estimated by whole-body counting of potassium in adults. J PEN 1999; 6: 345-9.
69. Flexner C. HIV Protease inhibitors. N Engl J Med 1998; 338: 1281-92.
70. Podzamczer D, Roson B, Martinez Lacasa J, Rufi G, Gudiol R, Masini R, et al. Profilaxis primaria y secundaria de las infecciones más frecuentes e inmunización en pacientes adultos con infección por VIH. En: Gatell JM, Clotet B, Podzamczer D, Miro JM, Mallolas J, editores. Guía práctica del SIDA. Barcelona: Manson; 2005; 283-84.
71. Gibson DR. Prevention with injection drug users. En: Cohen PT, Sande M, Volverding PA, editores. The AIDS knowledge base. Philadelphia: Lippincot, Williams & Wilkins; 1999; 925-30.
72. Fischl M, Richman D, Griecco M, Gottlieb M, Volberding P, Laskino et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex: a double blind, placebo controlled trial. N Eng J Med 1987; 317: 185-91.
73. Hammer S, Squires K, Hughes M, Grimes JM, Demeter LM, Currier JS et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with aleator infection and CD4 cell counts for 200 per cubic millimetre or less. N Engl J Med 1997; 337:725-33.
74. Mocroft A, Vella S, Benfield T, Chiesia A, Miller V, Gargalianos P et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA study group. Lancet 1998: 325: 1725-30.
75. O'Brien W, Hartigan P, Martin D, Esinhart J, Hill A, Benoil S. Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4+ lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS. N Engl J Med 1996; 334:426-31.
76. Kaufmann D, Pantaleo G, Sudre P, Telenti A. A CD4-cell count in HIV-1 infected individuals remaining viraemic wit highly active

antiretroviral therapy (HAART). Swiss HIV Cohort Study. Lancet 1998; 351:723-4.

77. Deeks S, Hecht F, Swanson M, Elbeikt, Loftus R, Cohen PT et al. HIV RNA and CD4 cell count response to protease inhibitor therapy in an urban IDS clinic: response to both initial and salvage therapy. AIDS 1999; 13:35-43.
78. Ledergerber B, Egger M, Opravil M, Telenti, Hirschel B, Battegay M et al. Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: a prospective cohort study. Swiss HIV cohort study. Lancet 1999; 353:863-8.
79. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Updated Department of Health and Human Services (DHHS) of USA. October 2005.
80. Iribarren JA, Labarga P, Rubio R, Berenguer J, Miró JM, Antela A, et al. Recomendaciones de GESIDA/Plan nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el VIH (Octubre 2004). Enf Infecc Microbiol Clin 2004; 22: 564-642.
81. Phair JP, Mellors JW, Detels R, Margolick JB, Muñoz A. Virologic and immunologic values allowing safe deferral of antiretroviral therapy. AIDS 2002; 16: 2455-9.
82. Martinez E, Conget I, Lozano L, Casamitjana R, Gatell JM. Reversion of metabolic abnormalities after switching from HIV-1 protease inhibitors to nevirapine. AIDS 1999; 13; 805-10.
83. Gourevitch MN, Friedland GH. Interactions between methadone and medications used to treat HIV infection: a review. Mt Sinai J Med, 2000; 67:429-36.
84. Clarke SM, Mulcahy FM, Tjia J, Reynolds HE, Bibbons S, Barry MG et al. Pharmacokinetic interactions of nevirapine and methadone and guidelines for use of nevirapine to treat injection drug users. Clin Infect Dis, 2001; 33:1595-7.
85. Bart PA, Rizzardi PG, Gallant S, Golay KP, Baumann P, Pantaleo G et al. Methadone blood concentrations are decreased by the administration of abacavir plus amprenavir. Ther Drug Morit, 2001; 23:553-5.
86. McCance-Katz EF, Rainey PM, Smith P, Morse G, Friedland G, Gourevitch M et al. Drug interactions between opioides and antiretroviral medications: interaction between methadone, LAAM, and nelfinavir. Am J Addict, 2004. 13:163-80.
87. Friedland G, Andrews L, Schreibmant T, Agarwala S, Daley L, Child M et al. Lack of an effect of atazanavir en steady-state pharmacokinetics of methadone in chronically treated subjects. AIDS 2005; 19: 1635-41.89.

Hepatitis víricas en usuarios de drogas

Ángeles Castro Iglesias[1, 2]; Soledad López Calvo[1]; José Pedreira Andrade[1, 2]

[1] Servicio de Medicina Interna B. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. La Coruña.
[2] Facultad de Ciencias de la Salud. Departamento de Medicina. Universidad de La Coruña.

Enviar correspondencia a: Ángeles Castro. Servicio de Medicina Interna B. Hospital Juan Canalejo. C/ Las Jubias, Nº 84. CP: 15006. La Coruña.E-mail: miriamca@udc.es

RESUMEN

En los pacientes usuarios a drogas, la hepatitis más frecuente es la producida por el virus de la hepatitis C (VHC), especialmente en los usuarios de drogas intravenosas. La transmisión del virus de la hepatitis B (VHB) en Europa Occidental, es fundamentalmente por vía sexual (hetero y homosexual). En el Norte de Europa y UK, la drogadicción intravenosa sigue siendo la principal forma de transmisión del VHB.

El diagnóstico de la infección por el VHB se basa en una evaluación serológica, virológica, bioquímica (AST/ALT) e histológica. El marcador más sensible de la replicación del VHB es el DNA-VHB por PCR. En cuanto a los tests diagnósticos para el VHC, los EIAs de tercera generación tienen actualmente, una sensibilidad y especificidad del 99%. La determinación cualitativa del RNA-VHC por PCR es útil en el diagnóstico de la infección activa y en la monitorización.

Actualmente están aprobados varios fármacos para la infección crónica por el VHB: interferon, interferon pegilado (PEG-IFN), lamivudina y adefovir. La elección del tratamiento ha de ser individualizado de acuerdo a las características del virus, la lesión hepática y las preferencias del paciente.

En cuanto a la hepatitis crónica C, el tratamiento con interferon pegilado y ribavirina, consigue una respuesta viral sostenida (RVS) que sobrepasa el 50% (40-50% para genotipo 1 y cerca del 80% para genotipos 2 y 3). La selección adecuada de los candidatos al tratamiento, y la buena adherencia al mismo, son factores de gran importancia para alcanzar una mayor RVS.

Palabras clave: *Hepatitis en usuarios a drogas, VHB, VHC, técnicas diagnósticas, tratamiento hepatitis.*

ABSTRACT

Among illegal drug users, the hepatitis C virus (HCV) is the most prevalent, and illegal inyection drug use is the predominat mode of transmision. In Western and Southern Europe, the transmission of hepatitis B virus (HBV) account by sexual activity (heterosexual and MSM). In Northern Europe and UK, inyecting drug use accounts for most cases.

The diagnosis of HBV infection is based on the evaluation of serological, virological, biochemical (AST/ALT) and histological markers. The most sensible marker for HBV viral replication is the determination of HBV DNA by PCR.

The laboratory test nowadays for HCV are a third generation EIAs reach 99% sensivity, therefore the clinical application of RIBA has been reduce to very specific cases. HCV RNA qualitative detection is use to diagnose active infection and evaluate treatment effectiveness.

To date, several drugs have been approved for the treatment of chronic hepatitis B virus: interferon (INF), pegylated IFN alpha 2 (PEG-IFN), lamivudine and adefovir. The choice of treatment should be individualized according to the characteristics of the virus and of the hepatic lesion and in agreement with desires of the patient well.

Since the introduction of pegylated interferon and ribavirin, the rate of cure or of sustained virological response (SVR) in chronic hepatitis C have improved markedly, surpassing 50% (40-50% for genotype 1 and nearly 80% for genotypes 2 and 3). A good selection of candidates and adherence of treatment are very important to get SVR.

Key words: *Hepatitis and drug users, HBV, HCV, diagnosis techniques, hepatitis treatment.*

EPIDEMIOLOGÍA DE LA HEPATITIS VÍRICA EN EL PACIENTE CON CONSUMO DE DROGAS.

Varias formas de hepatitis vírica se relacionan con la administración de drogas por vía intravenosa, y no solo la hepatitis B (VHB), y la hepatitis C (VHC). Así, otras formas de hepatitis, como la hepatitis Delta (VHD) y la hepatitis por virus G (HVG-C) también están presentes en sujetos que utilizan drogas por vía parenteral (UDVP).

La transmisión de las hepatitis virales en los drogodependientes está en relación con la utilización de agujas intravenosas y todos los utensilios asociados con el consumo de drogas ilegales[1, 2] La coinfección con el virus C (VHC) y el virus B (VHB) de la hepatitis es además muy frecuente con el virus de inmunodeficiencia humana, en relación con su transmisión por vías epidemiológicas similares[2].

El VHB se transmite por vía parenteral en adictos, sobre todo en zonas en donde la prevalencia de esta infección es baja, inferior al 2%, como acontece en Europa y Estados Unidos, pero la epidemiología de este proceso está cambiando de forma notable en relación con las medidas de vacunación adoptadas en muchos países. Koziel y Siddiki señalan que el 5-10% de los UDVP tienen en el momento actual el antígeno de superficie del VHB positivo (HBs Ag)[3].

La HVD, que acompaña a la infección por VHB, no se presenta de forma endémica. En el norte de Europa y en Estados Unidos se limita a los consumidores de drogas por vía intravenosa[4].

El VHC está presente en el 1-2% de la población general de los países desarrollados. En Estados Unidos un 38% de los infectados por este virus confiesa el consumo de drogas por vía intravenosa, en los seis meses previos al diagnostico de la infección[1, 5].

En el mundo occidental desde 1992, al menos dos tercios de las infecciones por VHC, se relacionan con el consumo de drogas ilegales, pero esta tendencia evoluciona hacia la disminución de forma clara[1].

El VHC se aísla entre los drogodependientes por vía intravenosa, en los primeros meses del consumo, entre el 20 y 90% de los UDVP tienen anticuerpos frente a este virus positivo[6]. Estos resultados también los hemos constatado en nuestro entorno[7]. En fechas muy recientes se han descrito varias epidemias de hepatitis aguda C en adultos de diferentes países europeos, con transmisión probablemente sexual, afectando a colectivos homosexuales con notable número de drogodependientes. Es posible pues que la vía sexual pueda jugar un papel de cierta importancia en la transmisión del VHC, al menos en determinados grupos[8].

La VHG-C, que se adquiere a menudo por la sangre, se asocia habitualmente al VHC hasta tal punto que un 10% de los infectados por este virus tiene una coinfección con el VHG-C, y tiene poca repercusión clínica, enzimática e histológica. Esta coinfección se relaciona en nuestro entorno, en muchas ocasiones, con la utilización de drogas ilícitas por vía parenteral[9].

MANEJO DIAGNÓSTICO Y EVOLUTIVO DE LAS HEPATITIS VÍRICAS

Diagnóstico diferencial de las hepatitis agudas

Las causas más frecuentes de enfermedad hepática aguda son las hepatitis víricas (particularmente las hepatitis víricas A, B y C), las lesiones inducidas por fármacos, la colangitis y la hepatopatía alcohólica. La biopsia hepática no suele ser necesaria para diagnosticar y tratar las enfermedades hepáticas agudas, con la excepción de las situaciones en las que el diagnóstico no está claro tras la investigación clínica y de laboratorio. El diagnóstico de certeza en el caso de las hepatitis víricas se realiza cuando se detecta en el suero algún marcador específico de identificación vírica reciente[10] (Figura 1).

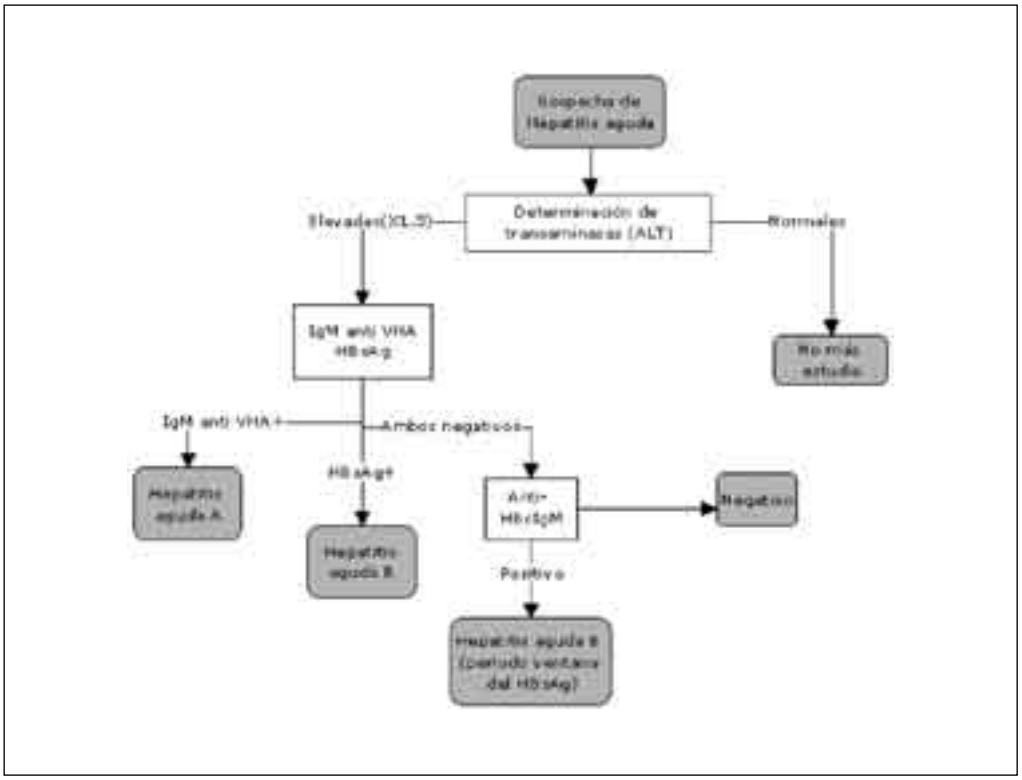


Figura 1. Esquema diagnóstico ante sospecha de hepatitis vírica aguda[11]

(Nota: Debido al largo periodo de seroconversión de la hepatitis C no es aconsejable un test serológico en esta fase. Sería aconsejable determinar el RNA del VHC por PCR o un anti-VHC un mes más tarde)

Diagnóstico diferencial de hepatitis crónica

Las causas más frecuentes de enfermedad hepática crónica en orden de frecuencia son la hepatitis crónica C, la hepatopatía alcohólica, la esteatohepatitis no alcohólica, la hepatitis B crónica, la autoinmunitaria, la colangitis esclerosante, la cirrosis biliar primaria, la hemocromatosis y la enfermedad de Wilson. En la figura 2 se describe un esquema diagnóstico de las hepatitis víricas crónicas.

Hepatitis A

El cuadro clínico de una hepatitis aguda A es normalmente leve, especialmente en niños en los cuales es frecuente un proceso subclínico o que se confunda con una gastroenteritis. En adultos el proceso es más serio y prolongado pudiendo causar un cuadro colestásico. El diagnóstico se hace por la elevación de transaminasas y los marcadores serológicos. Una vez que el virus desaparece de las heces, aparece en suero un anticuerpo anti-HVA de tipo IgG que es detectable durante muchos años y que confiere inmunidad frente a la reinfección. Los anticuerpos IgM implican una infección reciente persistiendo en sangre durante 2-6 meses. A diferencia de las hepatitis B o C, esta infección nunca se cronifica[12].

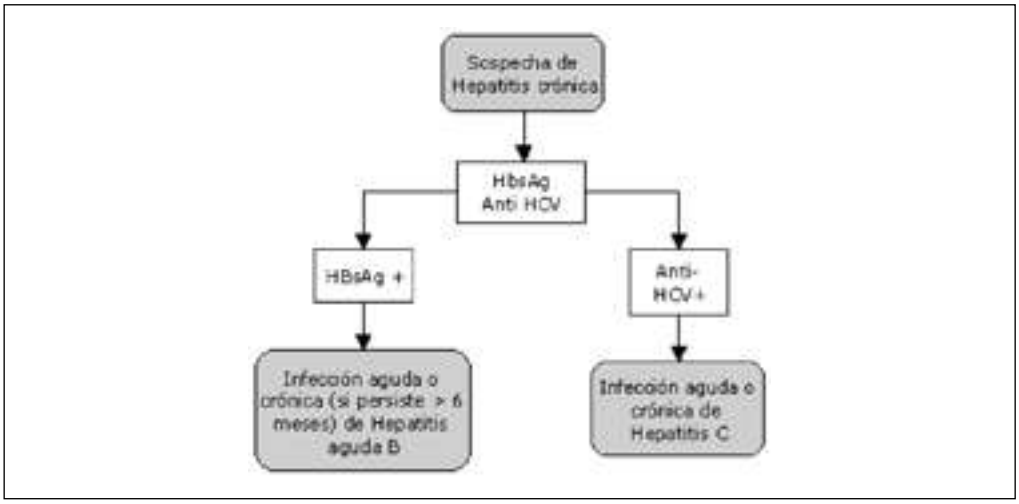


Figura 2. Esquema diagnóstico ante sospecha de hepatitis vírica crónica[11]

Hepatitis B

Diagnóstico de la hepatitis B:

Para diagnosticar una hepatitis B es obligatorio demostrar en un análisis de sangre la presencia del virus de manera directa mediante PCR o de manera indirecta mediante los marcadores serológicos que se determinan mediante ELISA, muy fiable y que sólo excepcionalmente da lugar a resultados falsos[13].

Marcadores Serológicos:

1. Antígenos víricos:
   - HBsAg ó antígeno de superficie
   - HBeAg ó precore ó forma secretada del antígeno del core.
2. Anticuerpos generados como respuesta frente a la infección:
   - Anti-HBs ó anticuerpos frente al antígeno de superficie.
   - Anti-HBc ó anticuerpos frente al antígeno del core
   - Anti-HBe ó anticuerpos frente al antígeno e.

El HBsAg es el marcador universal de infección por VHB y su desaparición, indica curación de la infección. El HBsAg es ya detectable en sangre durante el periodo de incubación de la hepatitis aguda, entre 2-7 semanas antes de que se manifiesten los primeros síntomas de la enfermedad y precede en 2-4 semanas a la elevación de los niveles séricos de transaminasas. En la mayoría de los casos, el HBsAg permanece elevado hasta la seroconversión y aparición de los anticuerpos anti-HBs, a los 3-6 meses tras la infección. En menos del 5% de casos, es eliminado rápidamente de la circulación y no se detecta durante la fase sintomática de la enfermedad. El HBeAg aparece durante todo el periodo de replicación activa del VHB. Es casi simultáneo al HBsAg y declina en paralelo al mismo. Su presencia se asocia a altos niveles de replicación y por tanto de infectividad y su desaparición junto con la aparición de anti-HBe se asocia a curación, poca replicación o fase inactiva de la enfermedad crónica. Existe una variedad mutante, frecuente en países de la cuenca mediterránea en la que no se produce HBeAg y en cambio se detecta el anticuerpo anti-HBe sin que ello signifique curación o baja replicación y se suele asociar a peor evolución de la hepatitis. La existencia de anti-HBc indica infección actual o pasada. La detección de la fracción IgM de estos anticuerpos se observa en la infec-

ción aguda o en los episodios de reactivación que tienen lugar en la historia natural de la hepatitis B crónica. La detección de anti-HBs, aunque a veces puede no aparecer, suele indicar resolución de la infección, excepto en aquellos pacientes que han sido vacunados, en los que su presencia es indicativa de una respuesta inmune humoral frente al antígeno de superficie utilizado como vacuna.

Marcador virológico:

La determinación directa del ADN-VHB en sangre (viremia) y se su concentración son extremadamente importantes porque el deterioro hepático se relaciona estrechamente con la replicación del virus. Existen varios métodos de biología molecular para determinar la carga vírica, pero el más sensible es el de la PCR (reacción en cadena de la polimerasa). La viremia está bien establecida en el momento que el HBsAg es detectable, siendo los títulos en la infección aguda muy elevados (10^9-10^{10} viriones/ml)[14]. Estos títulos bajan a medida que la infección se autolimita y los antígenos víricos desaparecen, pero sorprendentemente niveles bajos de DNA-VHB en la sangre pueden persistir durante muchos años, si no de por vida[15]. En caso de cronicidad de la infección los niveles de viremia son sustancialmente más bajos que durante la primoinfección aunque hay gran variabilidad entre las personas. Altos niveles de viremia se correlacionan con la presencia del HBeAg pero aún en caso de la aparición de anti-HBe persiten niveles de viremia (10^3-10^5) que sugieren una replicación continua. Por esta razón, cualquier persona que tenga un HBsAg positivo, debe asumirse que tiene algún nivel de replicación vírica[16]. EL comportamiento de los distintos marcadores descritos en las distintas fases de la infección por VHB se describen en la Tabla 1.

Tabla 1. Marcadores hepatitis B en distintas fases de la infección.

Test	*aguda*	*inmunidad*	*vacunado*	*crónica salvaje*	*crónica mutante*	*crónica inactiva*
HBsAg	+	-	-	+	+	+
anti-HBs	-	+	+	-	-	-
HBeAg	+	-	-	+	-	-
anti-HBe	-	-	-	-	+	+
anti-HBc	-	+	-	+	+	+
IgM anti-HBc	+	-	-	-	-	-
HBV DNA*	+	-	-	+	+	-
ALT	↑↑	n	n	↑	↑	n

La infección aguda por VHB:

La primoinfección en paciente susceptible puede ser sintomática (30% de casos) o asintomática. La mayoría de las infecciones en adultos, se autolimitan con el aclaramiento del virus de la sangre y del hígado y con el desarrollo de un inmunidad duradera a la reinfección[13, 17]. Sólo el 5% de las primoinfecciones se convierten en infecciones persistentes, teniendo más probabilidades los casos asintomáticos. En caso de aparecer síntomas, los más característicos son astenia, anorexia, vómitos, dolor abdominal, coluria e ictericia. En muy raras ocasiones (1% de casos) se produce una hepatitis fulminante con fallo hepático de instauración rápida en pocos días y semanas y que puede conducir a la muerte del paciente. Existen síntomas

extrahepáticos producidos por mecanismos inmunológicos que también pueden aparecer en la fase crónica y que consisten en dolores articulares y erupción cutánea, síndrome similar a la enfermedad del suero, panarteritis nodosa, glomerulonefritis, polimialgia reumática, Síndrome de Guillain-Barré. La curación de la infección aguda se define por la desaparición de los síntomas, normalización de las transaminasas y la desaparición en suero del ADN-VHB y del HBsAg y la aparición del anti-HBs en menos de 6 meses. En esta situación se desarrolla inmunidad natural frente a la infección y ya no pueden volver a padecer la hepatitis B.

La infección crónica por VHB

Se habla de infección crónica cuando el virus persiste durante largo tiempo en el organismo. Se ha establecido por consenso que el periodo límite para que una infección aguda se considere crónica es de seis meses[10]. La cronificación se produce cuando, tras el contagio, los mecanismos inmunitarios no son capaces de controlar suficientemente la capacidad del virus para replicarse en el interior de las células hepáticas estableciéndose una infección permanente. La infección crónica presenta características clínicas así como una intensidad y gravedad de las lesiones hepáticas muy distintas de unos pacientes a otros y que dependen fundamentalmente de la interacción entre la replicación del VHB y la reacción del sistema inmunitario teniendo en cuenta de que se trata de un proceso dinámico, que de forma espontánea puede cambiar a lo largo de los años. De ello se derivan las distintas fases de la infección crónica por VHB.

Estado de portador inactivo:

Es la forma clínica más frecuente y que tradicionalmente se denominaba portador sano o portador asintomático. No presentan síntomas clínicos, las pruebas hepáticas son normales e histológicamente no existen lesiones o son mínimas. Serológicamente el HBsAg es positivo, el anti-HBe es positivo y el ADN-VHB es positivo a niveles muy bajos y con técnicas de alta sensibilidad[18]. Es necesario comprobar esta situación en el tiempo para diferenciarla de ciertas formas de hepatitis crónica B, en cuya evolución en el tiempo se intercalan periodos de remisión que simulan un estado de portador. Suelen tener un excelente pronóstico y raramente presentan complicaciones. No obstante podría reactivarse la infección, con consecuencias clínicamente graves en situaciones de inmunosupresión profunda.

Hepatitis crónica:

En la segunda forma más frecuente. La gravedad y la evolución son muy variables. Se define por la presencia en el hígado y durante largo tiempo de lesiones de tipo inflamatorio que se acompañan de la necrosis de células hepáticas infectadas y pueden ir seguidas de fibrosis. La causa de este daño es la respuesta inmunitaria frente a la infección, lo suficientemente enérgica como para causar daño pero no lo suficientemente enérgica como para eliminar la infección o tenerla bajo control. Dentro de este grupo la gravedad y la evolución de esta hepatitis varía de unos pacientes a otros. Los de lesiones más graves suelen tener niveles de transaminasas y ADN-VHB en sangre más elevados. La biopsia hepática puede ser útil para definir la gravedad de la afectación y establecer el pronóstico. Dentro de este grupo, los que tienen HBeAg positivo pueden convertirse en portadores inactivos de forma espontánea en un 15% de los casos y un 1-2% anual pueden negativizar el HBsAg y curar la infección. En el caso de la variedad mutante con anti-HBe positivo, la tasa de remisión es muy pequeña (0,5% por año)[19].

Cirrosis:

Más grave pero menos frecuente, es el estadío final de las lesiones hepáticas producidas durante la hepatitis crónica. El principal factor determinante de la transición hacia la cirrosis es la persistencia mal controlada y duradera de la replicación del VHB. Una com-

plicación de la cirrosis además de la descompensación con su constelación de síntomas(ascitis, varices esofágicas, encefalopatía) puede ser el desarrollo de un carcinoma hepatocelular que es relativamente raro en los países occidentales e incide casi siempre en pacientes que han mantenido la infección por el VHB durante mucho tiempo[19].

Hepatitis D

El virus delta (VHD), es un virus RNA defectivo que no puede producir una infección por si mismo y precisa del VHB para infectar. Dicha infección puede ser simultánea, *coinfección*, que puede aumentar el riesgo de hepatitis fulminante pero no el de cronicidad; y puede ser adquirida sobre una hepatitis crónica B previa, *sobreinfección,* favoreciéndose la cronicidad del delta y originando una enfermedad más agresiva con mayor progresión a cirrosis y hepatocarcinoma. El diagnóstico se produce mediante la determinación de anticuerpos IgG e Ig M anti-VHD, que son positivos en caso de coinfección desapareciendo posteriormente el IgM y persistiendo el IgG positivo en casos de curación. En los casos de sobreinfección y cronicidad tanto IgM como IgG persisten positivos a título elevado[20].

Hepatitis C

Diagnóstico de la hepatitis C

El diagnóstico de la hepatitis C se basa en la identificación de marcadores específicos del virus: anticuerpos y material genético (ARN) en suero[21].

Anticuerpos anti-VHC:

Para la identificación de anticuerpos contra antígenos del VHC se dispone de varios procedimientos comercializados de inmunoensayo enzimático (ELISA), de segunda o tercera generación, muy perfeccionadas respecto a los disponibles inicialmente en cuanto a sensibilidad y especificidad. El anti-VHC puede ser detectado por ELISA a las 7-8 semanas de haberse producido la infección y, por tanto, resulta útil para el diagnóstico de la hepatitis aguda. En los pacientes con infección crónica, la presencia de anti-VHC es prácticamente constante. Una notable excepción a esta norma son los pacientes en hemodiálisis y los sujetos inmunodeprimidos infectados por VHC, en quienes las técnicas de ELISA pueden dar un resultado falsamente negativo en una proporción no despreciable de casos. Los resultados falsamente positivos son raros. La detección de anticuerpos puede realizarse también mediante procedimientos de *immunoblotting*. Es una prueba más específica que la de ELISA, pero mucho más cara y de realización más laboriosa que se usaba como confirmación pero que va cayendo en desuso frente a la determinación del ARN-VHC en sangre. *El análisis de los anticuerpos indica*: Presencia de contacto con el virus de la hepatitis C en algún momento de la vida, *no* indica la presencia de virus en la sangre ni de enfermedad. Si la infección es muy reciente, pueden ser negativos (periodo ventana). Para evitar esta situación, se recomienda repetir la prueba pasadas unas semanas si existe riesgo de contagio reciente. No tiene relación con la gravedad de la enfermedad y no suelen desaparecer de la sangre aún cuando la hepatitis se cure espontáneamente o tras un tratamiento.

ARN del VHC:

Su determinación en la sangre es imprescindible para la confirmación de una hepatitis por VHC. Ello se realiza mediante la PCR. Existen *kits* comercializados para la determinación cuantitativa del ARN-VHC, de gran sensibilidad y especificidad. La viremia o carga vírica en la sangre se expresa en unidades internacionales (UI). Esta carga vírica suele permanecer estable a lo largo del tiempo en cada persona concreta. No existe una relación directa con la gravedad de la enfermedad ni sirve para evaluar su progresión. Las cargas víricas elevadas (>800.000 UI) presentan peor respuesta al tratamiento que aquellos con una carga inferior. Una carga vírica positiva siempre indica infección acti-

va. Una única determinación negativa no nos permite descartar definitivamente una infección por VHC, porque pueden ocurrir fases de poca replicación.

Genotipo del VHC:

Hace referencia al tipo de virus que produce la infección y se determina también por biología molecular. Se han descrito seis tipos denominados con números con sus subtipos correspondientes denominados con letras (Ej 1a, 1b, 2a). El genotipo se determina una sola vez y tiene un interés fundamental en la toma de decisiones para el tratamiento y en el grado de respuesta. No tiene relación con la gravedad de la enfermedad.

Antígeno del *core*:

Muy recientemente, se ha propuesto la detección en el suero del antígeno del *core* mediante una técnica de ELISA como una alternativa a la determinación por PCR del ARN-VHC. Aunque la técnica es relativamente simple, este procedimiento serológico está en fase de evaluación[22].

La infección aguda por el VHC

El VHC provoca una hepatitis aguda que en el 60-75% de los casos es subclínica. Sólo el 20-30% de los pacientes padece síntomas como fatiga, mialgias, náuseas, vómitos o molestias abdominales y sólo la mitad presenta ictericia, lo que explica que la hepatitis C sea diagnosticada con muy poca frecuencia en la fase aguda. El período de incubación oscila entre 2 y 12 semanas (mediana: 7 semanas). Se ha comprobado que los pacientes que presentan síntomas parecen curar la infección y no desarrollan enfermedad hepática crónica con mayor frecuencia que aquellos en los que la enfermedad es clínicamente silente[23]. La hepatitis fulminante y la insuficiencia hepática aguda son situaciones excepcionales. El intervalo de tiempo entre la infección y la aparición de anticuerpos es de unos 50 días y suele coincidir con el inicio de los síntomas (en caso de que existan), aunque un 30% de los casos persisten negativos hasta incluso 6-9 meses después. El ARN-VHC puede detectarse en suero entre la primera y segunda semana de la infección. El ARN del VHC se detecta en suero mientras existe replicación, es decir, durante unas semanas en los casos de hepatitis autolimitada e indefinidamente en los casos de evolución a la cronicidad. Tras la infección aguda, la tasa de recuperación espontánea de la infección aguda por el VHC puede establecerse entre el 15% y 45%[24-26]. La resolución completa de la infección se define como la ausencia de ARN del VHC en suero acompañada de la normalización completa de las concentraciones de transaminasas en un periodo inferior a 6 meses, aunque excepcionalmente la curación puede producirse hasta un año después del contacto inicial.

La infección crónica por el VHC

Se desconocen los mecanismos responsables de la persistencia de la infección por el VHC, se han implicado la variabilidad genética del virus, una respuesta inmunitaria frente al virus deficiente y la existencia de posibles lugares de replicación extrahepática del VHC. En este periodo, especialmente en momentos iniciales, tanto las concentraciones séricas de ALT como las de ARN del VHC pueden fluctuar intensamente, apareciendo incluso períodos en que las ALT son normales y el ARN del VHC, indetectable. Una vez la infección crónica se ha establecido, las cifras de ALT y ARN del VHC, aunque discretamente oscilantes, suelen mantenerse estables. La mayoría de los pacientes con hepatitis C crónica están prácticamente asintomáticos. Entre los síntomas más comunes se incluyen la fatiga, en general intermitente, el dolor o molestia en el cuadrante superior derecho del abdomen, las náuseas y la inapetencia. Debido a esta escasa expresividad clínica, el diagnóstico y la evaluación del paciente se basan casi siempre en las pruebas hepáticas, fundamentalmente las transaminasas, así como en la biopsia hepática. Existe una mala correlación entre la intensidad de las elevaciones y la actividad histológica de la enfermedad. La biopsia hepática no es imprescindible para el diagnóstico, que puede

basarse en los datos clínicos y de laboratorio, pero es muy útil para conocer el grado de actividad de la enfermedad y su estadio evolutivo. Un 25 % de pacientes presenta de forma persistente transaminasas normales, la mayoría de estos presentan grados de inflamación y necrosis discretos con o sin fibrosis leve, y su tasa de progresión a formas más avanzadas de la enfermedad es menor que la de los pacientes con ALT elevadas. Sin embargo, algunos pacientes con ALT persistentemente normales pueden presentar fibrosis importante o cirrosis[27]. La infección crónica por VHC se ha asociado a algunos procesos extrahepáticos: crioglobulinemia mixta, glomerulonefritis membranoproliferativa, artritis seronegativas, síndrome de Sjögren y la porfiria cutánea tarda.

La evolución a cirrosis y el hepatocarcinoma

Alrededor del 20% de los casos de hepatitis crónica VHC evolucionan a cirrosis y de estos, un 15% desarrollarán un carcinoma hepatocelular. La tasa de progresión es variable de unos pacientes a otros oscilando entre 20 y 50 años y aunque se desconocen los mecanismos de estas diferencias, parecen influir factores dependientes del propio virus, del huésped o externos[28]. El riesgo de presentar descompensación de la cirrosis es del 28% a los cinco años; la supervivencia se estima que es del 85% a los cinco años en pacientes con cirrosis compensada y del 50% a los cinco años después de la primera descompensación[29] (Figura 3).

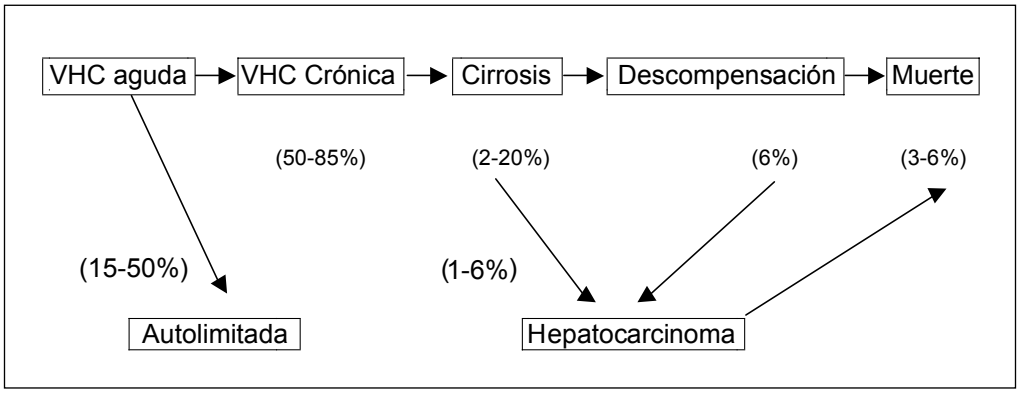


Figura 3. Historia natural de la hepatitis C.

TRATAMIENTO DE LAS HEPATITIS CRÓNICAS EN EL PACIENTE CON CONSUMO DE DROGAS

Hepatitis C

Desde el descubrimiento del VHC en 1989, se ha asistido a una progresiva disponibilidad de pruebas serológicas diagnósticas que han facilitado el conocimiento de la dimensión de esta enfermedad. En España, la prevalencia de infección varía entre el 1.6 y el 2.6% de la población general como ya se ha comentado. Tras el contacto con el VHC, la infección se cronifica en un 50-85% de los casos. La hepatitis crónica C habitualmente es muy poco sintomática y evoluciona con mucha lentitud pero, transcurridos 20 años, hasta un 20% de los pacientes presentará una cirrosis. Una vez establecida la cirrosis, el riesgo de desarrollar hepatocarcinoma se sitúa entre el 1 y el 5% anual. Dada la alta prevalencia de infección por VHC en la población usuaria a drogas por vía parenteral y dado el elevado índice de morbilidad que comporta esta infección crónica, está claramente justificado el tratamiento con el objetivo de erradicar el virus

y evitar así estas complicaciones, rompiendo igualmente la cadena de transmisión.

Selección de los pacientes

La selección de un paciente para recibir tratamiento de la hepatitis C ha de plantearse tras la demostración de la existencia de una infección crónica (elevación ± persistente de transaminasas y especialmente: anti-VHC positivo + RNA-VHC positivo). La práctica de una biopsia hepática antes de iniciar el tratamiento antiviral no es imprescindible, aunque es útil para valorar el grado de lesión y la extensión de la fibrosis; ambas tienen un importante valor pronóstico. La biopsia debería realizarse siempre que de su resultado dependa la decisión de tratar o no a un paciente. No existe un límite de edad para recibir el tratamiento, pero debido a sus efectos secundarios se desaconseja realizarlo por encima de los 70 años. También es planteable el tratamiento antiviral en aquellos pacientes en los que se detecte una hepatitis aguda, ya que está demostrada su eficacia en la disminución del riesgo de cronificación de la infección[30].

Contraindicaciones para el tratamiento

Las principales contraindicaciones para el tratamiento con interferon pegilado (PEG-IFN) y ribavirina son: hipersensibilidad a estos fármacos, depresión mayor no controlada, hepatitis autoinmune o enfermedad que pueda exacerbarse por el tratamiento antiviral, transplantados de riñón, corazón o pulmón, enfermedad tiroidea no controlada, gestación o imposibilidad de mantener medidas de contracepción durante el tratamiento y 6 meses después de finalizarlo, cirrosis descompensada, insuficiencia cardíaca evolucionada, cardiopatía inestable no controlada, insuficiencia renal grave, epilepsia o enfermedad grave del sistema nervioso, HTA descompensada, EPOC grave, diabetes mellitus descompensada o citopenias acentuadas. También la presencia de anemias hemolíticas o hemoglobinopatías son contraindicaciones para el tratamiento de la RBV, así como aquellos pacientes que presentan insuficiencia renal y los sometidos a hemodiálisis[31]. En la tabla 2 se resumen las principales contraindicaciones para iniciar el tratamiento en usuarios a drogas.

Tabla 2. Contraindicaciones al tratamiento con interferon y ribavirina

- Hipersensibilidad al interferon, ribavirina o a sus excipientes
- Enfermedad psiquiátrica actual ó reciente, incluyendo el intento de suicidio en cualquier momento.
- Consumo habitual de drogas (incluyendo el alcohol)
- Epilepsia o enfermedad grave del SNC
- Enfermedad autoinmune
- Enfermedad tiroidea no controlada
- Gestación
- Imposibilidad para mantener contracepción durante el tratamiento y hasta 6 meses después de finalizado.
- Cirrosis descompensada
- Insuficiencia cardíaca evolucionada y cardiopatía inestable no controlada.
- HTA y/o diabetes mellitus descompensados
- EPOC grave
- Citopenias acentuadas
- Hemoglobinopatías y anemias hemolíticas*
- Insuficiencia renal grave y/o hemodiálisis*

**Contraindicaciones más específicas de la ribavirina*

Esquema y pautas de tratamiento

El especialista en el tratamiento de estos pacientes lleva a cabo una valoración clínica del paciente y solicita, entre otras pruebas, la determinación del genotipo y el RNA-VHC cuantitativo, ya que tiene valor pronóstico de predicción y monitorización de la respuesta.

La eficacia del tratamiento de la hepatitis C ha mejorado considerablemente en los últimos años. El tratamiento actual consiste en la combinación de interferon pegilado subcutáneo (IFN-PEG) alfa-2a (180 mcg/sem) ó alfa 2b (1,5 mcg/Kg/sem) y ribavirina (RBV). Con dichos tratamientos se consiguen tasas de respuesta virológica sostenida (RVS) (ARN-VHC negativo 6 meses después de finalizar el tratamiento) del 54-63%, que disminuyen al 42-52% en los pacientes infectados por el genotipo 1 y aumentan al 76-82% en los infectados por los genotipos 2 y 3[32-35]. La tasa de RVS en pacientes infectados por el genotipo 4 está menos definida, y varía entre el 50 y el 82%[36, 37].

Recientemente se ha demostrado que la dosis de RBV y la duración del tratamiento que resultan más eficaces varían según el genotipo responsable de la infección. Así, en los pacientes con genotipo 1 se logran las mejores tasas de RVS administrando el tratamiento combinado durante 48 semanas y utilizando dosis de RBV de 1.000-1.200 mg/día, según el peso del paciente, mientras que en los pacientes con genotipos 2 y 3 es suficiente el tratamiento durante sólo 24 semanas y con sólo 800 mg/día[34]. Diferentes estudios han confirmado el impacto del grado de cumplimento terapéutico en la eficacia del mismo. En efecto, las tasas de RVS en los pacientes con un correcto cumplimiento terapéutico, que reciben más del 80% de la dosis total prescrita de ambos fármacos durante el 80% del tiempo prescrito, aumentan al 75-80%[35, 38]. Por ello, es muy importante, en los usuarios de drogas, asegurar una buena estabilidad psicológica de sus drogodependencias antes de iniciar un tratamiento antiviral para la hepatitis C.

Efectos secundarios del tratamiento

Son numerosos y no todos ellos aparecen en todos los casos. Es recomendable informar al paciente de que los efectos secundarios más frecuentes, como el síndrome seudogripal, que aparece después de las primeras dosis del interferon responden bien al paracetamol. Otros síntomas como irritabilidad, cambios de humor, dificultad de concentración, depresión, caída (reversible) del cabello o astenia pueden aparecer durante el tratamiento[39, 40]. Cada síntoma ha de ser valorado conjuntamente por el médico y el paciente para decidir sobre la continuidad del tratamiento. También es frecuente la aparición de leucopenia, plaquetopenia y/o anemia, esta última producida especialmente por la hemólisis que se asocia al uso de la RBV y que suele requerir reajustes de dosis. En la tabla 3 se especifican los efectos adversos más frecuentes del tratamiento.

Tabla 3. Principales efectos secundarios del tratamiento con interferon y ribavirina

- Síndrome pseudogripal (fiebre, escalofríos, cefalea y dolores articulares).
- Astenia y pérdida de peso
- Alteraciones neuropsiquiátricas: irritabilidad, pérdida de concentración, labilidad emocional, depresión.
- Efectos dermatológicos: prurito, caida del cabello, lesiones eritematosas y de rascado.
- Alteraciones analíticas: anemia, neutropenia
- Alteraciones endocrinas, fundamentalmente tiroideas
- Tos y congestión nasal
- Malformaciones embrionarias

Tratamiento de la coinfección VIH/VHC

La enfermedad hepática terminal relacionada con el VHC, ha emergido en los últimos años, como una importante causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes coinfectados VIH/VHC, asociada a la mejora en la supervivencia de estos pacientes con la incorporación de la terapia antirretroviral de alta actividad (TARGA). Esto ha llevado en el momento actual, a la recomendación unánime de que en los pacientes coinfectados, se realize siempre una evaluación de la infección por el VHC y se considere la posibilidad de tratamiento anti-VHC, e incluso, la posibilidad de transplante hepático si estuviese indicado[41].

En base a los hallazgos de los cuatro grandes ensayos controlados y randomizados que han sido publicados, el tratamiento inicial de la hepatitis crónica C en el paciente VIH positivo ha de ser peginterferon alfa más ribavirina[42-45]. En todos ellos, los factores predictivos de la mejor respuesta viral sostenida (RVS) han sido el genotipo y la carga viral (RNA-VHC). Entre los pacientes que recibieron PEG-IFN alfa-2a + ribavirina durante 48 semanas en el estudio de Torriani et al.[43] la RVS fue del 29 y 62% en pacientes coinfectados con VHC genotipos 1 y 2 ó 3 respectivamente. Entre los coinfectados con genotipo 1, la RVS fue del 18% entre aquellos con alta carga viral (>800.000 UI/ml) y del 61% con baja viremia (<800.000 UI/ml) respectivamente. Torriani et al.[43]. y Carrat et al.[45] utilizaron una dosis de 800 mg/dia de ribavirina por el riesgo de anemia. Sin embargo, tal como se ha demostrado para pacientes monoinfectados por VHC, el genotipo 1 responde mejor a dosis más elevadas. En este sentido, el estudio de Laguno et al[44], que es un ensayo no controlado, encontró que la utilización de ribavirina ajustada al peso (800-1.200 mg/día) en combinación con PEG-IFN alfa-2b no se asoció con mayores porcentajes de anemia y podría estar asociado a una mejor RVS. Actualmente, y en espera de confirmación por nuevos estudios, la recomendación en el genotipo 1, es el tratamiento con PEG-IFN más ribavirina ajustada al peso (<75 Kg, 1000 mg/día; >75 kg, 1.200 mg/día)[46-49].

Antes de inicar el tratamiento para la hepatitis C, es muy importante realizar una selección muy cuidadosa de los pacientes, no solo desde el punto de vista hepático, sino también de las posibles alteraciones psiquiátricas de base, consumo activo de drogas y/o alcohol[50, 51], y una evaluación cuidadosa de la propia infección VIH y las interacciones de los fármacos antirretrovirales con el propio tratamiento de la hepatitis. Todos estos aspectos van a ser de gran trascendencia a fin de minimizar supresiones prematuras del tratamiento, falta de adherencia al mismo e incluso complicaciones clínicas severas secundarias a descompensaciones de la propia enfermedad hepática, toxicidades medicamentosas y en definitiva, disminución de los porcentajes de RVS al tratamiento de la hepatitis.

Insistiendo en el aspecto de las interacciones entre la ribavirina (análogo de nucleósido de guanosina) y otros análogos de nucleósidos utilizados frente al VIH, la ribavirina incrementa la conversión intracelular de didanosina a su metabolito activo, lo cual produce un aumento en la actividad anti-VIH, pero también en su toxicidad, especialmente a nivel mitocondrial. Fleischer et al.[52] comunicaron 29 casos de toxicidad mitocondrial, incluyendo 5 muertes, en pacientes que tomaban conjuntamente didanosina y ribavirina. Consecuentemente, ésta asociación no debe ser utilizada.

También se ha demostrado un mayor efecto mielosupresor de la zidovudina asociada a ribavirina[53], que se traduce en un mayor riesgo de anemia en los pacientes que reciben tratamiento anti-VHC, y por tanto, sus consecuencias sobre la adherencia y pérdida de eficacia del tratamiento anti-VHC al tener que disminuir dosis.

Finalmente, en los pacientes coinfectados VIH/VHC con cirrosis, el riesgo a complicaciones derivadas de la propia enfermedad hepática y de las interacciones con los antirretrovirales, hace que su manejo sea mucho mas complejo. Esto hace que los pacientes con descompensación hepática, no sean candidatos para el tratamiento anti-VHC. Mauss et al.[54] comunicaron que el 10.4% de los pa-

cientes cirróticos (14 de 133) que se incluyeron en el estudio de Torriani et al.[43] presentaron descompensación hepática durante el tratamiento con peg-INF y ribavirina, siendo causa de fallecimiento en 6 de ellos. Es de destacar que en la mitad de los casos, esta descompensación ocurrió en personas con evidencia de insuficiencia hepática (Child-T-Pugh >7) previamente al inicio de la terapia anti-VHC. Por consiguiente, las personas coinfectadas VIH/VHC en situación clínica de enfermedad hepática avanzada, deberían plantearse directamnete para un programa de transplante hepático.

Hepatitis B

La infección por el virus de la hepatitis B constituye un grave problema sanitario a escala mundial, ya que se considera que hasta la mitad de la población del planeta reside en áreas con elevada prevalencia de la enfermedad y hasta 400 millones de personas están infectadas por este virus, provocando la muerte de un 25-40% de estos individuos como consecuencia de su evolución hacia cirrosis y/o hepatocarcinoma. La hepatitis B crónica se define por la presencia, durante más de 6 meses del HBsAg + en el suero acompañado de necroinflamación crónica en la biopsia hepática y/o el aumento persistente o intermitente de la AST/ALT acompañado por la presencia de viremia (ADN-VHB).

Ya se comentó previamente que la infección por VHB, tanto clínica como serologicamente hablando, es muy heterogénea ya que pueden influir múltiples factores virales y del huésped. Desde el punto de vista clínico, puede dar lugar a un amplio espectro de presentaciones que van desde una hepatitis aguda subclínica o incluso una hepatitis fulminante durante la fase aguda de la infección, hasta un estado de portador inactivo de HBsAg o el desarrollo de una hepatitis crónica con la posibilidad de evolución a cirrosis y la aparición de hepatocarcinoma.

Los objetivos principales del tratamiento de la hepatitis crónica B son: reducir los niveles séricos de ADN-VHB y normalizar las transaminasas, inducir la seroconversión del HBeAg+ a anti-HBe+ y, de este modo, evitar la progresión a cirrosis y hepatocarcinoma. El objetivo mas ambicioso en el tratamiento de la hepatitis crónica B es conseguir la eliminación del HBsAg y la seroconversión a anti-HBs, pero esto sólo se consigue en una minoría de los pacientes (menos del 5%)[55, 56]. La elección del tratamiento adecuado reside en que éste sea eficaz, seguro y que presente buena tolerabilidad. Actualmente, existen cuatro fármacos aprobados para el tratamiento de la hepatitis crónica B, ya sea en monoterapia o en terapia combinada: IFN, Peg-IFN, lamivudina y adefovir. En Estados Unidos, además está disponible otro fármaco, el entecavir, que probablemente será aprobado en la Unión Europea en los próximos meses. Existen además varios antivirales, como la emtricitabina (FTC), el tenofovir (TDF), la telbivudina y la clevudina, en estudios clínicos en fase II y III. Cada uno de ellos posee sus ventajas y limitaciones. Los interferones son eficaces en una minoría de los pacientes y sus efectos adversos limitan o contraindican su utilización. La eficacia de la lamivudina está limitada por la aparición de resistencias y el adefovir ofrece en ocasiones una subóptima inhibición de la replicación viral y debe vigilarse la potencial nefrotoxicidad. Además, todos estos fármacos están aprobados para ser utilizados en monoterapia y en la mejor situación, inhiben la replicación viral en el 60-70% de los pacientes y deben administrarse de forma indefinida, a excepción del interferon. Los nuevos antivirales poseen mayor potencia y ejercen una mayor inhibición de la replicación viral, sin embargo no consiguen, por lo menos durante el primer año de tratamiento, una mayor eliminación del HBeAg y seroconversión a anti-HBe.

Selección de los pacientes

En la tabla 4 se recoge la evaluación inicial que se recomienda realizar en un paciente afectado por hepatitis crónica B, así como el seguimiento que debe efectuarse en los pa-

cientes que no se consideran candidatos al mismo.

La evaluación inicial debería incluir una anamnesis y exploración física cuidadosas, con especial énfasis en los antecedentes familiares de infección por VHB y hepatocarcinoma, la existencia de factores de riesgo para la coinfección por otros virus y el consumo de alcohol. Los análisis de laboratorio deberían incluir la determinación de transaminasas y otras pruebas de función hepática, como la albúmina, la tasa de protrombina y la bilirrubina, los marcadores de replicación viral del VHB y test para descartar la coinfección por otros virus en los pacientes con factores de riesgo. La biopsia hepática estaría especialmente recomendada, aunque no es obligatoria, para confirmar el diagnóstico en caso de duda y en los pacientes con elevación persistente o fluctuante de las transaminasas en los que se considera indicado el tratamiento.

Tabla 4. Evaluación de los pacientes con infección crónica por VHB

Evaluación inicial
• Anamnesis y exploración física • Análisis de laboratorio: hemograma, tiempo de protrombina, test de función hepática. • Test de replicación del VHB: HBeAg/anti-HBe y ADN-VHB • Test para descartar otras hepatopatías: anti-VHD, anti-VHC. • Cribado de hepatocarcinoma: ecografía abdominal y alfafetoproteina • Plantear biopsia hepática
Seguimiento recomendado en no candidatos al tratamiento
• Hepatitis crónica HBeAg positivo con ADN-VHB ≥ 10^5 copias/ml y ALT normal: - ALT cada 6 meses - Considerar biopsia hepática y/o tratamiento si se eleva la ALT - Considerar cribado de hepatocarcinoma en pacientes de riesgo . • Estado de portador HBsAg inactivo: - ALT cada 12 meses - Si se eleva ALT, determinar ADN-VHB y excluir otras causas de hepatopatía - Considerar cribado de hepatocarcinoma en pacientes de riesgo.

Esquema y pautas de tratamiento: eficacia y efectos adversos.

En pacientes con niveles elevados de DNA-VHB (>20.000 UI/ml ó > 4-5 $\log_{10}$ copias/ml) y presencia de actividad inflamatoria, asociada a fibrosis (por biopsia hepática presencia de inflamación severa-moderada y/ septos fibrosos- Metavir ≥ A_2 y/o ≥ F_2), debe indicarse tratamiento frente al VHB.

En el momento actual, el mejor tratamiento en el caso de alta actividad inflamatoria y presencia de HBeAg positivo con genotipo A ó B, es la utilización de PEG-IFN alfa 2a ó alfa 2b durante 48 semanas. Con el PEG-IFN se logra una seroconversión a anti-HBe del 32-36%, una normalización de transaminasas entre el 59-61% y entre un 42-61% de RVS. La pérdida del HBsAg sólo se consigue en un 7%.[56,57] Incluso, en pacientes anti-HBe positivo, éste fármaco ha mostrado beneficios[55]. Los efectos secundarios del interferon son frecuentes, tal como ya se ha comentado previamente, y constituyen un aspecto limitante de este tratamiento.

La lamivudina (LAM) es el primer análogo de nucleósido oral, aprobado en 1998, que inhibe la síntesis del ADN-VHB gracias a su actividad sobre la transcriptasa inversa viral. Se caracteriza por presentar buena absorción oral, ausencia de interacciones con otros fármacos, además de su buena tolerabilidad, ya que presenta muy pocos efectos secundarios. Numerosos estudios publicados hasta la fecha han demostrado que la administracion de LAM a dosis de 100 mg/día, via oral y durante un año, suprime de forma rápida y eficaz la replicación del VHB[58-63]. La seroconversión del HBeAg asociada a la pérdida del ADN-VHB se incrementa del 17% alcanzado en el mes 12, al 27% tras dos años de tratamiento[60] y continúa aumentando tras cinco años[62, 63]. En pacientes que han logrado la seroconversión del HBeAg, la mayoría de ellos presentan una respuesta persistente (de hasta el 83%)[64] especialmente en quienes mantienen el tratamiento más de seis meses tras la seroconversión del HBeAg. La administración continuada de LAM se asocia a un incremento de la tasa de seroconversión pero, al mismo tiempo, aumentan las posibilidades de desarrollo de mutaciones que se asocian a la resistencia al tratamiento. En los pacientes que no seroconvierten, la suspensión de LAM se acompaña de la recidiva de la replicación viral en la práctica totalidad de los pacientes. Igualmente, con la aparición de resistencias al tratamiento, se van perdiendo de manera lenta los beneficios virológicos, bioquímicos e histológicos conseguidos previamente con la negativización del ADN-VHB viral.

Una vez desarrollada la mutación a la LAM, se dispone de otras opciones terapeúticas que permiten afrontar el problema de manera eficaz. En esta situación, hoy por hoy, el tratamiento de elección es el adefovir a dosis de 10 mg/día vía oral[65, 66], Adefovir también ha demostrado su eficacia en pacientes nunca tratados, especialmente en las hepatitis crónicas HBeAg negativas[67, 68] pero otros fármacos como el entecavir y tenofovir han demostrado también su eficacia y están pendientes de ser aprobados para la indicación frente a la hepatitis crónica B.

El adefovir presenta una muy buena tolerabilidad con escasez de efectos secundarios, la mayoría son, además leves: astenia, cefalea o dolor abdominal. La dosis de 10 mg/ día no ha mostrado nefrotoxicidad en los diferentes ensayos y parece segura en individuos con enfermedad hepática descompensada. Se han descrito la aparición de resistencias frente a adefovir hasta en un 3.9% a los tres años de tratamiento[67]. Es necesario esperar que se presenten los datos de un seguimiento a más largo plazo para evaluar realmente la importancia de estas resistencias y si existe un incremento exponencial de ellas.

Debido a las bajas tasas de seroconversión alcanzadas con los tratamientos disponibles en la actualidad para el tratamiento de la hepatitis crónica B HBeAg positivo, parece lógico estudiar la posible eficacia de la combinación de las distintas terapias para lograr un mayor porcentaje de respuesta virológica persistente. La combinación de IFN alfa + LAM, en comparación con ambos fármacos en monoterapia, no ha demostrado una mayor respuesta virológica persistente[69, 70] aunque si se ha observado un menor número de resistencias[70]. Similares resultados se han obtenido en los trabajos en los que se compara la eficacia de la combinación de PEG-IFN y LAM[71, 72], aunque en alguno de ellos sí se obseva una mejor respuesta de la terapia combinada con ambos fármacos frente a la administración en monoterapia de lamivudina en cuanto a respuesta virológica persistente y menor aparición de resistencias[73, 74].

En la actualidad existen dos grandes guías terapeúticas, la de la Asociación Americana de Hígado (AASLD) y la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL). Ambas muestran concordancia con muchos aspectos generales de las recomendaciones, siendo la principal diferencia la tendencia por parte del consenso europeo a utilizar como primer escalón el PEG-IFN. La guía americana se inclina por la individualización del tratamiento y recomienda los tres fármacos como primera opción, dejando la decisión de emplear uno u otro al profesional en función de las características individuales de cada paciente. En la

decisión del tratamiento es necesario valorar también la opinión del paciente en cuanto al tipo de tratamiento que desea recibir, con o sin efectos secundarios, de duración limitada o indefinida. En cualquier caso, el tratamiento de la hepatitis crónica B está actualmente en continua revisión debido a los nuevos fármacos que se incorporarán al esquema terapeútico, y las pautas y esquemas terapeúticos, se mantienen en revisión.

Tratamiento de la coinfección VIH/VHB

Los datos sobre la eficacia de algunos de estos fármacos en pacientes VIH/VHB son todavía muy limitados y no hay grandes estudios controlados y randomizados que nos permitan definir su eficacia y seguridad cuando se usan solos o en combinación. Por tanto, las recomendaciones para el tratamiento del VHB en pacientes coinfectados por el VIH se derivan de lo que se conoce en el tratamiento frente al VHB en monoinfectados y de los datos, hasta ahora bastante limitados, en coinfectados VIH/VHB.

El manejo de la hepatitis crónica B presenta problemas específicos en presencia de infección por VIH, ya que los abordajes terapeúticos se han de realizar teniendo en cuenta el control de ambas infecciones. Además, la actividad antiviral dual frente al VIH y VHB que presentan algunos fármacos como el tenofovir y la emtricitabina, nos amplía las posibilidades de realizar un tratamiento potente y específico para ambas infecciones.

Basándonos en la 1ª Conferencia Europea de Consenso sobre el tratamiento de las hepatitis B y C en pacientes coinfectados[75] celebrada en París en marzo 2005, y a la luz de los últimos datos publicados, el manejo y las opciones terapeúticas son variables, dependiendo de diferentes escenarios clínicos que se han de tomar en consideración: niveles de DNA-VHB, severidad de la enfermedad hepática, grado de inmunodeficiencia e indicación de terapia TARGA, contraindicaciones y tratamiento previos frente al VHB.

En pacientes coinfectados VIH/VHB sin indicación inmediata de tratamiento para el VIH, la decisión de iniciar terapia frente al VHB debe tomarse tras la evidencia de estar ante una enfermedad hepática activa y progresiva. En caso contrario, la mejor actitud en el momento actual, es monitorizar a los pacientes sin tomar ninguna actitud terapeútica.

Basándonos fundamentalmente en la experiencia del tratamiento anti-VHB en la población monoinfectada, el mejor tratamiento en el caso de alta actividad inflamatoria y presencia de HBeAg positivo es la utilización de PEG-IFN alfa 2a ó alfa 2b durante 48 semanas. Aunque la respuesta al interferon es peor en los pacientes coinfectados VIH/VHB, no tenemos a dia de hoy, estudios que nos muestren la eficacia de las formas pegiladas de interferon en estos pacientes, aunque se espera que los resultados sean mejores que con los interferones estándar.

En aquellos pacientes coinfectados VIH/VHB con CD4 >500 células/mm^3 y con contraindicaciones para el uso de interferon (incluídos aquellos con enfermedad hepática avanzada y cirrosis, ó que no toleran el interferon ó han sido no respondedores al mismo), la utilización de adefovir, análogo de nucleótido, que inicialmente se planteó como fármaco de elección[75], está actualmente contraindicado en pacientes infectados por ambos virus, dado que se ha descrito recientemente la selección de mutaciones resistente frente al VIH[76-78] con su uso en monoterapia en estos pacientes. En conclusión, la monoterapia con análogos de los nucleósidos ó nucleótidos con actividad frente a ambos virus, VHB y VIH, tal como adefovir, no deben ser utilizados en estos pacientes con coinfección VIH/VHB, salvo que se plantee una terapia de combinación activa frente al VIH. Por consiguiente, en pacientes que no requieran terapia para el VIH pero sí para el VHB, el único tratamiento planteable es el interferon pegilado, ya que al menos, no pone en peligro las opciones futuras del tratamiento del VIH. Queda por definir, si nuevos fármacos, sólo activos frente al VHB, tales como entecavir ó telbivudina, podrían ser la mejor solución en estos supuestos[79]. En pacientes con CD4 < 500 células/mm^3 y con indicación de trata-

miento frente al VHB, una buena alternativa, a dia de hoy, es plantear el tratamiento TARGA con fármacos que tengan una buena actividad frente ambos virus. En este sentido, el tratamiento con tenofovir, sólo ó en combinación con lamivudina ó emtricitabina (Truvada) deberían ser propuestos en pacientes con indicaciones de tratamiento para ambos virus[79].

En pacientes coinfectados VIH/VHB con indicación inmediata de tratamiento para el VIH, la decisión de cómo tratar se debe basar fundamentalmente en los niveles del DNA-VHB, sin una estricta necesidad de cuantificar la actividad necroinflamatoria y fibrosis en la biopsia hepática, aun cuando ésta resultaría útil para el posterior seguimiento. Si el DNA-VHB es > 4-5 $\log_{10}$ copias/ml, se debe incluir terapia TARGA, con al menos dos fármacos con actividad frente al VHB y al VIH, siendo de elección: TDF, FTC Y LAM. La combinación de un análogo de los nucleósidos con un análogo de nucleótidos será la opción preferida, en base a prevenir las posibles resistencias: TDF + LAM ó TDF + FTC[75,79]. En aquellos pacientes que presenten una baja replicación del VHB de forma persistente (< 4 $\log_{10}$ copias/ml), podrían mantenerse con TARGA sin introducir drogas con actividad anti-VHB. En este caso, debe ser monitorizadas las transaminasas y niveles de DNA-VHB cada 3-4 meses.

En los pacientes en los que se haya objetivado una resistencia del VHB a la LAM (demostrada por elevación de al menos 1 $\log_{10}$ copias/ml por encima del valor nadir del DNA-VHB), se debe asociar el TDF en el régimen antirretroviral y mantener la LAM. Entecavir o adefovir pueden ser una opción alternativa.

En pacientes con cirrosis, el control de la replicación del VHB es crítica para prevenir la descompensación hepática y el desarrollo de hepatocarcinoma[80]. En esta situación, es fundamental la adherencia a la terapia y prevenir el desarrollo de resistencias. Por tanto, estos pacientes han de ser siempre tratados con terapia de combinación para el VHB.

RECOMENDACIONES GENERALES EN EL PACIENTE CON HEPATITIS CRÓNICA.

Siguiendo las recomendaciones dadas por la Asociación Española para el estudio del Hígado (AEEH)[81, 82] a los pacientes con hepatitis crónicas se les ha de recomendar:

Alcohol

El consumo de alcohol es uno de los elementos clave en la progresión de la fibrosis hepática, es decir, de la gravedad de la lesión. Por tanto, las personas con hepatitis crónica vírica que consume alcohol tiene un riesgo más elevado de progresión a cirrosis y, además, en hacerlo en menor tiempo. Por otra parte, se ha demostrado que los pacientes con hepatitis crónica C con un consumo moderado o alto de alcohol (> de 50 gr. de alcohol al día, que equivalen a media botella de vino) tienen un mayor riesgo de desarrollar hepatocarcinoma. Por último, los pacientes que consumen alcohol tienen menos posibilidades de responder a los tratamientos antivíricos.

Dieta

La dieta ha de ser normal. En la actualidad no existen pruebas convincentes de que ningún alimento concreto esté implicado en el empeoramiento o en la mejoría de la lesión. La restricción de las grasas o las dietas con elevado contenido de proteínas no han demostrado ninguna eficacia. Sí es importante mantener el peso ideal, dado que el sobrepeso puede asociarse a dislipemia e hiperglucemia y estos factores se asocian a hígado graso o esteatosis hepática. La esteatosis acelera la progresión a fibrosis y es un factor de mala respuesta al tratamiento antivírico. En los pacientes con cirrosis, ha de seguirse igualmente una dieta normal, corrigiendo situaciones de malnutrición. Los suplementos dietéticos y vitamínicos solo son aconsejables cuando se haya demostrado la existencia de un déficit específico.

Actividad física y laboral

Se puede y debe realizar una vida normal, con una actividad física sin limitaciones, salvo las que condicione la propia astenia que pueda aparecer asociada a la hepatitis crónica. La práctica deportiva no se asocia con el agravamiento de la enfermedad.

La actividad laboral de los pacientes con hepatitis crónica puede ser normal durante la mayor parte de su enfermedad y, de hecho, la inmensa mayoría de los pacientes no sufrirá limitación alguna en el desempeño de sus obligaciones laborales ni ha de constituir ningún impedimento para cualquier tipo de trabajo. Únicamente los profesionales sanitarios infectados deberían evitar la realización de algunas técnicas intervencionistas con los pacientes que atienden. En un reducido número de pacientes, la presencia de síntomas como la astenia, conducirá a una disminución del rendimiento laboral y, ocasionalmente, a la pérdida de horas de trabajo.

Medicación concomitante

No están indicados los denominados "protectores hepáticos", de nula eficacia, y mucho menos por vía intramuscular, ya que únicamente producirán molestias y potenciales complicaciones. La función del hígado es prácticamente normal en los pacientes con hepatitis crónica, por lo que el consumo de fármacos de todo tipo tiene el mismo riesgo que para el resto de la población. Tan solo en las fases avanzadas de la enfermedad (cirrosis), en las que la función del hígado se ha deteriorado, se deben evitar algunos grupos de medicamentos, específicamente los antinflamatorios (AINES), por el riesgo de la retención hidrosalina en el paciente cirrótico y el ac. acetilsalicílico, por el riesgo adicional a la hemorragia. En lugar de los AINES, es preferible el uso de paracetamol, siempre que no sobrepase la dosis de 3 gr/día.

En los pacientes cirróticos, ha de evitarse igualmente el uso de sedantes, ya que existe el riesgo de que provoquen un efecto excesivo debido a su menor metabolización. Por otra parte, existe una susceptibilidad cerebral ante estas sustancias, por lo que pueden desencadenar una encefalopatía hepática. En caso necesario puede prescribirse oxazepán, cuya eliminación no se haya alterada en los cirróticos.

Embarazo

No existen contraindicaciones para el embarazo en una paciente con hepatitis crónica con función hepática normal. Los riesgos de transmisión de la hepatitis B al feto, están minimizados con la vacunación y la utilización de gammaglobulina hiperinmune en el momento del nacimiento. Los riesgos de transmisión de hepatitis C son muy pequeños, especialmente si no hay asociada coinfección por VIH en la madre. La lactancia materna no está contraindicada.

Las pacientes con cirrosis tienen menos posibilidades de quedar embarazadas dado que la propia enfermedad condiciona esterilidad. No obstante, el embarazo es posible en enfermas jóvenes con cirrosis compensada. El embarazo comporta el riesgo de desencadenar en mujeres cirróticas una hemorragia digestiva debida al aumento de presión portal en relación con el aumento de la volemia propia de la gestación y puede también precipitar la descompensación de la enfermedad. Para prevenir el embarazo es preferible la utilización de métodos de barrera, ya que los anticonceptivos orales pueden causar ictericia y los dispositivos intrauterinos hemorragias.

Vacunación frente al virus de la hepatitis A y B

En los pacientes con hepatitis crónica C, se ha descrito una mayor gravedad de la hepatitis aguda por virus A que en la población general, incluso algunos casos descritos como hepatitis fulminante. Por otra parte, la infección por virus B en los pacientes con hepatitis C tiene un pronóstico claramente peor. Por consiguiente, está justificada la vacunación frente a los virus de la hepatitis A y B en los pacientes con hepatitis crónica C.

Riesgo quirúrgico

El riesgo quirúrgico se correlaciona con el grado de deterioro de la función hepática. En las fases iniciales de la enfermedad, el riesgo es prácticamente igual al de la población general. Si el paciente ha desarrollado cirrosis, el riesgo se debe evaluar de forma individualizada, ya que existe una mayor morbimortalidad, especialmente en cirugía de la cavidad abdominal.

AGRADECIMIENTOS

A la Sra. Carmen Suárez-Pumariega Olavide por su colaboración en la transcripción de este manuscrito.

REFERENCIAS

1. Diago M, Hassanein T, Rodés J, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C. Hepatology 1997; 26: 625-55
2. Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV coinfection. J Hepatol 2006; 44: S6-S9.
3. Koziel MJ, Siddiqui A. Virus de la hepatitis B y virus de la hepatitis delta. En: Mandell GL, Benett JE, Dolin R, editores. Enfermedades Infecciosas: principios y práctica. Madrid: Elsevier España S.A, 2006. pp. 1864-90.
4. Rosina F, Saracco C, Rizzeto M. Risk of portransfussion infection with the hepatitis delta virus. A multicenter Study N Engl J Med 1985; 221: 1488-91.
5. Alter MJ, Mast EE, Moyer LA, Margolis HS. Hepatitis C. Infect Dis Clin North Am 1998; 12: 13-26.
6. Van Ameijdem EJ, van den Hoek JA, Mientjes GH, Continho RA. A longitudinal study of de incidence and transmission patterns of HIV, HBV and HCV infection among drug users in Amsterdam. Enf J Epidemiol 1993; 9: 255-62.
7. Pereiro C, Castro MA, Pedreira JD. A hepatite vírica como complicación do consumo de drogas por vía parenteral. Santiago de Compostela. Xunta de Galicia. Consellería de Sanidade y Servicios Sociais; 1993. pp. 1-97
8. Dante M, Brown D, Dusheiko G, Pybus O, Nelson M, Fischer M et al. Existence for sexual transmission of HCV in recent epidemic in HIV-infected men in the UK.(Abstract). 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Denver, 5-8 February 2006.
9. Aikawa T, Sugai Y, Okamoto H. Hepatitis G infection in drug abusers with chronic hepatitis C . N Engl J Med 1996; 334:195-199.
10. Ghany M, Hoofnagle JH. Estudio del paciente con enfermedad hepática. En: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson J L, editores. Harrison. Principios de Medicina Interna. Madrid: Mc Graw-Hill-Interamericana de España; 2002. pp.1995-2010.
11. García Caamaño, M. Guía de marcadores de Hepatitis víricas. [internet]. [fecha de la consulta 21 de Febrero de 2006]. Disponible en www.fisterra.com/guias2/marcadores_hepatitis.htm].
12. Sherlock S, Dooley J. Viral hepatitis: general features, hepatitis A, hepatitis E and other viruses. En: Sherlock S, Dooley editores. Diseases of the liver and biliary system. Oxford: Blackwell Science; 2002. pp. 267-283.
13. Hoofnagle JH. Serologic markers of hepatitis B virus infection. Annu Rev Med 1981; 32: 1-11.
14. Ribeiro RM, Lo A, Perelson AS. Dynamics of hepatitis B virus infection. Microbes Infect 2002; 4: 829-35.
15. Prince AM, Lee DH, Brotman B. Infectivity of blood from PCR-positive, HBsAg-negative, anti-HBs-positive cases of resolved hepatitis B infection. Transfusion 2001; 41: 329-32.
16. Ganem D and Prince AM. Hepatitis B virus infection-Natural history and clinical consequences. N Engl J Med 2004; 350: 1118-1129.
17. Wright TL, Lau JY. Clinical aspects of hepatitis B virus infection. Lancet 1993; 342: 1340-1344.
18. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. Consensus Statement. J Hepatol 2003; 38: 533-40.
19. Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. Semin Liver Dis 2003; 23: 47-58.
20. Sherlock S, Dooley J. Hepatitis B Virus and Hepatitis Delta Virus. En: Sherlock S, Dooley editores. Diseases of the liver and biliary system. Oxford: Blackwell Science; 2002. p 285-303.
21. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C: 2002 - June 10-

12, 2002. Hepatology 2002; 36(5 Supl. 1): S3-S20.

22. Lorenzo J, Castro A, Aguilera A, Prieto E, López-Calvo S, Regueiro B, Pedreira J. A new marker of HCV viremia and its application during treatment of chronic hepatitis C. J Virol Methods 2004; 120: 173-177.
23. Orland JR, Wright TL, Cooper S. Acute Hepatitis C. Hepatology 2001; 33: 321-327.
24. Shakil AO, Conry-Cantilena C, Alter HJ et al. Volunteer blood donors with antibody to hepatitis C virus: clinical, biochemical, virologic and histologic features. Ann Intern Med 1995; 123: 330-337.
25. Kenny-Walsh E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. N Engl J Med 1999; 340: 1228-1233.
26. Wiese M, Berr F, Lafrenz M, Porst H, Oesen U. Low frequency of cirrhosis in a hepatitis C (genotype 1b) single-source outbreak in Germany: a 20-year multicenter study. Hepatology 2000; 32: 91-96.
27. Persico M, Persico E, Suozzo R et al. Natural history of hepatitis C virus carriers with persitently nomal aminotransferase levels. Gastroenterology 2000; 118: 760-764.
28. Poynard T, Bedossa P, Opolon P de los grupos OBSVIRC, METAVIR, CLINIYIR Y DOSVIRC. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. Lancet 1997; 349: 825-832.
29. Alter HJ, Seff LB. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis c virus infection: a perspective on long-term outcome. Sem Liv Dis 2000; 20: 17-35.
30. Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, Santantonio T, Mayer J, Zankel M, et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. N Engl J Med. 2001; 345: 1.452-1.457.
31. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seef LB. Diagnosis, management, and treatament of hepatitisC. Hepatology. 2004; 39:1147-1171.
32. Manns MP, Mc Hutchison JG, Gordon SC, Rustgi VI Shiffman ML, Reindollar R, Goodman ZD, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. Lancet. 2001; 358: 958-965.
33. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl Med 2002; 347: 975-982.
34. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, Balan V, Diago N Marcellin P, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. A randomized study of treatment duration and ribavirin dose. Ann Intern Med. 2004; 140: 346-355.
35. Buti M. tratamiento de la hepatitis crónica C. Factores relacionados con la respuesta. GH continuada. 2002; 1: 60-63.
36. Solá R. Tratamiento con fármacos antivirales en la hepatitis C. En: Bruguera M, editores. La hepatitis C en España. Madrid: Asociación Española para el Estudio del Hígado, 2004; pp. 29-32.
37. Ackrill AM, Sederati E Optimized virologic response in hepatitis C virus genotype 4 with peginterferon-alfa 2a and ribavirin. Ann Intern Med. 2004; 140: 72-73.
38. McHutchison JG, Manns MP, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Trepo C, el al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology 2002; 123: 1.061-1.069.
39. Herrine SK. Approach to the patient with chronic hepatitis C virus infection. Ann Intern Med. 2002; 136: 747-757.
40. Bruguera M ¿Cómo aconsejar al paciente con hepatitis C?. Gastroenterol Hepatol. 1998, 21: 459-463.
41. Sulkowski M. Treatment algorithm for the management of hepatitis C in HIV-coinfeted persons. J Hepatol 2006; 44: S49-S55.
42. Chung RT, Andersen J, Volberding P, Robbins GK, Liu T, Sherman KE, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV coinfected persons. N Engl J Med 2004;351:451-459.
43. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez-Garcia J, Lazzarin A, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. N Engl J Med 2004;351:438-450.
44. Laguno M, Murillas J, Blanco JL, Martinez E, Miquel R, Sanchez-Tapias JM, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-26 plus ribavirin for

treatment of HIV/HCV coinfected patients. AIDS 2004;18: F27-F36.

45. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani F, Benzekri A, et al. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 292: 2839-2848.
46. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. Hepatology 2004;39:1147-1171.
47. Benson CA, Kaplan JE, Masur H, Pan A, Holmes KK. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescente. Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/infectious Diseases Society of America. MMWR Recomm Rep 2004; 53:1-112.
48. Soriano V, Sulkowski M, Bergin C, Hatzakis A, Cacoub P, Katlama C, et al. Care of patients with chronic hepatitis C and HIV co-infection: recommendations from the HIV-HCV international, panel. AIDS 2002;16: 813-828.
49. Soriano V, Miró J, García-Samaniego J, Torre-Cisneros J, Nuñez M, del Romero J, et al. Consensus conference on chronic viral hepatitis and HIV infection: updated Spanish recommendations. J Viral Hepat 2004;11: 2-17.
50. Lucas G, Gebo K, Chaisson R, Moore R. Longitudinal assessment of the effects of drug and alcohol abuse en HIV-1 treatment outcomes in an urban clinic. AIDS 2002; 16: 767-774.
51. Mauss S, Berger F. Goelz J, Jacob B, Schmutz G. A prospective controlled study of interferon-based therapy of chronic hepatitis C in patients on methadone maintenance. Hepatology 2004; 40:120-124.
52. Fleischer R, Boxwell D, Sherman KE. Nucleoside analogues and mitochondrial toxicity. Clin Infect Dis 2004; 38:79-80.
53. Brau N, Rodríguez-Torres M, Prokupek D, Bonacini M, Giffen CA, Smith JJ, et al. Treatment of chronic hepatitis C in HIV/HCV coinfection with interferon alpha-2b full-course vs. 16-week delayed ribavirin. Hepatology 2004; 39: 989-998.
54. Mauss S, Valenti W, Depamphilis J, Duff F, Cupelli L, Passe S, et al. Risk factors for hepatic descompensation in patients with HIV/HCV coinfection and liver cirrhosis during interferon-based therapy. AIDS 2004; 18: F21-F25.
55. Marcellin P, Lau G, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R. Peginterferon alfa-2a Alone, lamivudine Alone, and the two in Combination in patients with HBeAg-negative Chronic Hepatitis B. N Engl J Med 2004; 351(12):1206-1217.
56. Lau G, Piratvisuth T, Luo K, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, et al. peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B. N Engl J Med 2005; 352: 2682-95.
57. Flink H, van Zonneveld M, Hansen B, de Man R, Schalm S, Janssen H; for the HBV 99-01 Study Group. Treatment with Peg-Interferon alpha-2b for HBeAg-Positive chronic hepatitis B: HBsAg loss is associated with HBV genotype. Am J Gastroenterol, 2006; 101 (2): 297-303.
58. Boni C, Penna A, Ogg GS, Bertoletti A, Pilli M, Cavallo C et al. Lamivudine treatment can overcome cytotoxic T-cell hiporesponsiveness in chronic hepatitis B: new perspectivas for immune therapy. Hepatology. 2001; 33: 963-971.
59. Lai CL, Chien RN, Leung NWY, et al. A one-year trial of lainivudine for chronic hepatitis B. N Eng1 J Med. 1998; 339: 61-68.
60. Liaw YF, Leung NWY, Chang TT, Guan R, Tai D et al. Effect of extended larnivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. Gastroenterology. 2000; 119: 172-180.
61. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, Perrillo R, Hann H, Goodman M et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in United States. N Eng1 J Med. 1999; 341: 1.256-1.263.
62. Jonas MM, Mizerski J, Badia I, Areias J, Schwarz K, little NR et al. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. N Engl J Med. 2002; 346: 1.706-1.713.
63. Liaw YF, Sung J, Chow WC, Farrell G, Lee C, Yuen H et al. Lamivudine for patients with Chronic Hepatitis B and advanced liver disease. N Eng1 J Med. 2004; 351: 1.521-1.531.
64. Leung N, Lai CL, Chang T, Guan R, Lee C, Ng KY, et al. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy.
65. Perrillo RP, Schiff ER, Yoshida E, Statler A, Hirsch K, Wright T et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B mutants. Hepatology 2000; 32: 129-134.

66. Perrillo RP, Hann HW, Mutimer D, Willems B, Leung N, Lee WM et al. Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutants hepatitis B virus. Gastroenterology 2004; 126: 81-90.

67. Heathcote EJ, JeffersL, Wright T. Loss of serum HBV DNA and HBe Ag and seroconversion following short-term (12 weeks) adefovir dipivoxil therapy in chronic hepatitis B: two placebo-controlled phase II studies. Hepatology. 1998; 28 Supl: 317A.

68. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong M, Sievert W, Shiffman M, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med. 2003; 348: 808-816.

69. Schiff ER, Dienstag JL, Karayalcin S, Grimm I, Perrillo R, Husa P et al. Lamivudine and 24 weeks of lamivudine-interferon combination therapy for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B in interferon nonresponders. J Hepatol. 2003; 38: 818-826.

70. Jang MK, Chung YH, Choi MH, Kim J, Ryu SH, Shin JW et al. Combination of alpha-interferon with lamivudine reduces viral breakthrough during long-term therapy. J Gastroenterol Hepatol. 2004; 19: 1.363-1.368.

71. Marcellin P, Lau G, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Tin R et al. Peginterferon alfa 2a alone, larnivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. N Engl J Med. 2004; 351: 1.206-1.217.

72. Janssen HL, Van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca U, Cakuloglu Y et al. Pegylated interferon alpha-2b alone or in combination with lamivudine for HBe Ag-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. Lancet. 2005: 365: 123-129.

73. Chan HL, Hui AY, Wong VW, Chim AM, Wong ML, Sung J et al. Long term follow-up of pegintron and lamivudine combination treatment in HBe Ag positive chronic hepatitis B. Hepatology. 2005; 41 (6): 1357-1364.

74. Chan HL, Leung NW, Hui AY, Wong V, Liew C, Chim A et al. A randomized controlled trial of combination therapy for hepatitis B: comparing pegylated interferon-alpha 2b with lamivudine alone. Ann Intern Med. 2005; 142 (4): 240-250.

75. Alberti A, Clumeck N, Collins S, Gerlich W, Lundgren J, Palú G, et al. Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients· J Hepatol 2005; 42: 615-624.

76. Mulato AS, Lamy PD, Miller MD, Li WX, Anton KE, Hellmann NS, et al. Genotypic and phenotypic characterization of human immunodeficiency virus type 1 variants isolated from AIDS patients after prolonged adefovir dipivoxil therapy. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 1620-1628

77. Delaugerre C, Marcelin AG, Thibault V. Peytavin G, Blombled T, Bochet MV, et al. Human immunodeficiency virus (HIV) Type 1 reverse transcriptase resistance mutations in hepatitis B virus (HBV) - HIV-coinfected patients treated for HBV chronic infection once daily with 10 milligrams of adefovir dipivoxil combined with Lamivudine. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 1586-1588.

78. Hepsera (adefovir dipivoxil) package insert. Foster City, CA: Gilead Sciences, Inc, August 2004

79. Benhamou Y. Treatment algorithm for chronic hepatitis B in HIV-infected patients. J Hepatol, 2006; 44: S90-S94

80. Chen Ch, Yang H, Su J, Jen Ch, You S, Lu S, et al. Risk of Hepatocellular Carcinoma Across a Biogical Gradiente of Serum Hepatitis B Virus DNA level. JAMA, 2006; 295:65-73.

81. Crespo J, Cuadrado A. Hábitos de vida saludable en los pacientes con hepatitis B crónica. ¿Cómo deben controlarse los pacientes que no se tratan?. En: Buti M, Planas R, editores. Hepatitis B: todo lo que hay que saber. Barcelona: Editorial Mayo; 2004. p. 61-83.

82. Crespo J. Hábitos de vida saludables en los pacientes con hepatitis crónica C. En: Crespo J, Planas R, editores. Hepatitis C: todo lo que hay que saber. Barcelona Editorial Mayo; 2005. p. 85-109.

Patología orgánica en adicciones: Otras infecciones asociadas al consumo de drogas

Luis Enrique Morano Amado*; Olga Vázquez Álvarez**

*Servicio de Medicina Interna-infecciosas Hospital do Meixoeiro–Universidad de Vigo.
Hospital do Meixoeiro. Servicio Galego de Saude Meixoeiro, s/n. Vigo-36200.
**Servicio de Salud Pública-Delegación Conselleria de Sanidad (Pontevedra).

Enviar correspondencia a: Luis Enrique Morano Amado. Fax: 986811173. e-mail: med000945@saludalia.com.
Avenida de Madrid, 34-5º (Edificio Compostela). Vigo- D.P. 36204 (Pontevedra).

RESUMEN

Las infecciones constituyen una de las complicaciones mas graves asociadas al uso de drogas. Los drogadictos además de la adquisición del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y de las hepatitis virales, están en riesgo de adquirir una amplia variedad de infecciones bacterianas y enfermedades de transmisión sexual. La mayoría de las infecciones que adquieren los adictos a drogas por vía parenteral, se producen por la flora comensal del propio individuo o por microorganismos que contaminan la droga, los adulterantes, o la parafernalia utilizada.

La presencia de fiebre en esta población constituye un desafió diagnostico, por lo que se esquematiza el abordaje de este cuadro. Las infecciones cutáneas y de partes blandas, las infecciones óseas y articulares, la afectación ocular, las infecciones intravasculares especialmente la endocarditis, las infecciones pulmonares con inclusión de la tuberculosis, las enfermedades de transmisión sexual, y otras de menor relevancia como el tétanos, botulismo y paludismo constituyen las principales infecciones asociadas a la drogadicción parenteral.

En el presente trabajo se ofrece una revisión dirigida a aquellas personas que ven o no con frecuencia infecciones en el colectivo de adictos, y se resume la información mas reciente sobre las infecciones bacterianas asociadas con el uso de drogas por vía intravenosa. Además se analiza la patogenia de las infecciones en este colectivo y el manejo del paciente adicto a drogas por vía parenteral que consulta por fiebre.

Palabras clave: *Adicciones, infección, drogadicción intravenosa, complicaciones, hospitalización.*

ABSTRACT

The infections constitute one of the complications more serious associated to the use of drugs. The injection drug user besides the acquisition of the virus of the human (HIV) immunodeficiency and of the viral hepatitis, they are in risk of acquiring to comprehensive variety of bacterial infections and illnesses of sexual transmission. Most of the infections that the addicts acquire to drugs for via parenteral, they take place for the own individual's flora commensal or for microorganisms that infect the drug, the adulterants, or the used paraphernalia.

The presence of fever in this population constitutes a challenge diagnosis, for what the boarding of this bolster is schematized. The skin and soft tissue infections, the bone and joint infections, the eye infections, the intravascular infections especially the endocarditis, the lung infections with inclusion of the tuberculosis, the illnesses of sexual transmission, and others of smaller relevance like the tetanus, botulism and paludism constitute the main infections associated to the parenteral drug abuses.

This article reviews the infections among IV drug users, and summarizes the most recent information on bacterial infections associated to the use of IV drugs. Pathogenetic mechanisms are analysed, as well as the management of Intravenous Drug Users patients presenting with fever.

Key words: *Addictions, drug dependence, infection, intravenous drug use, complications, hospitalization.*

INTRODUCCIÓN

La utilización ilícita de drogas es un problema de salud publica a nivel mundial, aproximadamente el 5% de la población, o 200 millones de personas, utilizan drogas[1]. En Estados Unidos un informe, describió que 19.5 millones de personas de mas de 12 años de edad, o el 8.2% de la población, utilizo drogas en el mes anterior[2]. La utilización de la inyección intravenosa es una de las rutas de administración más perjudiciales. Se estima que existen 13 millones de drogadictos que utilizan esta vía de administración, el 78% viven en los países en desarrollo[3].

Las infecciones constituyen una de las complicaciones mas graves asociadas al uso de drogas[4,5].Los drogadictos además de la adquisición del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y de las hepatitis virales, están en riesgo de adquirir una amplia variedad de infecciones bacterianas y enfermedades de transmisión sexual[4,6-9]. La mayoría de los adictos a drogas por vía parenteral (ADVP) se inyectan heroína por vía intravenosa y, con menos frecuencia, por vía subcutánea (skin poppers). El consumo de otras drogas es menor, aunque desde mediados de la década de los noventa se ha observado un aumento del uso conjunto de heroína y cocaína por vía intravenosa (speedball) o de cocaína sola por vía intravenosa. En algunas áreas geográficas (Detroit, Chicago), el consumo de un tipo de droga, en particular, como la pentazocina y la tripelenamina, puede predominar[10].

Con la difusión de la epidemia del SIDA, y ante el temor al contagio, se han modificado en los últimos años los hábitos de consumo, pero en nuestro medio aun existe un colectivo importante de jóvenes que continúan consumiéndola por vía parenteral. Existe una demanda asistencial, por parte de los ADVP con síndrome febril, casi siempre secundarios a procesos infecciosos que a su vez son secundarios al consumo de droga sin medidas higiénicas correctas[11].

PATOGENIA

La mayoría de las infecciones que adquieren los ADVP, se producen por la flora comensal del ADVP o por microorganismos que contaminan la droga, los adulterantes, o la parafernalia utilizada[12], y por lo tanto están relacionadas con la metodología de la drogadicción, que favorece que el drogadicto se autoinocule los microorganismos por los siguientes mecanismos:

1. Contaminación de la droga, del material de inyección y/o los disolventes. La heroína, las agujas, las jeringuillas, los filtros y los disolventes (agua, limón, saliva) que utilizan los ADVP no suelen ser estériles y suelen estar contaminados por microorganismos del medio ambiente (*Bacillus spp, Staphylococcus epidermidis*, bacilos gramnegativos) o del propio drogadicto (*S. epidermidis, Candida albicans*, flora orofaríngea). La infección por *Pseudomona aeruginosa* se ha relacionado con el consumo parenteral de pentazocina y tripelenamina, puesto que este microorganismo sobrevive en estas drogas. El uso de la heroína negra (Black-tar) se asocia con las infecciones por *clostridium spp*, que se cree que contamina la droga, en el proceso de adulteración (metanfetamina, estricnina) o de dilución con dextrosa o papel teñido. Normalmente la limpieza del material de inyección, se realiza con agua o en su defecto con saliva o con agua de los sanitarios[13].
2. Contaminación a partir de la flora comensal de la piel del drogadicto, la mayoría de las infecciones no pulmonares que presentan los ADVP, son producidas por *S. aureus* o *streptococcus spp*[7,14-16]. Este tipo de pacientes suelen tener una mayor tasa de colonización nasal o cutánea con *S. aureus* que las personas que no utilizan drogas, esta colonización es un factor de riesgo para la infección[17]. El inicio de estas infecciones se produce cuando esta flora comensal es introducida en los tejidos o en el torrente sanguíneo con la inyección. Este fenómeno se ve exacerbado por la

falta de higiene, en el lugar de la punción, observándose una incidencia de infección doble en aquellos adictos que no limpian nunca la piel, cuando se comparan con los que la limpian antes de cada punción[18]. La punción en lugares anatómicos contaminados como la vena femoral, aumenta el riesgo de infecciones por bacterias gramnegativas[19]. Muchos adictos utilizan la boca para romper tabletas de droga o para limpiar la aguja de coágulos, lo que puede doblar el riesgo de celulitis o abscesos con *streptococcus* orales y anaerobios[19].

3. Contaminación a través de la sangre. Al compartir el material de inyección (agujas, jeringuillas) contaminado con la sangre de otros drogadictos infectados, se transmiten enfermedades víricas (VIH, hepatitis B, C y delta, citomegalovirus, Epstein-Barr) y, con menor frecuencia, infecciones por protozoos (*Plasmodium spp* y *Toxoplasma gondii*), bacterias (*Treponema pallidum*) y, por lo tanto cualquier germen que se encuentre en la sangre.

En la Tabla 1 se describe la patogenia de las principales infecciones relacionadas con los ADVP. Otros factores importantes en la adquisición de infecciones en esta población son, los hábitos sexuales (prostitución hetero y homosexual, promiscuidad); malnutrición, las condiciones sociales en que viven muchos de los ADVP (marginación, indigencia, prisiones, etc.), estos factores favorecen la aparición de tuberculosis. La depresión del nivel de conciencia que originan los opiáceos, el alcohol y otras drogas, unido a la alteración de los mecanismos de defensa respiratoria (tos y reflejo glótico), favorece la aspiración y la aparición de infecciones pulmonares[10,11].

SÍNDROMES CLíNICOS INFECCIOSOS

El grupo de trabajo para el estudio de las infecciones en drogadictos, se constituyo en España en 1983, participando 71 hospitales, su objetivo fue recoger en el territorio nacional las infecciones en el colectivo de adictos,

TABLA 1. Patogenia de las infecciones relacionadas con la drogadicción por vía parenteral[10].

INFECCIONES	ORIGEN
Virus hepatitis	Sangre*
Retrovirus	Sangre*
Staphylococcus aureus	Piel
Pseudomona aeruginosa	Pentazocina y tripelenamina
Otras bacterias (estafilococos coagulasa negativo, *Bacillus*, bacilos gram negativos)	Contaminación de la droga, material de inyección y/o disolventes
Candida albicans	Limón para disolver la heroína marrón
Otros hongos (Aspergillus, Mucor)	Contaminación de la droga, material de inyección y/o disolventes
Paludismo	Sangre*
Microorganismos circulantes en torrente sanguineo (bacteriemia, funguemia)	Sangre*

* Compartir material de inyección contaminado con sangre de otros drogadictos infectados

lo que ha permitido registrar su incidencia, cambios en el patrón de los microorganismos infectantes y la aparición de nuevas formulas de presentación clínica, estos datos se han plasmado en diferentes informes publicados de forma periódica, el ultimo en 1995[20]. El análisis final se realizo sobre 17.592 caso ocurridos entre los años 1977 y 1991, la tabla 2 recoge la distribución de las diferentes infecciones y la mortalidad de las mismas.

TABLA 2. Distribución de las infecciones en ADVP* según el tipo de infección y la mortalidad[20].

	Infección (%)	Mortalidad
Hepatitis aguda	3.004 (17)	61 (2)
Hepatitis crónica	1533 (9)	2
Cirrosis hepática	45	14 (31)
SIDA	2889 (16)	663 (23)
Síndrome febril	1.001 (6)	
Infección partes blandas	711 (4)	4
Endocarditis infecciosa	1175 (7)	98 (8)
Artritis y osteomielitis	399 (2)	2
Tuberculosis	893 (5)	18 (2)
Tétanos	11	
Paludismo	9	
Candidiasis diseminada	891 (5)	4
Otras infecciones	5.031 (28)	125 (2,5)
Total	17592	994 (5,5)

*ADVP: adictos a drogas por via parenteral. SIDA: sindrome de inmunodeficiencia adquirida

FIEBRE EN EL ADICTO A DROGAS POR VIA PARENTERAL (ADVP)

Cuando un drogadicto consulta por un episodio febril agudo es muy importante saber si existe drogadicción activa o infección por el VIH. Solo en el caso de drogadicción activa existe el riesgo de desarrollar las infecciones que se expondrán a continuación en esta revisión, en particular las bacterianas y fúngicas. Si existe infección por VIH se deben de tener en cuenta las diversas complicaciones infecciosas o neoplásicas secundarias a la inmunodepresión que origina esta infección[11]. Los pacientes adictos que consultan por un cuadro febril sin signos de focalización, constituyen un problema diagnostico particular. La infección no es más que uno de los potenciales diagnósticos en estos pacientes[12]. El diagnostico de endocarditis infecciosa se produce hasta en 20% de los drogadictos hospitalizados por fiebre[21]. Por lo que se recomienda su ingreso para una evaluación diagnostica, y al mismo tiempo se puede aprovechar como una oportunidad para identificar y manejar adecuadamente otros problemas de salud (evaluar infección VIH, hepatitis viral, tuberculosis y sífilis) y proceder si fuese el caso a realizar la vacunación de hepatitis A y B, así como la del tétanos y neumococo[22].

Se realizara una historia de drogodependencia, se recogerán los antecedentes de enfermedades agudas o crónicas relacionadas con uso de drogas IV y las actividades sexuales y antecedentes de enfermedades de transmisión sexual (ETS)[1)0].

La fiebre puede deberse al efecto de pirógenos no bacterianos contenidos en el material inyectado (fibra de algodón, adulterantes de la heroína, etc.), a un episodio de bacteriemia, a una endocarditis, a una candidiasis diseminada o a una infección localizada incipiente que puede pasar inadvertida debido a la disminución del estado de alerta causado por la drogadicción.

Los pacientes se mantendrán en observación durante 12-24 horas, si la duración de la fiebre es menor de 12 horas, no existen criterios de sepsis grave (disminución nivel de conciencia, oliguria, hipoperfusión cutánea, hipotensión, disfunción de algún órgano o acidosis láctica), y se produce la desaparición espontánea de la fiebre probablemente el cuadro se produjo por una bacteriemia autolimitada o por los pirógenos no bacterianos contenidos en el material inyectado, en este caso se puede proceder al alta del paciente[10]. Cuando persiste la fiebre o existen criterios de sepsis grave se debe de proceder al ingreso hospitalario del paciente. Se iniciara una cobertura antibiótica dirigida contra los gérmenes mas frecuentes (*S. aureus*) y otros menos frecuentes si se considera necesario (estreptococos del grupo viridans, estreptococos del grupo A, bacilos gram negativos, *candida*, etc). Una pauta aceptable es la utilización de cloxacilina con un aminoglucósido, añadiendo cobertura contra *P. aeruginosa* (cefepima, ceftazidima, piperacilina, ciprofloxacino, carbapenem) si el paciente se inyecta pentazocina o tripenelamina, si existe riesgo de infección por *Candida spp* (heroína marrón disuelta en zumo de limón), se valorara la adicción de fluconazol (400 mg/día). El tratamiento antibiótico puede retirarse a las 72 horas, si los cultivos son negativos, no se ha objetivado focalidad infecciosa y la fiebre ha remitido[10].

INFECCIONES DE PIEL Y TEJIDOS BLANDOS

Las lesiones cutáneas son mas frecuentes en personas que se inyectan cocaína o que utilizan la vía subcutánea, un estudio realizado en Ámsterdam encontró una incidencia de un episodio de absceso por cada tres años de adicción[23]. La localización mas frecuente de las lesiones, es la extremidad superior. Se debe descartar la presencia de afección ósea o articular por contigüidad y la presencia de afectación vascular (tromboflebitis séptica, aneurisma micótico), especialmente si el paciente se pincha en el cuello o la región inguinal. La verdadera incidencia de estas infecciones es difícil de estimar, debido a que muchos de los episodios son autocurados por los adictos[12]. La distribución de las lesiones es tan variada como los sitios empleados para inyección y suele reflejar tanto la duración del consumo drogas, como las practicas locales entre los consumidores[9]. Los factores riesgo de riesgo para estas infecciones son la inyección de cocaína, utilización de la vía subcutánea, los pinchazos en el músculo, uso de agujas sucias, la inyección conjunta de heroína y cocaína, la inyección en el cuello o la ingle, la practica del "booting" (aspirar sangre en la jeringa antes de la inyección de droga en la vena), y el sexo femenino (mayor dificultad de acceso venoso), la infección con el VIH es un factor de riesgo para algunos autores, pero no para todos, el único factor protector es la limpieza de la piel con alcohol antes de la inyección[24,25]. La presentación clínica de estas infecciones se produce en forma de celulitis, abscesos superficiales o profundos, piomiositis, fascitis necrotizante y gangrena gaseosa, en la actualidad los abscesos es la forma de presentación mas habitual[9].

El diagnostico de celulitis suele ser fácil, con la aparición de dolor, induración, eritema y calor, la fiebre es frecuente, y la bacteriemia suele estar ausente. Los pacientes con abscesos suelen tener antecedentes de abscesos previos, y presentar signos y síntomas similares a los de la celulitis[24], clínicamente se detecta un absceso subcutáneo, con fluctuación hasta en el 74% de los casos, pero el diagnostico es difícil cuando el absceso es profundo y se localiza en la fascia o en el músculo profundo, la realización de una tomografía computerizada o una resonancia magnética ayuda en estos casos[26,27]. Los es-

tudios microbiológicos, más fiables son los realizados en pacientes con abscesos a los que se les realiza aspiración y/o drenaje. En dos estudios recientes la flora predominante fue la propia de la piel o la orofaringe *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus milleri*, anaerobios (*Fusobacterium spp*, *Veillonella spp* y *Prevotella spp*). Menos común fue la presencia de *Streptococcus pyogenes*, estafilococos coagulasa negativo, bacilos gram negativos y *Enterococcus spp*. La mayoría de los aislados en estos estudios contenían microorganismos aerobios y anaerobios[16,26]. En otros estudios recientes realizados en Europa y Estados Unidos los mas frecuente fue el aislamiento de *Staphylococcus aureus* y *Streptococococcus spp*[28,29]. Entre los adictos que lamen las agujas no es infrecuente el aislamiento de *Eikenella corrodens*[30]. Los abscesos producidos por *S. aureus* meticilin resistente (SAMR) adquiridos en la comunidad, son similares desde el punto de vista clínico a los de otra etiología, ocasionalmente se han confundido con picaduras de araña[12].

Pueden producirse complicaciones especialmente en los pacientes con abscesos, como una celulitis extensa que se complica con sepsis y muerte, tenosinovitis en la mano de pacientes con abscesos subcutáneos, artritis séptica, síndrome compartimental, pseudoaneurisma arterial, osteomielitis y si existe lesión vascular gangrena de los dedos. Además los abscesos pueden extenderse localmente a tejidos adyacentes, produciendo obstrucción de la vía aérea, mediastinitis, y erosión de la arteria carótida[24].

El cuadro mas grave lo representan los procesos necrotizantes que afectan a tejido subcutáneo, fascia (fascitis necrotizante) o músculo (mionecrosis), que pueden comenzar como una pequeña herida que evoluciona a una extensa necrosis diseminada de la fascia subyacente, y a veces de los músculos y otras estructuras[31]. Aunque su diagnostico puede confirmarse solo por la inspección quirúrgica, la realización de una tomografía computerizada (TAC) o una resonancia nuclear magnética (RNM) pueden ayudar. Para su tratamiento lo fundamental es la realización de un desbridamiento quirúrgico urgente, completo, usualmente repetido, además y en un segundo plano terapéutico, la instauración de una cobertura antibiótica para bacterias aerobias y anaerobias. Afortunadamente su presencia es infrecuente (1% de los pacientes atendidos en un hospital que requieren incisión y drenaje), pero su mortalidad oscila entre el 10% y el 23%[31,32].

Otra complicación de estas infecciones, es la piomiositis que es la formación de un absceso piogeno en el músculo esquelético[33], en general en el deltoides, psoas, bíceps, glúteo y cuadriceps. El germen mas habitual es el *S. aureus*, pero también la producen *S. viridans*, los bacilos gram negativos y en ocasiones se aisla flora mixta con presencia de aerobios y anaerobios. La clínica que presentan estos pacientes es fiebre, dolor, e hinchazón del músculo afectado. La realización de un TAC o una RNM confirman el diagnostico[34]. El tratamiento es el drenaje percutáneo o quirúrgico y antibioterapia administrada por varias semanas[24].

El manejo de los pacientes con absceso en general requiere incisión, drenaje y antibioterapia, realizándose cultivo y antibiograma para elegir el antibiótico mas adecuado. La cobertura inicial se realizara con antibioticos activos frente *S. aureus* y *streptococcus* (Clindamicina, amoxicilina/clavulanico, cloxacilina o vancomicina con metronidazol)[35].

Las indicaciones de ingreso hospitalario son la presencia de fiebre o afectación del estado general, signos de celulitis o fascitis necrotizante, o una celulitis que origina impotencia funcional de la extremidad afectada. Otras medidas terapéuticas a considerar son el desbridamiento de tejidos desvitalizados en caso de infección necrosante y por ultimo considerar la vacunación antitetánica[10].

INFECCIONES ÓSEAS Y ARTICULARES

Esta infecciones incluyen la artritis séptica y la osteomielitis, en general estas infecciones se producen por vía hematógena, y los gérmenes implicados son bacterias o hon-

gos[36], el lugar anatómico afectado por lo tanto viene determinado por el mayor o menor aporte sanguíneo, predominantemente afecta al esqueleto axial, y con menor frecuencia, a los grandes huesos y/o articulaciones periféricas, al contrario de lo que ocurre en la población no adicta. Las articulaciones se afectan en el 70% de los casos, las vértebras en el 20% y los huesos en menos del 10%[11]. Pueden aparecer en localizaciones infrecuentes en otros pacientes, como la articulación esternoclavicular y las sacroiliacas, en parte debido a la inyección de droga en áreas de alto riesgo como la vena yugular y la femoral[36,37]. Las infecciones articulares son mas frecuentes en el lado izquierdo, posiblemente por el predominio de personas diestras en la población general[38], sugiriendo una relación entre el lugar de la inyección y la infección[36]. En el estudio multicéntrico español de infecciones en ADVPs, las localizaciones mas frecuentes por orden de frecuencia fueron las articulaciones sacroilíacas, condrocostal, rodilla, vertebral y esternoclavicular[20]. La fuente de infección puede ser inaparente, y en ocasiones representa una metástasis séptica de una endocarditis. Además el origen puede ser la extensión local de una infección en la piel o partes blandas y en ocasiones se produce, por inoculación directa secundaria a traumatismo o cirugía[38]. La presencia de ulceras cutáneas crónicas en esta población, pueden provocar la infección del esqueleto apendicular con afectación de los huesos largos de extremidades y de los pequeños huesos de las manos y pies.

Entre los ADVPs se ha descrito, un síndrome músculoesquelético, caracterizado por fiebre, artralgia, mialgia (especialmente en musculatura paraespinal), e hinchazón de tejidos periarticulares, que se sospecha que es debido a una reacción de hipersensibilidad a los contaminantes de la heroína, nunca se aíslan gérmenes y se autolimita al interrumpir el consumo de droga[39].

Muchas de estas infecciones desde el punto de vista clínico son indolentes, apareciendo dolor y sensibilidad en el lugar afectado y hasta en un tercio de los casos no existe fiebre[36], lo que demora el diagnostico. En los pacientes con osteomielitis pueden faltar los signos de sepsis, leucocitosis y las alteraciones radiológicas.

Predominan las infecciones piógenas; casi el 90% son de origen bacteriano, aunque pueden estar causadas por prácticamente cualquier microorganismo. Los patógenos principales son *S. aureus* y estreptococos del grupo A y G. Los bacilos gramnegativos, en especial *P. aeruginosa*, aunque menos frecuentes son bien conocidos, al igual que las infecciones polimicrobianas[20]. En Estados Unidos *P. aeruginosa* causo hace años hasta el 60-80% de las infecciones[40], pero el abandono del uso de la pentazocina y la tripelenamina y su sustitución por heroína, que necesita ser calentada para disolverse en agua, provoca que con el calentamiento se reduzca la contaminación por gérmenes gramnegativos[38]. En los adictos que contaminan el lugar de punción, el equipo o la droga con saliva son frecuentes las infecciones polimicrobianas, con anaerobios, o con presencia de *Eikenella corrodens*[12,41]. Otros gérmenes menos frecuentes son *N. gonorrhoeae*, *Nocardia* y Micobacterias estas últimas con afectación vertebral predominante[10], en general en el contexto, de una tuberculosis diseminada, en estos casos el inicio del cuadro clínico suele ser indolente subagudo, sin ninguna característica diferencial con las de origen piogeno, siendo necesario una biopsia por aguja o abierta para el diagnostico diferencial[38], siempre se sospechara este diagnostico en cualquier consumidor de drogas con evidencia radiológica de destrucción vertebral[42].

Se ha descrito un síndrome de candidiasis diseminada con afectación cutánea, ocular y osteoarticular, que apareció en la década de los ochenta en varios países europeos (entre ellos España) y en Australia, producido por *C. albicans* en los ADVP que consumían heroína marrón. Su máxima incidencia se alcanzo a finales de la década, siendo esporádico el número de caso en los noventa[43-45]. Tras una fase febril (no constante y en la que se puede aislar *C. albicans* en el hemocultivo), el paciente desarrolla una triada caracterís-

tica de lesiones cutáneas (pústulas y nódulos subcutáneos en áreas pilosas), oculares (coriorretinitis o endoftalmitis) y osteoarticulares (por general costocondritis, y también osteomielitis vertebral y artritis séptica), que pueden aparecer aisladas o en combinación, la afectación endocardica es excepcional. El diagnostico microbiológico se alcanza en las lesiones cutáneas y condrocostales en el 40-100% de los casos. La principal secuela es la perdida de agudeza visual, y la mortalidad es prácticamente nula. El tratamiento se realiza con anfotericina B con o sin flucitosina, aunque en los casos con afectación cutánea y condrocostal se puede realizar con un azol (Ketoconazol o fluconazol)[10,11]. Este síndrome parece estar relacionado con la utilización de heroína marrón que se disuelve en zumo de limón antes de la inyección, pues el limón es un excelente caldo de cultivo para *C. albicans*[46].

En todos los casos es necesario una punción-aspiración diagnostica, en ocasiones guiada por TAC, los cambios radiológicos (osteoporosis, pinzamiento, erosiones) aparecen aproximadamente a las 2 semanas del inicio de la clínica, la gammagrafía ósea es útil si el diagnostico clínico es dudoso, la TAC y RNM se pueden utilizar en el estudio de articulaciones difíciles de valorar en la exploración clínica (sacroilíaca, coxofemoral, esternoclavicular, hombro), estas dos técnicas permiten observar la existencia de osteomielitis o la extensión de la infección a tejidos blandos periarticulares[38]**.** Por ultimo la realización de una biopsia sinovial puede ser útil en las artritis subagudas o crónicas, para poder diagnosticar una infección por hongos o micobacterias. En los casos de osteomielitis, con independencia del resultado del hemocultivo se aconseja la realización de una biopsia ósea[12].

Las medidas terapéuticas básicas son el reposo, la administración de antimicrobianos, artrocentesis, y cuando es necesario se recurrirá a la cirugía[38]. El tratamiento antibiótico se dirigirá al agente etiológico, aunque la experiencia es limitada, puede existir una papel para un tratamiento basado en un curso parenteral breve (2 semanas) seguido de un terapia oral (4-6 semanas), con antibióticos con alto grado de biodisponibilidad por vía oral y penetración ósea (Clindamicina, fluoroquinolonas, linezolid, cotrimoxazol y la rifampicina).

La cirugía juega un importante papel en el tratamiento de las infecciones óseas. Las articulaciones afectadas deben de ser drenadas, especialmente en casos de artritis estafilococica, bien por medio de artrocentesis repetidas o por artroscopia, que permite retirar adherencias y loculaciones. Los abscesos asociados se drenaran. Si se produce un secuestro óseo, se retirara mediante cirugía. En los casos de osteomielitis apendicular es fácil que se desarrolle osteomielitis crónica, y es posible que sin una cirugía radical, no se consiga resolver el problema[38].

INFECCIONES OCULARES

La endoftalmitis es una complicación grave y frecuente del consumo de drogas intravenosas, definida como la inflamación de tejido del interior del ojo. Tanto de origen bacteriano como la fúngica son de origen hematógeno y con frecuencia secundarias a una endocarditis[47]. La infección es bilateral en el 25% de los casos. Los síntomas incluyen visión borrosa, dolor y disminución de la agudeza visual. En la coroides y la retina se observan lesiones exudativas blancas algodonosas y opacidad del cuerpo vítreo. El diagnostico y la intervención terapéutica precoz con independencia de la etiología, aumentan las posibilidades de obtener un resultado favorable[9]**.** En una persona joven con endoftalmitis sin una historia de de cirugía o traumatismo ocular, se debe sospechar adicción a drogas intravenosas. El diagnostico requiere un alto índice de sospecha; debido a que los hemocultivos por lo general son negativos cuando se presentan los síntomas oculares, el diagnostico definitivo con frecuencia requiere, de la obtención de muestras del vitreo, las consecuencias de un retraso diagnostico pueden ser devastadoras[48].

La mayoría de las endoftalmitis son producidas por *Candida spp*, que se ha cultivado de jeringas, agujas, cucharas, y filtros de algodón[47]. La infección comienza en la coroides y al progresar afecta a la retina y se denomina corioretinitis, finalmente penetra en la cavidad vitrea (endoftalmitis) y se desarrolla una vitritis. A diferencia de lo que sucede en los pacientes inmunodeprimidos, no suelen existir datos de afectación sistémica o mortalidad. El pronostico esta en relación con el tiempo entre la infección inicial y la presentación del paciente, cuanto mas retraso, peor pronostico. Las especies de *Aspergillus* son la segunda causa de endoftalmitis fungica, al igual que en el caso de la *Candida*, la infección refleja mas la contaminación de la droga o la parafernalia que la inmunodepresión del paciente, otros hongos implicados han sido *Pseudoallescheria, Acremoniun, Fusarium, Torulopsis, Helminthosporium,* y *Penicillium spp*.

En las endoftalmitis bacterianas el organismo aislado con mas frecuencia es *S. aureus*, existen casos producidos por *Bacillus cereus* que se ha cultivado a partir de la heroína y los objetos involucrados en el consumo de drogas[49].

El diagnostico requiere un alto grado de sospecha, si los signos clásicos de afectación retiniana o vítrea están presentes en un ADVP, se puede hacer el diagnostico, pero en la mayoría de los casos, se requiere el cultivo de una muestra ocular (vitrectomia)[50]. El cultivo de *Candida spp* es difícil, pudiendo existir falsos negativos.

El rendimiento de la punción vítrea o de la vitrectomía, es superior a la de humor acuoso. El cultivo de un frotis conjuntival tiene escaso valor. La ecografía permite determinar el grado de inflamación del vítreo y la posible existencia de un desprendimiento de retina cuando la opacidad de este dificulta el examen oftalmológico. Los pacientes deben de ingresar en un centro hospitalario.

Desde el punto de vista terapéutico se debe considerar la aspiración del vítreo de forma inmediata o la vitrectomía en caso de afectación grave o rápidamente evolutiva sin respuesta al tratamiento, que tiene valor diagnostico y terapéutico[47]. La administración precoz de esteroides puede disminuir la inflamación y evitar la perdida de agudeza visual secundaria a la formación de cicatrices, y la administración de cicloplejicos puede prevenir la formación de sinequias posteriores. La administración de antibióticos por vía tópica solo esta indicada, si, existe una ulcera o un absceso corneal. El tratamiento antibiótico se administra por vía intravenosa (vancomicina y ceftazidima o cefepima, o clindamicina con ciprofloxacino y amikacina), la terapia intravítrea esta indicada en la infección moderada-grave, rápidamente evolutiva o que no responde al tratamiento antibiótico sistémico. Eventualmente pueden administrarse antibióticos por vía subconjuntival[10].

No existe una terapia definitiva para las infecciones producidas por *Candida*, muchos antimicrobianos adquieren niveles en el humor acuoso pero no difunden al vítreo. Se utiliza anfotericina B intravítreo sola o en conjunción con terapia sistémica[50,51]. El fluconazol se puede utilizar como primera opción, cuando se limita la enfermedad a la coroides y la retina con mínima participación del vítreo[10].

La vitrectomía tiene valor diagnostico pero además tiene beneficio terapéutico, disminuyendo la carga fúngica, mejorando la difusión de las medicinas administradas por vía sistémica dentro de la cavidad vítrea y la tracción sobre la retina y, por lo tanto el riesgo de desprendimiento.

INFECCIONES PULMONARES

En los pacientes ADVP, el pulmón es el blanco de muchas lesiones infecciosas y no infecciosas[52] (Tabla 3). Las infecciones del tracto respiratorio están entre las secuelas mas frecuentes del uso de drogas, presentando los pacientes hallazgos clínicos y radiológicos atípicos[12, 53]. Se debe de realizar una historia clínica cuidadosa, con especial interés en los factores de riesgo para aspiración (depresión de nivel de conciencia, ingesta de alcohol, enfermedad del sistema nervio-

TABLA 3. Complicaciones pulmonares del uso de drogas ilegales[52].

Complicaciones No Infecciosas	Complicaciones Infecciosas
•Broncoespasmo	•Embolia pulmonar séptica
•Edema pulmonar (no cardiogénico)	•Neumonía comunitaria
•Neumonitis química	•Tuberculosis
•Neumotórax, hemotórax	
•Hemoptisis	
•Infiltrados alveolares	
•Hemorragia pulmonar	
•Granulomatosis vascular	
•Embolizacion de material extraño	
•Enfisema	
•Complicaciones VIH (sarcoma Kaposi, linfoma, etc)	

so central)[52], tuberculosis, o VIH. La neumonía por aspiración así como la neumonía causada por *S. pneumoniae*, *Haemophillus influenzae*, *S. aureus*, y *Klebsiella pneumoniae* están entre las causas mas frecuentes de hospitalización[5,53,54]. La clínica, suele producirse por episodios de neumonía bacteriana comunitaria, o secundariamente a la presencia de embolias pulmonares sépticas procedentes de una endocarditis derecha o tromboflebitis séptica que originan abscesos pulmonares y empiema. Los factores que predisponen a esta población a presentar episodios de neumonía, incluyen la disminución de la depuración de secreciones, aspiración, aumento de la exposición, la disminución de la función inmune y la mayor prevalencia de infección por VIH[9]. El tratamiento optimo de la neumonía comunitaria no esta definido, las opciones terapéuticas incluyen un macrolido (claritromicina, azitromicina), o quinolonas (levofloxacino, moxifloxacino) en pacientes ambulatorios y en los hospitalizados, se debe de realizar una cobertura de amplio espectro. En aquellos pacientes con riesgo de aspiración se incluirán fármacos con acción contra los bacilos gram negativos[52].

La tuberculosis debe de considerarse en los ADVP, sobre todo si existe infección por VIH, en estos casos la enfermedad suele ser atípica (sin lesiones cavitadas), y la prueba de la tuberculina negativa, constituyendo la presencia en la radiografía de tórax de adenopatías hiliares o mediastinicas el único hallazgo[55]. La tuberculosis es un problema importante entre los consumidores de droga sin infección VIH, la carencia de hogar, el nivel socioeconómico bajo, la estancia en prisión y la falta de adherencia al tratamiento complican el problema[9]. Además los ADVPs presentan un mayor riesgo de resistencia a los fármacos[56]. La tos inducida por el empleo de marihuana o crack puede aumentar la transmisión de la tuberculosis. Si la prueba de la tuberculina es positiva (≥5 mm), se debe de instaurar terapia profiláctica con isoniacida, que tiene un riesgo potencial de hepatotoxicidad elevado, debido a la mayor frecuencia de hepatitis y etilismo[9]. El tratamiento preventivo se realizara durante 9 meses con isoniacida diaria (300 mg) o dos días por semana (15 mg/kg/dosis), también se utilizan regimenes mas cortos con rifampicina (10 mg/kg) y piracinamida (15-20 mg/kg), durante 2 o 3 meses, pero existen dudas sobre su seguridad, tras la aparición de casos de hepatotoxicidad grave[57].

En el caso de enfermedad tuberculosa, para muchos pacientes la terapia directamente observada dos o tres veces por semana es mas apropiada, pudiéndose administrar en los centros que administran metadona.

Los ADVP con fiebre e infiltrados pulmonares representan un gran desafió diagnostico debido al amplio diagnostico diferencial, que incluye causas no infecciosas. Por consiguiente, el tratamiento inicial con frecuencia supone el empleo de múltiples agentes terapéuticos dirigidos a cubrir varios patógenos; en los pacientes gravemente enfermos puede ser necesaria la cobertura empírica para tuberculosis[9].

INFECCIONES VASCULARES

Este tipo de infecciones incluyen la endocarditis infecciosa (EI), la tromboflebitis séptica, los aneurismas micóticos y la sepsis, constituyen la complicación mas grave en la población de ADVPs[12]. La incidencia exacta de la EI entre los ADVPs es desconocida. En Estados Unidos su incidencia es de 1,52 casos por cada 1000 adictos por año y es responsable del 5% al 10% del total de muertes en este colectivo[11].Una estimación conservadora seria fijar la incidencia entre 1.5 y 3.3 casos por 1000 personas año[58,59]. Entre los ADVPs con infección VIH la incidencia de EI es mayor que entre los no infectados por el VIH (13.8 vs 3.3 casos por 1000 personas año), después de ajustar por las conductas de los ADVPs[60]. En la era de la infección por VIH, la incidencia de endocarditis esta disminuyendo probablemente en relación con el cambio de practicas de drogadicción (disminución de la administración intravenosa, utilización de agujas y jeringas estériles, no compartir la parafernalia con otros), encaminadas a evitar la transmisión del VIH[61]. Se debería de investigar en todos las personas ADVPs, que presentan bacteriemia, la presencia de un foco endovascular. La endocarditis del lado izquierdo es similar a la de la población general, pero en esta población es clásica la aparición de una endocarditis de la válvula tricúspide, producida mayoritariamente por *S. aureus*, este cuadro produce un 70% de los casos de endocarditis en esta población. En orden de frecuencia decreciente, producen EI los siguientes gérmenes, estreptococos (viridans, grupo A), *S. faecalis* (15-20%), *P. aeruginosa*, *Serratia marcescens* y otros gérmenes gram negativos (<10%) y finalmente *Candida spp* (<2%)[62]. En España el germen más habitual en las endocarditis derechas y en las mixtas es *S. aureus* (74%-82%), en las endocarditis izquierdas el 46% fue producido por *S. aureus* y el 24% por *S. viridans, y globalmente S. aureus* produjo el 73% de los episodios[20]. La emergencia de SAMR en ADVPs con EI por estafilococo, en la actualidad es un hecho inquietante, se documento por primera vez en el área de Detroit[14,63,64]. La hospitalización previa, la adicción de larga duración (particularmente en los hombres), y la utilización de antibióticos no prescritos fueron factores predictivos de la aparición de SAMR (odds ratio 8.6)[14].

La sintomatología clásica es fiebre, disnea, y dolor torácico de características pleuríticas. Puede no existir soplo cardiaco. La mortalidad es menor del 5%[9,62,65]. En los casos de afectación de cavidades izquierdas, pueden ocurrir complicaciones como la presencia de abscesos en bazo o cerebro, producidas por émbolos sépticos. La endocarditis en drogadictos, es uno de los escenarios clínicos, donde la etiología de la endocarditis puede ser polimicrobiana, causando alrededor del 5% de los episodios, encontrándose implicados usualmente *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *Haemophilus*, o *Candida*.[63,65,66]. La endocarditis con hemocultivo negativo ocurre en el 5% al 10% de los episodios[64].

La razón por la que el daño se produce predominantemente en la válvula tricúspide se desconoce, aunque es mas probable que sea debido al daño endotelial producido por el bombardeo continuo de la válvula tricúspide por las impurezas contenidas en la droga inyectada o en los adulterantes, el efecto vasoespástico producido por los diluyentes o las drogas, particularmente cocaína; o por la

formación de trombos provocados por las drogas, con posterior colonización bacteriana[9,67].

Como ya se comento la afectación de la válvula tricúspide se produce en el 70% de los casos de endocarditis, seguido por las lesiones de las válvulas mitral y aortica en el 20% al 30%, mientras que la enfermedad de la válvula pulmonar es rara (<1%). En el 5% al 10% de los episodios enferman el lado derecho y el izquierdo simultáneamente. Solamente del 10% al 30% de los casos se puede apreciar patología cardiaca subyacente, afectando principalmente a las válvulas aortica y mitral[62]. En la tabla 4 se muestra la distribución anatómica de 1529 episodios de endocarditis infecciosa.

TABLA 4. Localización valvular en 1529 episodios de endocarditis en adictos a drogas por vía parenteral en España[6].

LADO Y VÁLVULA AFECTADA	CASOS (%)
DERECHO	**1199 (79)**
• Tricúspide	**1045 (68)**
• Pulmonar	14 (1)
• Tricúspide + pulmonar	8 (<1)
• Desconocida	132 (9)
IZQUIERDO	**254 (16)**
• Aortica	103 (7)
• Mitral	98 (6)
• Aortica+Mitral	27 (1.5)
• Desconocida	24 81.5)
MIXTA (DERECHO+IZQUIERDO)	**76 (5)**

Es difícil predecir con precisión la presencia de EI en los ADVPs con fiebre[68], especialmente, si únicamente se dispone, de los datos de la historia clínica y los hallazgos de la exploración física[69], aunque el uso de cocaína debería de acentuar la sospecha de EI[21]. La mayoría de los adictos con endocarditis presentan clínica en la primera semana de la enfermedad, con síntomas generales indicadores de infección aguda grave, la severidad del cuadro clínico, depende de la válvula o válvulas afectadas y de si existe o no alguna lesión asociada en el propio corazón, o infección metastasica que compromete a otros órganos[9]. El diagnostico se establece primeramente por la sospecha clínica, la triada formada por drogadicción, presencia de infiltrados pulmonares (pueden cavitarse o asociarse con derrame pleural o empiema) en la radiografía de tórax y la positividad de los hemocultivos para *S. aureus*, con presencia ocasional de hemoptisis y disnea; todo lo anterior constituye la base para establecer el diagnostico de endocarditis derecha[7,20,64,70]. Los fenómenos vasculares periféricos son raros. El soplo cardiaco puede no estar presente inicialmente, pero posteriormente aparece en la mitad de los pacientes. El desarrollo de insuficiencia cardiaca derecha es infrecuente.

Desde el punto de vista diagnostico la ecocardiografía transesofagica no mejora la sensibilidad de la ecocardiografía transtorácica en la endocarditis derecha de los drogadictos, se detectan vegetaciones en mas del 80% de los casos[71,72]. La ecografía transesofágica detecta la presencia de vegetaciones, abscesos perivalvulares y fístulas (tanto en la válvula nativa, como en la protésica) en mas del 90% de los casos; su realización esta indicada si existe sospecha fundada de endocarditis izquierda sobre válvula nativa y la

ecografía transtorácica no muestra lesiones, en los casos en los que existe sospecha de endocarditis sobre válvula protésica, o en caso de sospecha de extensión perivalvular de la infección (bacteriemia persistente o bloqueo de conducción). La realización de un electrocardiograma detecta alteraciones de la conducción. La más frecuente es la aparición de un bloqueo de rama y generalmente indica solo inflamación (miocarditis). Sin embargo, el alargamiento del PR en ausencia de tratamiento con digital suele indicar la propagación de la infección a la región perivalvular (especialmente en la endocarditis aortica).[10]. El diagnostico de endocarditis bacteriana se realizara de acuerdo con los criterios clínicos, microbiológicos y ecocardiograficos descritos por Durack et al[73].

Los hallazgos en la endocarditis del corazón izquierdo son similares a los de las endocarditis en la población no adicta[7,9,64,70]. La presencia de soplo cardiaco, enfermedad cardiaca predisponerte, fallo cardiaco izquierdo, embolia sistémica, y fenómenos valvulares periféricos están presentes frecuentemente[7,9,64,70]. Como ya se comento anteriormente, aunque *S. aureus* sigue siendo la etiología mas frecuente, es posible la presencia de otros gérmenes. Es importante considerar que la primera manifestación clínica de una endocarditis por *S. aureus* puede ser una metástasis séptica, en diversas localizaciones como, meninges, cerebro, articulaciones, huesos, bazo, y otros lugares anatómicos. Esto puede hacer pasar por alto el diagnostico, y se asocia con un peor pronostico[62]. La presencia de lesiones petéquiales y purpuricas en la piel pude llevar al diagnostico erróneo de meningococemia si el paciente tiene signos de meningitis[70].

Los hemocultivos son positivos en el 80% al 100% de los casos, constituyendo el indicador mas sensible de endocarditis en esta población, sin perder de vista que puede existir una tromboflebitis séptica periférica con bacteriemia secundaria[69]. La toma de antibióticos antes del ingreso hospitalario puede negativizar inicialmente los hemocultivos, pero posteriormente se positivizaran[74], e incluso después de varios días de terapia antibiótica intravenosa es posible obtener hemocultivos positivos[75,76].

La EI producida en los drogadictos por vía intravenosa, es una de las principales causas de fallecimiento en esta población, variando la mortalidad en estudios recientes entre el 5% y el 30%, dependiendo del lado del corazón afectado y del agente etiológico[7,9,20,64], Tabla 5. El tamaño de las vegetaciones tricuspideas (>2cm) y la afectación aortica son factores de mal pronostico[77-79]. Los episodios producidos por bacilos gram negativos u hongos también tienen un peor pronóstico. Las principales causas de defunción son la embolizacion sistémica (especialmente al sistema nervioso central) y la insuficiencia cardiaca[7,9,20,64].

El tratamiento de los casos de endocarditis izquierda es similar al de la población general con endocarditis sobre válvula nativa o protésica, que han sido objeto de revisiones recientes[80-83]. En los casos con afectación derecha la duración del tratamiento se puede acortar en algunos casos, debido a la menor densidad de bacterias en el lado derecho[64,84] y al mejor pronostico comparado con la afec-

TABLA 5. Cirugía y mortalidad de 1106 episodios de endocarditis por *S. aureus* meticilin sensible en adictos a drogas parenterales en España (1977-93), según el lado del corazón afectado[62].

	Derecha N= 950	Izquierda* N= 156	OR (95 IC)	P
Cirugía	1%	15%	18 (8-43)	<0.001
Mortalidad	5%	28%	7 (4-11)	<0.001

*55 episodios mixtos (derecha+izquierda) se incluyeron en este grupo

tación izquierda[62]. En ocasiones la sinergia entre dos o mas antibióticos puede permitir acortar la duración de la terapia y en otras simplemente esta sinergia, es la que permite obtener una tasa de curaciones aceptable[85]. El régimen empírico inicial se basara en el conocimiento de los patógenos aislados con más frecuencia en cada área geográfica, particularmente si existe una alta probabilidad de aislar un agente causal resistente a los antibióticos prescritos con más frecuencia, en la Tabla 6 se expone el régimen empírico sugerido recientemente por Miro et al[62]. Una vez que el agente etiológico se aísla, el régimen empírico inicial se cambiara siguiendo las guías actuales, que permiten el manejo de la mayoría de los casos[82,86-88]. La existencia de datos de endocarditis experimental[89-92], el buen pronostico de la endocarditis derecha producida por *S. aureus*, e incluso la curación de pacientes que abandonan el hospital una vez aclarada la bacteriemia, pero antes de terminar la duración estándar de la terapia antibiótica, han llevado a varios investigadores a realizar, estudios para intentar definir si cursos mas abreviados de tratamiento antibiotico, realizados en pacientes con endocarditis tricuspídea por *S. aureus*, sin complicaciones podrían ser útiles en estos pacientes[93-96]. Las tasas globales de curación obtenidas en estos pacientes es de un 93%, la tasa de recaídas es del 6% y la mortalidad de un 1%[62]. Ribera et al[97], compararon un régimen de monoterapia durante dos semanas con cloxacilina con otro de biterapia con cloxacilina y gentamicina (durante una semana), los resultados fueron comparables en ambos brazos, aunque cabe comentar que la mayoría de los clínicos, recomendaríamos una pauta de 2 semanas de cloxacilina asociada a gentamicina durante los primeros 3-5 días, por su probable valor terapéutico debido a su efecto sinérgico con las penicilinas con resistencia a la penicilasa[62,85]. No esta claro si este régimen

TABLA 6. Tratamiento antibiótico empírico en la endocarditis infecciosa en adictos a drogas por vía parenteral[62].

Lugar anatómico afectado	Microorganismo mas probable	Terapia antibiótica inicial
Derecha/mixta	Frecuente: •*S. aureus*[a] Menos frecuente: •*P. aeruginosa*[b] •*Streptococcus* •*Candida*[c]	Cloxacilina y gentamicina
Izquierda	Frecuente: •*S. aureus*[a] •*Streptococcus* •*S. faecalis* Menos frecuente: •*P.aeruginosa*[b] •Otros BGN •*Candida*[c] •Otras bacterias	Ampicilina con cloxacilina y gentamicina

[a] Si predomina *S. aureus* meticilin resistente en el área geográfica, reemplazar cloxacilina por vancomicina

[b] Si el drogadicto utiliza pentazocina, añadir un agente antipseudomona al régimen recomendado para cubrir la infección por *P. aeruginosa*

[c] Si el drogadicto utiliza heroína marrón disuelta con zumo de limón, añadir un agente antifúngico al régimen recomendado para cubrir la infección por *C. albicans*

abreviado puede funcionar con antibióticos no betalactamicos, de hecho las pautas con glicopeptidos (vancomicina o teicoplanina) presentan un tasa de fracasos inaceptables[98]. Se deberá de utilizar la pauta estándar de 4 semanas de cloxacilina, cuando los pacientes presenten alguno de los siguientes criterios de exclusión de la pauta corta[62,85]:

1. Respuesta clínica o microbiológica lenta (>96 horas) a la terapia antibiótica inicial.
2. Endocarditis derecha complicada: presencia de fallo cardiaco derecho, vegetación valvular >2 cm., fallo respiratorio agudo, empiema, foco metastático séptico fuera de los pulmones, complicaciones extracardiacas (fallo renal, etc.)
3. Terapia con antibióticos diferentes a las penicilinas resistentes a la penicilasa (céfalosporinas de primera generación, glicopeptidos)
4. Infecciones por *S. aureus* meticilin resistentes o infección polimicrobiana
5. Inmunodepresión grave (CD4 <200) o criterios de SIDA.

La endocarditis derecha producida por *S. aureus* se puede tratar con éxito, administrando una pauta de ciprofloxacino y rifampicina por vía oral, durante 4 semanas, que ha demostrado ser tan eficaz como la pauta estándar de 4 semanas con cloxacilina y gentamicina (durante 5 días) por vía intravenosa[77,99]. Probablemente en relación con baja adherencia al tratamiento, se ha descrito el desarrollo de resistencia a uno o los dos fármacos[100].

La terapia para los casos producidos por bacilos gramnegativos, especialmente *P. aeruginosa* y *S. marcescens* se realizara, siguiendo las recomendaciones generales, aunque frecuentemente se requiere cirugía[9,70,101], excepto en los casos de endocarditis derecha en la que habitualmente no se precisa.

El tratamiento quirúrgico de la endocarditis esta bien definido, una vez establecida la indicación, el retraso en su realización solo puede conducir a una evolución fatal. En la afectación izquierda las recomendaciones son similares a las de la población no adicta[102,103]. En las endocarditis derechas existen dos indicaciones[62]:

1. Endocarditis producida por gérmenes de difícil erradicación, como hongos o bacteriemia persistente o recurrente a pesar de una terapia antimicrobiana optima administrada por mas de 7 días
2. Pacientes con vegetaciones tricúspides >2 cm. con ventrículo derecho dilatado y embolia pulmonar recurrente o fallo cardiaco derecho.

La técnica quirúrgica es muy conservadora, evitando la implantación de material protésico, las opciones son la resección total o parcial sin sustitución valvular (valvulectomia)[104,105], aunque en un 10% a 15% de los pacientes se necesita la colocación de una prótesis por la presencia de insuficiencia cardiaca derecha secundaria a una insuficiencia tricúspide masiva[106]. La vegetectomia o reparación de la válvula tricuspídea, es la técnica de elección siempre que sea posible[105]; y por ultimo el reemplazamiento de la válvula por una prótesis biológica o mecánica. La drogadicción por si misma no debe de contraindicar la cirugía[104].

ENFERMEDADES DE TRANSMISIÓN SEXUAL (ETS)

El abuso de las drogas puede modificar la conducta sexual, por ejemplo debido a las propiedades estimulantes de algunas drogas (cocaína, metanfetamina), asociándose su uso, aun aumento en las practicas sexuales de riesgo[107]; por ejemplo las adictas que cambian sexo por droga emplean preservativo con menos frecuencia que las que tienen relaciones sexuales por dinero[108]. En un estudio realizado en Baltimore entre ADVP, el 60% tuvieron antecedentes de una ETS[109]. En este colectivo existe una elevada incidencia de ETS por *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia spp*, *Mycoplasma spp* y *T. pallidum*, que pueden dar lugar a una amplia gama de manifestaciones clínicas[11]. Los estudios basados en los antecedentes de ETS referidos por los afectados subestiman la verdadera inciden-

cia de estas infecciones, en la población de adictos[110]. El uso de alcohol parece estar más fuertemente asociado, con conductas de riesgo sexual para la adquisición del VIH que con las prácticas de inyección de riesgo[111]. Los factores de riesgo de adquisición de sífilis entre los ADVP incluye el inicio reciente del uso de drogas, inyectarse con otras personas, y la inyección en plazas publicas[112].

El diagnostico y tratamiento de la sífilis en los ADVP puede complicarse por la alta tasa de resultados falsos positivos biológicos en las pruebas de detección serológica no treponemicas, debido al fuerte estimulo inmunológico presente en esta población[107]. Las pruebas positivas falsas son mas frecuentes entre los ADVP heterosexuales que entre los homosexuales o bisexuales[110]. El espectro clínico de la sífilis en los adictos es similar al de la población general[113]. El tratamiento se realiza con penicilina benzatina (2,4 millones) en la sífilis temprana, y 3 dosis (7,2 millones) administradas en 3 semanas en la sífilis tardía, conforme las guías actualmente recomendadas[114].

La incidencia de infección por el virus del papiloma humano (HPV), en esta población no se conoce, debido entre otros factores a que se detecta en una alta tasa en poblaciones juveniles que no se inyectan drogas, y se relaciona sobre todo , con mantener relaciones sexuales con múltiples parejas[107]. En un estudio realizado entre mujeres presas, la infección por HPV, se relaciono con el consumo de drogas durante mas de 10 años y con la positividad para VIH[115]. La falta de acceso a los servicios sanitarios y la menor prioridad que los adictos dan a los problemas de salud, podrían producir un aumento en la incidencia de carcinoma de cuello uterino invasivo, asociado a infección por el virus del papiloma humano en este grupo de población tan particular. La realización de un test de Papanicolaou anual debería de recomendarse a todas las mujeres con actividad sexual, particularmente en esta población, debido a la alta morbilidad y mortalidad que produce el carcinoma cervical[107].

La infección por el virus herpes tipo 2 representa un factor de riesgo de transmisión del VIH, particularmente la infección reciente[116]. Debido a la importancia de las ETS como cofactores en la transmisión sexual del VIH tanto en homo como heterosexuales, la disminución de la prevalencia de ETS en los ADVP es una estrategia adicional para disminuir la diseminación del VIH entre los ADVP, y a partir de ellos, entre sus contactos sexuales no consumidores de drogas.

TÉTANOS

Los drogadictos que por carecer de un acceso venoso adecuado, inyectan la droga en el músculo o en el tejido subcutáneo, están en riesgo de desarrollar enfermedades mediadas por toxinas (tétanos y botulismo), que presentan manifestaciones neurológicas significativas. Esta enfermedad mediada por toxinas se produce tras la inoculación de *Clostridium tetanii* en el lugar de la inyección; en un ambiente anaerobico adecuado, se genera la toxina y se produce la enfermedad. El origen del microorganismo se encuentra en la droga, el disolvente, la parafernalia, o la piel colonizada antes de la inyección[117]. La incidencia de tétanos en la población adicta, en algunas áreas geográficas es elevada, por ejemplo el 40% casos de tétanos, diagnosticados en California entre 1987 y 1997, se produjeron en ADVPs[118]. Las manifestaciones clínicas se relacionan con la inhibición de la liberación de neurotransmisores liberados en las terminales presipnaticas, en ausencia de esta liberación, el sistema motor genera espasmos musculares sostenidos e intensos. La clínica puede ser local, cefálica o generalizado. El diagnostico es clínico, y fácil si se mantiene un alto índice de sospecha. Los pacientes deben de ingresar en una unidad de cuidados intensivos en los casos de tétanos generalizado. La neutralización de la tenoespasmina que no ha penetrado en el sistema nervioso, reduce la duración y severidad de la enfermedad, esto se logra con la administra-

ción de Inmunoglobulina humana antitetánica: 500 UI por vía intramuscular[119].

Muchos médicos recomiendan la utilización de antibióticos, aunque sea discutido en una enfermedad producida esencialmente por una toxina. El germen es sensible a penicilina, metronidazol, cefalosporinas, imipenen, macrolidos y tetraciclinas. La penicilina puede actuar de forma sinérgica con la tetanospasmina y empeorar el espasmo. Un estudio que comparo metronidazol con penicilina, demostró que los pacientes tratados con el primero de estos antibióticos, tuvieron unas tasas menores de progresión de la enfermedad, menor hospitalización, y mayor de supervivencia[120]. Los pacientes con tétanos que se tratan con inmunoglobulina, deben de recibir una inmunización activa para prevenir la recurrencia de la enfermedad, debido a que la cantidad producida de toxina producida en pacientes con la enfermedad puede ser demasiado pequeña para resultar inmunogenica. La inmunización de la población de adictos, debe de realizarse en cualquier oportunidad de la que se disponga. La administración de una dosis booster de toxoide tetanico cada 10 años es el estándar preventivo de cuidado[117].

BOTULISMO

El botulismo asociado con el uso de drogas intravenosas se describió en New York en 1982 y en California en 1988[117]. En una revisión de 47 casos de botulismo confirmado en el laboratorio, 9 casos se asociaron con drogadicción[121]. En un estudio de casos y controles, la adquisición de esta complicación se relaciono con la utilización de la denominada "black tar heroin" que se sintetiza en Méjico, como el factor de riesgo primario para la adquisición del botulismo[122]. La mayoría de los casos se relacionan con la infección por *C. botulinum* desarrollada en el lugar de la inyección, el cual produce neurotoxina, que se absorbe y se une de forma irreversible a la unión neuromuscular con el desarrollo del síndrome clínico[117]. El periodo de incubación varía entre 4 y 18 días[123]. Debido a su origen en una herida puede existir fiebre, la falta de síntomas digestivos (nauseas, vómitos, y diarrea), diferencia esta forma de botulismo del adquirido con la ingesta alimenticia[124]. Los síntomas neurológicos iniciales son: visión borrosa, diplopía, disartria, y disfagia. Posteriormente se desarrolla debilidad muscular descendente que puede producir fallo respiratorio. El diagnostico es principalmente clínico, la identificación de la toxina (bioensayo de ratón)[124] y del germen por tinción de gram y cultivo ayudan a confirmar el diagnostico. El tratamiento se realizara, si procede, con soporte intensivo meticuloso[124], la utilización de antitoxina de caballo en una única dosis intravenosa (previa realización de un test de hipersensibilidad), desbridamiento de herida con el fin de retirar el foco de infección, y la utilización de altas dosis de penicilina (10-20 millones), aunque su eficacia no esta bien documentada[117].

PALUDISMO

Es infrecuente en áreas no endémicas, pero debe considerarse en el paciente ADVP que comparte material de inyección con personas de países con paludismo endémico, sobre todo debido al elevado numero de emigrantes procedentes de áreas endémicas que han llegado a nuestro país en los últimos años. Se utilizara cloroquina en las infecciones por *Plasmodium vivax, P. malaria, P. ovale*, debido a que en este tipo de paludismo no existe ciclo exoeritrocitario. Las últimas recomendaciones de tratamiento, pueden consultarse en http://www.cdc.gov/malaria/pdf/treatmenttable.pdf. El pronóstico es idéntico a la población general.

REFERENCIAS

1. World drug report. Vol.1. Analysis. New York: United Nations Office on Drugs and Crime, 2005.

2. 2003 National Survey on Drug Use and Health. Rockville. Md: Office of Applied Studies, Substances Abuse and Mental Health Services Administration, 2004.
3. World drug report. Vol. 1. Analysis. New York: United Nations Office on Drugs and Crime, 2004.
4. Scheidegger C, Zimmerli W. Infectious complications in drug addicts: seven-year review of 269 hospitalized narcotics abusers in Switzerland. Rev Infect Dis 1989; 11: 486-93.
5. Palepu A, Tyndall M, Leon H, Muller J, O'Shaughnessy M, Schechter M, et al. Hospital utilization and costs in a cohort of injection drug users. CMAJ 2001; 165: 415-20.
6. Louria D, Hensle T, Rose J. The major medical complications of heroin addiction. Ann Intern Med 1967; 67: 415-20.
7. Cherubin C, Sapira J. The medical complications of drug addiction and the medical assessment of the intravenous drug user: 25 years later. Ann Intern Med 1993; 119: 1017-28.
8. Levine D, Sobel J. Infections in intravenous drug abusers. New York: Oxford University Press; 1991.
9. Levine D, Brown P. Infections in injection drug users. In: Mandell G, Bennet J, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett´s principles and practice of infectious diseases. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005: 3462-76.
10. Miro J, Martinez E, De Benito N, Bolao F, Sanz B. Infecciones en los usuarios de drogas por via parenteral y en los homosexuales no relacionadas con el VIH. In: Gatell J, Clotet B, Podzamczer D, J M, eds. Guía practica del SIDA Clínica, Diagnostico y Tratamiento. Barcelona: Masson SA; 2002: 237-74.
11. Miro J, Moreno A, Gatell J. Infecciones en los adictos a drogas por vía parenteral. In: Farreras, Rozman, eds. Medicina Interna. Madrid: Ediciones Harcourt; 2000: 2549-58.
12. Gordon RJ, Lowy FD. Bacterial infections in drug users. N Engl J Med 2005; 353: 1945-54.
13. Stein M. Medical complications of intravenous drug use. J Gen Intern Med 1990; 5: 249-57.
14. Bassetti S, Battegay M. *Staphylococcus aureus* infections in injection drug users: risk factors and prevention strategies. Infection 2004; 32: 163-9.
15. Wilson L, Thomas D, Astemborski J, Freedman T, Vlahov D. Prospective study of infective endocarditis among injection drug users. J Infect Dis 2002; 185: 1761-6.
16. Summanen P, Talan D, Strong C, McTeague M, Bennion R, Thompson J, et al. Bacteriology of skin and soft-tissue infections: comparison of infections in intravenous drug users and individuals with no history of intravenous drug use. Clin Infect Dis 1995; 20 Suppl 2: S279-82.
17. Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanism, and associated risks. Clin Microbiol Rev 1997; 10: 505-20.
18. Vlahov D, Sullivan M, Astemborski J, Nelson KE. Bacterial infections and skin cleaning prior to injection among intravenous drug users. Public Health Rep 1992; 107: 595-8.
19. Binswanger I, Kral A, Bluthenthal R, Rybold D, Edlin B. High prevalence of abscesses and cellulitis among community-recruited injection drug users in San Francisco. Clin Infect Dis 2000; 30: 579-81.
20. Grupo de trabajo para el estudio de infecciones en drogadictos. Estudio multicentrico de las complicaciones infecciosas en adictos a drogas por via parenteral en España: analisis final de 17592 casos (1997-1991). Enferm Infecc Microbiol Clin 1995; 13: 532-9.
21. Chambers H, Morris D, Tauber M, Modin G. Cocaine use and the risk for endocarditis in intravenous drug users. Ann Intern Med 1987; 106: 833-6.
22. Hopper JA, Shafi T. Management of the hospitalized injection drug user. Infect Dis Clin North Am 2002; 16: 571-87.
23. Spijkerman I, Van den Hoek A. Human immunodeficiency virus infection and other risk factors for skin abscesses and endocarditis among injection drug users. J Clin Epidemiol 1996; 49: 1149-54.
24. Ebright J, Pieper B. Skin and soft tissue infection in injection drug users. Infect Dis Clin North Am 2002; 16: 697-12.
25. Murphy E, Devita D, Liu H, Vittinghoff E, Leung P, Ciccarone D, et al. Risk factors for skin and soft-tissue abscesses among injecion drug users: a case-control study. Clin Infect Dis 2001; 33: 35-40.

26. Bergstein J, Baker I, Aprahamian C, Schein M, Wittmann D. Soft tissue abscesses associated with parenteral drug abuse: presentation, microbiology, and treatment. Am Surg 1995; 61: 1105-8.
27. Towers J. The use of intravenous contrast in MRI of extremity infections. Semin Ultrasound CT MRI 1997; 98: 213-8.
28. Simmen H, Giovanoli P, Battaglia H, Wust J, Meyer V. Soft tissue infections of the upper extremities with special consideration of abscesses in parenteral drug abusers. J Hand Surg 1995; 20B: 797-800.
29. Thomas W, Almand J, Stark G, Parry S, Rodning C. Hand injuries secondary to subcutaneous illicit drug injections. Ann Plast Surg 1995; 34: 27-31.
30. Amstrong O, Fisher M. The treatment of *Eikenella corrodens* soft tissue infection in an injections drug user. W V Med J 1996; 92: 138-9.
31. Callahan T, Schecter W, Horn J. Necrotizing soft tissue injection masquerading as cutaneous abscess following illicit drug injection. Arch Surg 1998; 133: 812-8.
32. Bosshardt T, Henderson V, Organ C. Necrotizing soft-tissue infections. Arch Surg 1996; 131: 846-52.
33. Harbath S, Lew D. Pyomiositis as a nontropical disease. In: Remington J, Swartz M, eds. Current clinical topics in infectious diseases: Malden, MA: Blackwell Science Publishers; 1997: 37-50.
34. Patel S, Olenginski T, Perruquet J, Harrington T. Pyomyositis: clinical features and disposing conditions. J Rheumatol 1997; 24: 1734-8.
35. Schnall S, Holtom P, Lilley J. Abscesses secondary to parenteral abuse of drugs. J Bone Joint Surg (Am) 1994; 76: 1526-30.
36. Chandrasekar P, Narula A. Bone and joint infections in intravenous drug abusers. Rev Infect Dis 1986; 8: 904-11.
37. Stein M. Medical complications of intravenous drug use. J Gen Intern Med 1990; 5: 249-57.
38. Kak V. Bone and joint infections in drug users. Infect Dis Clin North Am 2002; 16: 681-95.
39. Pastan R, Silverman S, Goldenberg D. A musculoskeletal syndrome in intravenous heroin users: Association with brown heroin. Ann Intern Med 1977; 87: 22-9.
40. Miskew D, Lorenz M, Pearson R, Pankovich A. *Pseudomonas aeruginosa* bone and joint infection in drug abusers. J Bone Joint Surg (Am) 1983; 65: 829-32.
41. Swisher L, Roberts J, Glynn M. Needle licker´s osteomyelitis. Am J Emerg Med 1994; 12: 343-6.
42. Forlenza S, Axelrod J, Grieco M. Potts disease in heroin addicts. JAMA 1979; 241: 379-80.
43. Collignon P, Sorrell T. Disseminated candidiasis: evidence of a distinctive syndrome in heroin abusers. BMJ 1983; 287: 861-2.
44. Dupont B, Drouhet E. Cutaneous, ocular and osteoarticular candidiasis in heroin addicts: new clinical and therapeutic aspects in 38 patients. J Infect Dis 1985; 152: 577-91.
45. Podzamczer D, Gudiol F. Systemic candidiasis in heroin abusers. J Infect Dis 1986; 153: 1182-3.
46. Newton-John H, Wise K, Looke D. Role of the lemon in disseminated candidiasis of heroin users. Med J Aust 1984; 140: 780-1.
47. Kim R, Juzych M, Eliott M. Ocular manifestation of injection drug use. Infect Dis Clin North Am 2002; 16: 607-22.
48. Michelson J, Friedlaender M. Endophtalmitis in intravenous drug abuse. Int Ophthalmol Clin 1987; 27: 120-6.
49. Young E, Wallace R, Ericsson C, Harris R, Clarridge J. Panophtalmitis due to Bacillus cereus. Arch Intern Med 1984; 140: 559-60.
50. Aguilar G, Blumenkrantz M, Egbert P, McCulley J. Candida endophthalmitis after intravenous drug abuse. Arch Ophtalmol 1979; 97: 96-100.
51. Axelrod A, Peyman G. Intravitreal amphotericin B treatment of experimental fungal endophthalmitis. Am J Ophtalmol 1973; 76: 584-8.
52. Pruett B, Baddour L. Sinopulmonary complications of illicit drug use. Infect Dis Clin North Am 2002; 16: 623-43.
53. Hind C. Pulmonary complications of intravenous drug misuse. 2. Infective and HIV related complications. Thorax 1990; 45: 957-61.
54. Boschini A, Smacchia C, Di Fine M, Schiesari A, Ballarini P, Arlotti M, et al. Community-acquired pneumonia in a cohort of former injection drug users with and without human immunodeficiency virus infections: incidence, etiologies, and clinical aspects. Clin Infect Dis 1996; 23: 107-13.

55. Havlir D, Barnes P. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1999; 340: 367-73.

56. Frieden T, Sterling T, Pablos-Méndez A, Kilburn J, Cauthen G, Dooley. The emergence of drug-resistant tuberculosis in New York City. N Engl J Med 1993; 328: 521-6.

57. Burman W, Reves R. Hepatotoxicity from rifampicin plus pyrizinimide: lesson for policy makers and messages for care providers. Am J Respir Crit Care Med 2001; 64: 1112-3.

58. Reisberg B. Infective endocarditis in the narcotic addict. Prog Cardiovasc Dis 1979; 22: 193-204.

59. Wilson LE, Thomas DL, Astemborski J, Freedman TL, Vlahov D. Prospective study of infective endocarditis among injection drug users. J Infect Dis 2002; 185: 1761-6.

60. Wilson M, Harrell L, Mirrett S, Weinstein M, Stratton C, Reller L. Controlled evaluation of BACTEC PLUS 27 and Roche Septi-Chek anaerobic blood culture bottles. J Clin Microbiol 1992; 30: 63-6.

61. Torres-Tortosa M, Rivero A, de Alarcon A, Vergara A, Lozano F, Reguera JM. [Decrease in the annual frequency of infectious endocarditis among intravenous drug users in southern Spain]. Enferm Infecc Microbiol Clin 2000; 18: 293-4.

62. Miro J, del Rio A, Mestres C. Infective endocarditis in intravenous drug abusers and HIV-1 infected patients. Infect Dis Clin North Am 2002; 16: 273-95.

63. Levine D, Crane L, Zervos M. Bacteremia in narcotic addicts at the Detroit Medical Center. II. Infectious endocarditis: a prospective comparative study. Rev Infect Dis 1986; 8: 374-96.

64. Mathew J, Addai T, Anand A, Morrobel A, Maheshwari P, Freels S. Clinical features, site of involvement, bacteriologic findings, and outcome of infective endocarditis in intravenous drug users. Arch Intern Med 1995; 155: 1641-8.

65. Hecht S, Berger M. Right-sided endocarditis in intravenous drug users. Prognostic features in 102 episodes. Ann Intern Med 1992; 117: 560-6.

66. Cicalini S, Forcina G, De Rosa F. Infective endocarditis in patients with human immunodeficiency virus infection. J Infect 2001; 42: 267-71.

67. Cannon N, Cobbs C. Infective endocarditis in drug addicts. In: Kaye D, ed. Infective endocarditis. Baltimore: University Park Press; 1976: 111-27.

68. Marantz P, Linzer M, Feiner C, Feinstein S, Kozin A, Friedland G. Inability to predict diagnosis in febrile intravenous drug abusers. Ann Intern Med 1987; 106: 823-8.

69. Weisse A, Heller D, Schimenti R, Montgomery R, Kapila R. The febrile parenteral drug user: a prospective study in 121 patients. Am J Med 1993; 94: 274-80.

70. Sande M, Lee B, Miillills J, Chambers H. Endocarditis in intravenous drug users. In: Kaye D, ed. Infective endocarditis. New York: Raven Press; 1992: 345-59.

71. Miro J, Garcia-Alcaide F, Moreno A, Gatell J. Complicaciones infecciosas en los usuarios de drogas por via parenteral. In: Rodés J, Guardia J, eds. Medicina Interna. Barcelona: Masson, S.A.; 2004: 1600-5.

72. San Roman J, Vilacosta I, Zamorano J, Almeria C, Sanchez-Harguindey L. Transesophageal echocardiography in right-sided endocarditis. J Am Coll Cardiol 1993; 21: 1226-30.

73. Durack D, Lukes A, Bright D. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. Am J Med 1994; 96: 200-9.

74. Pazin G, Saul S, Thompson M. Blood culture positivity: suppression by outpatient antibiotic therapy in patients with bacterial endocarditis. Arch Intern Med 1982; 142: 263-8.

75. Korzeniowski O, Sande M. Combination antimicrobial therapy for Staphylococcus aureus endocarditis in patients addicted to parenteral drugs and in nonaddicts: A prospective study. Ann Intern Med 1982; 97: 496-503.

76. Levine D, Fromm B, Reddy B. Slow response to vancomycin or vancomycin plus rifampin in methicillin-resistant Staphylococcus aureus endocarditis. Ann Intern Med 1991; 115: 674-80.

77. Heldman A, Hartert T, Ray S, Daoud E, Kowalski T, Pompili V, Sisson S, et al. Oral antibiotic treatment of right-sided staphylococcal endocarditis in injection drug users: prospective randomized comparison with parenteral therapy. Am J Med 1996; 101: 68-76.

78. Arbulu A, Asfaw I. Tricuspid valvulectomy without prosthetic replacement. Ten years of

clinical experience. J Thorac Cardiovasc Surg 1981; 82: 684-91.

79. Nahass R, Weinstein M, Bartels J, Gocke D. Infective endocarditis in intravenous drug users: a comparison of human immunodeficiency virus type 1-negative and -positive patients. J Infect Dis 1990; 162: 967-70.
80. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, Lengyel M, Oto A, Pavie A, Soler-Soler J, et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis. Executive summary]. Rev Esp Cardiol 2004; 57: 952-62.
81. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, Lengyel M, Oto A, Pavie A, Soler-Soler J, et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary; the task force on infective endocarditis of the European society of cardiology. Eur Heart J 2004; 25: 267-76.
82. Shanson DC. New guidelines for the antibiotic treatment of streptococcal, enterococcal and staphylococcal endocarditis. J Antimicrob Chemother 1998; 42: 292-6.
83. Fowler V, Scheld M, Bayer A. Endocarditis and intravascular infections. In: Mandell G, Bennet J, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett´s Principles and practice of infectious diseases. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005: 975-1021.
84. Mestres CA, Miro JM, Pare JC, Pomar JL. Six-year experience with cryopreserved mitral homografts in the treatment of tricuspid valve endocarditis in HIV-infected drug addicts. J Heart Valve Dis 1999; 8: 575-7.
85. Brown P, Levine D. Infective endocarditis in the injection drug user. Infect Dis Clin North Am 2002; 16: 645-65.
86. Wilson W, Karchmer A, Dajani A, Taubert K, Bayer A, Kaye D, et al. Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci, and HACEK microorganisms. American Heart Association. JAMA 1995; 274(21):1706-13.
87. Rubinstein E, Carbon C. Staphylococcal endocarditis-recommendations for therapy. Clin Microbiol Infect 1998; 4 Suppl 3:S27-S33.
88. Antibiotic treatment of streptococcal, enterococcal, and staphylococcal endocarditis. Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Heart 1998; 79: 207-10.
89. Garrison P, Freedman L. Experimental endocarditis I. Staphylococcal endocarditis in rabbits resulting from placement of a polyethylene catheter in the right side of the heart. Yale J Biol Med 1970; 42: 394-410.
90. Perlman B, Freedman L. Experimental endocarditis. II. Staphylococcal infection of the aortic valve following placement of a polyethylene catheter in the left side of the heart. Yale J Biol Med 1971; 44: 206-13.
91. Perlman B, Freedman L. Experimental endocarditis. 3. Natural history of catheter induced staphylococcal endocarditis following catheter removal. Yale J Biol Med 1971; 44: 214-24.
92. Sande M, Courtney K. Nafcillin-gentamicin synergism in experimental staphylococcal endocarditis. J Lab Clin Med 1976; 88: 118-24.
93. Chambers H, Miller R, Newman M. Right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug abusers: two-week combination therapy. Ann Intern Med 1988; 109: 619-24.
94. Espinosa F, Valdes M, Martin-Luengo F, Arribas J, Albaladejo J, Perez-Gracia A, et al. [Right endocarditis caused by *Staphylococcus aureus* in parenteral drug addicts: evaluation of a combined therapeutic scheme for 2 weeks versus conventional treatment]. Enferm Infecc Microbiol Clin 1993; 11: 235-40.
95. Fortun J, Navas E, Martinez-Beltran J, Perez-Molina J, Martin-Davila P, Guerrero, A et al.Short-course therapy for right-side endocarditis due to Staphylococcus aureus in drug abusers: cloxacillin versus glycopeptides in combination with gentamicin. Clin Infect Dis 2001; 33: 120-5.
96. Torres-Tortosa M, de Cueto M, Vergara A, Sanchez-Porto A, Perez-Guzman E, Gonzalez-Serrano M, et al. Prospective evaluation of a two-week course of intravenous antibiotics in intravenous drug addicts with infective endocarditis. Grupo de Estudio de Enfermedades Infecciosas de la Provincia de Cadiz. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994; 13: 559-64.
97. Ribera E, Gomez-Jimenez J, Cortes E, del Valle O, Planes A, Gonzalez-Alujas T, et al. Effectiveness of cloxacillin with and without gentamicin in short-term therapy for right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1996; 125: 969-74.

98. Fortun J, Perez-Molina JA, Anon MT, Martinez-Beltran J, Loza E, Guerrero A. Right-sided endocarditis caused by *Staphylococcus aureus* in drug abusers. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 525-8.

99. Dworkin R, Lee B, Sande M, Chambers H. Treatment of right-sided Staphylococcus aureus endocarditis in intravenous drug users with ciprofloxacin and rifampicin. Lancet 1989; 2: 1071-3.

100. Tebas P, Martinez Ruiz R, Roman F, Mendaza P, Rodriguez Diaz J, Daza R, et al. Early resistance to rifampin and ciprofloxacin in the treatment of right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis. J Infect Dis 1991; 163: 204-5.

101. Trexler M, Abrutyn E. Gram-negative bacterial endocarditis. In: Kaye D, ed. Infective endocarditis. New York: Raven Press; 1992: 251-64.

102. Alsip S, Blackstone E, Kirklin J, Cobbs C. Indications for cardiac surgery in patients with active infective endocarditis. Am J Med 1985; 78: 138-48.

103. Pettersson G, Carbon C. Recommendations for the surgical treatment of endocarditis. Clin Microbiol Infect 1998; 4 Suppl 3: S34-S46.

104. Arbulu A, Holmes RJ, Asfaw I. Surgical treatment of intractable right-sided infective endocarditis in drug addicts: 25 years experience. J Heart Valve Dis 1993; 2: 129-37.

105. Carrel T, Schaffner A, Vogt P, Laske A, Niederhauser U, Schneider J, et al. Endocarditis in intravenous drug addicts and HIV infected patients: possibilities and limitations of surgical treatment. J Heart Valve Dis 1993; 2: 140-7.

106. Arbulu A, Holmes R, Asfaw I. Tricuspid valvulectomy without replacement. Twenty years' experience. J Thorac Cardiovasc Surg 1991; 102: 917-22.

107. Kanno M, Zenilman J. Sexually transmitted diseases in injection drug users. Infect Dis Clin North Am 2002; 16: 771-80.

108. Siegal H, Falck R, Wang J, Carlson R. History of sexually transmitted diseases infection, drug-sex behaviors, and the use of condoms among mid-western users of injection drugs and crack cocaine. Sex Transm Dis 1996; 23: 277-82.

109. Nelson K, Vlahov D, Cohn S, Odunmbaku M, Lindsay A, Antohony J, et al. Sexually transmitted diseases in a population of intravenous drug users: association with seropositivity to the human inmunodeficiency virus (VIH). J Infect Dis 1991; 164: 457-63.

110. Kleyn J, Schwebke J, Holmes K. The validity of injecting drug users´self-reports about sexually transmitted diseases: A comparison of survey and serologic data. Addiction 1993; 88: 673-80.

111. Reex V, Saitz R, Horton N. Association of alcohol consumption with HIV sex- and drug-risk behavior among drug users. J Subst Abuse Treat 2001; 21: 129-34.

112. Lopez-Zetina J, Ford W, Weber M, et al. Predictors of syphilis seroreactivity and prevalence of HIV among street recruited injection drug users in Los Angeles County, 1994-6. Sex Transm Infect 2000; 76: 462-9.

113. Ochelska B, Przedpelska G. [The course of early syphilis in morphine base-dependent rabbits]. Przegl Dermatol 1989; 76: 247-55.

114. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep 2002; 51: 1-78.

115. e Sanjose S, Valls I, Paz Canadas M, Lloveras B, Quintana M, Shah K, et al. Human papillomavirus and human immunodeficiency virus infections as risk factors for cervix cancer in women prisoners]. Med Clin (Barc) 2000; 115: 81-4.

116. Reynolds S, Risbud A, Shepherd M, Zenilman J, Brookmeyer R, Paranjape R, et al. Recent herpes simplex virus type 2 infection and the risk of human immunodeficiency virus type 1 acquisition in India. J Infect Dis 2003; 187: 1513-21.

117. Tunkel A, Pradhan S. Central nervous system infections in injection drug users. Infect Dis Clin North Am 2002; 16: 589-605.

118. From the Centers for Disease Control and Prevention. Tetanus among injecting-drug users-California, 1997. JAMA 1998; 279: 987.

119. Blake PA, Feldman RA, Buchanan TM, Brooks GF, Bennett JV. Serologic therapy of tetanus in the United States, 1965-1971. JAMA 1976; 235: 42-4.

120. Ahmadsyah I, Salim A. Treatment of tetanus: an open study to compare the efficacy of

procaine penicillin and metronidazole. Br Med J (Clin Res Ed) 1985; 291: 648-50.

121. Weber J, Goodpasture H, Alexander H, Werner S, Hatheway C, Tauxe R. Wound botulism in a patient with a tooth abscess: case report and review. Clin Infect Dis 1993; 16: 635-9.

122. Passaro D, Werner S, McGee J, MacKenzie W, Vugia D. Wound botulism associated with black tar heroin among injecting drug users. JAMA 1998; 279: 859-63.

123. Merson M, Dowell V. Epidemiologic, clinical and laboratory aspects of wound botulism. N Engl J Med 1973; 289: 1005-10.

124. Hughes J, Hatheway C, Ostroff S. Infections of the central nervous system. In: Scheld W, Whitley R, Durack D, eds. Infections of the central nervous system. Philadelphia (PA): Lippincott-Raven; 1997: 615-28.

Afectación pulmonar de las drogas inhaladas

Josep Maria Guardiola

Servicio de Medicina Interna. Hospital de Sant Pau. Barcelona.

Enviar correspondencia a: jguardiola@santpau.es

RESUMEN

Las drogas administradas por vía pulmonar tienen una amplia difusión en nuestra sociedad y los consumidores se exponen a una importante variedad de efectos nocivos por la toxicidad directa a nivel de las vías respiratorias. Los estudios realizados muestran una amplia variedad de lesiones histopatológicas en fumadores de marihuana (inflamación de la mucosa, atipia celular, metaplasia del tejido y a menudo una importante displasia). También para la cocaína se han descrito alteraciones respiratorias en relación con el consumo inhalado y los síntomas cardiopulmonares causados por su uso son habitual motivo de consulta en los servicios de urgencias. Estudios necrópsicos describen la presencia de neumonitis intersticial y fibrosis pulmonar en 38% de los fumadores de crack, fallecidos por causas accidentales. La presencia de tos con expectoración herrumbrosa se produce en más del 50% de los paciente y el dolor torácico se ha descrito hasta en un 39%. También se evidenciado la presencia de hipertensión pulmonar, episodios agudos de broncoespasmo, neumotorax, hemoptisis, etc. Un cuadro respiratorio característico es el denominado "pulmón de crack. Igualmente para la heroína inhalada se han descrito alteraciones como broncoespasmo severo e hiperreactividad bronquial hasta en un 42% de los casos estudiados, con un 22% de prevalencia de episodios de asma que además persisten en un elevado porcentaje aún tras la abstinencia.

Palabras clave: *afectación pulmonar, consumo inha-*

ABSTRACT

Drugs administered by pulmonary access are widespread in our society and the users are exposed to a significant variety of noxious effects from direct toxicity at the respiratory tract level. Studies carried out show a wide variety of histopathological lesions in marijuana smokers (mucous inflammation, cellular atypia, tissue metaplasy and often a serious displays). In addition, respiratory alterations have been described in habitual inhaled cocaine users and the resultant cardiopulmonary symptoms are a common reason for consulting the emergency services. Necropsic studies describe the presence of interstitial pneumonitis and pulmonary fibrosis in 38% of crack smokers who died from accidental causes. The presence of a cough with rust coloured sputum occurs in more than 50% of the patients and thoracic pain has been described in 39%.

Pulmonary hypertension, acute episodes of, bronchospasm, neumothorax, hemoptysis, etc. were also found. A characteristic respiratory symptom is the one known as "crack lung". Similarly, in the case of inhaled heroin there are such alterations as severe bronchospasm and bronchial hyperactivity in up to 42% of the cases studied, with a 22% prevalence of asthma episodes that also persist in a high percentage even after abstinence.

Key words: *pulmonary affectation, inhaled consumption, cocaine, heroine, cannabis.*

INTRODUCCIÓN

Este artículo pretende hacer una revisión del efecto de las drogas inhaladas sobre el aparato respiratorio. Las drogas administradas por vía respiratoria tienen una amplia difusión en nuestra sociedad. Las personas que las utilizan se exponen a una importante variedad de efectos nocivos. En este capítulo solo repasaremos los efectos nocivos a nivel del árbol pulmonar.

Las drogas mayormente empleadas son la marihuana fumada, la cocaína esnifada o fumada, en particular la forma alcaloide denominada crack, y la heroína inhalada. Entre sectores adolescentes marginales la inhalación de pegamento también debe considerarse. Todas estas drogas tienen un impacto directo sobre las vías aéreas y el parénquima pulmonar.

Tras realizar una exhaustiva revisión del tema vale la pena resaltar las pocas referencias bibliográficas que hay sobre el mismo. Se trata de un campo de la medicina muy poco explorado, en el que destacan las investigaciones realizadas por dos grupos de los Estados Unidos, pero en el que hay mucho trabajo por hacer.

1. MARIHUANA

La marihuana o María es la mezcla de todas las partes de la planta Cannabis Indica. Su principio activo es el tetrahidrocannabinol. El hachís, conocido también como porro o canuto, surge de la destilación de la resina obtenida de las flores y presenta una concentración de tetrahidrocannibol muy superior a la marihuana (un 40 % frente al 10 % en las hojas). La marihuana se utiliza como droga fumándola en forma de cigarrillos o en pipa, mientras que el hachís normalmente tiene que quemarse un poco para poder deshacerlo de su forma habitual que son pastillas marronosas. Luego se mezcla con tabaco para fumarlo. También se puede fumar con pipa.

El uso de marihuana ha aumentado considerablemente los últimos años. Se ha demostrado que la marihuana fumada conlleva importantes daños en la mucosa bronquial, que se objetiva en pacientes que todavía están asintomáticos: más de un 80% de los consumidores de marihuana muestran atipias celulares y metaplasia de la mucosa bronquial.

Los efectos de la marihuana sobre las vías respiratorias no se han podido estudiar de manera exclusiva, ya que más del 80% de los pacientes combinan marihuana junto a tabaco.

Hay pocos datos acerca de la afectación respiratoria de la marhuana. El grupo de Tashkin publicó en 1998 un interesante estudio[1], que es el más extenso y el más difundido en la literatura científica a día de hoy.

Se compararon 4 grupos de voluntarios sanos: 10 no fumadores, 10 fumadores de marihuana (FM), 10 fumadores de tabaco (FT) y 10 fumadores de tabaco y marihuana (FTM). Los fumadores de marihuana se describen como fumadores de un mínimo de 5 cigarros a la semana. Los fumadores de tabaco debían consumir al menos medio paquete al día, durante 1 año. Los fumadores "mixtos" cumplían con los dos criterios exigidos. A todos los pacientes se les exigió estar sanos y no ser consumidores de otras sustancias tóxicas.

A todos se les realizó una espirometría y también una broncoscopia, con lavado bronquiolo-alveolar y biopsia de la mucosa bronquial. Según las imágenes obtenidas en la video broncosopia a todos los pacientes se les clasificaba en función de un índice más o menos objetivo: se tenía en cuenta la presencia de eritema, edema y de secreciones en tres lugares determinados del árbol bronquial. En función de su presencia se realiza el índice BI que sirve de referencia paera comparar la afectación bronquial "de visu". En las diversas biopsias de cada paciente se valoraron 4 aspectos determinados: hiperplasia vascular, edema de submucosa, la presencia de infiltrados celulares como respuesta a la inflamación, y la hiperplasia celular como causante del aumento de secreciones en la vía aérea.

La mayoría de los pacientes permanecieron asintomáticos. Tan solo un 20 % de los pacientes presentaron tos con expectoración en el grupo de fumadores de tabaco y de marihuana.

Al comparar la presencia de edema y de eritema, se objetiva una clara diferencia entre los individuos fumadores y los no fumadores. Ninguno de los no fumadores alcanzó una puntuación mayor de 7 en el índice BI, mientras que el 50% de los FM y FT, y el 70% de los FTM tenían un índice BI por encima de 7. Usando los criterios definidos en este estudio tanto el uso de marihuana como el uso de tabaco se asociaron con la presencia de inflamación en la vía aérea, en la mayoría de los sujetos. Al analizar los resultados en función de la localización de la afectación, los cambios inflamatorios en los FT fueron significativamente más predominantes en la vía área superior, que en la vía inferior.

Los resultados histopatológicos que muestran las biopsias determinaron la presencia de hiperplasia microvascular, con infiltrados y edema a nivel de la submucosa, que fue una anormalidad observada con alta prevalencia en los grupos de fumadores (75-100 %) versus el 20-40 % de los no fumadores.

Un 100% de los pacientes fumadores presentaban alteraciones de al menos uno de los aspectos controlados (hiperplasia vascular, edema de submucosa, infiltrados celulares como respuesta a la inflamación y la hiperplasia celular): un 97 % presentaban anormalidades en dos de los criterios, 72% en tres de los criterios y 48% en al menos tres de los cuatro criterios analizados. Ninguna de las biopsias de los pacientes no fumadores fue positiva para alguno de los aspectos analizados.

Este estudio pone en entredicho de manera taxativa la afirmación de que la marihuana no daña el pulmón. La presencia de lesiones en los fumadores se objetiva en una población muy joven con una edad media entre los 27 y los 40 años. El amplio rango de alteraciones histopatológicas causadas por la marihuana y el tabaco en la mucosa bronquial incluyen inflamación de la mucosa, atipia celular, metaplasia del tejido, y a menudo una importante displasia. La biopsia de la mucosa es el parámetro más fidedigno para valiorara la lesión del árbol bronquial, más que el índice BI descrito.

Es frecuente hallazgo de metaplasia escamosa en las biopsias de los fumadores de marihuana.

Uno de los resultados más evidentes del estudio es que los FM, que habitualmente fuman muy pocos cigarrillos al día, tienen el mismo grado de lesión visualmente vidente y de lesión histopatológica de la vía área que los fumadores de tabaco que fuman entre 20-30 cigarros al día. Este fenómeno se explica según el diferente método de inhalación del tabaco y de la marihuana.

La marihuana es fumada empaquetada sin demasiada consistencia, y además sin filtro. Esto favorece que el fumador de esta droga reciba un impacto mayor de partículas nocivas. Además la marihuana es inhalada con una intensidad media cuatro veces mayor que los fumadores de tabaco. Debido a estas diferencias, los depósitos de los fumadores de marihuana en el pulmón son cuatro veces mayores que los FT.

Resumidamente podemos afirmar que el consumo de tabaco y de marihuana en adultos jóvenes se asocia con alta frecuencia a una importante inflamación de las vías respiratorias. Estos cambios ocurren sin afectar inicialmente a la función respiratoria y sin producir síntomas.

2. COCAÍNA

En los últimos 20 años, la cocaína fumada en forma de base libre ha reemplazado progresivamente a las otras rutas de administración debido a su rápida acción, mayor intensidad y disponibilidad de la droga. Se trata del "crack" (CC). Esta ruta tiene altos riesgos de originar efectos respiratorios indeseables. Fumar cocaína expone al pulmón, directamente, a la droga volatilizada, incrementando

así el riesgo de efectos adversos en el aparato respiratorio.

La cocaína es un fino polvo, fruto de un complejo proceso químico de elaboración de la planta de coca. Se usa habitualmente por vía inhalada, aunque puede usarse por vía endovenosa junto a la heroína. La cocaína no es estable a altas temperaturas, por lo cual no se puede usar fumada. Habitualmente no se vende pura en la calle y suele mezclarse con otras sustancias.

Las propiedades químicas del clorhidrato de cocaína pueden alterarse en su forma de base libre (CC). Esta formulación si es estable con el calor, y por lo tanto puede ser fumada. La preparación de este tipo si de droga conlleva un proceso más o menos complejo, hasta la elaboración del crack cocaína. Existen diversos métodos para fumar la cocaína, una de las más frecuentes es mezclarla con tabaco y marihuana en forma de cigarrillos.

La cocaína es absorbida por la mucosa bronquial y llega al cerebro en un espacio ente 6 y 8 segundos. La ruta inhalada requiere entre 3 y 5 minutos. La vida media de la cocaína en sangre es de 60-90 minutos. El efecto euforizante de la cocaína es casi instantáneo, y la facilidad de adquirirlo ha hecho de la cocaína crack la sustancia de abuso más frecuentada en el mundo desarrollado.

Los síntomas cardiopulmonares causados por el uso de cocaína son un frecuente motivo de consulta en los servicios de urgencias. Fumar cocaína expone la droga volatizada directamente al pulmón, así como también otros productos de la combustión de la sustancia fumada.

Pocos estudios han analizado la disfunción respiratoria en estos pacientes fumadores de cocaína crack (CC). Se ha descrito un deterioro en la trasferencia de gases, con un aumento de la permeabilidad epitelial a nivel alveolar, pero con la ausencia de síntomas pulmonares crónicos. De todas maneras estudios necrópsicos describen la presencia de neumonitis intersticial y fibrosis pulmonar en 38% de los fumadores de crack, fallecidos por causas accidentales. La presencia de fallo cardiaco, miocardiopatía dilatada y enfermedad isquémica cardiaca son hallazgos habituales en este tipo de pacientes.

Los pulmones son el principal órgano expuesto a los productos de combustión del CC. Los síntomas que se manifiestan de manera aguda tras el consumo son: tos con expectoración, dolor torácico, hemoptisis y exacerbación del asma. La prevalencia de los síntomas es variable según los estudios publicados. La presencia de tos con expectoración herrumbrosa se produce en más del 50% de los paciente. El esputo negro es característico del consumo de crack y se ha atribuido a la inhalación de residuos de carbono o butano empleados para quemar la cocaína. La presencia de dolor torácico se ha descrito hasta en un 39% de los pacientes tras 12 horas de fumarse un cigarro.

El mecanismo por el cual se produce la tos no es del todo claro, aunque una de las explicaciones hace referencia al carácter irritante del tabaco en el árbol bronquial. El dolor torácico suele empeorar con la inspiración profunda. El mecanismo se atribuye a una respuesta sensitiva local de la irritación de las vías aéreas. Hay que tener en cuenta otras causas de dolor torácico en esta población como son la isquemia miocárdica, el infarto, el neumotorax y el neumomediastino. La presencia de hemoptisis es del 6 al 26 % de los fumadores de CC. Se debe a la rotura de los vasos de la submucosa.

EFECTOS DE CC EN LA FUNCIÓN PULMONAR

Se analizan estos datos en función de los resultados obtenidos en las pruebas de función pulmonar. El principal foco de controversia se centra en la alteración de la capacidad de difusión. Parece ser que un tercio de los pacientes fumadores de CC, tienen una disminución en la capacidad de trasferencia gaseosa a nivel alveolar. La capacidad de difusión se ha evaluado en un 79% frente al 90% de no fumadores. La disminución en la capacidad de trasfusión implica un daño en la membrana alveolo-capilar. No queda claro

cual es el mecanismo por el cual el CC daña la membrana alveolar. La presencia de anemia y de hemorragia alveolar concomitante favorecen la disminución de la capacidad de difusión.

El uso de cocaína también favorece lesiones de la vasculatura pulmonar. En estudios de autopsias se ha objetiva una hipertrofia de la media de las arterias pulmonares de pequeño y mediano calibre.

El daño producido directamente por la cocaína, junto al efecto vasoconstrictor de la misma sobre el pulmón, junto al engrosamiento de la media, favorecen en último término la presencia de hipertensión pulmonar.

La presencias de episodios agudos de broncoespasmo en pacientes asmáticos también ha sido reportada, en pacientes que consumen CC. La CC actúa como un desencadenaste para el episodio de asma. También se ha objetivado episodios de broncoespasmo en pacientes no conocidos como asmáticos previamente.

La eosinofilia pulmonar también ha sido descrita tras la inhalación de cocaína, así como también la neumonitis intersticial. También se han descrito casos de BOOP (bronchiolitis obliterans and organizing pneumonia: bronquiolitis obliterante con neumonía organizada).

Neumotorax, neumomediastino y neumopericardio también se han descrito relacionados con el consumo de CC. Suelen debutar con dolor torácico y disnea. El mecanismo de estas alteraciones se explica por el incremento de la presión intraalveolar, causado por la inhalación profunda, seguido por una maniobra de valsalva, así como también por accesos de tos severa que se relacionan con el consumo de CC[2].

Tal como se ha comentado previamente la reducción de la difusión es la anormalidad fisiológica más comúnmente descrita, aunque hay datos contradictorios al respecto y el mecanismo de producción de la alteración de la transferencia gaseosa no ha sido determinado, aunque se ha sugerido una probable lesión de la membrana alveolocapilar.

También se ha descrito la presencia de hemorragia alveolar difusa asociada a dísnea y hemoptisis, como manifestación del consumo de cocaína fumada. En series necrópsicas de pacientes fumadores de CC con muerte súbita hasta un 30 % de los mismos presentan hemorragias pulmonares ocultas.

Otra de las manifestaciones asociadas al CC fumado es la presencia de rabdomiolisis que suele asociarse al dolor torácico, disnea y aumento de la enzima CPK.

El síndrome de "pulmón de crack" engloba alguno de los siguientes: hemorragia pulmonar, dolor torácico, edema de pulmón y proceso con afectación intesrticial. Los mecanismos causantes de este síndrome son: a). Vasoconstrición del lecho vascular pulmonar, que favorece la anoxia a nivel del endotelio con el consiguiente daño celular, causantes de hemorragia alveolar y edema b). Efecto tóxico directo del CC produciendo lesiones a nivel local del árbol bronquial y c). Trombocitopenia inducida por la cocaína. Solo se ha descrito un caso de infarto pulmonar a consecuencia de CC.

La cocaína puede producir un estado de hipercoagulabilidad, por el aumento de la agregabilidad plaquetar, causado por un déficit transitorio de proteína C y de proteína S.

El uso frecuente de CC se asocia con una alta prevalencia de presencia de síntomas cardiorrespiratorios tras 1-12 h del consumo. Tos productiva con espectoración de color negro en un 43%, hemoptisis (5,7%), dolor torácico en un 38,5%, que habitualmente empeora con la respiración profunda, y palpitaciones cardiacas 52,6%[3].

Tanto la administración endovenosa como inhalada de cocaína puede producir lesiones pulmonares y edema agudo de pulmón no cardiogénico. Un importante aumento de la permeabilidad capilar se objetiva en los consumidores de cocaína y de CC por causas no bien definidas. La RX de tórax muestra áreas perihiliares bilaterales habitualmente sin derrame pleural ni cardiomegalia. El TAC de alta resolución muestra una presencia multifocal de áreas en vidrio deslustrado, asociado con engrosamiento septal. Debe hacerse un diag-

nostico diferencial con la neumonía por Pneumocystis carinii, proteinosis alveolar, neumonia lipoidea y muchas otras causas[4].

Las manifestaciones clínicas del pulmón de crack son la disnea intensa, tos con hemoptisis, dolor torácico e imágenes de edema agudo de pulmón en la radiografía de tórax. El lavado broncoalveolar y la biopsia transbronquial muestran un infiltrado de polimorfonucleares, y la formación de granulomas a cuerpo extraño. El diagnóstico de crack síndrome se verifica con la rápida mejoría con en el tratamiento convencional y la abstinencia de consumo de CC. La afectación difusa de la pared alveolar, y la lesión a nivel capilar debido a la vasoconstricción son parte de la etiopatogenia de este proceso[5].

La incidencia de hemorragia alveolar oculta se atribuye a los niveles de endotelina 1 (ET1). La ET1 es un vasoconsctictor secretado desde el endotelio capilar de la vasculatura bronquial, que es estimulado por la presencias de cocaína. Los niveles de ET1 en el lavado bronquioloalveolar son seis veces mayores en el grupo de los fumadores de cocaína que en el grupo control, y se correlacionan con la lesión alveolar[6].

Para evaluar las posibles alteraciones en la difusión pulmonar en los fumadores de CC, se realizo un estudio en pacientes fumadores de CC y otros pacientes control. Ninguno de los fumadores de CC mostró afectación en la difusión alveolo-capilar, no asi se observó en los fumadores de tabaco. Otros autores no encuentran los mismos resultados[7].

Un interesante estudio analizó 241 biopsias transbronquiales en pacientes no fumadores, fumadores de cocaína, y fumadores de marihuana y/o tabaco. Cuando solo se fuma una sustancia la que produce menos lesiones tópicas es la cocaína. Sin embargo, cuando se fuma CC junto a tabaco la cocaína aumenta el daño bronquial producido por el tabaco. No hay efecto aditivo con la marihuana[8].

La marihuana produce lesiones histopatológicas importantes en la mucosa traqueobronquial, similares al tabaco, incluyendo cambios metaplásicos y lesiones premalignas.

El grupo de Tashkin analizó el efecto sobre la vía respiratoria. Un 32% de los consumidores de cocaína inhalada explican semiología compatible con broncoespasmo moderado. En el presente estudio se objetiva que los fumadores de CC presentan broncoconstricción aguda, que es mediada probablemente por la irritación local de la vía aérea. No se objetiva con la cocaína por vía endovenosa[9].

Un grupo de un hospital de Filadelfia analizó el impacto del uso de cocaína en la prevalencia de episodios de asma que ingresan en el servicio de urgencias, durante 7 meses consecutivos. De un total de 163 pacientes asmáticos 116 firmaron el consentimiento informado. Un 35% de los pacientes evaluados son fumadores. En 13 de 103 la muestras de orina es positiva para cocaína. Se estima que la prevalencia de cocaína puede ser mucho mayor por un sesgo del rechazo a participar en el estudio. Se ha objetivado que la exacerbación asmática es más grave en los pacientes adictos a la cocaína.

PULMÓN DE CRAK.

Este término ha comenzado a emplearse indiscriminadamente para varios tipos de lesiones pulmonares inducidas por crack y caracterizadas por infiltrados pulmonares difusos. En sentido estricto y de acuerdo con la descripción inicial de Kissner, en 1987, se trata de una neumonitis por hipersibilidad aguda o bien de un síndrome con la presencia de infitrados pulmonares con eosinofilia, similar a un síndrome de Loeffler.

En 1990, Forrester informó que dos paciente desarrollaron un cuadro respiratorio agudo, 1 a 48 horas después de fumar crack; tuvieron resolución espontánea en 36 horas, pero dos presentaron una lesión pulmonar, inflamatoria prolongada con fiebre, hipoxemia, hemoptisis, fallo respiratorio e infiltrados difusos. La biopsia pulmonar de estos pacientes reveló un daño alveolar difuso en fase de organización, formación de membrana hialina, hemorragia alveolar e inflamación intersticial y alveolar. Aunque se encontraron

depósitos de eosinófilos e IgE, estos pacientes no presentaban eosinofilia. El tratamiento con altas dosis de esteroides intravenosos (metilprednisolona 125-250 mg cada 6 horas) produjo rápidamente mejoría.

Según esta descripción, el termino pulmón de crack podría incluir lesiones agudas manifestadas por infiltrados pulmonares difusos como SDRA y hemorragia pulmonar.

3. HEROÍNA INHALADA

La heroína se puede administrar fumada, esnifada o inyectada. Los efectos son siempre los mismos, pero varía su intensidad y la rapidez de actuación. Para ser inhalada la heroína se calienta sobre un papel de aluminio y se inhalan los vapores que desprende. Sus efectos son inmediatos porque penetra de la nariz directamente al cerebro. En todos los casos es muy fácil llegar a sobredosis mortales.

Un grupo andaluz analizó la repercusión de la heroína inhalada en la población adicta. Se comparan datos clínicos y de funcionalismo pulmonar entre 91 pacientes consumidores habituales de heroína mezclada con cocaína por vía inhalatoria. La prevalencia de broncoespasmo y hiperreactividad bronquial fue del 42%, con un 22% de prevalencia de episodios de asma. Estos porcentajes fueron significativamente menores en la población de control. El tiempo medio desde la utilización de la droga hasta la aparición de los síntomas fue de 4.09 meses. En tan solo un 7,9% de los pacientes remite la sintomatología respiratoria tras dejar el consumo de drogas[10].

Una de las pocas revisiones disponibles analiza los efectos de la heroína inhalada. Uno de los efectos comunes es el desenacwedenar un estado de broncoespasmo derivado del consumo de heroína. El recuento leucocitario en sangre periférica presenta un alto porcentaje de eosinófilos. El cuadro de bromncoespasmo suele ser muy severo y los pacientes entran en insuficiencia respiratoria aguda precisando intubación orotraqueal[11].

Hay pocos datos acerca de los efectos de la heeroina inhalada en el árbol bronquial. Cabe destacar el potente efecto inductor de broncoespasmo, algo que es muy característico, como se menciona previamente

4. INHALACIÓN DE PEGAMENTO.

Los solventes industriales de mayor uso son los cementos (tricloroetileno, tetracloroetileno), los pegamentos (tolueno, acetato de etilo y varias acetonas), el thíner (destilados de petróleo, benzeno, acetona, tricloroetileno, tetracloroetileno) y los removedores de barniz o pintura (acetona, tolueno, benzeno, cloruro de metileno).

Los solventes constituyen un grupo heterogéneo de hidrocarbonos volátiles derivados del petróleo y del gas cuyo punto de ebullición es bajo por lo que se evaporan al entrar en contacto con el aire. Su importancia y patrón de uso determinan su clasificación en: solventes activos, consolventes, solventes latentes y diluyentes.

La vía de administración natural de los solventes industriales es pulmonar. Cementos y pegamentos suelen vertirse en bolsas de plástico (varias, puesto una sola se corroe por la acción química del producto). Estas bolsas se abren brevemente durante la inhalación y vuelven a cerrarse durante la exhalación para evitar la evaporación. Los solventes líquidos generalmente se impregnan en trapos o estopas que se aplican directamente a las fosas nasales para ser inhalados. Al entrar al torrente sanguíneo estas sustancias se distribuyen rápidamente en el cerebro y el hígado. Aunque sus mecanismos de acción son diferentes, todas actúan deprimiendo el SNC en forma similar al alcohol.

A nivel somático la toxicidad sólo puede discutirse en términos generales, ya que varía en forma importante dependiendo de la sustancia. Aunque las causas de los casos fatales atribuidos a inhalantes no son claras, la mayoría parece implicar arritmias cardiacas. La inhalación de pegamento o cemento en bolsas plásticas, por ejemplo, puede producir

hipoxia y una concentración excesivamente elevada de vapor. Los aerosoles con propelentes que contienen hidrocarburos fluorados generan arritmias cardiacas. Los solventes clorados deprimen la contractilidad del miocardio. Las acetonas pueden ocasionar hipertensión pulmonar. La inhalación de diversos hidrocarbonos volátiles durante el embarazo puede ocasionar malformaciones genéticas y problemas de parto. Además, está plenamente comprobado que diversos solventes ocasionan deterioro neurológico

REFERENCIAS

1. Roth MD, Arora A, Barsky SH, Kleerup EC, Simmons M, Tashkin DP. Airway inflammation in young marijuana and tobacco smokers. Am J Respir Crit Care Med 1998;157: 928-37.
2. Haima D, Lippmann M, Goldberg S, Walkenstein M. The pulmonary complications of Crack Cocaine. A comprehensive review. Chest 1995; 107: 233-40.
3. Tashkin DP, Khalsa ME, Gorelick D, Chang P, Simmons MS, Coulson AH, Gong H Jr. Pulmonary status of habitual cocaine smokers. Am Rev Respir Dis 1992 Jan; 145: 92-100.
4. Hirche TO, Lambrecht E, Wagner TO. Crack-syndrome: the pulmonary complications of inhaled cocaine. A review a propos a case report. Pneumologie 2002; 56: 684-8.
5. Baldwin GC, Choi R, Roth MD, Shay AH, Kleerup EC, Simmons MS, Tashkin DP. Evidence of chronic damage to the pulmonary microcirculation in habitual users of alkaloidal ("crack") cocaine. Chest 2002; 121: 1231-8.
6. Kleerup EC, Koyal SN, Marques-Magallanes JA, Goldman MD, Tashkin DP. Chronic and acute effects of "crack" cocaine on diffusing capacity, membrane diffusion, and pulmonary capillary blood volume in the lung. Chest 2002; 122: 629-38.
7. Fligiel SE, Roth MD, Kleerup EC, Barsky SH, Simmons MS, Tashkin DPTracheobronchial histopathology in habitual smokers of cocaine, marijuana, and/or tobacco. Chest 1997; 112: 319-26.
8. Tashkin DP, Kleerup EC, Koyal SN, Marques JA, Goldman MD.Acute effects of inhaled and i.v. cocaine on airway dynamics. Chest 1996; 110:904-10.
9. Rome LA, Lippmann ML, Dalsey WC, Taggart P, Pomerantz S. Prevalence of cocaine use and its impact on asthma exacerbation in an urban population. Chest 2000; 117: 1324-9.
10. Boto A; Pereira A; Sánchez JL et al. Bronchial Hyperreactivity in Patients Who Inhale Heroin Mixed With Cocaine Vaporized on Aluminum Foil Chest 2002; 121: 1223-1230.
11. Cygan J; Trunsky M and Corbridge T. Inhaled Heroin-Induced Status Asthmaticus Five Cases and a Review of the Literature. Chest 2000; 117: 272-275.

Cocaína y enfermedad cardiovascular

Raquel Marzoa Rivas[1]; Ventura Ferrer Castro[2]; Maria R. Crespo Leiro[2]; María G. Crespo Leiro[1]

[1]Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo, La Coruña.
[2]Servicios Médicos. Centro Penitenciario Pereiro de Aguiar, Orense.

Enviar correspondencia a: Maria G. Crespo Leiro.
Servicio de Cardiología, CHU Juan Canalejo. Xubias 84, 15006 La Coruña. Email: mcrelei@canalejo.org

RESUMEN

El consumo de cocaína se asocia a patología cardiovascular tanto aguda como crónica incluyendo infarto agudo de miocardio, isquemia miocárdica, desarrollo de arteriosclerosis acelerada, hipertensión, miocarditis, miocardiopatía, arritmias, disección aórtica y endocarditis. Es cada vez más frecuente en los Servicios de Urgencias ver pacientes que presentan dolor torácico en relación con el consumo crónico o eventual de cocaína. Es conocido que la acción de la cocaína sobre la frecuencia cardíaca la presión arterial o el sistema vasomotor favorecen el desarrollo de isquemia miocárdica. Sin embargo, la fisiopatología por la que el consumo de cocaína produce isquemia miocárdica es compleja y multifactorial. Recientemente se ha observado que el uso de cocaína puede favorecer el desarrollo de aneurismas coronarios, promover cambios a nivel molecular, celular y tisular, así como una exposición prolongada a esta droga puede contribuir al desarrollo de una enfermedad aterosclerótica "acelerada". El conocimiento de todos los mecanismos involucrados en el desarrollo de isquémica miocárdica, los cuales pueden diferir entre los pacientes, podría contribuir a una optimización en su manejo terapéutico y evolución. Ante una persona joven con dolor precordial o infarto agudo de miocardio debe de ser sospechada la existencia de drogodependencia incluyendo el consumo de cocaína. El consumo de cocaína está aumentando y con frecuencia asociado a tabaco y alcohol. Sin embargo muchos consumidores desconocen los efectos tóxicos potencialmente letales de esta droga.

Palabras clave: *cocaína, arritmias, infarto, hipertensión, endocarditis.*

ABSTRACT

Cocaine use has been associated with both acute and chronic cardiovascular diseases including acute myocardial infarction, myocardial ischemia, acceleration of the development of atherosclerosis, hypertension, myocarditis, cardiomyopathy, arrhythmias, aortic dissection and endocarditis. Patients who have chest pain following the use of cocaine have become more common in emergency departments. Acute effects of cocaine on heart rate, blood pressure, and vasomotor tone are mechanisms involved in the development of myocardial ischemia. However, the pathophysiology of cocaine leading to myocardial ischemia is complex and multifactorial. Recently it has been observed that cocaine use may predispose to the formation of coronary artery aneurysms, promote changes at the molecular, cellular, and tissue level and long-term exposure to cocaine may contribute to accelerated atherosclerosis. The knowledge of the potential mechanisms involved in the development of myocardial ischemia, which may differ in different patients, may improve the management and outcome in these patients. Any young person presenting with chest pain or myocardial infarction should be asked about substance abuse, including cocaine use. Cocaine use is increasing and frequently associated to smoking and alcohol consumption. However many cocaine users are unaware of the potentially lethal effects of this drug.

Key words: *cocaine, arrhythmias, infarction, hypertension, endocarditis.*

COCAÍNA Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La cocaína (benzoilmetilecgonina) es un alcaloide extraído de las hojas de la planta *Erythoroxylon coca.* Su forma cristalina, la cocaína hidroclorada, es la más consumida habitualmente en nuestra sociedad tanto por vía oral, intranasal o intravenosa. Cuando la cocaína se combina con una sustancia alcalina, como el bicarbonato sódico, se obtiene una forma libre no purificada denominada "crack"; la peculiaridad de esta variante es que absorbe con gran rapidez por la vasculatura pulmonar y puede desencadenar alteraciones hemodinámicas inmediatas, más pronunciadas y repetitivas que la cocaína inhalada.

La cocaína –en ambas formas- es absorbida por todas las membranas mucosas con un pico de acción que varía entre el minuto y los noventa minutos. El pico de acción, la vida media y la duración de acción no es constante, sino que varía según la vía de administración empleada. Así, por ejemplo, el pico máximo y la vida media se estima en los primeros 15 minutos cuando la droga es inhalada y las 3 horas cuando es ingerida. La persistencia en sangre de sus metabolitos activos, la norcocaína, la ecgonina metil ester y la norecgonina metil ester, debe ser tenida en cuenta ya que su efecto sobre el sistema cardiovascular puede observarse incluso en los días posteriores a su consumo.

El uso de este tipo de drogas se asocia con toxicidad a diversos niveles: neurológico, cardiovascular, gastrointestinal, músculo-esquelético, obstétrico y neonatal. Estudios experimentales y datos epidemiológicos han establecido en las últimas tres décadas una fuerte asociación entre el consumo de cocaína y una mayor incidencia de eventos cardiovasculares[1] .La cocaína actúa como un potente agente simpaticomimético. Bloquea la recaptación presináptica de de norepinefrina y dopamina produciendo una aumento de estos neurotransmisores a nivel de los receptores postsinápticos. La exposición habitual o eventual a la cocaína causa, por diversos mecanismos, toxicidad en el sistema cardiovascular con dos perfiles bien diferenciados[2] (figura 1):

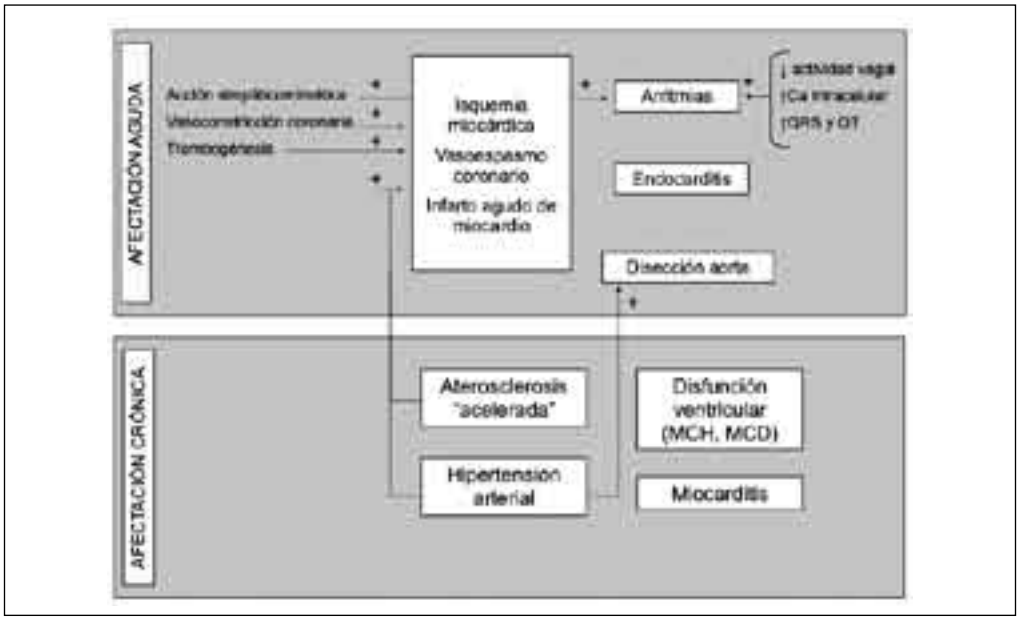


Figura 1
Mecanismos de afectación del sistema cardiovascular por la cocaína.

a) *Efectos agudos:* isquemia miocárdica, vasoespasmo coronario, infarto agudo de miocárdico (IAM), arritmias, endocarditis y disección aórtica.

b) *Efectos crónicos:* aterosclerosis "acelerada", hipertensión arterial, disfunción ventricular (secundaria a miocardiopatía hipertrófica o dilatada) y miocarditis.

1) ISQUEMIA MIOCÁRDICA E INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

- Epidemiología: Es conocido que el síntoma más común en el paciente que consume cocaína es el dolor torácico[3]. Es difícil estimar la proporción real de pacientes que en esta situación sufre isquemia miocárdica; sin embargo, ha sido documentado que aproximadamente el 6% de ellos presenta una elevación sérica de marcadores de daño miocárdico indicativa de IAM[4].

El perfil más habitual en el que se observa este desorden cardíaco es en pacientes jóvenes, con uso concomitante de tabaco o alcohol y, generalmente sin otros factores de riesgo cardiovascular asociados[4-6]. Diversos estudios han observado que tanto el tabaquismo como el abuso de alcohol tienen un efecto multiplicativo sobre el riesgo cardiovascular y que, con gran frecuencia pacientes que sufren un síndrome coronario agudo ya habían referido episodios dolor torácico con anterioridad[4-7].

Se ha observado que el riesgo de IAM está incrementado hasta 24 veces en la primera hora después de la administración de la droga[8] y que, la mayoría de los síndromes coronarios se producen en las tres primeras horas tras el consumo. Sin embargo, es conocido que persiste un riesgo incrementado incluso una vez transcurridos 4 días[6].

Datos de la literatura apoyan la evidencia de que la presencia de IAM o isquemia miocárdica es independiente de la vía de administración de la cocaína (inhalada, endovenosa o intranasal), la frecuencia con la que se consume o la dosis empleada. Ha sido también demostrado que la presentación de un evento coronario agudo no exige la presencia de enfermedad coronaria previa y que, en caso de producirse, la pared anterior es la más frecuentemente afectada[9].

- Patogénesis: Han sido propuestos varios mecanismos para explicar cómo la cocaína favorece la isquemia miocárdica e incrementa el riesgo de IAM:

1) *Incremento de la demanda de oxígeno:* la cocaína es un agente simpaticomimético muy potente. Mediante la inhibición de la recaptación de noradrenalina y dopamina produce un incremento de la concentración de estos neurotransmisores a nivel postsináptico. Esta excesiva activación del sistema simpático se traduce en una mayor demanda de oxígeno secundaria a un incremento del inotropismo, de la presión arterial y de la contractilidad ventricular que se produce[10, 11].

2) *Vasoconstricción coronaria y espasmo:* La cocaína favorece la vasoconstricción de pequeños y grandes vasos a través de varias vías[10]. La estimulación de receptores α-adrenérgicos a nivel del árbol coronario, el incremento en la producción de endotelina[12] (agente vasoconstrictor) presumiblemente a través de su acción sobre σ-receptores y, la disfunción endotelial que se produce por la reducción en los niveles de óxido nítrico (un potente vasodilatador endógeno) son los principales mecanismos que favorecen la vasoconstricción coronaria y, por tanto, la isquemia miocárdica. Parece que los metabolitos de la cocaína podrían también tener un efecto vasoconstrictor y, explicar así la presencia de isquemia recurrente o retardada en algunos pacientes[13]. Por otro lado, estudios experimentales en modelos animales sugieren que tanto la estimulación de receptores colinérgicos como el disbalance iónico que produce la cocaína a nivel de las células musculares lisas, es decir, el incremento de calcio intracelular y la reducción del ión magnesio a este nivel, podrían contribuir también de modo importante al fenómeno de vasoconstricción coronaria[13].

3) *Trombogénesis:* es conocido que la cocaína favorece la creación de un estado protrombótico a través de la activación y agregabilidad plaquetaria, así como la mayor producción de tromboxano[15]. Trombos ricos en plaquetas han sido descritos en pacientes con IAM fatal tras el consumo de cocaína, tanto en vasos coronarios con placas de ateroma como en vasos libres de enfermedad aterosclerótica[16].

4) *Aterosclerosis "acelerada":* El consumo de cocaína ha sido asociado con la presencia de una aterosclerosis "acelerada". Se ha postulado que la exposición a esta droga podría alterar la barrera endotelial favoreciendo el paso de lipoproteínas de baja densidad, la expresión de moléculas de adhesión endotelial y la migración de leucocitos a este nivel y, promover el desarrollo y progresión de la placa de ateroma[17,18]. El poder aterogénico de la cocaína es, sin embargo, controvertido. En un estudio observacional de la Universidad de Johns Hopkins realizado en población negra se observó que tanto el consumo de cocaína como la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 se asociaban de manera significativa e independiente con la presencia de calcificación coronaria, un marcador subclínico de aterosclerosis[19]. En el estudio CARDIA *(The coronary Artery Risk Development in Young Adults),*[20] cuyo objetivo era determinar la asociación entre la exposición a cocaína y la presencia de calcificación en el árbol coronario, se observó una fuerte asociación entre ambas variables, pero ésta desaparecía cuando se ajustaba por edad, sexo, estatus socioeconómico, historia familiar, tabaquismo o etilismo. En este sentido, parece que múltiples factores de confusión podrían favorecer la asociación hallada en otros estudios.

5) Aneurismas coronarios: En estudios angiográficos se ha apreciado que pacientes consumidores de cocaína tienen aneurismas en el árbol coronario con mayor frecuencia respecto a grupos control (30,4% vs 7,6%)[21].

- Diagnóstico: La identificación de pacientes con isquemia miocárdica o IAM tras el consumo de cocaína puede se a veces difícil. Habitualmente el paciente presenta un cuadro clínico de dolor torácico acompañado palpitaciones, nauseas, disnea y con un importante componente ansioso. Es relativamente frecuente hallar alteraciones electrocardiográficas en pacientes con dolor torácico tras la exposición a cocaína, incluso en ausencia de IAM o isquemia miocárdica. Se ha estimado que el ECG presenta en este tipo de pacientes una sensibilidad para detectar IAM en torno al 35%, una especificidad del 90%, un valor predictivo positivo del 18% y negativo del 96%[4]. Además, las características del dolor torácico, tales como localización del dolor, duración, irradiación, etc. no parecen ser armas diagnósticas útiles a la hora de determinar si la sintomatología tiene o no origen isquémico. Por otro lado, la elevación de marcadores de daño miocárdico como la creatín fosfoquinasa no refleja siempre daño miocárdico, sino que puede ser secundaria a fenómenos de rabdomiolisis o por aumento de la actividad motora. En este sentido, es conveniente determinar siempre en estos pacientes la concentración sérica de troponina, la cual es un marcador más sensible y específico de daño miocárdico[22, 23]. La realización de una ecografía transtorácica puede confirmar la presencia de alteraciones de la contractilidad que apoyen la sospecha diagnóstica.

- Manejo y tratamiento: El reconocimiento de los pacientes que presentan isquemia o IAM inducido por el uso de cocaína es fundamental para llevar a cabo un manejo adecuado.

Estudios recientes han demostrado que pacientes que acuden al Servicio de Urgencias con dolor torácico en relación con el consumo de cocaína y que tras un período de observación de 9 a 12 horas no presentan datos sugestivos de isquemia, es decir, los niveles seriados de troponina están en el rango de la normalidad, no se detectan cambios electrocardiográficos sugestivos de isquemia y no se observan complicaciones tales como arritmias o síntomas recurrentes, presentan

un riesgo muy bajo de sufrir IAM o muerte de causa cardiaca en los 30 días posteriores. Por tanto, en este subgrupo de pacientes parece seguro un período de observación de 12 horas, costo efectivo y razonable para descartar la posibilidad de IAM[24].

Los pacientes con IAM relacionado con el consumo de cocaína deben ser estrechamente seguidos aunque la incidencia de complicaciones post-IAM es relativamente baja y ocurre mayoritariamente en las 12 primeras horas[6]. Si bien se ha descrito una incidencia de arritmias ventriculares en torno al 10% de estos pacientes, el hallazgo de datos de insuficiencia cardíaca es poco frecuente y, probablemente porque se trata de pacientes jóvenes sin otros factores de riesgo ni comorbilidad asociada, la mortalidad no llega a alcanzar el 2%[6].

No existen, en el momento actual, ensayos clínicos randomizados, bien diseñados en los que se comparen las diversas estrategias terapéuticas de la isquemia coronaria asociada al consumo de cocaína. De acuerdo a las guías de la AHA/ACC [25], la primera línea de tratamiento en pacientes con dolor torácico después del uso de cocaína son las benzodiacepinas, los nitratos y la aspirina. La utilidad de las benzodiacepinas se debe a su capacidad para reducir las cifras tensionales, la frecuencia cardíaca y el componente ansioso que habitualmente acompaña el cuadro de dolor. La administración de ácido acetilsalicílico con el fin de prevenir fenómenos trombóticos y el uso de nitratos para revertir la vasoconstricción que puede estar causando la droga a nivel de las arterias coronarias frecuentemente mejora o resuelve el cuadro. Es conocido que una adecuada oxigenación puede también ayudar a limitar la isquemia miocárdica. Los fármacos antagonistas de los canales de calcio y los α-bloqueantes constituyen una segunda línea de tratamiento para situaciones en las que el dolor es refractario a las medidas anteriores o la sintomatología es recurrente. En esta situación deben evitarse en la medida de lo posible el empleo de fármacos β-bloqueantes dado que se podría empeorar el fenómeno de vasoconstricción coronaria. Sólo el empleo de labetalol (bloqueante α/β), se ha visto que consigue reducir la tensión arterial sin inducir o empeorar la vasoconstricción coronaria[26].

Cuando existe evidencia de IAM instaurado y las medidas terapéuticas descritas han fracasado, debe recurrirse a terapias de reperfusión coronaria. El empleo de fibrinolíticos en estos pacientes es controvertido[27,28]. Si es factible y, sobre todo, en pacientes con hipertensión de difícil control (alto riesgo de sangrado post-fibrinolisis) o cuando exista la mínima sospecha de que el dolor torácico pueda ser secundario a una disección de aorta, es preferible la realización de una angiografía coronaria y revascularización percutánea.

2) ARRITMIAS Y ALTERACIONES DE LA CONDUCCIÓN

Aunque el efecto arritmogénico de la cocaína no es totalmente conocido, se cree que el estado hiperadrenérgico que existe tras su administración es en gran medida la causa de las propiedades arritmogénicas de esta droga[29]. Sin embargo se sabe que la cocaína actúa también bloqueando los canales de sodio y, por tanto se comporta como un antiarrítmico de clase I prolongando la duración del QRS y del intervalo QT. El incremento de calcio intracelular, la reducción de la actividad vagal y la isquemia miocárdica generada podrían contribuir también de modo importante a la génesis de arritmias ventriculares[31].

En la literatura han sido descritos múltiples tipos de arritmias y alteraciones de la conducción secundarias al consumo de cocaína. Entre ellas, taquicardia y bradicardia sinusal, arritmias supraventriculares, bloqueos de rama, *torsade de pointes*, patrones electrocardiográficos similares al Síndrome de Brugada e incluso taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y asistolia[32, 34].

Cuando estas arritmias se producen fuera del contexto de un síndrome coronario agudo, habitualmente son transitorias y se resuelven

una vez que la cocaína es metabolizada. Sin embargo, lo más frecuente es que estas disarritmias se produzcan en el contexto de un IAM, situaciones de hipoxemia o alteraciones metabólicas.

Cuando la exposición a cocaína desencadena fenómenos arrítmicos, éstos deben ser tratados de igual modo que las arritmias que se producen en ausencia de esta droga. Deben evitarse, sin embargo, los fármacos antiarrítmicos de clase IA (procainamida, quinidina y disopiramida) porque podrían en esta situación exacerbar el efecto de la cocaína sobre la generación y conducción del potencial de acción.

El empleo de antiarrítmicos debe realizarse siempre con cautela porque el efecto proarrítmico y convulsivante de la cocaína puede verse potenciado. La administración de lidocaína en pacientes con taquicardia ventricular o fibrilación ventricular tras la exposición de cocaína parece segura[35]. El empleo de bicarbonato sódico parece útil en esta situación, sin embargo su beneficio no ha sido completamente evaluado.

3) DISECCIÓN AÓRTICA

Siempre debe considerarse la posibilidad de que el dolor torácico del paciente que ha consumido de cocaína tenga un origen aórtico. Estudios recientes han observado que el consumo de "crack" cocaína es la que se asocia más intensamente con esta patología[36]. Posiblemente la hipertensión arterial secundaria a la importante liberación catecolaminérgica sea el factor predisponente más importante, sin embargo la "temprana" aterosclerosis, el estrés hemodinámico al que se ven sometidos los vasos arteriales y la acción protrombótica y vasoconstrictora de la cocaína parecen contribuir a la aparición de una disección aórtica. La literatura ha reportado también casos de disección coronaria en estos pacientes.

4) ENDOCARDITIS INFECCIOSA

Es un hecho bien conocido que los pacientes adictos a drogas por vía parenteral tienen un riesgo incrementado de presentar endocarditis infecciosa. Sin embargo, la venopunción y el empleo de materiales adulterantes parece no ser la única causa predisponente. La hipertensión arterial, el inotropismo aumentado mantenidamente y las propiedades inmunosupresoras de la propia droga puede producir un daño valvular que, de modo importante incremente el riesgo de infección.

Cabe destacar que en el paciente que consume cocaína, a diferencia de lo que ocurre en consumidores de otros tipos de drogas, las válvulas más frecuentemente afectadas son las izquierdas[37].

5) MIOCARDIOPATIA Y MIOCARDITIS

Se ha reportado una asociación entre miocardiopatía dilatada y consumo de cocaína y se cree atribuible a toxicidad directo de la cocaína sobre el corazón como consecuencia de destrucción de miofibrillas y fibrosis intersticial, así como secundario al estado hiperadrenérgico inducido por la cocaína, semejante al que ha sido descrito con el feocromocitoma. Como consecuencia de este daño se produciría dilatación miocárdica e insuficiencia cardiaca[38].

Se ha reportado asimismo miocarditis en un 20-30% de los pacientes que fallecen como consecuencia de un abuso de la cocaína así como evidencia de miocarditis en estudios de biopsias endomiocárdicas[39, 40]. Se cree que el mecanismo puede ser secundario bien a reacciones de hipersensibilidad con vasculitis y miocarditis secundaria o atribuible a toxicidad cardiaca inducida por catecolaminas. Afortunadamente la mayoría de las veces la disfunción miocárdica es reversible con la abstinencia por lo que en estos casos se trataría de miocarditis inducida por cocaína en sus estadios iniciales[41]. Por tanto ante la presencia de cardiomegalia e insuficiencia cardiaca en una persona joven debería hacer

pensar en la posibilidad de que exista abuso de cocaína.

6) COCAÍNA Y POLICONSUMO

Es frecuente que los consumidores de una determinada sustancia psicoactiva recurran al consumo de otra u otras durante el mismo período, fenómeno que se denomina policonsumo. En el caso de la cocaína, es muy elevada la frecuencia de su consumo en combinación con otras drogas[42]. Los datos de la Encuesta Domiciliaria sobre el Abuso de Drogas en España de 2003, señalan que el 98.3% de las personas de 15 a 64 años consumidoras de cocaína en los últimos 12 meses han consumido también alcohol en el mismo periodo de tiempo, el 89.6% habían consumido también tabaco, el 78.0% cannabis, el 31.7% éxtasis, el 27.4% anfetaminas, 19.4% alucinógenos, 5.0% heroína, cocaína base el 3.4%, inhalantes volátiles (2.5%) y otros opiáceos (1.0%)[43]. (Figura 2).

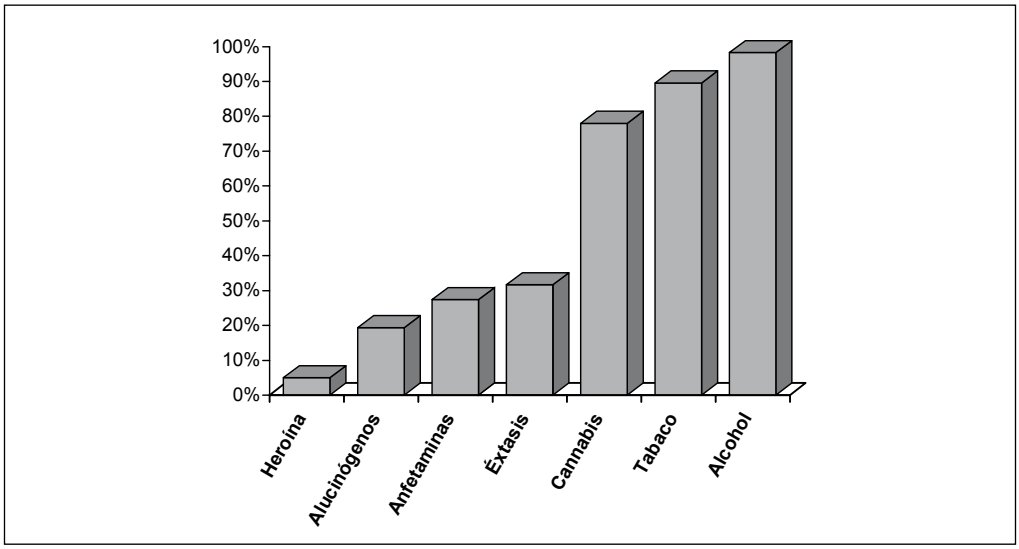


Figura 2
Proporción de consumidores de cocaína que han consumido otras drogas en los últimos 12 meses entre la población de 15-64 años (porcentaje). España, 2003.
Fuente: DGPNSD. Observatorio Español sobre Drogas (OED). Encuesta Domiciliaria sobre Abuso de Drogas en España ((EDADES)

Por ello, debemos tener presente que el paciente consumidor de cocaína puede experimentar, además de los efectos adversos cardiovasculares provocados por la cocaína, los ocasionados por el policonsumo.

El consumo conjunto de alcohol y cocaína da lugar a que el 17% de la cocaína se transforme en etilbenzoilecgonina (también llamado cocaetilén)[44], y se ha sugerido la posibilidad de que este metabolito pudiera potenciar los efectos cardiotóxicos de ambas drogas. Pérez Reyes y Jeffcoat, en 1992, investigan en voluntarios sanos la interacción entre cocaína y alcohol, y observan que el consumo de alcohol provoca la formación de etilbenzoilecgonina, e incrementa la concentración plasmática de cocaína hasta en un 30%, y que el aumento de la frecuencia cardíaca es significativamente superior al consumir cocaína en combinación con etanol[45]. Sin embargo, esto sólo se produce cuando el alcohol es consumido antes que la cocaína; en los

pacientes que consumen cocaína antes que etanol no se aprecia modificación en los niveles de alcohol en plasma, ni se produce la metabolización de cocaína a etilbenzoilecgonina y, tampoco, existe un incremento de la frecuencia cardíaca superior al esperado por la suma del provocado por ambas drogas[46]. Hasta el momento no se ha podido demostrar, en estudios retrospectivos, una mayor cardiotoxicidad en sujetos consumidores de ambas drogas que lo esperado por la suma de los efectos de cada una de ellas[47].

El consumo de tabaco es el factor de riesgo cardiovascular que se encuentra asociado con más frecuencia en las series que estudian episodios de cardiopatía isquémica en usuarios de cocaína. El policonsumo por tanto incrementaría la gravedad de los episodios isquémicos y las dificultades diagnósticas[48, 49].

Otro grupo de sustancias cuyo consumo se asocia con frecuencia al de cocaína, es el de las anfetaminas, que también han sido implicadas en la génesis de cardiomiopatías, compartiendo mecanismo de acción con cocaína[50].Tanto la cocaína como las anfetaminas provocan un incremento de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial que se inicia a los diez minutos de su consumo pero, mientras los efectos de cocaína duran unos treinta minutos, los provocados por anfetaminas se prolongan más en el tiempo[51]. Un derivado anfetamínico, el éxtasis, también ha sido relacionado con episodios de cardiotoxicidad al encontrarse miocardiopatía hipertrófica en autopsias de consumidores[52]. En definitiva, parece que el policonsumo de estimulantes supone un mayor riesgo, al menos sumativo, de cardiomiopatía, aunque son necesarios más estudios para cuantificar las posibles interacciones entre las distintas drogas.

CONCLUSIONES

La cocaína es una droga de uso frecuente cuyo consumo se asocia con complicaciones graves sobre sistema cardiovascular, en especial isquemia miocárdica y que ocasiones lleva a la muerte del paciente. El consumo de cocaína ha de ser considerado en el diagnóstico diferencial de un adulto joven, previamente asintomático que presenta eventos cardiovasculares. El reconocimiento de la cardiopatía isquémica inducida por cocaína es crucial para un buen manejo de esta complicación. Muchos consumidores de cocaína desconocen los riesgos asociados a su uso, por lo que es necesario una mayor información tanto pacientes como población general.

REFERENCIAS

1. Lange RA, Hillis LD.Richard . Cardiovascular complications of cocaine use. N Engl J Med 2001; 345: 351-358.
2. Kloner RA, Rezkalla SH. Cocaine and the heart. N Engl J Med 2003; 348: 487-488.
3. Brody SL, Slovis CM, Wrenn KD. Cocaine-related medical problems: consecutive series of 233 patients. Am J Med 1990; 88: 325-331.
4. Hollander JE, Hoffman RS, Gennis P, Fairweather P, DiSano MJ, Schumb DA, et al. Prospective multicenter evaluation of cocaine-associated chest pain. Cocaine Associated Chest Pain (COCHPA) Study Group. Acad Emerg Med 1994; 1: 330-339.
5. Hollander JE, Hoffman RS, Gennis P, Fairweather P, Feldman JA, Fish SS, et al. Cocaine-associated chest pain: one-year follow-up. Acad Emerg Med 1995; 2: 179-184.
6. Hollander JE, Hoffman RS, Burstein JL, Shih RD, Thode HC Jr. Cocaine-associated myo cardial infarction. Mortality and complications. Cocaine-Associated Myocardial Infarction Study Group. Arch Intern Med 1995; 155: 1081-1086.
7. Pennings EJ, Leccese AP, Wolff FA. Effects of concurrent use of alcohol and cocaine. Addiction 2002; 97 :773-83.
8. Mittleman MA, Mintzer D, Maclure M, Tofler GH, Sherwood JB, Muller JE. Triggering of myocardial infarction by cocaine. Circulation 1999; 99: 2737-2741.
9. Minor RL Jr, Scott BD, Brown DD, Winniford MD. Cocaine-induced myocardial infarction in patients with normal coronary arteries. Ann Intern Med 1991; 115: 797-806.

10. Lange RA, Cigarroa RG, Yancy CW Jr, Willard JE, Popma JJ, Sills MN, et al. Cocaine-induced coronary-artery vasoconstriction. N Engl J Med 1989; 321: 1557-62.
11. Gradman AH. Cardiac effects of cocaine: a review. Yale J Biol Med. 1988; 61: 137-147.
12. Wilbert-Lampen U, Seliger C, Zilker T, Arendt RM. Cocaine increases the endothelial release of immunoreactive endothelin and its concentrations in human plasma and urine: reversal by coincubation with sigma-receptor antagonists. Circulation 1998; 98: 385-390.
13. Brogan WC 3rd, Lange RA, Glamann DB, Hillis LD. Recurrent coronary vasoconstriction caused by intranasal cocaine: possible role for metabolites. Ann Intern Med 1992; 116: 556-561.
14. Xiao YF, Morgan JP. Cocaine blockade of the acetylcholine-activated muscarinic K+ channel in ferret cardiac myocytes. J Pharmacol Exp Ther 1998; 284: 10-18.
15. Togna G, Tempesta E, Togna AR, Dolci N, Cebo B, Caprino L. Platelet responsiveness and biosynthesis of thromboxane and prostacyclin in response to in vitro cocaine treatment. Haemostasis 1985; 15: 100-107.
16. Heesch CM, Wilhelm CR, Ristich J, Adnane J, Bontempo FA, Wagner WR. Cocaine activates platelets and increases the formation of circulating platelet containing microaggregates in humans. Heart 2000; 83: 688-695.
17. Kolodgie FD, Virmani R, Cornhill JF, Herderick EE, Smialek J. Increase in atherosclerosis and adventitial mast cells in cocaine abusers: an alternative mechanism of cocaine-associated coronary vasospasm and thrombosis. J Am Coll Cardiol 1991; 17: 1553-1560.
18. Kolodgie FD, Wilson PS, Mergner WJ, Virmani R. Cocaine-induced increase in the permeability function of human vascular endothelial cell monolayers. Exp Mol Pathol 1999; 66:109-122.
19. Lai S, Lima JA, Lai H, Vlahov D, Celentano D, Tong W et al. Human immunodeficiency virus 1 infection, cocaine, and coronary calcification. Arch Intern Med 2005; 165: 690-695.
20. Pletcher MJ, Kiefe CI, Sidney S, Carr JJ, Lewis CE, Hulley SB. Cocaine and coronary calcification in young adults: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. Am Heart J 2005; 150: 921-926.
21. Satran A, Bart BA, Henry CR, Murad MB, Talukdar S, Satran D, et al. Increased prevalence of coronary artery aneurysms among cocaine users. Circulation 2005; 111: 2424-2429.
22. McLaurin M, Apple FS, Henry TD, Sharkey SW. Cardiac troponin I and T concentrations in patients with cocaine-associated chest pain. Ann Clin Biochem 1996; 33: 183-186.
23. Hollander JE, Levitt MA, Young GP, Briglia E, Wetli CV, Gawad Y. Effect of recent cocaine use on the specificity of cardiac markers for diagnosis of acute myocardial infarction. Am Heart J 1998; 135: 245-252.
24. Weber JE, Shofer FS, Larkin GL, Kalaria AS, Hollander JE. Validation of a brief observation period for patients with cocaine-associated chest pain. N Engl J Med 2003; 348: 510-517.
25. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. American College of Cardiology; American Heart Association. Committee on the Management of Patients With Unstable Angina. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina).J Am Coll Cardiol 2002; 40: 1366-1374.
26. Boehrer JD, Moliterno DJ, Willard JE, Hillis LD, Lange RA. Influence of labetalol on cocaine-induced coronary vasoconstriction in humans. Am J Med 1993; 94: 608-610.
27. Boniface KS, Feldman JA. Thrombolytic therapy and cocaine-associated acute myocardial infarction. Am J Emerg Med 2000; 18: 612-615.
28. Hollander JE, Burstein JL, Hoffman RS, Shih RD, Wilson LD. Cocaine-associated myocardial infarction. Clinical safety of thrombolytic therapy. Cocaine Associated Myocardial Infarction (CAMI) Study Group. Chest 1995; 107: 1237-1241.
29. Kanani PM, Guse PA, Smith WM, Barnett A, Ellinwood EH Jr. Acute deleterious effects of cocaine on cardiac conduction, hemodynamics, and ventricular fibrillation threshold: effects of interaction with a selective dopamine D1 antagonist SCH 39166. J Cardiovasc Pharmacol 1998; 32: 42-48.

30. Perera R, Kraebber A, Schwartz MJ. Prolonged QT interval and cocaine use. J Electrocardiol 1997; 30: 337-339.
31. Billman GE, Lappi MD. Effects of cocaine on cardiac vagal tone before and during coronary artery occlusion: cocaine exacerbates the autonomic response to myocardial ischemia. J Cardiovasc Pharmacol 1993; 22: 869-876.
32. Kloner RA, Hale S, Alker K, Rezkalla S. The effects of acute and chronic cocaine use on the heart. Circulation 1992; 85: 407-419.
33. Ortega-Carnicer J, Bertos-Polo J, Gutierrez-Tirado C. Aborted sudden death, transient Brugada pattern, and wide QRS dysrrhythmias after massive cocaine ingestion. J Electrocardiol 2001; 34: 345-349.
34. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, Gussak I et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference. Heart Rhythm 2005; 2: 429-440.
35. Shih RD, Hollander JE, Burstein JL, Nelson LS, Hoffman RS, Quick AM. Clinical safety of lidocaine in patients with cocaine-associated myocardial infarction. Ann Emerg Med 1995; 26: 702-706.
36. Hsue PY, Salinas CL, Bolger AF, Benowitz NL, Waters DD. Acute aortic dissection related to crack cocaine. Circulation 2002; 105: 1592-1595.
37. Chambers HF, Morris DL, Tauber MG, Modin G. Cocaine use and the risk for endocarditis in intravenous drug users. Ann Intern Med 1987; 106: 833-836.
38. Kloner RA, Hale S, Alker K, et al. The effects of acute and chronic cocaine use on the heart. Circulation 1992; 85: 407-419.
39. Virmani R, Robinowitz M, Smialek JE et al. Cardiovascular effects of cocaine: an autopsy study of 40 patients. Am J Med 1986; 81: 699-701.
40. Peng SK, French WJ, Pelikan PC. Direct cocaine cardiotoxicity demonstrated by endomyocardial biopsy. Arch Pathol Lab Med 1989; 113: 842-845.
41. Om A, Ellahham S, Ornato JP. Reversibility of cocaine-induced congestive cardiomyopathy. Am Heart J 1991; 122: 577-579.
42. El problema de la drogodependencia en Europa, Informe Anual 2005. Observatorio Europeo de la Drogas y las Toxicomanías. Oficina de Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas. http://ar2005.emedda.en.int/es/home-es.html
43. Observatorio español sobre drogas. Informe 2004. Ministerio de Sanidad y Consumo. Delegación del Plan Nacional sobre Drogas. http://www.pnsd.msc.es//Categoria2/publica/pdf/oed-2004.pdf
44. Harris DS, Everhart ET, Mendelson J, Jones RT. The pharmacology of cocaethylene in humans following cocaine and ethanoladministration. Drug Alcohol Depend 2003; 72: 169-82.
45. Perez-Reyes M., Jeffcoat A. R. Ethanol/cocaine inter-action: cocaine and cocaethylene plasma concentrations and their relationship to subjective and cardiovascular effects. Life Sciences 1992; 51: 553–563.
46. Perez-Reyes, M. The order of drug administration: its effects on the interaction between cocaine and ethanol. Life Sciences 1994; 55: 541–550.
47. Pennings EJ, Leccese AP, Wolff FA. Effects of concurrent use of alcohol and cocaine. Addiction 2002; 97: 773-783.
48. Guiraudet O, Hemery Y, Revel F, Ollivier JP. Coeur et cocaine. Arch Mal Coeur Vaiss 2001; 94: 600-604.
49. Weber JE, Chudnofsky CR, Boczar M, Boyer EW, Wilkerson MD, Hollander JE. Cocaine-associated chest pain: how common is myocardial infarction? Acad Emerg Med 2000; 7: 873-877.
50. Wijetunga M, Seto T, Lindsay J, Schatz I. Crystal methamphetamine-associated cardiomyopathy: tip of the iceberg? J Toxicol Clin Toxicol 2003; 41: 981-986.
51. Newton TF, De La Garza R 2nd, Kalechstein AD, Nestor L. Cocaine and methamphetamine produce different patterns of subjective and cardiovascular effects. Pharmacol Biochem Behav 2005; 82: 90-97.
52. Patel MM, Belson MG, Wright D, Lu H, Heninger M,MillerMA.Methylene-dioxymethamphetamine (ecstasy)-related myocardial hypertrophy: an autopsy study. Resuscitation 2005; 66: 197-202.

Complicaciones neurológicas por cocaína

Miguel Ángel Torres Hernández*, Benjamín Climent Díaz**

* Centro de Salud Mental "Trinitat". Departamento 7-La Fe. Valencia
** Unidad de Toxicología Clínica y Desintoxicación Hospitalaria. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Departamento 9

Enviar correspondencia a: Miguel Ángel Torres Hernández. Centro de Salud Mental Trinitat.
Calle Flora, 7. 46010 Valencia. Tel. 963935648. matorresh@telefonica.net

RESUMEN

La información sobre los riesgos del uso de cocaína no llega a calar entre los usuarios, la población general, ni siquiera entre los profesionales sanitarios.

En el presente trabajo hemos hecho una breve revisión bibliográfica sobre los aspectos en que la cocaína afecta neurológicamente. Además de los daños tóxicos y estructurales por la cocaína y sus metabolitos, debemos tener presente la acción sobre el sistema cardiovascular y los posibles accidentes que pueden padecerse.

Entre esos aspectos debemos mencionar: los accidentes cerebrovasculares (hemorragias, infartos) por la acción vasoconstrictora y los efectos activadores sobre corazón. Otros daños y alteraciones son las crisis convulsivas debidas a fenómenos toxicometabólicos y por incremento de catecolaminas.

Fenómenos de repetición por la intoxicación cocaínica son las cefaleas provocadas por diferentes causas desde las hemorragias e infartos cerebrales, hipertensión arterial, etc. También están las crisis de agitación que pueden aparecer en el transcurso de la intoxicación. Se han podido detectar procesos catatónicos o distónicos atribuibles al uso de cocaína. La hipertermia es otro fenómeno frecuente entre los consumidores de cocaína, sobre todo cuando se consume en espacios que pueden producir incremento de temperatura. Además se han descrito daños de tipo neuropsicofarmacológico como el síndrome serotoninérgico

Los efectos desmielinizantes son por el efecto tóxico y actúan sobre la sustancia blanca La rabdomiolisis son daños musculares por la hipertermia, la hiperestimulación simpática, vasoconstricción, etc.

Palabras clave: *cocaína, intoxicación, daño neurológico, accidente cerebrovascular, convulsiones, hipertermia, agitación, leucoencefalopatía, rabdomiolisis.*

ABSTRACT

The information about the risks of the use of cocaine doesn't end up soaking among the users, the general population, not even among the sanitary professionals.

In the present work we have made a brief bibliographical revision on the aspects in that the cocaine affects neurologically. Besides the toxic and structural damages for the cocaine and their metabolites, we would have present the action on the cardiovascular system and the possible accidents that they can be suffered.

Among those aspects we must present and mention: the cerebrovascular accidents (haemorrhage, coronaries) due the vasoconstrictive action and the activator effects of cocaine on heart. Other damages and alterations are the due spastic crises for toxic and metabolic phenomena and for catecholamine increment.

Repetition phenomena due the cocaine intoxication are the migraines caused by different problems from the haemorrhages and cerebral coronaries, arterial hypertension, etc. the crises of agitation (seizures) that can appear also in the course of the intoxication. They have been able to detect catatonic processes or dystonia attributable to the use of cocaine. The hyperthermia is another frequent phenomenon among the consumers of cocaine, mainly when wastes away in spaces that can produce increment of temperature. Also we can found neuropsycopharmacological damages like the serotoninergic syndrome. The demyelation effects have been described due the toxic effect and the rabdomiolisis on the white substance, as muscular damages for the hyperthermia, the sympathetic hyperestimulation, vasoconstrictive phenomena, etc.

Key words: *cocaine, intoxication, neurological damage, stroke, seizures, hyperthermia, agitation, leukoencephalopathy, rabdomyolisis*

I. INTRODUCCIÓN

El consumo de cocaína en España se ha ido incrementando progresivamente en los últimos años, presentando una de las tasas mayores de consumo en la Unión Europea. Este consumo presenta unas características propias: afectación de población juvenil, policonsumo de otros tóxicos tanto legales (alcohol, tabaco) como ilegales (cannabis, anfetaminas, éxtasis, heroína), aumento de demanda de consultas para tratamiento, aumento en la incidencia de urgencias médicas y psiquiátricas secundarias al consumo y de la patología orgánica derivada del mismo[1].

Las complicaciones neurológicas, junto a las cardiológicas, constituyen los principales eventos toxicológicos secundarios al consumo de cocaína[2, 3]. El sistema nervioso central es el órgano diana de la cocaína por lo que los efectos tóxicos van a ser especialmente significativos. La cocaína es muy lipofílica y atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica. Aunque tiene una vida media relativamente corta, su principal metabolito, la benzoilecgonina, puede continuar siendo eliminado hasta diez días después en pacientes consumidores crónicos. Tanto la cocaína como sus metabolitos se han asociado a diferentes patologías neurológicas entre las que destacan la enfermedad cerebrovascular, crisis comiciales, leucoencefalopatía, cefalea, déficits cognitivos, alteraciones del movimiento, etc.

No se puede olvidar el hecho del abuso concomitante de diferentes sustancias neurotóxicas, puesto que existirá una sumación de efectos tóxicos. En el caso de la cocaína es muy importante la sumación de efectos neurotóxicos con el etanol[4, 5, 6] debido al consumo conjunto, potenciación de efectos y metabolitos comunes (cocaetileno).

La toxicidad de la cocaína es amplia, desde muertes súbitas, enfermedades generales y psiquiátricas agudas. En general los efectos son debidos a su actividad simpaticomimética, provocando alteraciones en las neuronas, complicaciones psiquiátricas como ansiedad, pánico o crisis paranoicas. Complicaciones cardiovasculares y complicaciones neurológicas como convulsiones, hemorragias intracerebrales, daños cerebrales debidos a las convulsiones o a la hipertermia[7].

En el presente capitulo se describen las principales complicaciones neurológicas secundarias al uso de la cocaína.

II. ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

El infarto cerebral de tipo lacunar o laguna es un infarto isquémico de tamaño no superior a 15 mm producido en el territorio de distribución de una arteria perforante que da lugar a uno de los 5 síndromes clínicos habituales: hemiplejia motora pura, hemisíndrome sensitivo puro, síndrome sensitivo motor, disartria mano torpe y hemiparesia atáxica. Los infartos cerebrales lacunares son patologías de frecuente aparición[8].

Existen también otros cuadros clínicos con las mismas características patológicas de los infartos lacunares, que son debidos a infartos de mayor tamaño (infartos lacunares atípicos que cursan con hemicoreas, hemibalismo, distonía, disartria aislada y síndromes alternos del tronco cerebral). La isquemia es una falta de flujo sanguíneo que produce déficits neurológicos de inicio brusco y de corta duración, con alto riesgo de infarto posterior, que puede estabilizarse y mejorar o empeorar. Otro cuadro clínico vascular cerebral es la hemorragia cerebral, que se produce por rotura de vasos a nivel intracerebral.

Entre las causas favorecedoras de este tipo de problemas podremos encontrarlas en la hipertensión arterial, diabetes mellitus, cardiopatías isquémicas, arteriosclerosis carotídea, el tabaco, la poliarteritis nodosa, algunas infecciones como la sífilis y finalmente algunas drogadicciones especialmente por cocaína1[9, 10]. Serena y Vila[11] determinaron que hasta un 6% de los ictus se asocian con el abuso de drogas, especialmente en jóvenes. Las drogas causantes pueden ser diferentes, pero parece ser que la cocaína los puede producir por su vasoconstricción arterial, elevación de la tensión arterial, arritmias,

arteritis/vasculopatías, endocarditis infecciosas y aumento de agregación plaquetaria. La cocaína además puede ser causante de infartos lacunares y de amplia extensión así como hemorragias intracerebrales y hemorragias subaracnoideas[10, 11, 12].

En la patogenia de dichos problemas entra la alteración del flujo sanguíneo en el territorio de distribución de una arteria perforante, que dificulta o impide el flujo sanguíneo. Las alteraciones son las siguientes: alteración arterial trombótica, oclusión embólica, estenosis arteriales, espasmos arteriales, disección progresiva de la pared arterial provocada por la hipertensión, ruptura de aneurismas, estancamiento de hematíes o alteraciones infecciosas de arterias de pequeño calibre, etc.

Los cuadros clínicos asociados a los infartos lacunares son los siguientes: hemiparesia motora pura (la más frecuente: paresia o parálisis de hemicuerpo, con déficits sensitivo visuales, trastornos de conciencia, déficits motores). Otra manifestación de un infarto lacunar es el síndrome sensitivo puro (hipoestesias, parestesias, braquial, facial, etc.). También pueden producirse la hemiparesia atáxica, la disartria de mano torpe y el síndrome sensitivo motor con afectación piramidal, asociado a déficits sensitivos del hemicuerpo afectado.

Como alteración posible para la producción de los accidentes cerebrovasculares (ACV), Debien et al[13] argumentan que se deben a obstrucciones carotídeas y por disfunciones ventriculares e infartos de miocardio producidos por la cocaína.

El uso de cocaína favorece la aparición de ACV entre los jóvenes traumatizados en accidentes, por lo que será imprescindible buscar siempre antecedentes tóxicos entre éstos[14]. Igualmente el abuso de cocaína entre las madres gestantes, puede ser causa de ACV en recién nacidos y, en el momento del parto especialmente, siendo debidas a infartos cerebrales[15].

El uso de alcohol y psicoestimulantes como la cocaína son una causa importante de problemas cardiovasculares en adultos jóvenes, ya que los consumos excesivos de alcohol y cocaína suponen un factor de riesgo para la enfermedad cerebrovascular y las cardiomiopatías[16,17,18] que relacionan la cocaína con el infarto cerebral, hemorragias intracraneales, arritmias, infartos de miocardio, etc. Estos riesgos son debidos al exceso de catecolaminas, con una hipertensión arterial, vasoespasmos, trombosis y una aceleración de la arterioesclerosis. Este tipo de lesiones causantes de las alteraciones vasculares cerebrales por cocaína, se han visto que se pueden modificar o mejorar por el uso de la Isradipina, que consiguió mejorar la presión arterial en consumidores de cocaína[19].

Otro de los factores de riesgo de ACV es la hipoperfusión inducida por la cocaína en el cerebro, ya que produce una isquemia, tal como se ha determinado en usuarios crónicos de cocaína[20].

Bolouri et al[21] han determinado que los ACV a nivel hipocampal, se deben a isquemias debidas a fallos cardíacos por la exposición a la cocaína, por lo que la cocaína es agente causal de ACV por la combinación de la hipoxia y la excitotoxicidad que ocasiona.

En los jóvenes el ACV se debe a mecanismos diferentes a los de los mayores. Entre estos factores, uno de los que destaca es el consumo de cocaína.

Su et al.[22], determinaron que la cocaína induce diferentes tipos de daños microvasculares cerebrales y multitud de efectos cerebrovasculares como vasculitis, hemorragia intracraneal, infarto cerebral, que pueden ser producidas por apoptosis (muertes celulares implicadas en el control del desarrollo y el crecimiento) de células cerebrales, producidas por la cocaína.

En jóvenes en coma a causa de una oclusión arterial basilar debidas al uso de cocaína y éxtasis, se utilizó la técnica de la tromboaspiración y la recanalización de la arteria basilar, para obtener una recuperación, ya que la cocaína y el éxtasis se han determinado como las causas del ACV[23].

Buttner A, et al[24], afirman que el abuso de cocaína produce una gran frecuencia de

aspectos forenses, además de que ya es reconocida como una de las drogas más peligrosas por complicaciones cardiovasculares, neurológicas, etc, que provocan convulsiones, alteraciones en los movimientos y las complicaciones cerebrovasculares, con alteraciones morfológicas, fisiológicas y neuroquímicas, demostradas por tomografías computerizadas, RMN, PET o emisión de fotones. Los hallazgos más importantes son daños hemorrágicos e isquémicos.

Broderick JP et al[25] determinaron que las hemorragias subaracnoideas son situaciones previsibles y prevenibles entre jóvenes y gente de mediana edad, mejorando factores como la hipertensión, el consumo de cocaína, lo que favorecerá una disminución de riesgos.

El riesgo de ictus isquémico y hemorrágico también fue encontrado por Pettiti et al. 1998[26].

Las complicaciones cerebrovasculares asociadas al consumo de cocaína se han ido describiendo en la literatura científica desde hace más de veinte años, estando aceptado actualmente su papel como factor de riesgo a tener en cuenta sobretodo en adultos jóvenes[27, 28, 29, 30].

El mecanismo patogénico no está dilucidado por completo, pero parecer ser multifactorial estando involucrados el vasospasmo por el efecto vasoconstrictor y dopaminérgico, la elevación de la presión arterial, el efecto trombogénico directo, la lesión endotelial y el embolismo de origen cardiaco por las alteraciones provocadas por el consumo de cocaína (miocardiopatia dilatada, arrítmias, cardiopatía isquémica)[31, 32, 33, 34].

El bloqueo de la recaptación de dopamina inducido por la cocaína produce cambios en los niveles de dopamina que van a influir en la regulación del flujo sanguíneo cerebral. La dopamina puede inducir vasoespasmo del músculo liso vascular cerebral con una probable acción en el control del flujo sanguíneo cerebral. El efecto vasoconstrictor provocado por la recaptación de otras aminas como la norepinefrina y la serotonina contribuirán a la reducción del flujo sanguíneo cerebral. Este efecto persistirá en el tiempo debido a la presencia de metabolitos activos como la benzoilecgonina y la norcocaína.

Por medio de SPECT se ha podido evidenciar alteraciones del flujo sanguíneo cerebral con hipoperfusión en unas zonas e hiperperfusión en otras pudiendo reflejar la acción del vasoespasmo junto a una compensación del flujo sanguíneo cerebral. La rápida reperfusión de áreas previamente isquémicas por el vasoespasmo puede producir una hemorragia. Esta alteración del flujo sanguíneo cerebral puede no producir manifestaciones clínicas detectables o bien déficits cognitivos. Estas alteraciones de perfusión pueden persistir por encima de 6 meses tras la abstinencia en el consumo de cocaína.

Se han utilizado nuevas técnicas de neuroimagen en el estudio de las alteraciones neurotóxicas producidas por la cocaína que aportan más información que las técnicas de imagen estructurales convencionales como la TAC y la RMN. Con la tomografía por emisión de positrones (PET) y la tomografía computerizada por emisión de fotones (SPECT) en pacientes adictos a cocaína se ha podido demostrar hipoperfusión cerebral con predominio en córtex frontal. Con la resonancia magnética esprectoscópica puede evaluarse en cambios neuroquímicos en adictos a cocaína al medir diferentes metabolitos cerebrales como el n-acetilaspartato (marcador neuronal), glutamato (neurotransmisor excitador), creatina y fosfocreatina (metabolismo cerebral), mioinositol (marcador glial), etc[35, 36, 37, 38, 39].

La cocaína aumenta el número de plaquetas, su activación y agregación. Además de los cambios arterioscleróticos inducidos por la cocaína, se ha visto la aparición de un daño vascular directo debido a las fluctuaciones entre vasoespasmo y repercusión, induciendo una vasculitis que facilitará los fenómenos trombóticos[40].

Se ha visto que existe una relación entre el uso de cocaína y el riesgo de hemorragia subaracnoidea[41, 42, 43, 44]. Se ha hipotetizado sobre la posibilidades de que la cocaína por la elevación brusca de la presión arterial produz-

ca la ruptura de un aneurisma preexistente y también que puede ocasionar la formación y desarrollo de un aneurisma o una arteriopatía intracraneal con su ruptura posterior.

La cocaína puede causar infartos cerebrales con un riesgo hasta 14 veces más elevado cuando se compara con personas de la misma edad no consumidoras. La mayor parte de estos infartos cerebrales son por isquemia cerebral y la mayoría afectan al trayecto de la arteria cerebral media. Afectan habitualmente a adultos jóvenes sin malformaciones vasculares preexistentes[45, 46, 47, 48].

El abordaje terapéutico de las complicaciones cerebrovasculares secundarias a la cocaína es similar al utilizado en otras etiologías. Es fundamental el tratamiento de otros factores de riesgo vascular (dislipemia, hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes mellitus, obesidad), el tratamiento de patologías concomitantes (arrítmias, cardiopatía isquémica, etc.) y el inicio de un tratamiento de la adicción a la cocaína[3, 49, 50].

El uso de agentes antiagregantes plaquetarios, heparina y anticoagulantes orales en la isquemia vascular cerebral se valorará individualmente en cada caso. El uso de terapias fibrinolíticas en la isquemia cerebral secundaria a la cocaína no está suficientemente estudiado. La vasoconstricción producida por la cocaína y la hipertensión arterial secundaria a la misma se tratan con benzodiacepinas inicialmente. Se puede utilizar fentolamina, un antagonista alfa-adrenérgico, a dosis de 1 mg intravenosos, repetible a los 5 minutos o en infusión a 0.4 mg/minuto. La nitroglicerina y el nitroprusiato sódico en perfusión pueden ser también utilizados ante cuadros de hipertensión arterial severos.

No se deben utilizar betabloqueantes en el tratamiento de las complicaciones cardiovasculares secundarias a la cocaína. El efecto beta antagonista deja sin oposición el efecto alfa agonista de la cocaína, por lo que aumentará la vasoconstricción y la presión arterial, con los consiguientes efectos deletéreos sobre la perfusión de los tejidos.

A pesar de que el labetalol tenga un actividad mixta beta y alfa, predomina el antagonismo beta y no se recomienda su utilización.

El uso de fármacos antagonistas del calcio permanece contradictorio, pero no están contraindicados.

En los casos de accidentes cerebrovasculares hemorrágicos es imprescindible realizar una adecuada valoración neuroquirúrgica.

Relacionada con la actividad vasopresora de la cocaína, se observa un incremento de la resistencia de las arterias y un aumento de bombeo cardiaco, lo que agrava su toxicidad y su riesgo, especialmente en ratas hechas adictas a la cocaína[51].

También la cocaína puede complicar por su abuso las hemorragias intracerebrales, subdurales o subaracnoideas[52]. Es más fácil que esto suceda en personas con malformaciones previas. También, el hecho de padecer una cefalea severa previa al consumo, debería alertar al médico, porque podrían ser el indicio de una hemorragia intracerebral.

Bruno[53], determinó que el uso de alcohol y drogas intravenosas como la cocaína, se asociaba a hemorragias intracraneales (intracerebrales y subaracnoideas, no teniendo claro cual era el mecanismo de producción de infarto cerebral). Se ha pensado que la administración i.v. de drogas podría producir una endocarditis, con riesgo de producción de émbolos y llegar a un infarto cerebral, también por la vasoconstricción arterial focal y vasculitis cerebral[54].

La intoxicación por cocaína implica alteraciones cardiovasculares. El dolor torácico es la queja fundamental, también la isquemia miocárdica es frecuente con alteraciones ventriculares, arritmias, endocarditis, secciones aórticas, convulsiones, ACV, hemorragias cerebrales y otras complicaciones médicas[55].

Revisando la patogenia de la isquemia cerebral relacionada con la cocaína y posibles agentes terapéuticos, Johnson et al[56], utilizaron antagonistas del calcio. El mecanismo por el que la cocaína produce un riesgo elevado de un ACV, es por vasoespasmo en las grandes arterias cerebrales, además de hipo-

perfusión que puede llegar a producir daños cerebrales por muerte de células cerebrales. Por todo ello, el uso de cocaína puede llegar a producir ACV con neuroisquemia, déficits cognitivos que pueden persistir incluso tras abstinencia prolongada. La isradipina puede ser positiva como agente protector frente a la isquemia cerebral.

III. CONVULSIONES

Las crisis epileptiformes son manifestaciones clínicas anormales, paroxísticas (motoras especialmente) acompañadas o no de pérdida de conciencia, debidas a una descarga excesiva y anormal de las neuronas de la corteza cerebral.

Las crisis pueden ser: simples o aisladas o estados epilépticos. Otra clasificación sería la de: crisis sintomáticas o provocadas, crisis no provocadas. Según la causa de las convulsiones serían: idiopáticas, sintomáticas y criptogenéticas.

La causa más frecuente de las crisis sintomáticas agudas serían las estructurales y las toxicometabólicas, entre ellas las producidas por la cocaína[57].

Las convulsiones son una complicación frecuente en la intoxicación pos sustancias simpaticomiméticas como la cocaína.

Aunque el mecanismo fisiopatológico no está aclarado completamente, se relaciona con el bloqueo de la recaptación de catecolaminas. Además de un efecto directo, otros factores como un incumplimiento terapéutico en pacientes previamente epilépticos con hábitos higiénico-dietéticos alterados puede exacerbar un trastorno epiléptico de base.

Predominan las crisis comiciales generalizadas tónico-clónicas, pero también se han descrito crisis parciales simples y complejas. Puede aparecer un estatus epiléptico en pacientes con consumo de una alta dosis de cocaína, incluso sin antecedentes de epilepsia. En niños pueden producirse por inhalación pasiva de humo que contenga cocaína[58, 59, 60].

La aparición de una crisis convulsiva tras el consumo de cocaína puede suceder incluso varias horas tras el consumo según la vía de administración. Hay que valorar el consumo o la deprivación de otros tóxicos con capacidad de provocar convulsiones como las anfetaminas, éxtasis, cannabis y alcohol. También valorar la toma de fármacos, antecedentes personales tanto de convulsiones como de patologías orgánicas que pudieran producir una crisis convulsiva (por ejemplo hipoglucemia en diabéticos). Ante una crisis convulsiva atribuida al consumo de cocaína se debe valorar la posibilidad de ser secundaria a un accidente cerebrovascular tanto de tipo isquémico como hemorrágico.

La TAC cerebral y el EEG serán normales, salvo que haya una lesión responsable de la crisis convulsiva. No hay déficits neurológicos posteriores.

El tratamiento es el de una crisis convulsiva sin importar la etiología. Se deben administrar benzodiacepinas por vía intravenosa (diacepán, clonacepan), ya que además son sedantes y disminuirán la actividad simpaticomimética asociada a la intoxicación por cocaína. Si no se controla la crisis se debe utilizar la fenitoína, fenobarbital, valproato, etc. En caso de estatus epiléptico, se debe realizar una intubación orotraqueal, sedación profunda y ventilación mecánica.

No está demostrada la necesidad de continuar con tratamiento antiepiléptico convencional en casos de crisis convulsivas por cocaína, aunque se debe individualizar cada caso, puesto que el paciente continuará en riesgo de sufrir nuevas crisis mientras no cese el consumo.

En el contexto de un tratamiento integral de la adicción, la administración de fármacos antiepilépticos como la oxcarbazepina, gabapentina, lamotrigina y topiramato en estos casos puede reducir el riesgo de nuevas crisis, aportando otras ventajas secundarias al tratamiento (probable reducción neurotoxicidad, mejora control impulsividad, discreta sedación, etc), aunque no hay estudios definitivos que demuestren su eficacia[61].

IV. CEFALEAS

Cefalea es todo dolor localizado en la bóveda craneal, nuca y mitad superior de la cara. Las cefaleas pueden ser causadas por hemorragias subaracnoideas, hemorragias e infartos cerebrales, hipertensión arterial, y que pudieran estar relacionadas con el consumo de cocaína. El tipo de cefaleas que más frecuentemente se presentan entre los usuarios de cocaína pueden ser de tipo migrañoso, o en racimos con episodios recurrentes con dolores perioculares, localizados en región frontoorbitaria con hiperemia conjuntival y de gran intensidad[62].

La prevalencia de las cefaleas entre los consumidores de cocaína difiere entre los diversos estudios[63, 64]. Se han identificado diferentes patrones de presentación de cefaleas:

- cefalea aguda tras el consumo de cocaína con una duración entre 2 y 48 horas, predominio occipital y pulsátil, asociada con fotofobia, nauseas, vómitos.
- cefalea de intensidad progresiva durante un episodio de atracón o "binge", con duración de varios días, predominio frontal, pulsátil y acompañada de mareos, náuseas y vómitos.
- cefaleas durante periodos de abstinencia. Ocurre de 1 a 4 días tras el último consumo y empeora en los días sucesivos, con predominio frontal, pulsátil, acompañada de fotofobia, náuseas y vómitos.
- También las cefaleas en racimos o "cluster headache"[12]

La cefalea producida por la cocaína está en relación con su acción sobre el sistema serotoninérgico, debido al bloqueo en la recaptación de serotonina[1, 12, 65].

Ante la aparición de un cuadro de cefaleas en relación con el consumo de cocaína lo primordial es realizar un diagnóstico diferencial completo que excluya otras causas de cefalea relacionada o no con el consumo de cocaína (ulceración tabique nasal-sinusitis, crisis hipertensiva, accidente vascular cerebral).

El tratamiento de esta cefalea se realiza con fármacos antiinflamatorios no esteroideos y ergotamínicos por su acción serotoninérgica.

V. AGITACIÓN PSICOMOTRIZ

La aparición de una crisis de agitación psicomotriz en un paciente consumidor de cocaína es una complicación no infrecuente y puede abarcar desde estados de ansiedad, intranquilidad, agitación, crisis de pánico y delirio hasta a cuadros de psicosis tóxicas con alucinaciones.

La presencia de hallazgos típicos del aumento de actividad simpática como la midriasis, taquicardia, hipertensión arterial, sudoración, piloerección, etc y la determinación de tóxicos en la orina ayudarán a realizar el diagnóstico diferencial en estos casos. Hay que descartar, además de patologías psiquiátricas previas, otras etiologías como el accidente vascular cerebral, hipoglucemia, hipoxia, uso de otros tóxicos psicoestimulantes, etc.

El tratamiento farmacológico, junto al psicoterapéutico y medidas de sujeción física si es preciso, se basa en el uso de benzodiacepinas preferentemente por vía parenteral. El uso de fármacos neurolépticos se debe evitar si es posible debido a su efecto anticolinérgico que puede aumentar la agitación, a la posibilidad de desencadenar distonías, a contribuir a la hipertermia que puede presentarse por el efecto simpaticomimético de la cocaína y a reducir el umbral convulsivo.

VI. ALTERACIONES DEL MOVIMIENTO

Se han descrito diferentes alteraciones del movimiento en pacientes consumidores de cocaína. Estos abarcan tics, distonías y exacerbación de distonías preexistentes, mioclonías, movimientos coreiformes y coreoatetoides, temblor esencial, etc[66,67,68,69], también se pueden observar cuadros de agitación aguda y crisis de tipo convulsivo de tipo gran mal[70].

Se ha descrito un caso de catatonia asociada al consumo de cocaína[71, 72, 73].

La cocaína en forma de "crack", con administración inhalada, se ha relacionado con la aparición de distonias y movimientos coreiformes. Este fenómeno fue descrito por Daras[74], denominándolo "crack dancing". Se piensa que están producidas por alteraciones en los núcleos y vías putamen , caudado y globo pálido. Suelen aparecer en las 24 horas siguientes a su consumo y se resuelven espontáneamente, aunque pueden tardar tiempo en desaparecer y pueden reaparecer con nuevos consumos.

Estas alteraciones del movimiento presentan una baja prevalencia a pesar de la amplia extensión del uso de la cocaína. Es necesario descartar la presencia de otros factores predisponentes a dichas alteraciones como la administración de fármacos (neurolépticos, metoclopramida), uso concomitante de otras drogas de abuso neurotóxicas (anfetaminas, alcohol, éxtasis, cannabis) y la presencia de patologías neurológicas previas. Se ha visto que en pacientes con trastornos del movimiento previos al consumo de cocaína, el consumo de ésta empeora clínicamente los mismos.

En la mayoría de casos los trastornos del movimiento no son permanentes pero si que se han descrito casos de persistencia de dichas alteraciones tras el cese en el consumo de cocaína.

La cocaína provoca una alteración crónica en la neurotransmisión dopaminérgica que actualmente no se conoce completamente, pudiendo a nivel de los ganglios basales alterar las concentraciones de dopamina y alterar la regulación de los receptores dopaminérgicos.

VII. LEUCOENCEFALOPATIA POR COCAINA

La leucoencefalopatía es una lesión estructural de la sustancia blanca en la cual la mielina se afecta de forma preponderante. Existen diferentes etiologías que abarcan desde enfermedades desmielinizantes (esclerosis múltiple), enfermedades de origen genético (leucodistrofias), infecciones (SIDA, leucoencefalopatía multifocal progresiva), metabólicas (deficiencia de cobalamina y folatos, eclampsia), vasculares, postraumáticas hasta de etiología tóxica[75].

La prevalencia del síndrome es desconocida y su conocimiento se ha visto facilitado por el uso de técnicas de RNM.

La leucoencefalopatía de origen tóxico puede estar causada por diferentes agentes farmacológicos (quimioterapia antineoplásica e inmunosupresores), radiaciones, tóxicos industriales (monóxido de carbono, tetracloruro de carbono) y drogas de abuso entre las que se encuentran la cocaína, heroína, éxtasis, alcohol etílico, tolueno y psilocibina. En el caso de la cocaína, está menos dilucidado que con la heroína, y en un caso concreto se determinó una leucoenfalopatía espongiforme, relacionada directamente con un consumo masivo de drogas como heroína y cocaína[76].

La leucoencefalopatía tóxica afecta a los tractos de sustancia blanca produciendo manifestaciones clínicas que abarcan desde la inatención, alteraciones de memoria, cambios en la personalidad hasta demencia, coma y muerte. El espectro de manifestaciones clínicas dependerá de la severidad del daño a la sustancia blanca así como su distribución, que habitualmente es difusa. Normalmente, al contrario de patologías que afectan la sustancia gris cortical como la enfermedad de Alzheimer, no se afecta primariamente el lenguaje, la praxis o la percepción. La aparición de signos de focalidad neurológica como hemiparesia, déficits sensoriales y alteraciones visuales son menos frecuentes a menos que haya necrosis focal de la sustancia blanca.

El diagnóstico se basará en sospecha clínica ante la aparición de estas alteraciones neurológicas en un paciente consumidor de cocaína, tras realizar un diagnóstico diferencial con otras causas tanto tóxicas como no, demostrándose por medio de la RNM.

La utilidad de la TAC sólo se evidenciará en los casos de severas lesiones de desmielinización o necrosis, siendo de elección la RNM

por su superior capacidad para evaluar la sustancia blanca. Las nuevas técnicas de RNM como la difusión, transferencia magnética, espectroscopia han mejorado la detección de anomalías en la sustancia blanca en estadios más precoces, siendo útiles ante cuadros clínicos compatibles con normalidad en la RNM convencional.

Se ha visto que en sujetos consumidores de cocaína, asintomáticos, presentan más alteraciones de la sustancia blanca en RNM que en sujetos control no consumidores, sugiriéndose que estos sujetos presentan un riesgo mayor de isquemia inducida por vasoespasmo en la sustancia blanca.

El tratamiento se centra en la abstinencia en el consumo de estas drogas de abuso con capacidad leucotóxica, habiéndose descrito mejorías clínicas y radiológicas con dicha abstinencia.

VIII. HIPERTERMIA

La cocaína puede producir hipertermia debido al aumento de la actividad simpática y a la disminución de la pérdida de calor por la vasoconstricción acompañante[76, 77, 78, 79]. Se postula también en la posibilidad de que actúe a nivel de la termorregulación en el hipotálamo. El tratamiento de la hipertermia se realiza con sedación, benzodiacepinas o anestesia e intubación y ventilación mecánica según la gravedad clínica, medios físicos para disminuir la temperatura corporal y ambiental. La hipertermia por cocaína se considera cuando la temperatura es superior a 40,5º, al menos una hora de duración[80] y las consideraron debidas a drogas anticolinérgicas, estimulantes del SNC, salicilatos y otras. La evolución de los pacientes que trataron fue mala, inclusive con casos de muerte, o quedaron con secuelas permanentes, presentando una hiperactividad muscular, convulsiones que no respondían a medicaciones anticonvulsivantes, hasta que disminuyó la fiebre, ya que esa fiebre permaneció bastante tiempo.

Hay una larga lista de autores que describen la asociación de consumo de cocaína con la presencia de hipertermia y sus graves consecuencias.

La prevalencia del uso de cocaína manifestó un incremento de intoxicaciones y daños. Las intoxicaciones agudas se asociaron con hipertermia, agitación, ideación paranoide, status epilépticos, fibrilaciones ventriculares, infartos de miocardio, coma y muerte. Los autores describen un caso de una hipertermia severa, con conductas bizarras, rabdomiolisis y fallo renal agudo[81].

También Menashe y Gottlieb[82], describen un caso de hipertermia, rabdomiolisis y fallo renal mioglobinúrico por el uso recreativo de cocaína, y lo atribuyeron al poder pirogénico de la cocaína y a factores ambientales (verano, ambientes muy cálidos) y que podían producir convulsiones, acidosis metabólica, rabdomiolisis y fallo renal.

Se ha descrito la aparición de un síndrome similar al neuroléptico maligno en consumidores de cocaína[83, 84]. Cursa con hipertermia, alteraciones nivel de conciencia y rabdomiolisis, aunque con menor rigidez que en el síndrome clásico. Aunque fisiopatológicamente no está aclarado, la alteración en la neurotransmisión dopaminérgica, los efectos simpaticomiméticos de la cocaína están involucrados en el mismo.

Loghmanee y Tobak[85] describieron la presencia de hipertermia asociada con el uso recreativo de alcohol y cocaína, que provocaba un cuadro hipermetabólico, especialmente en personas susceptibles de padecerlo, el trabajo lo basan en la necropsia de un joven de 20 años fallecido por una crisis de hipertermia que había abusado de alcohol y cocaína. En un caso descrito por Fernández-Quero et al[86] se detectó que la ruptura de unas bolsas de cocaína traída en aparato digestivo por un joven, se caracterizó por una hiperactividad simpatética, rectorragia, psicosis, coma neurológico, convulsiones, rabdomiolisis, hipertermia, hipocalcemia y un fallo orgánico general que acabó con la vida del paciente

González[87] investigando con ratas, también determinó que el uso de cocaína en un ambiente cálido, inducía cambios en la regula-

ción de la temperatura con hipertermia, también la cocaína lo hacía en habitaciones con temperaturas normales de unos 20º.

Merigian et al[8] estudiaron 5 casos de crisis tras el consumo o ingestión de cocaína en su forma de crack. Todos ellos mostraron: una crisis adrenérgica, dependiendo del número de bolsitas ingeridas. Los síntomas fueron: hipertensión, taquicardia, hipertermia, agitación, convulsiones generalizadas. Cuyo tratamiento fue la sedación con lorazepam y esmolol para la adrenolisis.

La cocaína, las anfetaminas y sus derivados y, en general todos los psicoestimulantes pueden presentar efectos letales potencialmente, lo que no deja de ser importante para los médicos de urgencias. La hipertermia no está todavía muy introducida entre esas preocupaciones, aun siendo una de las situaciones de riesgo de fallecimiento por el consumo de dichas sustancias, por la posibilidad de producir una rabdomiolisis, un fallo renal, convulsiones, lo que induce a plantear la posibilidad de que ante una intoxicación por estas sustancias, hay que tener en cuenta la posibilidad de reducir la temperatura del afectado, así como mejorar la ventilación [89].

En casos de hipertermia maligna ocasionada por cocaína, Sato y col[90] determinaron que las intoxicaciones por cocaína no tenían un efecto directo sobre la contractilidad muscular.

Daras y col[91] valoraron la presencia de rabdomiolisis e hipertermia como un símil de un síndrome neuroléptico maligno, entre consumidores de cocaína, especialmente con el crack, por cualquier vía, entre los cuales encontraron que todos habían tenido hipertermias, algunos alteraciones del estado mental, menos habían tenido taquicardias y otros pocos habían tenido rigideces musculares. También otro desarrolló un fallo renal, y 3 de ellos murieron, por parada cardiorrespiratoria. Los pacientes que presentaron rabdomiolisis y asociaron hipertermia y otras alteraciones neurológicas eran un símil del síndrome neuroléptico maligno, pensando que era debido a una depleción de la dopamina o por disminución de los receptores de dopamina, además de otros mecanismos superpuestos que pueden producir agitación, sobreestimulación adrenérgica que produce vasoconstricción e isquemia, con liberación de calcio del retículo sarcoplásmico, que provoca una entrada masiva del mismo en los músculos, ocasionando la muerte celular, a la vez que la cocaína produce un efecto tóxico directo sobre los músculos.

Ruttemberg et al[92], describieron una serie de cuadros de delirium excitatorio fatal inducido por cocaína en el condado de Dade, entre 1979-1990, comparadas con muertes accidentales por sobredosis de cocaína, comparándolos con los que evolucionaron con el delirium excitatorio. Estos cuadros fueron más frecuentes entre negros, hombres y jóvenes, con un índice de masa corporal menor, y si estaban bajo control policial, que habían recibido tratamiento antes de su muerte, especialmente en meses de verano. Los autores lo atribuyen que el uso crónico de cocaína altera la función dopaminérgica, que cuando se asocian con el reciente uso de cocaína, podrían ocasionar delirium con agitación, con una termorregulación aberrante, rabdomiolisis y muerte súbita.

Kiyatkin[93] mantenía que aunque el cerebro tiene un metabolismo con una intensa producción de calor, pero la temperatura cerebral permanece estable, regulado por un estricto parámetro homeostático. La activación metabólica puede obtenerse a través del concurso de algunos aspectos entre ellos el consumo de algunas drogas, entre ellas la cocaína, que aumenta los efectos en el cerebro con el incremento de dosis, lo que contribuye a los efectos destructores de las neuronas, lo que podría ser amenazador para la vida, por la destrucción morfológica del cerebro.

También en 2005, Kiyatkin[94], siguiendo sus estudios sobre hipertermia como un fenómeno fisiológico o patológico, además de ver que con el uso de cocaína y otras sustancias se producía un incremento una activación metabólica cerebral, así como una activación psicomotora que también pude producir una hipertermia cerebral, lo que induce una mayor toxicidad de esas drogas, así como un mayor riesgo de destrucción de neuronas, sobre todo si ese uso es crónico.

Blaho et al[95] determinaron que la vida media de la cocaína en el organismo es de unos 60-90 minutos, una temperatura elevada acelera el metabolismo de la misma, aunque esto de por sí, no explica la hipertermia en deliriums excitados. En dos casos que estudiaron estos autores con deliriums excitados con hipertermia, vieron que el metabolismo de la misma no se aceleró en estos casos y produjo sus efectos durante el tiempo que más o menos estaba establecido de antemano.

Blech-Hermoni y Kiyatkin[96] determinaron que la actividad neural consume mucha energía, así como facilita la producción de calor, lo que mide la actividad cerebral. Para explorar el uso de cocaína vieron que se producía mucha actividad cerebral, lo que a la larga, con el uso prologado, podría producir una hipertermia.

Martínez, et al[97] estudiando las drogas que pueden asociarse al golpe de calor, vieron que en 1998 hubo una ola de calor en Nueva Orleáns que llegó a 44,5º, donde 8 pacientes ingresaron de urgencias por golpe de calor, y los que lo padecieron por consumo de cocaína y el calor asociado fallecieron por el golpe de calor además de una rabdomiolisis.

La cocaína causa un estado hipermetabólico con incremento de producción de calor[98], cuyo consumo, si se hace en un lugar caluroso, afecta a los ajustes termorreguladores que producen disminución de calor, por lo que se aumenta el mismo con el riesgo consiguiente.

IX. RABDOMIOLISIS

La cocaína puede producir miopatías, destacando por su frecuencia la rabdomiolisis. En su aparición intervienen diferentes factores como la hipertermia y sobreestimulación simpática, la agitación, las crisis convulsivas, la vasoconstricción e isquemia muscular[99, 100].

La precipitación de la mioglobina en los túbulos renales producirá una necrosis tubular aguda y una insuficiencia renal aguda. Describieron la presencia de rabdomiolisis con fallo renal tras el uso intranasal de cocaína, la presencia de rabdomiolisis evolucionó con incremento de creatin fosfokinasa, que se trataron con diuresis forzada, furosemida, que generaron una oliguria, además de un edema pulmonar que requirió hemodiálisis

La rabdomiolisis producirá elevación de creatinfosfoquinasa, GOT y LDH. Clínicamente cursará con mialgias de intensidad variable. Se ha visto que en pacientes consumidores de cocaína que se encuentran asintomáticos presentan niveles elevados de creatinfosfoquinasa.

El tratamiento consiste en una adecuada hidratación intravenosa y alcalinización de la orina con bicarbonato sódico para evitar la precipitación de la mioglobina. En casos de insuficiencia renal aguda grave se requiere de la hemodiálisis.

Ruttenberg et al[101] estudiaron que el consumo de cocaína se asociaba a rabdomiolisis y un delirium excitado, lo que podría considerarse como dos etapas de un mismo proceso, lo hicieron con 150 pacientes con rabdomiolisis, 58 víctimas de accidentes fallecidos por un delirium y 125 intoxicaciones agudas por cocaína. Viendo que las víctimas con rabdomiolisis padecen los mismos cuadros que las fallecidas por un delirium, tanto en edad, género, sexo, vía de administración y que habían experimentado un delirium e hipertermia y ausencia de convulsiones. La alteración del

mecanismo de regulación es el causante de que la cocaína eleve la temperatura corporal.

En Asturias, se han descrito dos casos[102] de hipertermia y rabdomiolisis, relacionados con el uso de cocaína y éxtasis, además de alcohol con disminución de conciencia, tensión arterial lábil e insuficiencia renal severa que precisaron diálisis y que pudieron afectar a las neuronas por el incremento de calor.

Tanvetyanon et al[103] definieron en su estudio que la hipertermia tras el uso de cocaína producía un síndrome de afectación pancerebeloso, con alteraciones de los movimientos, se dio en algunos casos de pacientes esquizofrénicos con uso de neurolépticos.

Tanen et al[104] describieron un caso en un paciente de 38 años que padeció una toxicidad prolongada por el uso de crack y cocaína con estatus epilepticus, bradiarritmias, arritmias ventriculares y una hipertermia tardía , que fueron refractarias a la intervención médica, requiriendo un marcapasos externo, tardando unas 48 horas en responder.

X. SÍNDROME SEROTONINERGICO

Es un síndrome clínico que resulta de la excesiva estimulación de los receptores serotoninérgicos centrales y periféricos caracterizado por cambios en el estado mental, en las funciones motoras y autonómicas[104].

La causa más frecuente es por interacción farmacológica entre dos o más agentes que favorezcan la neurotransmisión serotoninérgica por diferentes mecanismos como los fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina, los IMAO, la cocaína y el éxtasis entre otros.

Para su diagnóstico se utilizan los criterios de Radomski (Tabla 1).

Se debe realizar diagnóstico diferencial con el síndrome neuroléptico maligno, de especial relevancia y dificultad porque, como ya se ha descrito, la cocaína puede producir un síndrome similar (más fiebre, mayor estupor, rigidez y rabdomiolisis). También con enfermedades infecciosas que afecten al sistema nervioso central (encefalitis y meningitis), Golpe de calor que puede ser provocado por la cocaína o por otras causas (más fiebre, actividad física excesiva, altas temperaturas), necrosis miocárdica (ECG, ecocardiografía, troponina T), Delirium tremens (abstinencia de alcohol, alucinaciones visuales zoópsicas y auditivas, alteraciones sensititivas), síndrome anticolinérgico producido por neurolépticos, antihistamínicos, antiparkinsonianos y setas como la amanita muscaria entre otros (nunca hay sudoración, hay midriasis, eritema cutáneo, retención urinaria, hipoperistaltismo intestinal) y el síndrome simpaticomimético, que también puede esta producido por la cocaína además de las anfetaminas, éxtasis, cafeína, teofilina, descongestionantes nasales (fenilpropanolamina, efedrina) y cursará con mayor taquicardia e hipertensión arterial, arrítmias, midriasis, hiperpirexia y crisis comiciales.

El tratamiento del síndrome serotoninérgico consiste en suprimir las sustancias implicadas en su aparición junto a tratamiento sintomático en donde se deben administrar benzodiacepinas. El cuadro se suele resolver en varios días tras suprimir la causa desencadenante. La ciproheptadina, un agente antiserotoninérgico, no presenta una eficacia contrastada actualmente.

Kish et al[106] determinaron que la exposición crónica a cocaína, a metamfetaminas o heroína, podría dañar el sistema neuronal cerebral, incluyendo el sistema colinérgico, que es el principal responsable de la cognición, por la depleción de la colina acetiltransferasa, también podría explicar los procesos de hipertermia, cuadro similar al observado en pacientes psiquiátricos con hipertermia por acción de algunos neurolépticos.

Klein et al[107] encontraron entre los porteadores de cocaína, que sufrían la ruptura de sus bolsas de cocaína tanto en recto como en vagina, sufrían crisis de hiperexcitabilidad simpaticomimética y un estímulo nervioso sobre el SNC con taquicardias, hipertermia, arritmias, convulsiones, vasculitis intracraneal y muerte súbita.

Tabla 1

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS SÍNDROME SEROTONINÉRGICO	
1.	INTRODUCCIÓN AGENTE SEROTONINERGICO, AUMENTO DE DOSIS Y MANIFESTACIÓN AL MENOS DE 4 SINTOMAS MAYORES O 3 MAYORES Y 2 MENORES:
-	SÍNTOMAS MENTALES MAYORES: CONFUSIÓN, ESTUPOR, COMA. MENORES: NERVIOSISMO, AGITACIÓN, INSOMNIO.
-	SÍNTOMAS AUTONOMICOS MAYORES: FIEBRE, DIAFORESIS MENORES: TAQUICARDIA, TAQUIPNEA, DISNEA, DIARREA, ALTERACIONES PRESION ARTERIAL.
-	SÍNTOMAS NEUROLÓGICOS MAYORES: MIOCLONIAS, TEMBLOR, RIGIDEZ, HIPERREFLEXIA. MENORES: INCOORDINACION MOTORA, MIDRIASIS, ACATISIA.
2.	ESTOS SÍNTOMAS NO DEBEN CORRESPONDER A UN TRASTORNO PSIQUIATRICO O A SU AGRAVAMIENTO PREVIO A ALA TOMA DEL AGENTE SEROTONINERGICO.
3.	DEBEN SER EXCLUIDAS CAUSAS INFECCIOSAS, METABÓLICAS Y ENDOCRINAS. VALORAR TOXICOS.
4.	NO DEBE HABERSE INTRODUCIDO O AUMENTADO LA DOSIS DE UN NEUROLÉPTICO ANTES DE LA APARICION DE LOS SÍNTOMAS.

XI. OTRAS ALTERACIONES NEUROLÓGICAS

En la intoxicación aguda se afectan las áreas corticales inicialmente apareciendo cambios en el estado mental que abarcan desde la euforia, excitación, ansiedad, insomnio hasta cuadros de delirium y psicosis paranoide aguda.

Inclusive, tras un período de tiempo de abstinencia, puede observarse déficits neuropsicológicos entre usuarios de cocaína, de tipo alteraciones de memoria, dificultades de aprendizaje, etc[108].

Se han descrito alteraciones neuropsicológicas en los adictos a la cocaína que abarcan desde alteraciones del humor, anhedonia y síntomas depresivos que se relacionan con alteraciones en los receptores de catecolaminas por la acción de la cocaína de forma crónica.

Tras un gran consumo o "binge" se ha descrito un cuadro clínico caracterizado por una profunda somnolencia

También se han descrito déficits cognitivos en consumidores crónicos de cocaína consistentes en dificultad para la correcta realización de tareas que requieren concentración y alteraciones de la memoria reciente[109]. Estas alteraciones se han relacionado con la acción de la cocaína sobre la perfusión cerebral.

En los portadores de paquetes intestinales para transporte cuyo contenido sea cocaína (body-packer) o en los individuos que ingieren precipitadamente papelinas con cocaína (body-stuffer) se pueden producir intoxicaciones agudas con sobredosis en donde se presentarán manifestaciones clínicas neurológicas entre otras. Destacan alteraciones

del nivel de conciencia que abarcan desde agitación psicomotriz a delirium y coma, crisis epilépticas, habiéndose descrito también cuadros de psicosis tóxica aguda[110].

REFERENCIAS

1. Neiman J, Haapaniemi HM, Hillbom A. Neurological complications of drug abuse pathophysiological mechanisms. Eur J Neurol. 2000; 7: 595-606.
2. Nogué S, Picón M, Mestre G, Corcuera R. Urgencias en usuarios de cocaína. Med Integral. 2002; 39: 249-259.
3. Hollander JE, Hoffman RS.Cocaine. Goldfrank´s Toxicologic Emergencies, 7th Ed, McGraw-Hill, New York, 2002.
4. Bolouri MR, Small GA. Cerebrovascular and cardiovascular complications of alcohol and sympathomimetic drug abuse. Med Clin North Am. 2005; 89: 1343-1358.
5. Bruno A. Cerebrovascular complications of alcohol and sympathomimetic drug abuse. Curr Neurol Neurosci Rep. 2003; 3: 40-45.
6. Gottschalk PC, Kosten TR. Cerebral perfusion defects in combined cocaine and alcohol dependence. Drug Alcohol Depend. 2002; 69: 95-104.
7. Benowitz NL. How is toxic cocaine? Ciba Found Sump. 1992; 166: 125-143.
8. Martí Vilalta JL, Arboix A. Infarto cerebral de tipo lacunar. En Castillo J, et al. Manual de enfermedades vasculares cerebrales. Prous Science. Barcelona. 1999: 121-129.
9. Muñón T, Gállego J. Neuropatología de la hemorragia cerebral. En Castillo J, et al. Manual de enfermedades vasculares cerebrales. Prous Science. Barcelona. 1999: 187-197.
10. Delgado G. Hemorragias intracerebrales. En Castillo J, et al. Manual de enfermedades vasculares cerebrales. Prous Science. Barcelona. 1999: 229-239
11. Serena J, Vila N. Ictus isquémico de etiología menos frecuente. En Castillo J, et al. Manual de enfermedades vasculares cerebrales. Prous Science. Barcelona 1999: 143-153.
12. Balcells M. Complicaciones orgánicas de la cocaína. Adicciones, Vol. 13 (Suplemento 2); 2001: 167-172.
13. Debien B, et al. Les complications cardiovasculaires aigües de la cocaine. A propos de deux observations. An Fr Reanim. 2006.
14. Lucas CE. The impact of street drug son trauma care. J Trauma. 2005; 59: 57-60.
15. Wu YW et al. Perinatal arterial stroke: understanding mechanisms and outcomes. Semin Neurol. 2005; 25: 424-434.
16. O'Connor AD, et al. Cerebrovascular and cardiovascular complications of alcohol and sympathomimetic drug abuse. Med Clin North Am 2005; 89: 1343-1358.
17. González-Martínez F, et al. Stroke in young patients: a diagnostic challenge in the emergency room. Eur J Emerg Med. 2004; 11: 178-180.
18. Velasquez EM, et al. Cardiovascular complications associated with cocaine use. J La State Med Soc. 2004; 156: 302-310.
19. Johnson BA, et al. isradipine decreases the hemodynamic response of cocaine and methamphetamine, results from two human laboratory studies. Am J Hypertens. 2005; 18: 813-822.
20. Johnson BA, et al. Acute intravenous low-and-high-dose cocaine reduces quantitative global and regional cerebral blood flow in recently abstinent subjects with cocaine use disorder. J Cereb Blood Flow Metab. 2005; 25: 928-936
21. Bolouri MR, et al. Neuroimaging of hypoxia and cocaine-induced hippoocampal stroke. J Neuroimaging. 2004; 14: 290-291.
22. Su J, et al. Cocaine induces apoptosis in cerebral vascular muscle cells: potential roles in strokes and brain damage. Eur J Pharmacol. 2003; 482: 61-66.
23. Vallee JN, et al. Acute basilar artery occlusion treated by thromboaspiration in a cocaine and ecstasy abuser. Neurology. 2003; 61: 839-841.
24. Buttner A, et al. The neuropathology of cocaine abuse. Leg Med (Tokyo). 2003; 5: S240-S242.
25. Broderick JP, et al. Major risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage in the young modifiable. Stroke. 2003; 34: 1375-1381.

26. Pettiti DB, Sidney S, Quesenbury C, et al. Stroke and cocaine or amphetamine use. Epidemiology, 1998; 9: 596-600.

27. Noel B. Vascular complications of cocaine use. Stroke. 2002; 33:1747-1749.

28. Noël B. Major risk factors for aneurismal subarachnoid haemorrhage in the young are modifiable Stroke.2003; 34: 1375-1381

29. Feldmann E, Broderick JP, et al. Major risk factors for intracerebral haemorrhage in the young are modifiable Stoke. 2005; 36: 1881-1885.

30. Blanco M, Díez_Tejedor E, Vivancos F, Barreiro P. Cocaína y enfermedad cerebrovascular en adultos jóvenes. Rev Neurol. 1999; 29: 796-800.

31. Johnson BA, Dawes MA, Roache JD, Wells LT, Ait-Daoud N, Mauldin JB, Wang Y, Lancaster JL, Fox PT. Acute intravenous low- and high-dose cocaine reduces quantitative global and regional cerebral blood flow in recently abstinent subjects with cocaine use disorder. J Cereb Blood Flow Metab. 2005; 25: 928-936.

32. Herning RI, Better W, Nelson R, Goreli D, Cadet JL. The regulation of cerebral blood flow during intravenous cocaine administration in cocaine abusers. Ann N Y Acad Sci. 1999; 890: 489-494.

33. Herning RI, King DE, Beter WE, Cadet JL. Neurovascular deficits in cocaine abusers. Neuropsychopharmacology. 1999; 21: 110-118.

34. Fredericks RK, Lefkowitz DS, Challa VR. Cerebral vasculitis associated with cocaine abuse. Stroke. 1991; 22:1437-1439

35. O´Connor AD, Rusyniak DE, Bruno A. Neuroimaging of hypoxia and cocaine-induced hipocampal stroke. J Neuroimaging. 2004; 14: 290-291.

36. Bolouri MR, Small GA. Neuroimaging of hypoxia and cocaine-induced hipocampal stroke. J Neuroimaging. 2004; 14:290-291.

37. Bartzokis G, Beckson M, Hance DB, Lu PH, Foster JA, Mintz J, Ling W, Bridge P. Magnetic resonance imaging evidence of "silent" cerebrovascular toxicity in cocaine dependence. Biol Psychiatry. 1999; 45: 1203-1211.

38. Lang CJ. The use of neuroimaging techniques for clinical detection of neurotoxicity: a review. Neurotoxicology. 2000; 21: 847-55.

39. Kaufman MJ, Levin JM, Ross MH, Lange N, Rose SL, Ukes TJ, Mendelson JH, Lukas SE, Cohen BM, Renshaw PF. Cocaine-induced cerebral vasoconstriction detected in humans with magnetic resonance angiography. Jama. 1998; 279: 376-380.

40. Heesch CM, Wilhelm CR, Ristich J, Adnane J, Bontempo FA, Wagner WR. Cocaine activates platelets and increases the formation of circulating platelet containing microaggregates in humans. Heart. 2000; 83: 688-695.

41. Nanda A, Vannenmreddy PS, Polin RS, Willis BK. Intracranial aneurysm and cocaine abuse analysis of prognostic indicators. Neurosurgery. 2000; 46: 1063-1069.

42. Conways JE, Tamargo RF. Cocaine use is an independent risk factor for cerebral vasospasm after aneurismal subarachnoid haemorrhage. Stroke. 2001; 32: 2338.

43. McEvoy AW, Kitchen ND, Thomas DG. Intracerebral haemorrhage and drug abuse in young adults. BR J Neurosurg. 2000; 14: 449-454.

44. Suarez JL, Tarr RW, Selman WR. Aneurismal subarachnoid haemorrhage. N Engl J Med. 2006; 354: 387-396.

45. González F, Navarro S, Oliete E, Sánchez J, Ballester MR, Estévez E. Stroke in young patients a diagnostic challenge in the emergency room. Eur J Emerg Med. 2005; 11: 178-180.

46. McEvoy A, Kitchen ND. Intracerebral haemorrhage in young adults: the emerging drug misuse. B M J. 2000; 320: 1322-1324.

47. Arboix A, Martí-Vilalta JL. New concepts in lacunar stroke aetiology: the constellation os small-vessel arterial disease. Cerebrovasc disease 2004; 17 : 58-62.

48. Qureshi AI, Suri MF, Guterman LR, Hopkins LN. Cocaine use and the likelihood of nonfatal myocardial infarction and stroke: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Circulation. 2001; 103: 502-506.

49. Bankole AJ, Michael DD, Ruiz P, Ait-Daoud N. Treatment advances for cocaine-induced ischemic stroke focus on dyhidropyridine-class calcium channel antagonists. Am J Psychiatry. 2001; 1191-1198.

50. Kosten TR. Pharmacotherapy of cerebral ischemia in cocaine dependence. Drug Alcohol Depend. 1998; 49: 133-144.

51. Williams JB, et al. Hemodynamic response profile predicts susceptibility to cocaine-induce toxicity. Eur J Pharmacol. 2003; 464: 189-196.

52. Auer J et al. Subarachnoid haemorrhage with ecstasy abuse in young adult. Neurol Sci. 2002; 23: 199-201.

53. Bruno A. Cerebrovascular complications of alcohol and sympathomimetic drug abuse. Curr Neurol Neurosci Rep. 2003; 3: 40-45.

54. Klauser HA, et al. Infrequent causes of stroke. Emerg Med Clin North Am. 2002; 20: 657-670.

55. Querot E, et al. Acute complications in cocaine users. Ann Med Intern (Paris). 2002; 153: 1527-1531.

56. Johnson BA, et al. Treatment advances for cocaine induced ischemic stroke: focus on dyhidropiridine-class calcium channel antagonists. Am J Psychiatry. 2001; 158: 1191-1198.

57. Rey A. Crisis epilépticas y epilepsia. En Rey A. Urgencias neurológicas. Diagnóstico y tratamiento. Ediciones Doyma. Barcelona. 2000.

58. Pascual_Leone A, Dhuna A, Altafulla I, Anderson DC. Cocaine-induced seizures. Neurology. 1990; 40: 404-407.

59. Mott SH, Packer RJ, Soldin SJ. Neurological Manifestations of cocaine exposure in childhood. Pediatrics. 1994; 93: 557-560.

60. Koppel BS, Samkoff L, Daras M. Relation of cocaine use to seizures and epilepsy. Epilepsia. 1996; 37: 875-878.

61. Zullino DF, Khazaal Y, Hattenschwiler J, Borgeat F, Besson J. Anticonvulsivant drugs in the treatment of substance withdrawal. Drugs Today. 2004; 40: 603.

62. Rey A. Cefaleas. En Rey A. Urgencias neurológicas, diagnóstico y tratamiento. Ediciones Doyma. Barcelona. 2000.

63. Mossman SS, Goadsby PJ. Cocaine abuse simulating the aura of migraine. J. Neurol Neurosurg Psychiatry. 1992; 55.

64. Dhuna A, Pascual_Leone A, Belgrade M. Cocaine-related vascular headaches. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1991; 54: 807-812.

65. Penarrocha M, Bagan JV, Penarrocha MA, Silvestre FJ. Cluster headache and cocaine use. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol endod 2000 Sep; 90: 271-274.

66. Daras M, Koppel BS, Atos-Radzion E. Cocaine-induced choreoathetoid movements ("crack dancing"). Neurology. 1994; 44:751-2.

67. Supervía A, Llobera J, Cuadrado E, Del Baño F. Movimientos coreiformes tras consumo de crack: el crack dancing. Med Clin (Barc) 2006; 126: 555.

68. Rodnitzky RL. Keyser DL. Neurologic complications of drugs. Tardive dyskinesias neuroleptic malignant síndrome, and cocaine-related síndromes. Psychiatr Clin North Am. 1992; 15: 491-510.

69. La Monaca G, Donatelli A, Katz JL. A case of mutism subsequent to cocaine abuse. J Subst Abuse Treat. 1999; 17: 109-112.

70. Franklin JE, Levenson JL, McCann-Katz EF. Trastornos relacionados con sustancias. En Levenson JL. Tratado de Medicina Psicosomática. Tomo I. Ars Médica. Barcelona. 2006.

71. Gingrich JA, Rudnick-Levin F, Almeida C, Innes L, Schneider H. Cocaine and catatonia. Am J Psychiatry. 1998; 155: 1629.

72. Weiner WJ, Rabinstein A, Levin B, Weiner C, Shulman LM. Cocaine-induced persistent dyskinesias. Neurology. 2001; 56: 964-965.

73. Bartzokis G, Beckson M, Wirsing DA, Lu PH, Foster JA, Mintz J. Choreoathetoid movements in cocaine dependents. Biol Psychiatry. 1999; 45: 1630-1635.

74. Daras M, Koppel BS, Atos-Radzion E. Cocaine-induced Choreoathetoid movements ("crack-dancing"). Neurology. 1994; 44: 751-752.

75. Filley CM, Kleinschmidt-DeMasters BK. Toxic leukoencephalopathy. New Engl J Med. 2001; 345: 425-443.

76. Nuytten D, Wyffels E, Michiels K, Ferrante M, Verbracken H, Dalemans R, Baeck E, Cras P. Drug-induced spongiform leucoencephalopathy, a case report with review of the literature. Acta Neurol Belg, 1998; 98: 32-35.

77. Lomax P, Daniel KA. Cocaine and body temperature effect of exercise at high ambient temperature. Pharmacology. 1993; 46: 164-172.

78. Crandall CG, Vongpatanasin W. Victor RG. Mechanism of cocaine-induced hyperthermia in humans. Ann Inter Med. 2002; 136: 785-791.

79. Schier JG, Hoffman RS, Nelson LS. Cocaine and body temperature regulation. Ann Intern Med 2002; 137: 855.

80. Rosenberg J et al. Hyperthermia associated with drug intoxication. Crit Care Med. 1986; 14: 964-969.

81. Merigian KS, Roberts JR. Cocaine intoxication: hyperpyrexia, rhabdomiolysis and acute renal failure. J Toxicol Clin Toxicol. 1987; 25: 135-148.

82. Menashe PI, Gottlieb JE. Hyperthermia, rhabdomyolisis, and mioglobinuric renal failure after recreational use of cocaine. South Med J. 1988; 81: 379-381.

83. Daras M, Kakkouras L, Tuchman AJ, Koppel BS, Wetli CV, Mash D, Karch SB. Cocaine-associated agitated delirium and the neuroleptic malignant syndrome. Am J Emerg Med. 1996; 14: 425-428.

84. Wetli CV, Mash D, Karch SB. Cocaine-associated agitated delirium and the neuroleptic malignant syndrome. Am J Emerg Med. 1996; 14: 425-428.

85. Loghmanee F, Tobak M. Fatal malignant hyperthermia associated with recreational cocaine and ethanol abuse. Am J Forensic Med Pathol. 1986; 7: 246-248.

86. Fernández-Quero L, Cabrerizo P, Canal MI, Frias I. Fatal poisoning by the rupture of intestinal bags of cocaine. Rev Esp Anestesiol Reanim. 1993; 40: 39-40.

87. González LP. Cocaine alters body temperature and behavioural thermoregulatory responses. Neuroreport. 1993; 4: 106-108.

88. Merigian Ks, et al. Adrenergic crisis from crack cocaine ingestion: report of five cases. J Emerg Med. 1994; 12 : 485-490.

89. Calaway CW, Clark RF. Hyperthermia in psychoestimulants overdose. Ann Emerg Med. 1994; 24 : 68-76.

90. Sato N, Brum JM, Mitsumoto H, DeBoer GE. Effect of cocaine on the contracture response to 1% halothane in patients undergoing diagnostic muscle biopsy for malignant hyperthermia. Can J Anaesth. 1995; 42: 158-162.

91. Daras M, Kakkouras L, Tuchman AJ, Koppel BS. Rhabdomyolisis and hyperthermia after cocaine abuse: a variant of the neuroleptic malignant syndrome. Acta Neurol Scand. 1995; 92: 161-165.

92. Ruttemberg AJ, Lawler-Heavner J, Yin M, Wetli Cv, Hearn WL, Mash DC. Fatal excited delirium following cocaine use: epidemiologic findings provide new evidence for mechanisms of cocaine toxicity. J Forensic Sci. 1997; 42: 25-31.

93. Kiyatkin EA. Brain Hyperthermia during physiological and pathological conditions: causes, mechanisms, and functional implications. Curr Neurovasc Res. 2004; 1: 77-90.

94. Kiyatkin EA. Brain hyperthermia as physiological and pathological phenomena. Brain Res Brain Res Rev. 2005; 50: 27-56.

95. Blaho K, Winbery S, Park L, Logan B, Karch SB, Barker LA. Cocaine metabolism in hyperthermic patients with excited delirium. Cli forensic Med. 2000; 7: 71-76.

96. Blech-Hermoni Y, Kiyatkin EA. 2004. State-dependent action of cocaine on brain temperature and movement activity: implications for movement sensitization. Pharmacol Biochem Behav. 2004; 77: 823-837.

97. Martínez M, Devenport L, Saussy J, Martínez J. Drug associated heat stroke. South Med J. 2002; 95: 799-802.

98. Crandall CG, Vongpatanasin W, Victor RG. Mechanism of cocaine-induced hyperthermia in humans. Ann Intern Med. 2002; 137: 855-856.

99. Horst E, Bennett RL, Barrett O. Recurrent rhabdomyolisis in association with cocaine use. South Med J. 1991; 78: 269-282.

100. Singhal PC, Rubin RB, Peters A. Rhabdomyolisis and acute renal failure associated with cocaine abuse. J Toxicol Clin Toxicol. 1990; 28: 321-330.

101. Ruttenberg AJ, McAnally HB, Wetli CV. Cocaine-associated rhabdomyolisis and excited delirium: different stages of the same syndrome. Am J Forensic Med Pathol. 1999; 20: 120-127.

102. Vallina E, Suárez R, García A, Arribas JM. Rabdomiolisis syndrome and hyperthermia secondary to cocaine and/or ecstasy consumption. Report of 2 new cases and

review of the problem. An Med Interna. 2002; 19: 85-88.

103. Tanvetyanon T, Dissin J, Selcer UM. Hyperthermia and chronic pancerebellar syndrome after cocaine abuse. Arch Intern Med. 2001; 161: 608-610.

104. Tanen DA, Graeme KA, Curry SC. Crack cocaine ingestion with prolonged toxicity requiring electrical pacing. J Toxicol clin Toxicol. 2000; 38: 653-657.

105. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. N Engl J Med. 2005; 1112-1120.

106. Kish SJ, Kalasinsky KS, Furukawa Y, Guttman M, Ang L, Li L, Adams V, Reiber G, Anthony RA, Anderson W, Smialek J, Distefano L. Brain cholyne acetyltransferase activity in chronic, human users of cocaine, methamphetamine, and heroin. Mol Psychiatry. 1999; 4: 26-32.

107. Klein C, Balash Y, Pollak L, Hiss J, Rabey MJ. Body packer: cocaine intoxication, causing death, masked by concomitant administration of major tranquilizers. Eur J Neurol. 2000; 7: 555-558.

108. Tooney R, Lyons MJ, Eisen SA, et al. A twin study of the neuropsychological consequences of stimulant abuse. Arch Gen Psychiatry. 2003; 60: 303-310.

109. Bolla KI, Funderburk FR, Cadet JL. Differential effects of cocaine and cocaine alcohol on neurocognitive performance. Neurology. 2000; 54: 2285-2292.

110. June R, Aks SE, Keys N. Medical outcome of cocaine bodystuffers. J Emerg Med. 2000; 18: 221-224.

Afectación orgánica por consumo de cannabis

F. Otero Lamas*; C. Pino Serrano; C. Sánchez Rivas***; A. Fontenla Vázquez******

*Psiquiatra. Unidad Asistencial de Drogodependencias Vigo II "CEDRO"
** Psiquiatra. Unidad Asistencial de Drogodependencias de Pontevedra.
*** Psiquiatra. Unidad Asistencial de Drogodependencias de Vilagarcía de Arousa.
**** Psiquiatra. Unidad Asistencial de Drogodependencias de Cangas.

Enviar correspondencia a: Francisco Otero Lamas. Unidad Asistencial de Drogodependencias Vigo II "CEDRO".
c/ Pintor Colmeiro nº 9. 36211 Vigo (España). Correo electrónico: francisco.otero@vigo.org

RESUMEN

La morbilidad asociada al consumo de cannabis depende de la edad de inicio, intensidad y duración del consumo, vía, forma y contexto de uso, asociación con otros factores de riesgo, y existencia de vulnerabilidad o patología previa. Este artículo revisa los efectos agudos y crónicos del cannabis y sus consecuencias a nivel sistémico, desde un punto de vista clínico. A nivel respiratorio tiene un efecto agudo broncodilatador leve; su uso crónico se asocia a efectos bronquiales similares a los del tabaco, como bronquitis aguda y crónica, riesgo de infecciones pulmonares, cambios estructurales bronquiales, EPOC, cáncer de pulmón y del tracto respiratorio superior. A nivel cardiovascular produce taquicardia, con aumento del gasto cardíaco, e hipotensión postural; puede precipitar manifestaciones clínicas en pacientes con angina, aumentar el riesgo de infarto agudo de miocardio y arritmias. También se han descrito alteraciones de la perfusión cerebrovascular, episodios isquémicos transitorios e ictus, y arteritis. A nivel de sistema nervioso produce euforia, hiperestesia sensorial, antinocicepción, relajación, somnolencia, y afecta negativamente la regulación de la actividad motora, la concentración y la memoria. A nivel del sistema inmunitario, no se han demostrado consecuencias con proyección clínica, aunque parece favorecer la respuesta inmune mediada por anticuerpos, y deteriorar la mediada por células. A nivel endocrino y metabólico, los cannabinoides alteran el funcionamiento de varios ejes neuroendocrinos y actúan sobre el control del apetito, la ingesta y el balance energético. También se revisan otros efectos a nivel gastrointestinal, sistema reproductor, gestación y desarrollo.

Palabras clave: *cannabis, marihuana, cannabinoides, afectación orgánica, salud*

ABSTRACT

Morbidity associated to cannabis consumption depends on starting age, intensity and duration of the consumption, rute of administration, forms and context of use, in association with other risk factors, and existence of vulnerability or previous pathology. This article reviews the acute and chronic effects of cannabis use and their consequences at systemic level, from a clinical point of view. At respiratory level, it has a slight bronchodilator acute effect; its chronic use is associated to bronchial effects similar to those of tobacco, like acute and chronic bronchitis, risk of pulmonary infections, bronchial structural changes, lung cancer and superior respiratory tract cancer. At cardiovascular level, it produces tachicardia, with increase of the cardiac work and postural hypotension; it can accelerate clinical manifestations in patients with angina, increasing the risk of acute infarct of myocardium and arrhythmias. Transitory alterations of the brain vascular perfusion, eschemic episodes and ictus, and arteritis have been described too. At nervous system level, it produces euphoria, sensorial hipersensitivity, antinociception, relaxation, somnolence and it affects negatively to the regulation of the motor activity, concentration and memory. At immune system level, consequences with clinical projection have not been proved, although it seems to favour immune response mediated by antibodies, and to deteriorate that one mediated by cells. At endocrine and metabolic level, the cannabinoids alter the operation of several neuroendocrine axes and act on the control of appetite, the ingestion and energetic balance. Other effects at gastrointestinal level, reproductive system, pregnancy and development are also reviewed.

Key words: *cannabis, marihuana, cannabinoids, organic involvement, health.*

INTRODUCCIÓN

El cannabis es la droga ilegal más utilizada en nuestro medio. La prevalencia de su consumo ha aumentado en los últimos años y la edad de inicio se ha adelantado[1, 2]. La evidencias muestran que consumir cannabis tiene consecuencias negativas para la salud, tanto por sus efectos agudos como crónicos[3, 5]. En este artículo se revisan las consecuencias de su uso, a nivel orgánico.

En primer lugar, hay que señalar la complejidad que supone el estudio de los efectos de una sustancia constituida por, al menos, 489 componentes conocidos. De éstos, 70 corresponden a cannabinoides y 419 a otros constituyentes[6]. Las distintas proporciones entre los componentes y su potencia -en función de las plantas de origen- y las interacciones entre ellos, dan lugar a efectos diferentes. Por otro lado, la variabilidad de los preparados finales para el consumo, las formas de uso y las vías de administración, complican más la comprensión del fenómeno.

Los estudios epidemiológicos y de investigación clínica ofrecen un número limitado pero consistente de asociaciones entre uso de cannabis y problemas de salud, y sugieren la participación de esta sustancia en la etiopatogenia y fisiopatología de diversos síndromes clínicos y enfermedades.

Hay que tener en cuenta que, a nivel de investigación básica, no se dispuso de la correcta estructura química del delta-9-tetrahidrocannabinol (THC)[7] hasta los años 60. Estudios posteriores condujeron a la propuesta y caracterización de un sistema cannabinoide endógeno (SCE), constituido por receptores CB1 que se expresan en cerebro y tejidos periféricos, receptores CB2 hallados fundamentalmente en células del sistema inmunitario, y sus correspondientes ligandos endógenos conocidos (anandamida, 2-araquidonilglicerol)[8, 12]. El descubrimiento del SCE abrió nuevas perspectivas para el estudio de los efectos del consumo de cannabis sobre la salud. Un encadenamiento de hallazgos durante los años 90, permitió profundizar en el conocimiento sobre el papel del SCE en la fisiología de los sistemas orgánicos y su participación en la etiopatogenia y fisiopatología de diversas entidades clínicas. Pero, a pesar del incremento de la producción científica sobre el SCE y los efectos del cannabis, todavía estamos lejos de poder disponer de datos concluyentes. La variabilidad de sus efectos entre distintas especies animales, la existencia de mecanismos de acción independientes de la interacción con los receptores conocidos, y las limitaciones metodológicas de los estudios en humanos, entre otros motivos, aconsejan prudencia a la hora de interpretar la información disponible[13, 15].

Hasta la fecha, los estudios epidemiológicos no han demostrado que el consumo de cannabis se asocie a un incremento del riesgo de muerte prematura. Los datos que sugieren este riesgo son poco consistentes[16, 17] y otros estudios no han encontrado tipo alguno de asociación[18, 21]. Los estudios clínicos presentan, en general, problemas metodológicos o escaso número de casos. A pesar de lo anterior, existen pocas dudas sobre el hecho de que el consumo de cannabis conlleva un incremento de la morbilidad, que depende de la edad de inicio, la intensidad y duración del consumo, la vía y forma de uso, el contexto del consumo, la asociación con determinados factores de riesgo, y la existencia de vulnerabilidad o patología previa. Por ser la vía fumada el modo más extendido de consumo, el sistema respiratorio se ve doblemente afectado. Además de los efectos debidos a los cannabinoides y otros constituyentes, sufre la agresión derivada de la inhalación de humo y puede verse directamente dañado por contaminantes biológicos o químicos de la planta de marihuana o de su proceso de manufactura.

SISTEMA RESPIRATORIO

El cannabis fumado produce, de forma aguda, disminución de la resistencia al flujo aéreo pulmonar e incremento de la conductancia aérea. Este efecto broncodilatador parece ser dosis dependiente y tiene una duración

máxima de alrededor de 60 minutos. Frente a este efecto, que es moderado y se acompaña de signos de intoxicación[22], se desarrolla tolerancia al cabo de pocas semanas.

El consumo crónico de cantidades elevadas de cannabis resulta un tema controvertido y complejo[23], en el que la edad de inicio puede ser un factor fundamental para sus efectos a largo plazo. En un estudio broncoscópico realizado en fumadores de marihuana y grupos control, Gong[24] encontró que la prevalencia de síntomas respiratorios y alteraciones de la función pulmonar resultaba más alta en los fumadores que en los no fumadores, aunque no halló diferencias significativas entre fumadores de marihuana, de tabaco, y de ambas sustancias. La mayoría de los fumadores padecían hiperemia y alteraciones del tracto respiratorio, y todos padecían alteraciones celulares del epitelio bronquial. Se apreciaron alteraciones metaplásicas de células escamosas en los fumadores de ambas sustancias, significativamente más elevados que en los de sólo marihuana o tabaco. Bloom[25], en un estudio de casos de fumadores de marihuana, de tabaco y de ambas sustancias, halló alteraciones respiratorias y producción de esputo con relación a los no fumadores. A diferencia de lo hallado en el de Gong[24], se observó un efecto aditivo de la marihuana y del tabaco. Tashkin[26] también encontró que los fumadores de marihuana, comparados con los no fumadores, presentaban mayor prevalencia de tos crónica, esputo, episodios de sibilancias y bronquitis aguda, aunque no observó diferencias en la prevalencia de bronquitis aguda y crónica entre los fumadores de marihuana sólo y de tabaco sólo. No se encontraron efectos aditivos en los fumadores de marihuana y de tabaco. Mediante broncoscopia, Roth[27] demostró alteraciones bronquiales en fumadores de cannabis similares en frecuencia, tipo y magnitud a las halladas en los fumadores de tabaco (hiperplasia vascular, edema submucoso, infiltrados celulares inflamatorios e hiperplasia celular en racimos) y sin correlato patológico en los controles no fumadores.

Tashkin señala que los cambios agudos bronquiales comprometen la difusión pulmonar y pueden predisponer a infecciones basales, relacionando cambios estructurales bronquiales granulomatosos con posible contaminación fúngica del THC[28], así como alteraciones de la serie blanca (macrófagos, células T, células *killer*) que protegerían al pulmón de los microorganismos.

Aunque el tabaco causa la mayoría de los casos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), los efectos respiratorios agudos y crónicos del cannabis han llevado a sugerir que el riesgo de esta patología podría extenderse también a los fumadores de marihuana, dado el efecto aditivo de ambas sustancias. No obstante, todavía falta evidencia clínica contrastada suficiente[5, 29].

La composición del humo de la marihuana es cualitativamente similar a la del humo de tabaco y contiene varios conocidos carcinógenos y co-carcinógenos. Entre ellos, destaca el benzo(α)pireno, que se encuentra un 50% más concentrado que en el humo del tabaco[30], de gran poder carcinogénico y responsable del la acción sobre el gen supresor más frecuente (P53), que desempeña un papel central en el 75% de los cánceres de pulmón[31]. Con estos datos, se ha postulado la asociación entre cannabis y carcinoma pulmonar, extendiendo a aquél las consecuencias cancerígenas demostradas para el consumo de tabaco. Lo mismo se ha postulado para otros tejidos del tracto respiratorio[32], pero sin estudios definitivos que confirmen esta relación. Varios autores[3, 5] señalan que, a la vista de los efectos adversos del tabaco, fumar cannabis puede incrementar los riesgos de padecer cáncer broncopulmonar y formas infrecuentes de cáncer orofaríngeo en los jóvenes consumidores crónicos. En esta línea de opinión, Henry[33] recomienda prudencia en el consumo fumado de cannabis, ya que parece tener efectos bronquiales similares al consumo de tabaco. La British Lung Foundation[29] ha resumido las alteraciones pulmonares funcionales haciendo hincapié en la relación del consumo fumado de cannabis con el riesgo elevado de infecciones pulmonares y cáncer

de pulmón (de células escamosas) y del tracto respiratorio superior (lengua y laringe).

SISTEMA CARDIOVASCULAR

En humanos, el consumo de cannabis fumada produce efectos agudos sobre la frecuencia cardiaca (FC), originando una respuesta de tipo bifásico, dosis dependiente[34]. A dosis bajas o moderadas, se observa un rápido incremento de la FC (20-100%) que depende de la dosis y de la propia experiencia subjetiva, alcanza su cenit a los 10 minutos y puede durar 2-3 horas[21, 35, 36]. La taquicardia se asocia a un aumento en el trabajo y gasto cardiaco[37]. Esta mayor demanda miocárdica de oxígeno se ve, además, condicionada por una menor biodisponibilidad de O_2 debida al aumento de los niveles sanguíneos de carboxihemoglobina. La pirolisis de cannabis origina también productos que dan lugar a fenómenos de estrés oxidativo a nivel celular, incrementando la toxicidad de su uso fumado[38]. La presión sanguínea sufre un leve incremento mientras se permanece en decúbito supino o sentado, pero desciende al levantarse dando lugar a hipotensión postural[21, 35]. Se observa disminución de la resistencia vascular periférica, con aumento de flujo sanguíneo a territorio músculo-esquelético y otros lechos vasculares. Otros fenómenos de interés clínico son la hiperemia conjuntival debida a vasodilatación y la disminución de la temperatura de la piel[35]. Mediante ECG, puede apreciarse incremento de la FC y cambios inespecíficos en las ondas P, T, y segmento ST[39]. En pruebas de esfuerzo, se observa una disminución del tiempo en pruebas de máximo esfuerzo y un aumento de la FC en niveles submáximos[36]. A dosis elevadas, se produce disminución de la FC e hipotensión, pudiendo causar episodios de síncope[21, 35]. Se ha informado sobre la asociación entre desvanecimiento y disminución en el flujo y velocidad de la sangre en el cerebro, objetivada mediante registro de la velocidad sanguínea en la arteria cerebral media[40].

Los mecanismos subyacentes propuestos para explicar los efectos del cannabis sobre el sistema cardiovascular incluyen afectación del control simpático - parasimpático, acción sobre el SCE, y toxicidad celular[21, 35]. Estudios con THC y anandamida muestran evidencias sobre el papel del SCE como modulador del sistema cardiovascular, a través de acciones centrales y periféricas sobre la regulación autónoma, y por efectos directos mediados tanto por receptores CB1, como por otros mecanismos de acción[41, 42]. Así, se conoce que la anandamida produce en ratas un efecto trifásico sobre la presión sanguínea, bradicardia, y vasodilatación[43]. Se dispone de múltiples evidencias sobre el efecto vasodilatador de la anandamida y de diversos cannabinoides sobre las arterias y los pequeños vasos[41-46]. Pero el hallazgo de efectos diferentes entre los distintos cannabinoides y de respuestas opuestas entre distintos territorios vasculares, indican que el SCE desempeña un papel complejo en la regulación del sistema cardiovascular[47]. Desde el punto de vista clínico, la importancia de los efectos agudos derivados del consumo de cannabis se debe a sus posibles consecuencias en situaciones de riesgo o enfermedad cardiovascular previa.

El principal efecto del consumo crónico de cannabis, a nivel fisiológico, es el desarrollo de tolerancia variable a sus efectos agudos. Esta tolerancia se ha descrito para los efectos sobre la frecuencia cardiaca y la presión sanguínea, se desarrolla a lo largo de pocas semanas y desaparece con rapidez al cesar el consumo[21, 35]. También se ha informado de incremento del volumen plasmático y su asociación con aumento de peso corporal, que aparece en la primera o segunda semana de consumo y desaparece en las 48 horas siguientes al cese en su uso[48], aunque se desconocen los mecanismos subyacentes. En consumidores crónicos, se ha descrito la existencia de alteraciones de la perfusión cerebrovascular. Estudios en humanos han hallado que el índice de pulsatílidad -una medida de resistencia cerebrovascular- y la velocidad sistólica, están significativamente elevadas en consumidores crónicos de marihuana[49], y que estas alteraciones perduran tras un mes de abstinencia[50]. Debido a limitaciones metodológicas de carácter ético, los estudios sobre efectos crónicos del consumo de cannabis en humanos aportan datos

limitados. Los estudios clínicos adolecen de número escaso de casos.

Los estudios epidemiológicos disponibles hasta la fecha no han podido demostrar incremento en el riesgo de muerte u hospitalización por enfermedad cardiovascular[17, 51], pero se ha descrito que el consumo de marihuana durante la hora previa a la aparición de síntomas, incrementa 4,8 veces el riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM)[20]. Se sabe que en pacientes con angina, el consumo de cannabis puede adelantar la aparición de síntomas, retrasar su tratamiento por disminución de la percepción del dolor, y precipitar el IAM[51]. Por otro lado, se ha informado que agonistas no selectivos del receptores CB previenen la hipotensión y mejoran la disfunción endotelial tras IAM, sugiriendo un papel protector para el SCE[52]. Otros episodios de interés clínico asociados a los efectos agudos del consumo de cannabis son las arritmias, aunque existen pocos casos publicados recientemente[53, 55]. Se ha propuesto que son debidas a los efectos proarrítmicos de las catecolaminas, cuya producción estimula el THC, y que producen un aumento de ectopias y taquiarritmias ventriculares y supraventriculares.

Llama la atención también el aumento en los últimos años de la publicación de artículos clínicos y revisiones que asocian el uso de cannabis con diversos casos de la denominada arteritis inducida por cannabis[56-61], descrita inicialmente en los años 60. Hemos encontrado 14 artículos desde 1999, que dan cuenta de más de 85 casos. En síntesis, se trata de una arteriopatía periférica obliterante que afecta a jóvenes, produce fenómenos de isquemia progresiva en miembros inferiores, como claudicación, ulceraciones y necrosis, y mejora con tratamientos de vasodilatación y la eliminación del uso de cannabis. Aunque se desconocen los mecanismos que la originan, algunos autores han propuesto que se trata de un subgrupo de tromboangeitis obliterante relacionada con la enfermedad de Buerger.

A nivel vasculocerebral, el consumo intenso o crónico de cannabis se ha asociado con accidentes isquémicos transitorios e ictus[49, 50, 62, 65]. Para explicar esta consecuencia, se ha propuesto la existencia de patología cerebrovascular previa, la adición a otros factores de riesgo, el efecto de episodios de hipotensión intensa, y la afectación de los mecanismos de autorregulación de la perfusión cerebral. Por otro lado, se ha informado del papel neuroprotector del THC y el cannabidiol. Estos cannabinoides han demostrado ser capaces de reducir significativamente el volumen de infarto en un modelo animal de oclusión de la arteria cerebral media[66]. Efectos similares se han publicado para anandamida y 2-araquidonilglicerol[67]. También se ha demostrado que los cannabinoides pueden inducir regresión tumoral en animales. Blázquez y colaboradores[68] han demostrado en ratones que los cannabinoides inhiben la angiogénesis de gliomas malignos a través, al menos, de dos mecanismos: mediante inhibición de la migración de células endoteliales vasculares y de su supervivencia, y por reducción de la expresión de factores proangiogénicos. Se ha implicado a la anandamida y a receptores CB vasculares en el estado de vasodilatación presente en la cirrosis hepática avanzada[69]. Otros estudios sugieren que el SCE periférico, presente en macrófagos y plaquetas, se activa en estados de shock séptico o hemorrágico, pudiendo contribuir a la hipotensión a través de la activación de receptores CB vasculares[70].

En conclusión, el SCE parece desempeñar un papel relevante en el funcionamiento del sistema cardiovascular, mediante mecanismos todavía pendientes de explicar. El consumo de cannabis puede favorecer la expresión de síndromes y enfermedades cardiovasculares en sujetos predispuestos o con otros factores de riesgo, de consecuencias potencialmente graves.

SISTEMA NERVIOSO

El THC reduce la recaptación sináptica de varios precursores de neuroaminas, siendo su efecto principal la disminución de la actividad colinérgica central. También, incrementa la recaptación presináptica de dopamina en el córtex prefrontal medial, lo que explicaría

la producción de síntomas psicóticos. A nivel del septo hipocámpico disminuye el GABA, mientras que en el cerebelo lo aumenta. El bloqueo de los receptores cannabinoides CB1 produce descargas epilépticas, mientras que su sobreestimulación las reduce[71]. Finalmente, el THC incrementa la concentración cerebral de serotonina y reduce la de histamina en mesencéfalo, hipotálamo y córtex cerebral.

La acción del Δ-9-THC, sobre las ondas α del EEG no está clara[72, 73]. La mayoría de los estudios que describen cambios EEG, señalan tolerancia a los mismos con la administración repetida de la droga, y un estado de somnolencia, con incremento relativo y absoluto de la energía α, particularmente en regiones del córtex frontal[74]. Algunos estudios no observan cambios mantenidos en el EEG de vigilia en consumidores de cannabis, pero otros más recientes ponen de manifiesto incremento de la actividad α en áreas frontal y frontocentral de ambos hemisferios. Esta hiperfrontalidad α se transforma en θ con marcada coherencia interhemisférica en regiones centrales y posteriores, cuando el consumo supera los 15 años[4]. Durante la abstinencia temprana en usuarios crónicos, se observó una energía absoluta del EEG de reposo con ojos cerrados significativamente más baja que en los controles (en ondas α y θ), la cual persistió durante 1 mes de abstinencia[75]. Según algunos estudios[76], a dosis relativamente altas, se producen marcados efectos en el EEG de sueño. Otros revelan que la combinación de THC con cannabidiol reduce el sueño y aumenta la vigilia[77]. La administración de altas dosis de cannabis, reduce el sueño REM y el número de movimientos oculares rápidos; mientras que en la abstinencia se observa lo contrario. Aunque llamativos, estos efectos no se acompañan de cambios conductuales, salvo irritabilidad y agitación en la abstinencia. Con dosis menores, no se observaron cambios en el sueño REM ni de otro tipo. El uso agudo de marihuana produce disminución en los movimientos oculares de persecución lenta[36] y pequeñas, pero significativas, anomalías en la onda P_{300}[74]. Según otros autores, el único dato concluyente por ahora es la reducción de la respuesta de la onda P_{50} en consumidores crónicos de marihuana sin trastorno mental[4].

Los cannabinoides alteran el funcionalismo del GABA, glutamato y dopamina en los ganglios basales (donde el SCE está abundantemente expresado), lo que explicaría su implicación en la regulación de la actividad motora[78]. De hecho, las sustancias que activan los receptores CB1 producen inhibición motora[78], en tanto que el bloqueo con antagonistas selectivos produce hiperlocomoción. Así los agonistas cannabinoides podrían ser útiles en el Parkinson, corea de Huntington, S. de la Tourette, discinesias tardías y distonía inducida por neurolépticos.

Los receptores implicados en la actividad antinociceptiva de los cannabinoides pueden ser cannabinoides y no cannabinoides (vanilloides). La antinocicepción se debe a la activación de los receptores cannabinoides -sobre todo los CB1- y puede bloquearse o atenuarse con antagonistas selectivos. Los receptores CB2 también se hallan implicados en la antinocicepción, mediante modulación de la liberación de factores pro e inflamatorios de células no neuronales[79]. Se han descrito características comunes entre los sistemas de neuromodulación cannabinoide y opioide[79]. Para algunos autores, la naloxona bloquea la antinocicepción inducida no sólo por opiáceos sino también por cannabinoides, aunque otros refieren que la antinocicepción a nivel espinal y supraespinal no tiene relación con mecanismos μ ó δ opioides, pues ni la naloxona (μ) ni el ICI-174864 (δ) la bloquean, aunque sí lo hacen los antagonistas κ (como la norbinaltorfimina)[13].

El THC interfiere el centro termorregulador hipotalámico y, en dosis inferiores a las que producen efectos conductuales, induce hipotermia en animales normotérmicos o sometidos a hipertermia. Se desconoce el mecanismo íntimo de este efecto, frente al que se desarrolla tolerancia[13]. Así mismo, el THC previene las náuseas y vómitos inducidos por antineoplásicos, lo que lo haría útil terapéuticamente, aunque tampoco dispon-

gamos de datos que expliquen este efecto antiemético[13].

Los cannabinoides tienen actividad anticonvulsivante, por depresión de la transmisión neuronal cortical interhemisférica, siendo el 11-OH-Δ-9-THC -principal metabolito del Δ-9-THC- más potente que los compuestos de origen. Además, potencian la actividad anticonvulsivante de las benzodiacepinas. El cannabidiol inhibe las convulsiones tónicas y clónicas inducidas por inhibidores del GABA y otros compuestos, pero no las inducidas por estricnina (antagonista de la glicina), lo que indicaría que este efecto está mediado más por mecanismos GABAérgicos que glicinérgicos[13].

La neurotoxicidad del cannabis se considera hoy un hecho evidente, si bien antaño fue subestimada[4]. Recientes estudios demuestran que el Δ-9-THC induce la muerte celular, con disminución del tamaño de las neuronas y fragmentación del DNA en el hipocampo.

Inicialmente se sugirió que la marihuana producía atrofia y pérdida de tejido cerebral[80], aunque esto fue criticado posteriormente. Estudios con TAC cerebral[81] y TAC junto a examen neurológico[82] en consumidores crónicos sanos, no observaron datos de atrofia cerebral, ni anomalías funcionales. Mediante resonancia magnética, Block et al.[83] no observaron anomalías estructurales, atrofia cerebral o cambios en el volumen de los tejidos de los usuarios de marihuana. En otro estudio[84], se observó que los que empezaron a consumir en el inicio de la adolescencia presentaban menor porcentaje de sustancia gris cortical y mayor de sustancia blanca, con mayor diferencia a nivel de lóbulos frontales, lo que pudiera deberse a los efectos de la marihuana sobre las hormonas gonadales e hipofisarias y su repercusión sobre el desarrollo cerebral, o bien a un posible efecto neurotóxico de la cannabis en el tejido cerebral. Ward et al.[85] no observaron diferencias significativas en los volúmenes cerebrales de usuarios de altas dosis de marihuana comparados con controles.

Estudios mediante SPECT verificaron, en usuarios infrecuentes, que la inhalación de cannabis se asociaba con aumento del flujo sanguíneo cerebral regional (FSCr), mayor en regiones frontales y hemisferio derecho[86]. Mathew y Wilson observaron, en consumidores regulares, que tanto dosis bajas como altas de marihuana fumada aumentaban significativamente el FSCr, especialmente en regiones frontales y temporales, particularmente del lado derecho y, de modo más intenso, en la porción anterior del cerebro[87]. Mathew et al.[88], observaron que la administración aguda de cannabis en sujetos sanos incrementaba la velocidad sanguínea en la arteria cerebral media, sin producir cambios en la presión sanguínea o aumento de la producción de CO_2, lo que atribuyen a una alteración de funciones cerebrales específicas inducida por cannabis, y no a un efecto de los cambios vasculares producidos por la droga.

Mediante PET, Volkow et al.[89] observaron cambios en el metabolismo cerebral de la glucosa inducidos por Δ–9-THC en 6 de 8 sujetos analizados, pero todos presentaron incremento en el metabolismo del cerebelo tras la administración de Δ–9-THC, que correlacionó con la sensación subjetiva de intoxicación y el nivel plasmático de la sustancia. Estos efectos metabólicos cerebelares son consistentes con la alta cantidad de receptores cannabinoides allí localizados[90]. Los usuarios crónicos de marihuana presentaron significativamente mayores aumentos del metabolismo cerebral de la glucosa en el córtex prefrontal, orbitofrontal y ganglios de la base, comparados con los controles[90]. Los autores interpretaron que la activación en córtex prefrontal y ganglios de la base inducida por THC, en usuarios regulares, es similar a la encontrada en usuarios de cocaína, alcohólicos y pacientes con T.O.C. Así mismo, la despersonalización inducida por THC se correlaciona positivamente con un incremento del FSCr en región frontal derecha y cingular anterior[91]. A diferencia de los anteriores trabajos, O´Leary et al.[92] observaron que la exposición a cannabis aumenta el FSCr en varias regiones paralímbicas anteriores, cíngulo anterior y cerebelo, y lo reduce en córtex auditivo y otras áreas cerebrales relacionadas con el desempeño de la tarea propuesta (auditiva).

Debido a que la percepción y estimación del tiempo se ven comúnmente alteradas con el uso de cannabis, O´Leary et al.[93] evaluaron el FSCr en usuarios ocasionales y de altas dosis durante el desempeño de una tarea de estimación del tiempo, antes y después de fumar cannabis y placebo, observando en ambos grupos un incremento significativo del FSCr en diversas regiones (cíngulo anterior, lóbulos frontales, ínsula, polos temporales y cerebelo), bajo el uso de cannabis. Mediante estudios con SPECT, Tunving et al.[94] observaron que los usuarios regulares de cannabis presentaban un nivel global de FSC significativamente menor que los controles, pero que se incrementaba en la abstinencia, por lo que interpretaron que dicha reducción preabstinencia sería consecuencia de la disfunción del S.N.C. asociada al uso crónico de la droga. Posteriormente, Lundqvist et al.[95] encontraron menor FSC en ambos hemisferios de usuarios crónicos de cannabis y valores significativamente más bajos en las áreas prefrontal derecha, frontal superior y central, sugiriendo que el funcionalismo frontal se ve afectado por el uso crónico de la sustancia. Mediante PET, Block et al.[96] verificaron, por medio de un paradigma cognitivo de memoria, que los usuarios crónicos de cannabis presentaban menor activación en áreas prefrontales y ausencia de lateralización de la actividad del hipocampo. También observaron aumento del flujo sanguíneo en regiones del cerebelo y en otras áreas relacionadas con la memoria. Utilizando RM funcional (RMf), Kanayama et al.[97] observaron hiperactivación en regiones cerebrales típicamente asociadas a la tarea propuesta de memoria operacional. Otros estudios concluyen que los fumadores de cannabis presentan alteraciones de la función nerviosa frontal durante la realización de tareas, lo que puede afectar a su habilidad para la toma de decisiones, y que los usuarios crónicos utilizan sistemas corticales diferentes a los de los controles para la realización de las citadas tareas[98] que, por otra parte, ejecutan relativamente bien. La RMf fue también usada también para investigar los efectos de la exposición prenatal a cannabis sobre una tarea que implica una inhibición de respuesta[99]. Los pacientes expuestos prenatalmente a marihuana mostraban incremento significativo de la actividad neuronal en el córtex prefrontal bilateral y en el córtex premotor derecho durante la respuesta inhibitoria, observándose también una atenuación de la actividad en el cerebelo izquierdo. Los autores sugirieron que la exposición prenatal a cannabis tiene un impacto en la actividad cerebral de regiones relacionadas con el sistema responsable para la inhibición de la respuesta y, lo más importante, que éste perdura por lo menos hasta el inicio de la vida adulta.

En conclusión, la cannabis produce euforia, hiperestesia sensorial, antinocicepción, aumento de la sociabilidad, relajación, dificultades en la concentración y deterioro mnésico, con persistencia de los efectos cognitivos tras el cese del consumo; y también produce despersonalización. La afectación cognitiva aparece si el cannabis está presente tanto en el aprendizaje como en el recuerdo, pero generalmente el aprendizaje realizado en abstinencia puede ser recordado incluso bajo los efectos del consumo. Así mismo, produce alteración en la percepción de la velocidad y la precisión, lo que tiene importantes repercusiones en la conducción y manejo de maquinaria. La OMS considera que el consumo crónico de cannabis altera la capacidad de organización e integración de información compleja, implicando la atención, memoria, aprendizaje verbal, ordenamiento de secuencias, atención y discriminación auditiva, así como filtración de información irrelevante. La capacidad para mantener centrada la atención y filtrar información irrelevante se deteriora con el número de años de consumo de THC, pero independientemente de la frecuencia del consumo, mientras que a la velocidad de procesamiento de la información le sucede lo contrario (disminuye con la frecuencia de consumo y no depende del tiempo). Consumir repetidamente THC antes de la adolescencia, causa déficits específicos en las funciones de la atención, que perduran en la vida adulta. Probablemente los cambios en el FSC tras fumar cannabis (especialmente el incremento en regiones del córtex frontal, ínsula y

gyrus cingular) correlacionen con los efectos del mismo sobre el humor y la conducta.

SISTEMA INMUNITARIO

El sistema inmune se modula por la acción reguladora de la producción y secreción, por parte de células inmunes y no inmunes, de una serie de proteínas que incluyen citoquinas, quimioquinas, receptores y proteínas de membrana, junto con factores humorales y metabólicos, además de mediadores neuroinmunes, como catecolaminas, opioides endógenos y cannabinoides, los cuales actúan como moduladores secundarios, aumentando o disminuyendo la actividad inmune[100]. Los cannabinoides, ejercen un efecto inmunomodulador que altera el funcionamiento normal de linfocitos T y B, células NK y macrófagos, tanto en humanos como en animales y tanto in vivo como in vitro[100-102]. El mecanismo de esta acción parece implicar tanto al receptor CB2 –fundamentalmente- como al receptor CB1, y también a otras vías no receptoriales todavía no aclaradas[102]. Se sabe que la expresión de los receptores cannabinoides se ve modificada por diversos estímulos, entre los que se encuentra el consumo crónico de marihuana fumada[100]. En modelos animales, se ha encontrado un déficit en los mecanismos de defensa asociado a cannabinoides, que afecta a infecciones por VHS, VIH, Listeria, Treponema, Staphilococcus y Legionella[103]. Diversos estudios señalan un papel del SCE sobre la acción de los linfocitos T colaboradores (Th), suprimiendo la actividad de Th1 a través de la inhibicion de IFN-γ e IL-12, e incrementando la actividad Th2 a través de la actividad de IL-4. En general, los estudios indican disminución de la linfoproliferación y producción de anticuerpos, citotoxicidad e incremento de IL-8.

Estudios en humanos muestran evidencias de incremento de mortalidad cuando se asocia VHS y VIH[102]. Pero, aunque unos sugieren incremento en la replicación del VIH[104], otros no encuentran afectación[105]. También se ha observado supresión de la proliferación de linfocitos T[24], disminución de IgG e IgM y aumento de IgE, con disminución de factores C3 y C4 del complemento[101], disminución de los niveles de IF-γ, disminución de la capacidad de fagocitosis en macrófagos alveolares así como de su capacidad bactericida[106], y supresión de la función aguda antiinflamatoria de los mastocitos[107]. Algunos cannabinoides presentan actividad quimiotáxica sobre varios tipos de células inmunes. Pero también se ha encontrado que inhiben la migración de otros tipos celulares, como los implicados en la angiogénesis[100]. En general, se puede concluir que los cannabinoides parecen favorecer una respuesta inmune mediada por anticuerpos, en detrimento de la mediada por células. Esta capacidad inmunomoduladora ha llevado a postular la posible utilidad de los cannabinoides para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, con un efecto beneficioso demostrado únicamente con cannabidiol y en animales[108].

En los últimos años, múltiples estudios in vitro e in vivo, han investigado la acción sobre el crecimiento tumoral de los cannabinoides, acumulándose evidencias de que en algunos casos, por inhibición de la respuesta inmune, se produce crecimiento tumoral[109-112], mientras que en otros casos los cannabinoides inducen la apoptosis celular[113, 114] e inhiben el crecimiento del tumor. Estudios animales han demostrado regresión tumoral en gliomas, utilizando THC inyectado en el tumor, y que este efecto se reproduce con agonistas CB2 y desaparece con antagonistas específicos. En el caso del cáncer de mama, parece existir también un efecto sobre la apoptosis de las células tumorales, pero por un mecanismo distinto al anterior, en el que estaría implicado el CB1; aunque no se descartan otros asociados, como la inhibición de la angiogénesis. La inducción de apoptosis celular mediada por cannabinoides ha sido demostrada en estudios in vitro también en células neurales, neuronas corticales, timocitos, esplenocitos y alguna línea celular de cáncer de próstata[114]. Sin embargo, los estudios a largo plazo en humanos no resultan concluyentes[115].

Finalmente, señalar los hallazgos de los últimos años sobre el papel neuroprotector del SCE en procesos neurodegenerativos, a través de su actuación sobre astrocitos y microglía[116, 117].

SISTEMA ENDOCRINO-METABÓLICO

Estudios en modelos animales, han demostrado que el efecto agudo de los cannabinoides inhibe la producción de gonadotropinas y presenta un efecto estrógeno-like[118], inhibe la producción de prolactina, hormona del crecimiento y TSH, e incrementa la liberación de corticotropina[119]. En general, se considera que actúan sobre los mecanismos de respuesta al estrés mediante la activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, a nivel de receptores cannabinoides hipotalámicos o próximos a él[120]. También se reconoce una acción depresora directa y periférica, a través de CB1 tiroideos, que provoca disminución de niveles de T3 y T4 libres, con afectación o no de niveles de TSH, según el agonista cannabinoide usado[121].

En humanos, los resultados de los estudios realizados son inconsistentes, cuando no dispares, y los efectos no parecen mantenerse en el consumo crónico, quizá por el fenómeno de la tolerancia[119]. En un estudio reciente sobre disfunción eréctil en fumadores con consumo de alcohol y cannabis, se halla aumento de la actividad del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal, con elevación de LH y testosterona y bajos niveles de prolactina y TSH, que revierten tras el abandono del hábito de fumar[122]. A pesar de las evidencias sobre la intervención del SCE en la regulación neuroendocrina[123, 124], estamos lejos todavía de conocer los efectos de cada uno de los componentes del cannabis, así como las consecuencias a largo plazo y los efectos de su deprivación.

Aunque el conocimiento sobre el papel que desempeña el SCE en la regulación del metabolismo es reciente, desde la antigüedad se conoce el efecto estimulante de la Cannabis Sativa sobre el apetito. Este efecto se ejerce, a nivel central, a través de receptores CB1 hipotalámicos, actuando sobre el control del apetito, la ingesta y el balance energético[125, 126] y a nivel periférico, entre otros, regulando la actividad del adipocito[127, 128], y estimulando la lipogénesis por un efecto mediado por receptores CB1[131], aunque no se descartan otras vías. En modelos animales de obesidad, hay evidencias de la intervención del SCE[129, 131], y estudios en humanos muestran que el consumo de cannabis mantiene una relación inversa con el índice de masa corporal (IMC)[132]. En el estudio de Smit[133], los usuarios crónicos de marihuana presentan unos niveles de ingesta energética y nutrientes más elevados que los no usuarios, sin que su IMC experimentara incrementos adicionales. Este estudio encuentra únicamente una dieta menos sana y niveles séricos de carotenoides más bajos en fumadores que en no fumadores. En base a estudios sobre la regulación metabólica por el SCE, se ha propuesto la utilización de antagonistas específicos CB1 (rimonabant) para el tratamiento de la obesidad humana[134]. En este sentido, Hovarth[135] señala que deberían controlarse los posibles riesgos sobre aprendizaje, memoria, agresividad y el potencial adictivo de los derivados del cannabis.

SISTEMA DIGESTIVO

Se conoce que la activación de receptores CB1, presentes en células nerviosas del sistema entérico y terminales sensitivas de células nerviosas vagales y espinales, modula diversas funciones del sistema gastrointestinal, incluyendo la secreción y vaciamiento gástrico así como la motilidad intestinal[136].

En un estudio con usuarios de marihuana como droga única, se observó hepatomegalia en el 57,7% casos, esplenomegalia en el 73,1% y ambas (hepato-esplenomegalia) en el 46,2%. Así mismo, se observó ligera elevación de la GOT en un 42,3% de casos, de la GPT en un 34,6% y de la fosfatasa alcalina en un 53,8%. El uso concomitante de alcohol mostró mayor prevalencia de alteraciones morfológicas y mayores niveles de transami-

nasas. Asi, se concluye que el uso crónico de marihuana, sola o en combinación con otras drogas, se asocia a alteraciones morfológicas y enzimáticas hepáticas, lo que sugiere que los cannabinoides son posibles sustancias hepatotóxicas[137]. En este sentido, se ha propuesto que el consumo diario de cannabis podría ser un factor de riesgo para la progresión a fibrosis en la hepatitis C crónica[138]. También se ha comunicado casos de hiperemesis cíclica[139] y pancreatitis[140] asociados al consumo de marihuana.

A nivel de salud bucal, se ha informado del hallazgo de gran número de células escamosas atípicas y degeneradas en mucosa oral de fumadores de cannabis, frente a fumadores de tabaco y controles no fumadores, aunque sin significación estadística[141]. En este mismo estudio, la única diferencia significativa encontrada fue la presencia de gran número de células bacterianas en los frotis de los fumadores de cannabis. Se ha propuesto que el fumador de cannabis tiene peor salud bucal, mayor riesgo de caries y enfermedad periodontal, más cambios displásicos y lesiones premalignas en mucosa oral y una mayor susceptibilidad a infecciones orales[142]. Por otro lado, en un modelo animal, el cannabidiol administrado por vía oral se ha mostrado eficaz para reducir edema e hiperalgesia en mucosa bucal[143]. Finalmente señalar que el uso de anestésicos locales con epinefrina, durante intervenciones dentales, en sujetos bajo los efectos agudos de cannabis, puede prologar la taquicardia previamente inducida por esta sustancia[142].

SISTEMA REPRODUCTOR, GESTACIÓN Y DESARROLLO

Los estudios sobre alteraciones genéticas inducidas por cannabis proporcionan resultados dispares. Así, hay estudios con cultivos de leucocitos humanos expuestos a diferentes concentraciones de THC, en los que no se evidenció aumento alguno en la incidencia de roturas o hendiduras cromosómicas en comparación con los controles[144]. Pero, también existen estudios retrospectivos que informan sobre roturas cromosómicas en cultivos de sangre de consumidores moderados y altos de marihuana[145], aunque estas alteraciones no son dosis-dependientes. Otros trabajos revelan que la marihuana produce aneuploidía e incluso roturas cromosómicas, delecciones, translocaciones, errores en la división cromosómica e hipoploidía, debidos a una acción clastogénica, a disrupción inducida en los sucesos mitóticos, o a una combinación de ambos factores[146]. Estudios con cultivos de linfocitos de consumidores moderados y altos de marihuana[147], hallaron un número significativo de células con menos de 30 cromosomas, número menor del esperado en cultivos normales de control, sugiriendo que la marihuana podría afectar a la división cromosómica durante la división celular, dando como resultado células con un número de cromosomas menor que el normal. Sin embargo, no puede concluirse la existencia de anomalías en la descendencia, pues lo observado en cultivos linfocitarios podría no ser reflejo de lo que sucede en las células sexuales. Finalmente, existen también estudios que sugieren la contribución del THC a producir daño en el DNA, inflamación y apoptosis[148]. Por lo tanto, hasta la fecha no ha podido establecerse el potencial teratógeno del THC en humanos.

A nivel endocrino, se sabe que el efecto agudo de los cannabinoides inhibe la producción de gonadotropinas y prolactina. En animales, se ha demostrado que el THC tiene efectos sobre el sistema reproductor, la conducta sexual y la fertilidad. La exposición crónica a THC, en machos, se asocia con reducción del tamaño testicular, disminución de niveles de testosterona, y afecta a la producción, movilidad y supervivencia espermática. En hembras, se asocia a disrupción del ciclo ovárico[3, 13]. Pero en humanos, no se ha demostrado que el consumo de cannabis produzca efectos de relevancia clínica a estos niveles.

Existen evidencias que sugieren que el SCE desempeña un papel importante en la fertilidad y la gestación[149]. Por otro lado, se ha

propuesto que los efectos del cannabis sobre el desarrollo fetal se deben tanto a disminución de la perfusión útero-placentaria[150] como a acciones directas por traspaso de la barrera placentaria. Así, se ha comunicado disminución del crecimiento intrauterino, expresado a través de aumento de la incidencia de menor peso, talla y perímetro craneal al nacimiento. También se ha informado sobre aumento de complicaciones en las labores del parto y nacimientos pretérmino[18, 151, 152]. Un estudio epidemiológico llevado a cabo sobre 12.000 gestantes[19] no encontró asociación entre consumo de cannabis durante el embarazo e incremento de riesgo de mortalidad o morbilidad perinatal. Las evidencias derivadas de los estudios clínicos deben tomarse con cautela, debido a los problemas de discriminación respecto a efectos debidos a uso de otras sustancias, fundamentalmente tabaco.

Varios estudios han informado sobre la asociación entre consumo materno de marihuana y defectos congénitos del septum ventricular[153, 154]. Por otro lado, se ha señalado que el uso materno y/o paterno de cannabis podría ser un factor de riesgo en el síndrome de muerte súbita del lactante[155, 157].

Existen también estudios que han investigado los efectos a largo plazo de la exposición intrauterina al cannabis. Así, Fried y colaboradores informan sobre síntomas de abstinencia y disrupción vegetativa al nacimiento, y deterioro en pruebas de habilidad verbal, memoria, atención y funciones ejecutivas desde los 4 años de edad, que sugieren afectación del lóbulo prefrontal[99, 158, 159]. Otros autores obtienen resultados similares[160, 162]. Wang y colaboradores[163] hallaron una disminución en la expresión de mRNA de receptores dopaminérgicos D2 en núcleos amigdalinos de fetos humanos de 18 a 22 semanas, asociada al uso de cannabis durante la gestación. Estos autores sugieren que la exposición intrauterina a marihuana puede producir deterioro de distintos sistemas neuronales mesocorticolímbicos implicados en la regulación emocional de la conducta.

Finalmente, se ha comunicado también que el uso de marihuana durante la gestación es un factor de riesgo para el uso posterior de la sustancia entre descendientes adolescentes[164].

MISCELÁNEA

A nivel ocular, entre los efectos agudos del consumo de cannabis, se observa inyección conjuntival por vasodilatación, si bien no existen datos de que ésta sea persistente tras la interrupción del consumo[165]. Por un mecanismo de acción desconocido, el THC produce una disminución de la presión intraocular, beneficiosa para aquellos enfermos con glaucoma de ángulo abierto. Este efecto parece obtenerse tanto por inhalación como mediante uso tópico, es de breve duración y precisa -para mantenerse- de un uso repetido del compuesto. Algunos pacientes con glaucoma avanzado incluidos en programas de uso compasivo se han beneficiado de disminución de la presión intraocular, aunque no han tolerado bien los efectos secundarios acompañantes, como la sedación y otros efectos psicotrópicos. Se propone la profundización en la investigación de cannabinoides sintéticos, con mayor vida media y sin actividad psicotrópica[166, 167].

Se ha comunicado un caso de infarto renal agudo asociado a consumo de altas dosis de cannabis[168], en un paciente sin otros datos de riesgo, por un mecanismo desconocido.

A nivel del esqueleto, no se han encontrado estudios en humanos en esta revisión, pero la investigación con animales ha mostrado una inhibición de la actividad osteoclástica cuando se utilizan antagonistas cannabinoides especificos[169].

REFERENCIAS

1. Plan Nacional sobre Drogas. Observatorio Español sobre Drogas, Informe 2004. Madrid: Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005.
2. Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías. Informe anual 2005, El proble-

ma de la drogodependencia en Europa. Luxemburgo: Oficina de Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas; 2005.

3. Hall W, Solowij N. Adverse effects of cannabis. Lancet 1998; 352: 1611-6.
4. Quiroga M. Cannabis: efectos nocivos sobre la salud física. Adicciones 2000; 12 Supl 2: 117-33.
5. Kalant H, Adverse effects of cannabis on health: an update of the literature since1996. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2004; 28: 849-63.
6. Elsohly MA, Slade D. Chemical constituents of marijuana: the complex mixture of natural cannabinoids. Life Sci 2005; 78: 539-48
7. Gaoini Y, Mechoulam R. Isolation, structure, and partial synthesis of an constituent of hashish. J Am Chem Soc 1964; 86: 1646-47.
8. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. Nature 1990; 346: 561-4.
9. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. Nature 1993; 365: 61-5.
10. Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griff C, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. Science 1992; 258: 1946-9.
11. Sugiura T, Kondo S, Sukagawa A, Nakane S, Shinoda A, Itoh K, et al. 2-Arachidonoylglycerol: a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain. Biochem Biophys Res Commun 1995; 215: 89-97.
12. Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, Ligumsky M, Kaminski NE, Schatz AR, et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. Biochem Pharmacol 1995; 50: 83-90
13. Leza JC, Lorenzo, P. Efectos farmacológicos de los cannabinoides. Adicciones 2000; 12 Supl 2: 109-16.
14. Howlett AC, Breivogel CS, Childers SR, Deadwyler SA, Hampson RE, Porrino LJ. Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress. Neuropharmacology 2004; 47 Supl 1: 345-58
15. Rodríguez de Fonseca F, Del Arco I, Bermúdez-Silva FJ, Bilbao A, Cippitelli A, Navarro M. The endocannabinoid system: physiology and pharmacology. Alcohol 2005; 40: 2-14.
16. Andreasson S, Allebeck P. Cannabis and mortality among young men: a longitudinal study of Swedish conscripts. Scand J Social Med 1990; 18: 9-15.
17. Sidney S, Beck JE, Tekawa IS, Quesenberry CP, Friedman GD. Marijuana use and mortality. Am J Public Health 1997; 87: 585-90.
18. Ostrea EM Jr, Ostrea AR, Simpson PM. Mortality within the first 2 years in infants exposed to cocaine, opiate, or cannabinoid during gestation. Pediatrics 1997; 100: 79-83.
19. Fergusson DM, Horwood LJ, Northstone K; ALSPAC Study Team. Maternal use of cannabis and pregnancy outcome. BJOG 2002; 109: 21-7.
20. Mittleman MA, Lewis RA, Maclure M, Sherwood JB, Muller JE. Triggering myocardial infarction by marijuana. Circulation 2001; 103: 2805-9.
21. Sidney S. Cardiovascular consequences of marijuana use. J Clin Pharmacol 2002; 42 Supl: 64-70.
22. Tashkin D P, Baldwin G C, Sarafian Th, Dubinet St, Roth M D. Respiratory and Immunologic Consequences of Marijuana Smoking. J Clin Pharmacol 2002; 42: 71S-81S.
23. Camí J, Farré M: Drug Addiction. N Engl J Med 2003; 349: 975-986.
24. Gong H, Fligiel S, Tashkin DP, Barbers RG. Tracheobronchial changes in habitual heavy smokers of marijuana with and without tobacco. Am Rev Respir Dis 1987; 136: 209-216.
25. Bloom J W, Kaltenborn W T, Pagletti P, et al. Respiratory effects of non-tobacco cigarettes. B M J 1987; 295: 1516-8.
26. Tashkin DP, Coulson AH, Clark VA, Simmons M, Bourke IB, Duan S, et al. Respiratory symptoms and lung function in habitual, heavy smokers of marijuana alones, smokers of marijuana and tobacco, smokers of tobacco alone, and nonsmokers. Am Rev Respir Dis 1987; 135: 209-16.
27. Roth MD, Arora A, Barsky SH, Kleerup EC, Simmons M, Tashkin DP. Airway inflammation

in young marijuana and tobacco smokers. Am J Resp Crit Care Med 1998; 157: 928-37.

28. Cunninham D, Teichtal H and Dow C. Necrotizing pulmonary granulomata in a marijuana smoker. Chest 2000; 117: 1511-4.
29. British Lung Foundation. Cannabis and the lungs. London; British Lung Foundation, 2002.www.lunguk.org/news/a_smoking_gun.pdf (Recuperado el 03.02.06).
30. Hoffmann D, Brunneman D K; Gori G B, Wyndre E L. On the carcinogenity of Marijuana smoke. Recent Adv Phytochem 1975; 9: 63-81.
31. Denissenko MF, Pao A, Tang MS and Pfeifer GP. Preferential formation of Benzo(a)pyrene Adducts at Lung Cancer Mutational Hotspot in P53. Science 1996; 274: 430-432.
32. Zhang ZF, Morgenstern H, Spitz MR, Tashkin DP, Yu GP, Marshall JR, et al. Marijuana use and increased risk of squamous cell carcinoma of the Head and Neck. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention 1999; 8: 1071-8.
33. Henry J A, Olfield WLG, Kon OM. Comparing Cannabis with tobacco. B M J 2003; 326: 942-943.
34. Kanakis C, Pouget C, Rosen KM. The effects of delta 9 tetrahydrocannabinol on cardiac performance with and without beta blockade. Circulation 1976; 53: 703-7.
35. Jones RT. Cardiovascular system effects of marijuana. J Clin Pharmacol 2002; 42 Supl 11: 58S-63S.
36. Fant RV, Heishman SJ, Bunker EB, Pickworth WB. Acute and residual effects of marijuana in humans. Pharmacol Biochem Behav 1998; 60: 777-84.
37. Tashkin DP, Levisman JA, Abbasi AS, Shapiro BJ, Ellis NM. Short-term effects of smoked on left ventricular function in man. Chest 1977; 72: 20-6.
38. Sarafian TA, Magallanes JA, Shau H, Tashkin D, Roth MD. Oxidative stress produced by marijuana smoke: an adverse effect enhanced by canabinoids. Am J Respir Cell Mol Biol 1999; 20: 1286-93.
39. Ghuran A, Nolan J. The cardiac complications of recreational drug use. West J Med 2000; 173: 412-5.
40. Mathew RJ, Wilson WH, Davis R. Postural syncope after marijuana: a transcranial Doppler study of the hemodynamics. Pharmacol Biochem Behav 2003; 75: 309-18.
41. Kunos G, Jarai Z, Batkai S, Goparaju SK, Ishac EJ, Liu J, et al. Endocannabinoids as cardiovascular modulators. Chem Phys Lipids 2000; 108: 159-68.
42. Hillard CJ. Endocannabinoids and vascular function. J Pharmacol Exp Ther 2000; 294: 27-32.
43. Wagner JA, Varga K, Jarai Z, Kunos. Mesenteric vasodilation mediated by endotelial anandamide receptors. Hipertensión 1999; 33 parte 2: 429-34.
44. Wagner JA, Jarai Z, Batkai S, Kunos G. Hemodynamic effects of cannabinoids: coronary and cerebral vasodilation mediated by cannabinoid CB(1) receptors. Eur J Pharmacol 2001; 423: 203-10
45. O'Sullivan, Kendall DA, Randall MD. The effects of Delta9- tetrahydrocannabinol in rat mesenteric vasculature, and its interactions with the endocannabinoid anandamide. Br J Pharmacol 2005; 145: 514-26.
46. O'Sullivan, Kendall DA, Randall MD. Vascular effects of delta 9-tetrahydrocannabinol (THC), anandamide and N-arachidonoyldopamine (NADA) in the rat isolated aorta. Eur J Pharmacol 2005; 507: 211-21.
47. Randall MD, O'Sullivan SE, Kendall DA. The complexities of the cardiovascular actions of cannabinoids. Br J Pharmacol 2004; 142: 20-6.
48. Benowitz NL, Jones RT. Cardiovascular and metabolic considerations in prolonged cannabinoid administration in man. J Clin Pharmacol 1981; 21 Supl: 214S-23S.
49. Herning RI, Better WE, Tate K, Cadet JL. Marijuana abusers are at increased risk for stroke. Preliminary evidence from cerebrovascular perfusion data. Ann N Y Acad Sci 2001; 939: 413-5.
50. Herning RI, Better WE, Tate K, Cadet JL. Cerebrovascular perfusion in marijuana users during a month of monitored abstinence. Neurology 2005; 64: 488-93.
51. Aronow WS, Cassidy J. Effects of marijuana and placebo marijuana smoking on angina pectoris. N Engl J Med 1974; 291: 65-7.
52. Hiley CR, Ford WR. Endocannabinoids as mediators in the heart: a potential target therapy of remodelling after myocardial

infarction?. Br J Pharmacol 2003; 138: 1183-4.

53. Kosior DA, Filipiak KJ, Stolarz P, Opolski G. Paroxysmal atrial fibrillation in a young female patient following marijuana intoxication: a case report of possible association. Med Sci Monit 2000; 6: 386-9

54. Fisher BA, Ghuran A, Vadamalai V, Antonios TF. Cardiovascular complications induced by cannabis smoking: a case report and review of the literature. Emerg Med J 2005; 22: 679-80.

55. Lindsay AC, Foale RA, Warren O, Henry JA. Cannabis as a precipitant of cardiovascular emergencies. Int J Cardiol 2005 104: 230-2.

56. Schneider HJ, Jha S, Burnand KG. Progressive arteritis associated with cannabis use. Eur J Vasc Endovasc Surg. 1999; 18: 366-7

57. Disdier P, Granel B, Serratrice J, Constans J, Michon-Pasturel U, Hachulla E, et al. Cannabis arteritis revisited: ten new case reports. Angiology 2001; 52: 1-5.

58. Sauvanier M, Constans J, Skopinski S, Barcat D, Berard A, Parrot F, et al. [Lower limb occlusive arteriopathy: retrospective analysis of 73 patients with onset before the age of 50 years]. J Mal Vasc 2000; 27: 69-76.

59. Ducasse E, Chevalier J, Dasnoy D, Speziale F, Fiorani P, Puppinck P. Popliteal artery entrapment associated with cannabis arteritis. Eur J Vasc Endovasc Surg 2004; 27: 327-32.

60. Leithauser B, Langheinrich AC, Rau WS, Tillmanns H, Matthias FR. A 22-year-old woman with lower limb arteriopathy. Buerger's disease, or methamphetamine- or cannabis-induced arteritis?. Heart Vessels 2005; 20: 39-43.

61. Combemale P, Consort T, Denis-Thelis L, Estival JL, Dupin M, Kanitakis J. Cannabis arteritis. Br J Dermatol 2005; 152: 166-9.

62. Alvaro LC, Iriondo I, Villaverde FJ. Sexual headache and stroke in a heavy cannabis smoker. Headache 2002; 42: 224-6

63. Finsterer J, Christian P, Wolfgang K. Occipital stroke shortly after cannabis consumption. Clin Neurol Neurosurg 2004; 106: 305-8.

64. Haubrich C, Diehl R, Donges M, Schiefer J, Loos M, Kosinski C. Recurrent transient ischemic attacks in a cannabis smoker. J Neurol 2005; 252: 369-70.

65. Mateo I, Pinedo A, Gomez-Beldarrain M, Basterretxea JM, Garcia-Monco JC. Recurrent stroke associated with cannabis use. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76: 435-7.

66. Hayakawa K, Mishima K, Abe, Hasebe N, Takamatsu F, Yasuda H, et al. Cannabidiol prevents infarction via non-CB1 cannabinoid receptor mechanism. Neuroreport 2004; 15: 2381-5.

67. Underdown NJ, Hiley CR, Ford WR. Anandamide reduces infarct size in rat isolated hearts subjected to ischaemia-reperfusion by a novel cannabinoid mechanism. Br J Pharmacol 2005; 146: 809-16.

68. Blázquez C, Casanova ML, Planas A, Del Pulgar TG, Villanueva C, Fernández-Acenero MJ, et al. Inhibition of tumour angiogenesis by canabinoids. FASEB J 2003; 17: 529-31.

69. Batkai S, Jarai Z, Wagner JA, Goparaju SK, Varga K, Liu J, et al. Endocannabinoids acting at vascular CB1 receptors mediate the vasodilated state in advanced liver cirrhosis. Nat Med 2001; 7: 827-32.

70. Wagner JA, Varga K, Kunos G. Cardivascular actions of cannabinoid and their generation during shock. J Mol Med 1998; 76: 824-36.

71. Bernard C, Milh M, Morozov YM, Ben-Ari Y, Freund TF, Gozlan H. Altering cannabinoid signaling during development disrupts neuronal activity. Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102: 9388-93.

72. Fink M. Effects of acute and chronic inhalation of hashish, marijuana, and delta-9-tetrahydrocannabinol on brain electrical activity in man: evidence for tissue tolerance. Ann N Y Acad Sci 1976; 282: 387-98.

73. Struve FA, Straumanis JJ, Patrick G, Leavitt J, Manno JE, Manno BR. Topographic quantitative EEG sequelae of chronic marihuana use: a replication using medically and psychiatrically screened normal subjects. Drug Alcohol Depend 1999; 56: 167-79.

74. Iversen L. Cannabis and the brain. Brain 2003; 126: 1252-70.

75. Herning RI, Better W, Tate K, Cadet JL. EEG deficits in chronic marijuana abusers during monitored abstinence: preliminary findings. Ann N Y Acad Sci 2003; 993: 75-8, discussion 79-81.

76. Feinberg I, Jones R, Walker JM, Cavness C, Floyd T. Effects of marijuana

extract and tetrahydrocannabinol on electroencephalographic sleep patterns. Clin Pharmacol Ther 1976; 19: 782-94.

77. Nicholson AN, Turner C, Stone BM, Robson PJ. Effect of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on nocturnal sleep and early-morning behavior in young adults. J Clin Psychopharmacol 2004; 24: 305-13.

78. Lastres-Becker I, Cabranes A, De Lago E, Fernández-Ruiz J. Cannabinoides y actividad motora. En: Guía Básica sobre los cannabinoides. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid; 2002. p. 84.

79. Carrascosa AJ, Manzanares J. Cannabinoides y control nociceptivo. En: Guía Básica sobre los cannabinoides. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid; 2002. p. 75.

80. Campbell AM, Evans M, Thomson JL, Williams MJ. Cerebral atrophy in young cannabis smokers. Lancet 1971; 2: 1219-24.

81. Co BT, Goodwin DW, Grado M, Mikhael M, Hill SY. Absence of cerebral atrophy in chronic cannabis users. Evaluation by computerized transaxial tomography. JAMA 1977; 237: 1229-30.

82. Hannerz J, Hindmarsh T. Neurological and neuroradiological examination of chronic cannabis smokers. Ann Neurol 1983; 13: 207-10.

83. Block RI, O´Leary DS, Hichwa RD, Augustinack JC, Ponto LL, Ghoneim MM, et al. Cerebellar hypoactivity in frequent marijuana users. Neuroreport 2000; 11: 749-53.

84. Wilson W, Mathew R, Turkington T, Hawk T, Coleman RE, Provenzale J. Brain morphological changes and early marijuana use: a magnetic resonance and positron emission tomography study. J Addict Dis 2000; 19: 1-22.

85. Ward PB, Solowij N, Peters R, Otton J, Chestern G, Grenyer B. An MRI study of brain volumes in long-term cannabis users. J Psychopharmacol 2002; 16 Suppl 3: A56.

86. Mathew RJ, Wilson WH, Humphreys DF, Lowe JV, Wiethe KE. Regional cerebral blood flow after marijuana smoking. J Cereb Blood Flow Metab 1992; 12: 750-8.

87. Mathew RJ, Wilson WH. Acute changes in cerebral blood flow after smoking marijuana. Life Sci 1993; 52: 757-67.

88. Mathew RJ, Wilson WH, Humphreys DF, Lowe JV, Wiethe KE. Changes in middle cerebral artery velocity after marijuana. Biol Psychiatry 1992; 32: 164-9.

89. Volkow ND, Gillespie H, Mullani N, Tancredi L, Grant C, Valentine A, et al. Brain glucose metabolism in chronic marijuana users at baseline and during marijuana intoxication. Psychiatry Res 1996; 67: 29-38.

90. Herkenham M, Lynn AB, Little MD, Johnson MR, Melvin LS, de Costa BR, et al. Cannabinoid receptor localization in brain. Proc Natl Acad Sci USA 1990; 87: 1932-6.

91. Mathew RJ, Wilson WH, Chiu NY, Turkington TG, Degrado TR, Coleman RE. Regional cerebral blood flow and despersonalization after tetrahydrocannabinol administration. Acta Psychiatr Scand 1999; 100: 67-75.

92. O´ Leary DS, Block RI, Flaum M, Schultz SK, Boles Ponto LL, Watkins GL, et al. Acute marijuana effects on rCBF and cognition: a PET study. Neuroreport 2000; 11: 3835-41.

93. O´ Leary DS, Block RI, Turner BM, Koeppel J, Magnotta VA, Ponto LB, et al. Marijuana alters the human cerebellar clock. Neuroreport 2003; 14: 1145-51.

94. Tunving K, Thulin SO, Risberg J, Warkentin S. Regional cerebral blood flow in long-term heavy cannabis use. Psychiatry Res 1986; 17: 15-21.

95. Lundqvist T, Jonsson S, Warkentin S. Frontal lobe dysfunction in long-term cannabis users. Neurotoxicol Teratol 2001; 23: 437-43.

96. Block RI, O'Leary DS, Hichwa RD, Augustinack JC, Boles Ponto LL, Ghoneim MM, et al. Effects of frequent marijuana use on memory-related regional cerebral blood flow. Pharmacol Biochem Behav 2002; 72: 237-50.

97. Kanayama G, Rogowska J, Pope HG, Gruber SA, Yurgelun-Todd DA. Spatial working memory in heavy cannabis users: a functional magnetic resonance imaging study. Psychopharmacology 2004; 176: 239-47.

98. Gruber SA, Yurgelun-Todd DA. Neuroimaging of marijuana smokers during inhibitory processing: a pilot investigation. Brain Res Cog Brain Res 2005; 23: 107-18.

99. Smith AM, Fried PA, Hogan MJ, Cameron I. Effects of prenatal marijuana on response inhibition: an fRMI study of young adults. Neurotoxicol Teratol 2004; 26: 533-42.

100. Klein TW, Newton C, Larsen K, Lu L, Perkins I, Nong L et al. The cannabinoid system and immune modulation. J Leukoc Biol 2003; 74: 486-96.

101. El-Gohary M, Eid MA. Effect of cannabinoid ingestion (in the form of bhang) on the immune system of high school and university students. Hum Exp Toxicol 2004; 23: 149-56.

102. Friedman H, Newton C, Klein TW. Microbial infections, immunomodulation, and drug of abuse. Clin Microbiol 2003; 16: 209-19.

103. Klein TW, Newton CA, Nakachi N, Friedman H. Δ-9-Tethrahydrocannabinol treatment suppresses immunity and early IFN-γ, IL-12 and IL-12 receptor β2 responses to Legionella pneumophila infection. J Immunol 2000; 164: 6461-6.

104. Roth MD, Tashkin DP, Whittaker KM. Tetrahidrocanabinol suppresses immune function and enhances HIV replication in the huPBL-SCID mouse. Life Sci 2005; 19: 1711-22.

105. Abrams DI, Hilton JF, Leiser RJ, Shade SB, Elbeik TA, Aweeka FT et al. Short-term effects of cannabinoids in patients with HIV-1 infection: a ramdomized, placebo-controled clinical trial. Ann Intern Med 2003; 139: 258-66.

106. Roth MD, Baldwin GC, Tashkin DP. Effects of delta-9-tetrahidrocannabinol on human immune function and host defense. Chem Phys Lipids 2002; 121: 229-39.

107. Small-Howard AL, Shimode LM, Adra CN, Turner H. Anti-inflamatory potential of CB1-mediated cAMP elevation in mast cells. Biochem J 2005; 388: 465-73.

108. Malfait AM, Gallily R, Sumariwalla PF, Malik AS, Andreakos E, Mechoulam R et al. The nonpsychoactive cannabis constituent cannabidiol is an oral anti-arthritic therapeutic in murine collagen-induced arthritis. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97: 9561-6.

109. Mckallip RJ, Nagarkatti M. Delta-9-tetrahidrocannabinol enhances breast cancer growth and metastasis by suppression of the antitumor immune response. J Inmunol 2005; 6: 3281-9.

110. Efird JT, Friedman GD, Sidney S, Klatsky A, Habel LA, Udaltsova NV et al. The risk for malignant primary adult-onset glioma in a large, multiethnic, managed-care cohort: cigarette smoking and other lifestyle behaviours. J Neurooncol 2004; 68: 57-69.

111. Zhu LX, Sharma S, Stolino M , Gardner B, Roth MD, Tashkin DP et al. Δ-9-Tetrahidrocannabinol inhibits antitumor immunity by a CB2 receptor –mediated, cytokine-dependents pathway. J Immunol 2000; 165: 373-80.

112. Valk PJ, Delwel R. The peripheral cannabinoid receptor, CB2, in retrovirally -induced leukema transformation and normal hematopoiesis. Leuk Lynphom 1998; 32: 29-43.

113. Do Y, Mckallip RJ, Nagarkatti M, Nagarkatti PS. Activation through cannabinoid receptors1 and 2 on dendritic cells triggers NF-kB-dependent apoptosis: novel role for endogenous and exogenous cannabinoids in immunoregulation. J Immunol 2004; 173: 2373-82.

114. McKallip RJ, Lombard C, Martin BR, Nagarkatti M, Nagarkatti PS. Delta-9-Tetrahidrocanabinol -induced apoptosis in the thymus and spleen as a mechanism of immunosuppression in vitro and in vivo. Pharmacol Experim Therap 2002; 302: 451-65.

115. Hashibe M, Straif K, Tashkin DP, Morgenstern H, Greenland S, Zhang ZF. Epidemiologic review of marijuana use and cancer risk. Alcohol 2005; 35: 265-75.

116. Gomez del Pulgar T, Ceballos ML, Guzman M, Velasco G. Cannabinoids protect astrocytes from ceramide-induced apoptosis through the phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B pathway. J Biol Chem 2002; 277: 36527-33.

117. Ramirez BG, Blazquez C, Gomez del Pulgar T, Guzman M, Ceballos ML. Prevention of Alzheimer's disease pathology by cannabinoids: neuroprotection mediated by blockade of microglial activation. J Neurosci 2005; 25: 1904-13.

118. Watanabe K, Motoya E, Mutsuzawa N, Funahashi T, Kimura T, Matsunaga T, et al. Marijuana extracts posses the effects like the endocrine disrupting chemical. Toxicology 2005; 206: 471-8.

119. Zenor BN, Weesner GD, Malven PV. Endocrine and other responses to acute

administration of cannabinoid compounds to non-stressed male calves. Life Sci 1999; 65: 125-33.

120. Brown TT, Dobs As. Endocrine effects of marijuana. J Clin Pharmacol 2002; 42 Suppl 11: 90S-96S.

121. Porcella A, Marchese G, Casu MA, Rocchita A, Lai ML, Gessa GL, et al. Evidence for functional CB1 cannabinoid receptor expressed in the rat thyroid. Eur J Endocrinnol 2002; 147: 255-61.

122. Corona G, Mannucci E, Petrone L, Ricca V, Mansani R, Cilotti A, et al. Psycobiological correlates of smoking in patientes with erectile dysfunction. Int J Impot Res 2005; 17: 527-34.

123. Murphy LL, Munoz RM, Adrian BA, Villanua MA. Function of cannabinoid receptor in the neuroendocrine regulation of hormone secretion. Neurobiol Dis 1998; 5: 431-46.

124. Scorticati C, Mohn C, De Laurentiis A, Vissio P, Fernandez Solari J, Seilicovich T, et al. The effect of anandamida on prolactin secretion is modulated by strogen. Proc Natl Acad Sci U S A 2003; 100: 2134-9.

125. Huestis MA, Gorelick DA, Heishman SJ, Preston KL, Nelson RA, Moolchan ET, et al. Blockades of effects of smoked marijuana by the CB1-selective cannabinoid receptor antagonist SR141716. Arch Gen Psychiatr 2001; 58: 322-8.

126. Williams CM, Kirkham TC. Anandamida induces overeating: mediation by central cannabinoid (CB1) receptor. Psychopharmacol 1999; 143: 315-7.

127. Fride E, Bergman T, Kirkhan TC. Endocannabinoid and food intake: newborn suckling and appetite regulation in adulthood. Expl Biol Med 2005; 230: 225-34.

128. Cota D, Marsicano G, Tschop M, Grubler Y, Flachskamm C, Schubert M, et al. The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. J Clin Invest 2003; 112: 423-31.

129. Pagottto V, Vicennati V, Pasquali R. The endocannabinoid system and the treatment of obesity. Ann Med 2005; 4: 270-5.

130. Vickers SP, Kennett GA. Cannabinoids and the regulation of ingestive behaviour. Curr Drug Targets 2005; 6: 215-23.

131. Cota D, Marsicano G, Lutz B, Vicennati V, Stalla GK, Pasquali R, et al. Endogenous cannabinoid system as a modulator of food intake. Int J Obes Relat Metab Disord 2003; 27: 289-301.

132. Warren M, Frost-Pineda K, Gold M. Body mass index and marijuana use. J Addict Dis 2005; 24: 95-100.

133. Smit E, Crespo CJ. Dietary intake and nutritional status of US adult marijuana users: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Public Health Nutr 2001; 4: 781-6.

134. Pagotto U, Marsicano G, Cota D, Lutz B, Paquali R. The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. Endocr Rev 2006; 27: 73-100.

135. Hovarth TL. Endocannabinoids and the regulation of body weight: the smoke is clearing. J Clin Invest 2003; 112: 313-6.

136. Massa F, Storr M, Lutz B. The endocannabinoid system in the physiology and pathophysiology of the gastrointestinal tract. J Mol Med 2005; 83: 944-54.

137. Borini P, Guimaraes RC, Borini SB. Possible hepatotoxicity of chronic marijuana usage. Sao Paulo Med J 2004; 122: 110-6.

138. Hezode C, Roudot-Thoraval F, Nguyen S, Grenard P, Julien B, Zafrani ES, et al. Daily cannabis smoking as a risk factor for progression of fibrosis in chronic hepatitis C. Hepatology 2005; 42: 63-71. Errata en: Hepatology 2005; 42: 506.

139. Allen JH, de Moore GM, Heddle R, Twartz JC. Cannabinoid hyperemesis: cyclical hyperemesis in association with chronic cannabis abuse. Gut 2004; 53: 1566-70.

140. Grant P, Gandhi P. A case of cannabis-induced pancreatitis. JOP 2004; 5: 41-3.

141. Darling MR, Learmonth GM, Arendorf TM. Oral cytology in cannabis smokers. SADJ 2002; 57: 132-5.

142. Cho C, Hirsch R, Johnstone S. General and oral health implications of cannabis use. Aust Dent J 2005; 50: 70-4.

143. Costa B, Colleoni M, Conti S, Parolaro D, Franke C, Trovato AE, et al. Oral anti-inflammatory activity of cannabidiol, a non-psychoactive constituent of cannabis, in acute carrageenan-induced inflammation in

the rat paw. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2004; 369: 294-9.

144. Stenchever MA, Allen M. The effect of delta-9-tetrahydrocannabinol on the chromosomes of human lymphocytes "in vitro". Am J Obstet Gynecol 1972; 114: 819-21.

145. Stenchever MA, Kunysz TJ, Allen MA. Chromosome breakage in users of marihuana. Am J Obstet Gynecol 1974; 118: 106-13.

146. Zimmerman S, Zimmerman AM. Genetic effects of marijuana. Int J Addict 1990-91; 25: 19-33.

147. Morishima A, Henrich RT, Jayaram J, Nahas GG. Hypoploid metaphases in cultured lymphocytes of marihuana smokers. En: Nahas GG, Paton WD editores. Marihuana: Biological effects. Analysis, metabolism, cellular responses, reproduction and brain. Oxford: Pergamon Press, 1979. p. 371-76.

148. Sarafian T, Habib N, Mao T, Tsu IH, Yamamoto ML, Hsu E, et al. Gene expression changes in human small airway epithelial cells exposed to Δ-9-tetrahydrocannabinol. Toxicol Lett 2005; 158: 95-107.

149. Park B, McPartland JM, Glass M. Cannabis, cannabinoids and reproduction. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2004; 70: 189-97.

150. Zuckerman B, Frank DA, Hingson R, Amaro H, Levenson SM, Kayne H, et al. Effects of maternal marijuana and cocaine use on fetal growth. N Engl J Med 1989; 320: 762-8.

151. Kuezkowski KM. Marijuana in pregnancy. Ann Acad Med Singapore 2004; 33: 336-9.

152. Hurd YL, Wing X, Anderson V, Beck O, Minkoff H, Dow-Edwards D. Marijuana impairs growth in mid-gestation fetuses. Neurotoxicol Teratol 2005; 27: 221-9.

153. Ewing CK, Loffredo CA, Beaty TH. Paternal risk factors for isolated membranous ventricular septal defects. Am J Med Genet 1997; 11: 42-6.

154. Williams LJ, Correa A, Rasmussen S. Maternal lifestyle and risk for ventricular septal defects. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2004; 70: 59-64.

155. Scragg RK, Mitchell EA, Ford RP, Thompson JM, Taylor BJ, Stewart AW. Maternal cannabis use in the sudden death syndrome. Acta Paedriatr 2001; 90: 57-60.

156. Klonoff-Cohen H, Lam-Kruglick P. Maternal and paternal recreational drug use and sudden infant death syndrome. Arch Pediatr Adolesc Med 2001; 155: 765-70.

157. Williams SM, Mitchell EA, Taylor BJ. Are risk factors for sudden infant death syndrome different at night?. Arch Dis Child 2002; 87: 274-8.

158. Fried PA, Smith AM. A literature review of the consequences of prenatal marihuana exposure. An emerging theme of a deficiency in aspects of executive function. Neurotoxicol Teratol 2001; 23: 1-11.

159. Fried PA, Watkinson B, Gray R. Differential effects on cognitive functioning in 13-16 years-old prenatally exposed to cigarettes and marihuana. Neurotoxicol Teratol 2003; 25: 427-36.

160. Goldschmidt L, Day NL, Richardson GA. Effects of prenatal marijuana exposure on child behavior problems at age 10. Neurotoxicol Teratol 2000; 22: 325-36.

161. Huizink AC, Mulder EJ. Maternal smoking, drinking or cannabis use during pregnancy and neurobehavioral and cognitive functioning in human offspring. Neurosci Biobehav Rev 2006; 30: 24-41.

162. Noland JS, Singer LT, Short EJ, Minnes S, Arendt RE, Kirchner HL, et al. Prenatal drug exposure and selective attention in preschoolers. Neurotoxicol Teratol 2005; 27: 429-38.

163. Wang X, Dow-Edwards D, Anderson V, Minkoff H, Hurd YL. In utero marijuana exposure associated with abnormal amygdala dopamine D2 gene expression in the human fetus. Biol Psychiatry 2004; 56: 909-15.

164. Porath AJ, Fried PA. Effects of prenatal cigarette and marijuana exposure on drug use among offspring. Neurotoxicol Teratol 2005; 27: 267-77.

165. Martindale. Guía completa de consulta farmacoterapéutica: Pharma Editores SL; Barcelona, 2003.

166. Watson SJ, Benson JA, Joy JE. Marijuana and Medicine: Assessing the Science Base. Arch Gen Psychiatry 2000; 57: 547-552.

167. Flach, AJ. Delta -9-tehrahidrocannabinol (THC) in the treatment of end-stage open-angle glaucoma. Trans Am Ophthalmol Soc 2002; 100: 215-224.

168. Lambrecht GL, Malbrain ML, Coremans P, Verbizt L, Verhaegen M. Acute renal infarction and heavy marijuana smoking. Nephron 1995; 70: 494-6.

169. Idris AI, van´t Hof RJ, Greig IR, Ridge SA, Baker D, Ross RA, et al. Regulation of bone mass, bone loss and osteoclast activity by cannabinoid receptors. Nat Med 2005; 11: 774-9.

Patología orgánica por drogas de síntesis

Rosa González Martínez*; Eva Fontela Vivanco*; César Pereiro Gómez**

*Servicio de Psiquiatría. Complejo Hospitalario Juan Canalejo Oza.
**Unidad Asistencial de Drogodependencias de A Coruña. Plan de Galicia sobre Drogas.

Enviar correspondencia a: César Pereiro Gómez. Unidad Asistencial de Drogodependencias de A Coruña (ACLAD). C) Ermita 2A, 15008 A Coruña. e-mail: cesarpereiro@telefonica.net

RESUMEN

El término drogas de síntesis hace referencia a un grupo heterogéneo de sustancias muy dispares en su composición química y/o en los efectos que producen, pudiendo tratarse tanto de sustancias estimulantes como anestésicas, con un amplio espectro o variabilidad de efectos psicoactivos. La percepción de estas sustancias como drogas seguras e inocuas ha hecho que hayan alcanzado gran auge entre los jóvenes en los últimos años para su utilización con fines recreativos pero su consumo puede dar lugar a gran número de complicaciones tanto orgánicas como psiquiátricas. Las dosis tóxicas se encuentran en el rango de las usadas como recreacionales. El mayor riesgo de estas drogas viene dado por el desconocimiento sobre las sustancias que se están consumiendo, las dosis que se administran y la variabilidad en la respuesta individual. A estos riesgos hay que añadir la elevada frecuencia de policonsumo entre ellas mismas y con otras drogas, básicamente tabaco, alcohol, cannabis, cocaína y alucinógenos. Otros factores que pueden intervenir en los daños generados pueden venir condicionados por el entorno de consumo (locales cerrados, elevada temperatura ...) y las características particulares del consumidor. A esto se suma el incremento de riesgo de accidentes de tráfico relacionados con alteraciones en la concentración y en la percepción (principalmente visual) bajo sus efectos. Actualmente está demostrada la capacidad de este grupo de sustancias para producir neurotoxicidad y aunque no contamos con datos definitivos para establecer su carácter irreversible, la experimentación con animales de laboratorio cada vez muestra más evidencias en esta dirección.

Palabras clave: *drogas de síntesis, derivados anfetamina, MDMA, MDA, GHB, PCP, Ketamina.*

ABSTRACT

The term of synthesis drugs makes reference to a heterogeneous group of substances with important differences in their chemical composition and/or in the effects they produce, and they may be either stimulant or anaesthetic substances, with a great spectrum or variability in their psychoactive effects. The perception of these drugs as safe and harmless has make that they were able to reach an important peak between the young population in the last years for their utilisation with recreational aims but their use can lead to a high number of psychiatric and organic complications. The toxic dose is in the rage of the used as recreational. The worst risk of these drugs is due to the ignorance of the substances that are being taken, the dose given and the variability of the individual response to them. It has to be added to these risks, the high frequency of consumption among them and with other drugs, mainly tobacco, alcohol, cannabis, cocaine and hallucinogens. Other factors that may cause an influence in the damage caused are the surround of consume (closed locals, high temperature...) and the particular characteristics of the consumer. To all this it has to be added the increased risk of traffic accidents related with changes in concentration and perception (visual mainly) under their effects. At this moment, it is demonstrated the capacity of this group of substances to produce neurotoxicity and, although we don't have definitive data to establish their irreversible nature, the experimentation with laboratory animals is showing more and more evidence in this direction.

Key words: *Synthesis drugs, amphetamine derivates, MDMA, MDA, GHB, PCP, Ketamine.*

INTRODUCCIÓN

El término drogas de diseño que fue acuñado en los años 60 por Gary Herderson, hace referencia a un grupo heterogéneo de sustancias que tiene como característica común que se trata de compuestos estimulantes del sistema nervioso central, elaborados en laboratorios clandestinos sin control sanitario[1]. Una gran parte corresponde a sustancias sintetizadas por la industria farmacéutica con fines terapéuticos que fueron desechadas por falta de eficacia y/o efectos secundarios, en ocasiones se trata de compuestos obtenidos por pequeñas modificaciones de otros previos con el fin de conseguir cambios en sus efectos o de poder incluirlas sin temor en el mercado ilegal al no encontrarse en las listas de sustancias prohibidas en los convenios internacionales[2]. En España no se incluyeron el MDA y MDMA en las listas de sustancias psicotrópicas hasta los años 1985 y 1986 respectivamente[3,4].

Aunque se agrupan bajo el nombre común de drogas de diseño o de síntesis, se trata de sustancias muy dispares tanto en su composición química como en los efectos que producen que pueden ser estimulantes o anestésicos con una gran variabilidad o espectro de efectos psicoactivos. La percepción de estas sustancias como drogas seguras e inocuas ha hecho que hayan alcanzado gran auge entre los jóvenes en los últimos años para su utilización con fines recreativos.

Entre los efectos más comunes a muchas de ellas se destacan dos propiedades: la entactógena (sensación de aumento de la propia sensibilidad, autopercepción) y la empatógena (sensación de aumento de la comunicación social)[1,3]. Pero, pese a la falsa percepción de baja peligrosidad, lo cierto es que pueden dar lugar a gran número de complicaciones tanto orgánicas como psiquiátricas. Las dosis tóxicas se encuentran en el rango de las usadas como recreacionales. El mayor riesgo de estas drogas viene dado por el desconocimiento sobre las sustancias que se están consumiendo, las dosis que se administran y la variabilidad en la respuesta individual. Aunque el consumidor tiende a asociar los diferentes colores e inscripciones con distintas sustancias, esto no siempre coincide, como tampoco lo hace la dosis que contienen que puede variar en gran cantidad de unas pastillas a otras. A estos riesgos hay que añadir la elevada frecuencia de policonsumo entre ellas mismas y con otras drogas, básicamente consumo de tabaco, alcohol, cocaína, derivados del cannabis y alucinógenos. Otros factores añadidos son el ambiente de uso (locales cerrados con elevada temperatura y escasa ventilación…) y las características particulares del consumidor. A esto se suma el incremento de riesgo de accidentes de tráfico relacionados con alteraciones en la concentración y en la percepción (principalmente visual) bajo los efectos del MDMA

Aunque existen más de medio centenar de sustancias de este tipo, se puede realizar una clasificación general en varios grupos farmacológicos:

1. Las feniletilaminas (derivados de anfetaminas)
   - MDMA (3,4 metilendioximetanfetamina), EXTASIS.
   - MDA (3,4 metilendioxianfetamina), DROGA DEL AMOR.
   - MDEA (3,4 metilendioxietanfetamina), EVA.
   - Metanfetamina, SPEED.
   - Otras: DOM, DOB, PMA, TMA-2...
2. Los opiáceos sintéticos:
   - Derivados de la meperidina: MPPP, MPTP.
   - Derivados del fentanilo: 3 metil y alfa-metilfentanilo.
3. Los derivados de la Metacualona.
4. Las Arilhexilaminas: Fenciclidina (PCP, polvo de ángel), ketamina, DMT.
5. Otros: GHB, metcatilona, GDL, éxtasis vegetal....

1. FENILETILAMINAS:

MDMA (éxtasis o XTC)

El éxtasis, derivado anfetamínico sintetizado en 1912 como anorexígeno (aunque nunca llegó a comercializarse legalmente) es la droga de síntesis más extendida y popular. En nuestro país hasta el 40% de las pastillas contienen MDMA y en torno a otro 40% otras feniletilaminas. El contenido medio de MDMA de una pastilla se ha descrito entre 75-100 mg[5]. Se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal y alcanza el pico máximo de concentración plasmática a las dos horas. Su eliminación se realiza de manera más lenta, presentando una vida media de 8 horas. El 95% de la droga se elimina en las 40 horas siguientes a su administración.

El mecanismo íntimo de actuación del MDMA es aún desconocido. Los estudios in vitro sugieren una participación tanto del sistema serotoninérgico como del dopaminérgico, predominando la acción sobre el primero. Tras la administración de una única dosis de MDMA se produce un aumento de serotonina en el espacio sináptico mediado tanto por el aumento de su liberación como por una inhibición de su recaptación (al unirse el MDMA al transportador de membrana, encargado de la recaptación de serotonina). También es capaz de invertir el flujo del transportador vesicular de catecolaminas encargado de transportar la serotonina al interior de las vesículas de almacenamiento. Por ello, aunque inicialmente se produce un aumento de serotonina en la sinapsis, posteriormente se observa una depleción que puede tardar días o incluso semanas en recuperarse tras una dosis única[6,7]. En estudios realizados con animales con dosis mantenidas, se han observado alteraciones en las neuronas serotoninérgicas con empobrecimiento de algunas áreas cerebrales. Recientes investigaciones han sugerido que la liberación de DA y 5-HT podría no ser debida al componente primario, sino a un metabolito intermedio[8]. Se ha visto que la inhibición del enzima γGT a nivel cerebral potencia la neurotoxicidad del MDMA, por lo que metabolitos intermedios sustratos de esta enzima pueden estar implicados en los efectos neurotóxicos[9].

Efectos del MDMA:

Los primeros estudios farmacológicos sobre los efectos del MDMA en el SNC se llevaron a cabo en 1953 en la universidad de Michigan, observándose que al inyectar MDMA en animales se producían convulsiones, rigidez, temblor y alteraciones del comportamiento sugestivas de alucinaciones visuales, así como midriasis, piloerección, hipertermia y aumento de la frecuencia cardiaca.

Sobre los efectos subjetivos percibidos por el sujeto va a influir enormemente el contexto en el que se consuman las sustancias, de ahí la gran variedad de respuestas con que nos encontramos a la hora de estudiarlos. Entre los efectos positivos descritos por los consumidores se encuentran sus efectos empatógenos y entactógenos[1,10] consistentes en un aumento de la empatía y capacidad para relacionarse con los demás, disminución de las defensas y del miedo a la comunicación de emociones, así como aumento de la sensualidad y sentimientos de euforia y vitalidad. El éxtasis adquirió su fama de droga "sensual" por su acción potenciadora sobre la capacidad de comunicación y su aumento de la sensibilidad táctil, no así necesariamente sobre la sexualidad. Recientemente se ha popularizado el consumo combinado de éxtasis y sildenafilo conocido como *Sextasy*[11].

La mayor parte de los efectos percibidos como desagradables son físicos y muchos de ellos están relacionados con un exceso de actividad simpaticomimética. Es común encontrar la presencia de sudoración, dolores musculares, taquicardia, arritmias, hipertensión arterial y boca seca. También se ha descrito la aparición de midriasis, trismo, temblores, parestesias, hiperreflexia, bruxismo, insomnio y anorexia. Estos efectos se pueden ver exacerbados cuando se asocia el consumo de otras sustancias como el alcohol. En cuanto a los efectos adversos de tipo psíquico destacar la dificultad de concentración, ansiedad, desorientación, agitación, hiperactividad, fuga de ideas e insomnio y

ocasionalmente crisis de pánico. Algunos de los efectos residuales ("bajón") más frecuentes que pueden persistir hasta 24-36 horas después del consumo son: fatiga, dificultad de concentración, irritabilidad, ánimo bajo, apatía y dolores musculares[6].

Otros efectos son los que pueden producir a nivel sensoperceptivo y suelen limitarse a visión borrosa, cromatismo visual, alteraciones en la percepción del tiempo (aumentada) y táctil. Se trataría de alteraciones en la percepción más que de alucinaciones propiamente dichas. En ocasiones, se pueden asociar conductas bizarras, fenómenos de despersonalización e incluso delirium y episodios psicóticos breves.

Los escasos estudios que existen acerca del posible empleo abusivo de la sustancia, no han encontrado datos que sugieran dependencia ni física ni psicológica aunque sí dan lugar a un refuerzo positivo que estimula su uso[6]. La aparición de tolerancia a los efectos positivos y el aumento de las reacciones adversas al aumentar las dosis, llevan a los consumidores a una autolimitación de su consumo, evitando así un uso abusivo mantenido[12].

Tabla 1. Efectos del consumo de éxtasis.

Efectos subjetivos	*Efectos adversos*	*Efectos residuales*
Mayor sensualidad	Sudoración	Fatiga
Euforia	Dolores musculares	Dificultad de concentración
Locuacidad	Taquicardia	Pérdida de memoria
Empatía	Hipertensión arterial	Insomnio
Vitalidad	Boca seca	Irritabilidad
Felicidad	Trismo	Ánimo bajo
Desinhibición	Temblores	Dolores musculares
Aumento de la autoestima	Parestesias	Apatía
	Bruxismo	
	Insomnio	
	Anorexia	
	Hipertermia	
	Inquietud	
	Confusión	
	Ansiedad o pánico	
	Visión borrosa	
	Náuseas	

Efectos tóxicos agudos:

A parte de los efectos adversos ya comentados, últimamente han sido descritos otros de mayor gravedad entre los que destacan los siguientes[1,6,10].

- Toxicidad cardiovascular: Los efectos cardiovasculares están relacionados no sólo con la serotonina, sino también con la dopamina y la noradrenalina. Especialmente esta última es la responsable de los efectos cardiovasculares más serios. Los más importantes son: hipertensión arterial aguda que implica riesgo de hemorragias internas por ruptura vascular, arritmias cardiacas, muerte por fibrilación ventricular, asistolia y colapso cardiovascular. Cabe destacar la peligrosidad en personas con síndrome de preexcitación (WPW), al favorecer la conducción atrio-ventricular por vía anómala. Se ha relacionado ésto como posible causa de muerte súbita asociada al consumo de MDMA[7].
- Hipertermia y deshidratación: La acción directa de esta droga sobre el sistema termorregulador del cerebro es dosis dependiente[13] y puede verse agravada por las condiciones del consumo en ambientes cerrados, con exceso de calor y en el

contexto de importante actividad física, pudiendo llegar a dar al llamado *golpe de calor*. En los casos más severos la elevación de la temperatura corporal puede dar lugar a una serie de efectos importantes como: la *rabdomiolisis,* a la que contribuye la intensa actividad muscular y que en casos graves puede precisar de cirugía de los tejidos necróticos, dando lugar a secuelas en la movilidad; *mioglobinuria,* secundaria a la rabdomiolisis, que puede dar lugar a fallo renal llegando en los casos más graves a necesitarse hemodiálisis para tratar la uremia; agravamiento del *daño hepático* producido por la droga; y aumento del riesgo de coagulación intravascular diseminada.

- Hepatotoxicidad: El metabolismo del MDMA se realiza fundamentalmente a nivel hepático. La ictericia es un fenómeno presente en una alta proporción de los casos de toxicidad y podría estar producida por una reacción alérgica a la droga, por la toxicidad de sus excipientes, secundaria a efectos de la hipertermia o en relación a las vías metabólicas de la droga. Se han observado varios casos de hepatitis aguda en relación directa con el éxtasis. El cuadro clínico suele empezar como una hepatitis aguda con o sin colestasis y su evolución va desde una resolución rápida y espontánea hasta casos de extrema gravedad que cursan con encefalopatía hepática, fallo hepático fulminante y muerte. Ante un caso de hepatitis aguda no vírica de origen no filiado en un paciente joven se debe descartar un posible consumo de MDMA. La recaída en el consumo de la droga después de un episodio de hepatotoxicidad puede ocasionar una fibrosis hepática acelerada.
- Síndrome serotoninérgico: confusión, fiebre, temblores, diaforesis, ataxia, hiperreflexia, mioclonías y diarrea.
- Unas de las consecuencias secundarias a las condiciones del ambiente de consumo es la hiponatremia resultado de la pérdida de sodio asociada a una sudoración excesiva y al incremento de la ingesta de agua. Se han descrito algunos casos de Síndrome de Secreción Inadecuada de la Hormona Antidiurética tras consumo de MDMA junto a grandes cantidades de agua. Éste, junto con otros factores, podría contribuir a la aparición de crisis convulsivas e incluso a compresión cerebral y herniación cerebelosa.
- Cuadros de espasticidad muscular.
- Anemia aplásica.
- Hemorragias intracraneales, hemorragias subaracnoideas, infarto cerebral y trombosis de senos venosos. Por un lado se han implicado mecanismos como la hipertensión aguda, deshidratación y una posible inflamación de los vasos craneales. Este riesgo es mayor en personas con anomalías congénitas o enfermedad vascular previa. También han sido descritas hemorragias petequiales en distintos órganos y hemorragias retinianas.
- Estos cuadros tóxicos pueden ir acompañados de alteraciones analíticas tales como: leucocitosis, hiperglucemia, aumento de creatinfosfoquinasa (CPK), aumento de prolactina y ACTH, alteraciones iónicas, aumento del nitrógeno ureico en sangre y otras alteraciones metabólicas.

El frecuente uso asociado a otros tóxicos como el alcohol incrementa el riesgo de efectos segundarios. Otro factor a tener en cuenta es el riesgo de sobredosis relativa en personas con déficit de la enzima CYP2D6 (responsable del metabolismo del MDMA)[10] y que puede llegar a ser de un 5% en la etnia caucásica. Este enzima también puede ser inhibido por determinados fármacos antiretrovirales como el ritonavir[7].

El cuadro típico de intoxicación por MDMA consistiría en la aparición de taquicardia, hipertensión (o hipotensión en caso de shock), midriasis, hipertermia, sudoración, trismus y agitación psicomotora aunque también puede acompañarse de estupor y pérdida de consciencia, pudiendo llevar en los casos más graves a fallo multiorgánico.

Pese a todo esto, la aparición de efectos tóxicos graves no es frecuente y el número de muertes directamente atribuibles al MDMA son escasas.

Efectos a largo plazo. Neurotoxicidad.

Aunque las consecuencias a largo plazo son todavía poco conocidas, estudios en ratas y monos han demostrado que el MDMA, MDA y metanfetamina producen alteraciones neuronales compatibles con un efecto neurotóxico.

Tras una única dosis de MDMA pueden aparecer distintos cambios, tanto de carácter agudo que se recuperan en un plazo de 24 horas, como otros de carácter más crónico. Una semana después la administración de MDMA en monos se observan alteraciones en los axones que pueden tardar en regenerar de tres a seis meses en los axones cortos y hasta siete años en los largos, pudiendo dar lugar a formas anómalas[7]. Los lugares anatómicos afectados son neocórtex, hipocampo, núcleo caudado, putamen y algunos núcleos talámicos.

Los estudios realizados parecen indicar que en este efecto neurotóxico estarían implicados un metabolito tóxico del MDMA, la serotonina y la dopamina. También se ha sugerido que la hipertermia inducida por el MDMA puede ser responsable en parte de la degeneración axonal[14]. Esta neurotoxicidad puede disminuirse con la administración de distintas sustancias, como los ISRS, antagonistas de los receptores de la 5 HT (ketanserina), facilitadores de la función gabaérgica (clormetiazol) etc. También puede reducirse asociando sustancias que evitan la hipertermia. Un estudio realizado con animales a los que se les había realizado una tiroidectomía e hipofisectomía, demostró que en estos no se producía hipertermia tras la administración de MDMA, lo que sugiere la implicación del eje hipotalamo-hipófiso-tiroideo y sistema nervioso simpático en este proceso[15].

Los efectos neurotóxicos del MDMA han sido claramente demostrados en animales, lo que origina gran preocupación por su posible trascendencia en humanos. Se ha visto que en animales se puede producir toxicidad a largo plazo tras una dosis única de 20 mg/kg o de 5 mg/kg dos veces al día durante cuatro días. Extrapolando estos datos, algunos autores consideran que la dosis tóxica en humanos estaría entre 1.4 a 5.6 gramos tomados en cuatro días (14 a 56 pastillas); mientras que otros sugieren que una única pastilla de 100mg sería suficiente para provocar neurotoxicidad[7, 16].

La Dopamina ha sido considerada como posible mediador de la neurotoxicidad producida por el MDMA, pues si bien se considera esta droga como neurotóxica selectiva serotoninérgica, facilita la liberación aguda de DA y parece existir una relación entre la presencia de DA y la neurotoxicidad de MDMA[1,17].

Distintos estudios han demostrado que, a largo plazo, el consumo de MDMA provoca niveles anormalmente bajos de serotonina y de sus metabolitos a nivel del líquido cefalorraquídeo[18], reduce el número de transportadores de serotonina, incrementa el número de células gliales y altera los patrones de metabolismo de glucosa y el flujo sanguíneo en ciertas partes del cerebro. Estudios con SPECT han demostrado durante la acción aguda de MDMA una regulación a la baja de los receptores de serotonina (respuesta adaptativa al incremento de serotonina en el córtex cerebral) pero a largo plazo se observó el efecto contrario, con un aumento de los receptores secundario a la disminución de la liberación de serotonina[10].

En estudios electroencefalográficos se observa la existencia de patrones alterados similares a los que se producirían en envejecimiento y demencias. Las respuestas de la prolactina y el cortisol tras la estimulación del sistema serotoninérgico, están reducidas en usuarios de MDMA y estos cambios pueden persistir durante años tras cesar el consumo[19].

Se ha postulado que los efectos neurotóxicos del MDMA podrían ser responsables de diversas alteraciones mentales. Algunos de los más descritos han sido los siguientes:

- Alteraciones en la memoria visual y verbal, con un grado de afectación proporcional a la intensidad del consumo.
- Alteración de las funciones ejecutivas, procesamiento de información, razonamiento lógico y resolución de problemas.

- Alteraciones en el control de impulsos.
- Ataques de pánico, mantenidos incluso meses después del consumo.
- Fenómenos de despersonalización, flashbacks e incluso episodios psicóticos que pueden ocurrir tiempo después del último consumo.
- Síntomas depresivos severos resistentes al tratamiento y que ocasionalmente se pueden acompañar de conductas suicidas.

Se cree que todos estos efectos podrían estar relacionados, al menos en parte, con mecanismos serotoninérgicos.

Existen indicios de un aumento de riesgo de manifestaciones tanto de parkinsonismo[1,10] como de alteraciones cognitivas, aunque esto no ha sido todavía demostrado. Por otra parte, es posible que los consumidores "asintomáticos" de MDMA comiencen a experimentar síntomas neuropsíquicos relacionados con la droga a medida que aumente su edad, al disminuir las reservas serotoninérgicas y dopaminérgicas.

Interacciones farmacológicas:

A pesar de su frecuente consumo asociado a otras drogas, son escasos los estudios de sus interacciones con otras sustancias. En general, las anfetaminas pueden potenciar los efectos de las metilxantinas y los simpaticomiméticos y disminuir los efectos antihipertensivos de los betabloqueantes[7]. La administración de MDMA con alcohol puede reducir la sensación subjetiva de intoxicación etílica, así como aumentar conductas de riesgo y agresividad.

Su asociación con antidepresivos puede provocar crisis hipertensivas y favorecer la aparición de un síndrome serotoninérgico.

METANFETAMINA

Conocida como "speed", "crack" ó "meth", este análogo anfetamínico de efecto más rápido y prolongado, tiene un elevado potencial de abuso. Se ha utilizado en clínica como anorexígeno y en el tratamiento del síndrome de déficit de atención e hiperactividad. Aunque se puede consumir por vía oral o fumada, la forma más habitual de consumo en ambientes recreativos es la administración intranasal.

Sus principales efectos son: insomnio, anorexia, aumento de la capacidad de atención, disminución de la fatiga, euforia, etc. Entre sus posibles efectos adversos se han descrito convulsiones, taquicardia, hipertensión arterial, arritmias, hemorragias cerebrales, síntomas psicóticos, así como efectos neurotóxicos por alteraciones en las vías serotoninérgicas y dopaminérgicas. Su empleo de forma prolongada afecta seriamente al tejido cardíaco, produciendo en ocasiones hipertrofia ventricular y disminución del gasto cardíaco.

El "crystal" o "ice", es una variante de gran liposolubilidad, que se consume fumada o inyectada y que difunde con gran velocidad al cerebro, produciendo gran sensación de euforia y energía, así como cuadros alucinatorio-delirantes y una gran dependencia psicológica[3].

Entre los productos utilizados en el proceso de elaboración de esta sustancia se encuentra el acetato de plomo, que puede dar lugar a un cuadro de saturnismo, consistente entre otros síntomas en dolor abdominal, convulsiones, encefalopatía y hepatitis tóxica.

TMA-2 (2,4,5-trimetoxianfetamina)

Su consumo data de inicios de los años 1970 y fue incluida en la Lista I del Convenio de sustancias psicotropas de 1971 en 1986.

Presenta un estrecho margen entre la dosis euforizante y la desencadenante de angustia y trastornos psicóticos.

Sus propiedades más destacables son las simpaticomiméticas cardiovasculares (que producen síntomas como hipertensión, taquicardia y arritmias) y estimulantes del sistema nervioso central, pudiendo provocar manifestaciones alucinatorias visuales, cenestésicas y auditivas, que se acompañan de estados de angustia intensa.

DOM (4-metil-2,5-dimetoxianfetamina)

Se trata del derivado de la feniletilamina de mayores propiedades alucinógenas. Sus efectos repercuten sobre el aparato cardiovascular, produciendo efectos simpaticomiméticos. Es el principio activo del preparado STP (Serenity, Tranquility, Peace).

Sus efectos son diferentes en función de la dosis consumida, produciendo dosis bajas (2-3 mg) estimulación simpática, dosis medias (5-8 mg) estimulación del sistema nervioso central con alteración de las percepciones, euforia, disforia y descontrol emocional y dosis más elevadas (10-20 mg) intensos efectos psicotrópicos, que han sido los responsables de la disminución de su popularidad.

Se incluyó en la Lista del Convenio de Sustancias Psicotropas en 1977.

DOB (4-bromo-2,5-dimetoxianfetamina)

El cuadro de intoxicación se caracteriza, a parte de una intensa estimulación simpática, por un aumento de lucidez del pensamiento y distorsiones perceptivas. Con una dosis aproximada de 2-3 mg, se comienzan a observar los síntomas en torno a una hora después del consumo, aunque el cuadro completo no se desarrolla hasta las 3 ó 4 horas. El comienzo de la desaparición de los síntomas es en torno a las 8-10 horas del consumo. El potente efecto estimulador de esta sustancia sobre el sistema nervioso simpático, puede ocasionar la muerte por sus efectos sobre el sistema nervioso central y el sistema cardiovascular, entre los que se encuentra la producción de un vasoespasmo difuso que sólo remite con la administración de nitroprusiato sódico por vía endovenosa o de alfa bloqueantes simpáticos.

MDA (3-4 metilendioxianfetamina).

Conocida también como "píldora del amor", fue en su momento una de las drogas más consumidas. Se trata de uno de los metabolitos del MDMA y responsable parcial de la neurotoxicidad de éste.

Incluida en la Lista I en 1985, previamente había sido estudiada sin éxito para la supresión del apetito y también como antitusígeno y antidepresivo.

Su consumo en dosis bajas produce sensación de euforia y bienestar, pero dosis más elevadas ocasionan estados de agitación y alteraciones perceptivas, que se pueden llegar a acompañar en los casos más graves de convulsiones, hipertermia, crisis hipertensivas, taquicardia, coagulación intravascular diseminada, rabdomiolisis y parada cardiaca.

MDEA (MDE) (N-etil-3,4-metilendioxianfetamina).

Conocida también como "EVA", tiene unos efectos farmacológicos muy semejantes a los del MDMA. Sin embargo, parece que su actividad deplectora de 5HT es menos potente que la de MDA y MDMA, con menor capacidad de neurotoxicidad, y sus efectos son menos duraderos que los de éstas.

2. OPIÁCEOS SINTÉTICOS:

La presión legal y policial sobre el consumo y tráfico de heroína hizo que se fuese en la búsqueda de "heroínas sintéticas", apareciendo así en el mercado ilegal nuevas drogas como los opioides sintéticos, se dividen en dos grupos: los derivados del fentanilo y los derivados de la meperidina. Todos ellos generan dependencia tanto física como psíquica y tolerancia.

Tabla 2. Opiáceos sintéticos.

Derivados del fentanilo	Derivados de la meperidina
AMF (alfametilfentanilo) 3-MF (3-metilfentanilo) PFF (parafluorfentanilo) AMAF (alfametilcetilfentanilo)	MPPP (1-metil-4-fenil-4propionoxipiperidina) MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6 tetrahidropiridina) PEPAP (1-feniletil-4-acetiloxipepiridina)

Derivados del fentanilo:

El fentanilo es un narcótico analgésico utilizado en el ámbito quirúrgico, de acción similar a la morfina pero con una potencia 150 veces mayor que la de ésta y entre 20-40 veces mayor que la descrita para la heroína[20]. La mayoría de los opioides sintéticos son análogos del fentanilo. Un derivado es el alfametilfentanilo, que en los años 80 comenzó a venderse en el mercado ilegal como "heroína sintética" y que originó varias muertes por sobredosis[1,20,21]. Este compuesto no sólo era más potente que la heroína, sino también intensamente adictivo. La asociación entre alfametilfentanilo y heroína ("Tango y Cash") resultó también ser muy tóxica y dio lugar a una alta mortalidad entre los consumidores. Debido a su alta potencia se emplean en dosis mucho más bajas que la heroína, por lo que a estas concentraciones no pueden ser detectados por los métodos de screening tradicionales[22].

Posteriormente llegaron el 3-metilfentanilo (16 veces más potente que el fentanilo), el parafluorfentanilo y el alfametil-acetilfentanilo. Estas sustancias suelen consumirse por vía intravenosa, aunque pueden fumarse o inhalarse, y tienen vida media muy corta (unos 10 minutos) y una gran rapidez de acción obteniéndose la concentración máxima en SNC entre 60 a 90 segundos tras su administración.

Sus efectos son similares a los de la heroína: en un primer momento euforia y posteriormente analgesia, somnolencia, depresión respiratoria, náuseas y vómitos, hipotensión arterial y bradicardia refleja. En caso de sobredosis se observa disminución del nivel de conciencia, bradipnea, depresión respiratoria y en ocasiones edema pulmonar, colapso cardiocirculatorio y muerte[20,21]. Su uso crónico puede dar lugar a un cuadro depresivo por depleción de endorfinas.

Ante un paciente que acude a urgencias con un cuadro clínico compatible con el de sobredosis de opioides y en el que no se detectan dichas sustancias con las pruebas analíticas tradicionales, se debería descartar siempre el consumo de drogas de síntesis[20,22].

Aunque inicialmente la percepción de los consumidores era que se trataba de drogas más seguras por ser productos más puros y por tanto sin los riesgos asociados a la adulteración de las drogas; la realidad fue que se trataba de sustancias más potentes y con menor margen de seguridad.

Derivados de la meperidina:

La meperidina es un opiode sintético utilizado en la terapia del dolor. Un derivado utilizado como droga de síntesis es el MPPP (1-metil-4-fenil-4propionoxipiperidina). Un error en la síntesis de esta sustancia dio lugar al MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6 tetrahidropiridina) sustancia que originó una grave epidemia de enfermedad de Parkinson[1,20]. La utilización mantenida de esta sustancia produce antes de una semana, en la mayoría de los usuarios, un cuadro de alucinaciones visuales, sacudidas musculares en extremidades, rigidez y posteriormente bradicinesia y dificultades en los movimientos. El cuadro de Parkinson que produce es grave, estable, no progresivo con los años y responde positivamente a los tratamientos convencionales antiparkinsonianos.

El MPTP destruye selectivamente las neuronas dopaminérgicas del sistema nigroestriatal y se cree que esta acción es debida a metabolitos intermedios altamente neurotóxicos[21].

Un opioide sintético que está cobrando importancia como droga de abuso entre los consumidores más jóvenes, en algunas zonas geográficas, es el dextrometorfano que tiene efectos estimulantes similares a la anfetamina[23].

3. DERIVADOS DE LA METACUALONA:

Derivados de esta quinazolina de propiedades hipnoticosedantes son la meclocualona y la nitrometacualona. La intoxicación por estas sustancias produce inicialmente estimulación y desinhibición y posteriormente midriasis, ataxia, letargia, edema pulmonar y cutáneo, hipotensión, hipotermia, depresión respirato-

ria e incluso convulsiones y coma. Desarrollan tolerancia y producen dependencia tanto física como psíquica.

4. ARILHEXILAMINAS:

Representan un grupo importante dentro de las drogas de diseño. Entre las más conocidas se encuentran la fenciclidina y la ketamina

FENCICLIDINA (PCP, "polvo de ángel", "píldora de la paz")

Su acción es similar a la de cocaína y anfetaminas. Como éstas actúa inhibiendo la recaptación presináptica de serotonina, NA y DA. Se presenta en forma de líquido, cristal, pasta o papel y se consume sobre todo fumada y mezclada con marihuana, menta, perejil, orégano, etc. Los efectos, que aparecen entre un minuto (inhalada) y una hora (ingerida) tras su consumo, pueden durar hasta seis horas. Estos efectos varían en función de la dosis consumida y van desde ligera depresión y estado confusional agudo junto con sensación de euforia, despersonalización y síntomas de estimulación simpática como enrojecimiento y sudoración (a dosis menores de 5 mg), hasta cuadros de agresividad y estados paranoides a dosis entre 10-15 mg. La toxicidad aguda cursa con hipertensión, hipertermia, hiperreflexia y nistagmo con pupilas normales. Sus efectos psíquicos van desde la euforia y la desinhibición a la agitación, pudiendo dar lugar a cuadros psicóticos agudos. Dosis superiores a 20 mg pueden desencadenar convulsiones, acidosis, mioclonías y depresión respiratoria, pudiendo llegar a producir fallo renal con rabdomiolisis y mioglobinuria. Se considera a la fencinclidina como una de las sustancias que más muertes ha desencadenado. El tratamiento, descrito con detalle en otro apartado de este monográfico, requiere medidas urgentes como la diuresis forzada alcalina y el uso de carbón activado. Sustancias como el propanolol, clonidina, hidracina, diazósido o prazosin, pueden bloquear gran parte de los efectos adversos de la intoxicación por PCP.

Entre otros análogos de la fenciclidina utilizados se encuentran el PCC (piperidino-ciclohexano-carbonitrilo), PHP (fenilciclohexipirrolidina), TPC, PCE y la fenilciclohexilpirrolidina).

KETAMINA (2-clorofenil-2-metilaminociclohexanona, "vitamina K", "especial K")

Es un anestésico disociativo de corta acción, derivado de la fenciclidina, que produce importante tolerancia y dependencia psíquica. En algunos casos, tras su uso crónico se producen síntomas de abstinencia severos que pueden requerir desintoxicación. Se consume oral, esnifada en forma de polvo, o intramuscular en líquido y sus efectos son la euforia, despersonalización, la sensación placentera de "flotar" y alucinaciones. Otros efectos físicos son taquicardia, palpitaciones, hipertensión y depresión respiratoria[24]. También se pueden producir cuadros de deterioro cognitivo, amnesia anterógrada, vértigo, incoordinación motora, lenguaje incoherente y confusión, así como fenómenos de "flashback". Se han visto alteraciones reversibles de la memoria semántica asociadas al uso de ketamina, mientras que alteraciones en al memoria episódica y atencionales pueden mantenerse más a largo plazo[25]. Debido a su poder anestésico puede resultar especialmente peligrosa asociada a otros depresores del SNC (alcohol, benzodiacepinas...). Asociada a cocaína ("Calvin Klein") provoca un importante síndrome de abstinencia.

La ketamina es un antagonista no competitivo del NMDA (glutamatérgico N-metil-D-aspartato). Estudios en animales han indicado que el sistema dopaminérgico prefrontal es particularmente vulnerable a los efectos tóxicos de la administración repetida de antagonistas del NMDA. En un estudio realizado en usuarios crónicos de ketamina se ha observado una regulación selectiva al alza del receptor D-1 en la región dorsolateral del córtex prefrontal. Estos datos sugieren que el uso repetido de ketamina afecta la transmisión

dopaminérgica a nivel prefrontal, sistema implicado en la función ejecutiva y la memoria de trabajo[26].

Dentro del grupo de las arilhexilaminas se encuentra el DMT (N,N-dimetiltriptamina), inactiva si se consume oral (salvo si se asocia a IMAO) y que se suele consumir inyectada o fumada. Sus efectos comienzan a los pocos segundos de su administración y son: midriasis, HTA, taquicardia, euforia y risa inmotivada, alucinaciones e ilusiones. No se ha visto que cree tolerancia ni dependencia. Análogos de este serían el DET (N, N-dietiltriptamina) y la DPT (N,N-dipropiltriptamina).

5. OTROS: GHB, METCATILONA, GBL, EXTASIS VEGETAL.

GHB:

El gamma hidroxibutirato es un ácido graso que se encuentra en todas las células humanas y está ampliamente distribuido en el cerebro, alcanzando sus máximas concentraciones en hipotálamo y ganglios basales[27]. Su papel principal parece ser mediador de los ciclos sueño-vigilia, de la temperatura corporal y del metabolismo cerebral de la glucosa[24].

Habitualmente, tanto en los medios de comunicación como en ambientes recreativos se emplea el término de "éxtasis líquido" para referirse a esta sustancia. Este término puede llevar a confusión, ya que el GHB no comparte ninguna característica con el MDMA. Aunque puede encontrarse en polvo, el GHB suele presentarse en pequeños frascos que contienen la sustancia diluida en agua. Además de hidrosoluble el GHB es incoloro y tiene un sabor ligeramente salado.

El GHB interactúa con los receptores GABA e inhibe la liberación de dopamina. Estimula además la liberación de hormona del crecimiento, por lo que ha sido empleada como anabolizante. Su acción comienza tras 15 minutos de la ingesta y alcanza su pico de concentración máxima en plasma a las 1.5-2 horas.

Sus efectos principales incluyen la producción de un estado placentero con relajación, locuacidad e incremento de la sensualidad, semejante al producido por consumo de dosis medias de alcohol. Sus efectos secundarios en general son de carácter leve e incluyen bradicardia, cefalea, somnolencia, hipotensión ortostática y más raramente discinesias, hipotonía muscular o nistagmus. El GHB produce el inicio rápido de la aparición de ondas delta, sueño REM y amnesia pero no de analgesia ni relajación muscular. Las sobredosis por esta sustancia son bastante frecuentes por poseer un estrecho margen de seguridad, siendo la dosis habitual de consumo en torno a los 1 a 2.5 gramos. El cuadro de intoxicación se caracteriza por la disminución del nivel de consciencia en diferentes grados, que no responde a flumacenilo ni a naloxona y que se recupera espontánea y rápidamente al cabo de pocas horas. Entre los factores que influyen en la intoxicación por GHB destacan el peso del consumidor, la variabilidad en la concentración (al tratarse de una sustancia hidrosoluble es frecuente su dilución en agua para obtener un mayor rendimiento económico), la mezcla con otras sustancias (fundamentalmente alcohol) y los errores en su elaboración que pueden producir la aparición de quemaduras y erosiones en boca, esófago y estómago.

Presenta un síndrome de abstinencia que se caracteriza por insomnio, taquicardia, náuseas, vómitos e hipertensión.

En los años 90, la DEA (Drug Enforcement Administration) previno sobre el uso de GHB como droga de abuso, limitándose así su disponibilidad, por lo que comenzaron a utilizarse algunos de sus precursores como el GBL (Gammabutirolactona) y el BD Butanediol)[28].

METCATINONA:

También conocida como efedrona, este derivado de la efedrina tiene efectos farmacológicos similares a los producidos por las anfetaminas. Su intoxicación es difícil de diagnosticar y tratar porque puede dar lugar a síntomas muy diversos[29]. Se han descrito

alteraciones neurológicas secundarias a su uso como encefalopatía, probablemente relacionada con un acúmulo de Manganeso en cerebro[30].

ÉXTASIS VEGETAL:

Frente a todas estas drogas de síntesis, ha surgido en la última década una tendencia al consumo de "drogas naturales" por la creencia de que se trata de sustancias sanas y de menor riesgo.

El conocido como éxtasis vegetal no es más que una mezcla no estandarizada de plantas medicinales, comercializadas con fines lúdicos, y a los que se les suponen unos efectos euforizantes, afrodisíacos similares a los del éxtasis pero sin sus efectos secundarios. Entre los productos utilizados destacan:

-Sustancias con bases xánticas (nuez de cola, té, guaraná…) que se utilizan como estimulantes del sistema nervioso. Entre sus efectos se encuentran una acción antidepresiva, estimulante, diurética, digestiva, cardioestimulante, antiagregante plaquetaria, lipolítica, vasodilatadora periférica y vasoconstrictora a nivel cerebral[31, 32].

- Precursores anfetamínicos: como la efedra, la bala y el cálamo aromático. La efedra presenta los siguientes efectos: cardioestimulante, vasoconstrictor (que unida a la taquicardia aumenta la presión arterial), broncodilatadora y estimulante nerviosa[31, 33].
- Plantas medicinales como la pasiflora, ginkgo o ginseng: que deberían ser utilizadas bajo control farmacéutico.

Las contraindicaciones y efectos secundarios del éxtasis vegetal van a depender de su composición, aunque todas ellas comparten efectos estimulantes y simpaticomiméticos. En general, su uso está contraindicado en las siguientes patologías: trastornos cardiovasculares como hipertensión, insuficiencia cardiaca e insuficiencia coronaria; hipertiroidismo, diabetes, ansiedad, glaucoma, feocromocitoma, insuficiencia renal y hepática. Por otra parte pueden presentar interacciones con múltiples medicamentos como: digitálicos, IMAOS, anticoagulantes orales, antiagregantes plaquetarios, heparina, antidiabéticos, estrógenos y corticoides.

Es totalmente falsa la creencia de que, por ser sus componentes naturales, el éxtasis vegetal esté carente de efectos secundarios.

COMENTARIO FINAL

Las drogas de diseño constituyen un grupo heterogéneo de sustancias sobre las que existe una percepción de drogas seguras e inocuas, lo que ha facilitado la extensión de su consumo entre jóvenes en los últimos años. Entre los efectos más comunes a muchas de ellas se destacan sus propiedades entactógenas y empatógenas pero su consumo puede dar lugar a gran número de complicaciones tanto orgánicas como psiquiátricas. El mayor riesgo derivado del consumo de estas drogas viene dado por el desconocimiento sobre las sustancias que realmente se están consumiendo, las dosis que se administran y la variabilidad en la respuesta individual. A ello hay que añadir la elevada frecuencia de policonsumo y otros factores condicionados por el entorno de consumo. Actualmente está demostrada la capacidad de este grupo de sustancias para producir neurotoxicidad y aunque no contamos con datos definitivos para establecer su carácter irreversible, la experimentación con animales de laboratorio cada vez muestra más evidencias en esta dirección[34].

REFERENCIAS

1. Lorenzo P., Lizasoain I. Características farmacológicas de las drogas recreativas (MDMA y otras anfetaminas, ketamina, GHB, LSD y otros alucinógenos). Adicciones 2003; suppl 2:51-75.
2. Farré M. Complicaciones neurológicas de las toxicomanías. Aspectos generales. Complicaciones por cannabis, drogas de diseño y sustancias volátiles. Arch Neurobiol 1989; 52 (supl 1): 143-148.

3. Royo J., Magrané M., Blancafort F., Ferrer J. Drogas de síntesis: del uso al policonsumo. Algunos riesgos asociados y una propuesta de intervención terapéutica. Aten Primaria 2004; 33: 209-213.
4. Escohotado A. Historia de las drogas, vol. 3. Alianza Editorial, Madrid, 1994.
5. Gamella JF., Álvarez A. Drogas de síntesis en España. Patrones y tendencias de adquisición y consumo. Informe para el Plan Nacional sobre Drogas. Ed Doce Calles, Madrid 1997.
6. Prada C., Álvarez FJ. MDMA o éxtasis: aspectos farmacológicos, tóxicos y clínicos. Med Clin 1996; 107: 549-555.
7. Farré M., Poudevida S. Éxtasis y drogas de diseño. En: Ponencia del VI Encuentro Nacional sobre Drogodependencias y su Enfoque Comunitario. Cádiz: Centro Provincial de Drogodependencias de Cádiz; 1999:751-766.
8. Escobedo I y col. A comparative study on the acute and long-term effects of MDMA and 3,4-dihydroxymethamphetamine (HHMA) on brain monoamine levels after i.p.or striatal administration in mice. British Journal of Phamacology 2005; 144: 231-241.
9. Jones DC y col. Serotonergic neurotoxic metabolites of ecstasy identified in rat brain. The journal of pharmacology and experimental therapeutics 2005; 313: 422-431.
10. Kalant H. The pharmacology and toxicology of ecstasy (MDMA) and related drugs. Can Med J Ass 2001; 165: 917-928.
11. Bellis MA.,Hughes K. Sex potions. Relationships between alcohol, drugs and sex. Adicciones 2004; 4: 249-258.
12. Solwij N, Hall W, Lee N. Recreational MDMA use in Sydney: a profile of "Ectasy" users and their experience with the drugs. Br J Addict 1992; 87: 1161-1172.
13. Green AR., Mechan AO., Elliot JM., O`Shea E., Colado MI. The pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylene dioxy-methamphetamine (MDMA, "ecstasy"). Pharmacol Rev. 2003; 55: 463-508.
14. Colado MI. Neurotoxicidad inducida por MDMA y su prevención farmacológica. En: Bobes J, Lorenzo P, Sáiz PA. Éxtasis (MDMA): un abordaje comprehensivo. Barcelona:Masson; 1998. pp.41-72.
15. Sprage JE., Banks ML,. Cook VJ., Mills EM. Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis and Sympathetic Nervous System Involvement in Hyperthermia Induced by 3,4-Methylenedioxy-methamphetamine (Ecstasy). The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 2003; 305: 159-166.
16. Ricaurte GA, Yuan J, McCann UD. 3,4-Methilenediosymethamphetamina ("Ecstasy")-Induced serotonin neurotoxicity: Studies neuropsychobiology 2000;42: 5-10.
17. Camí J., Farré M. Extasis, la droga de la ruta del bacalao. Medin Clin 1996; 106: 711-716.
18. Bolla KI, McCann UD, Ricaute G. Memory impairment in abstinent MDMA ("Ecstasy") users. Neurology 1998; 51: 1532-1537.
19. Dafters RI, Duffy F, O´Donell PJ, Bouquet C. Level of use 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA or ecstasy) in humans correlates with EEG power and coherence. Psychopharmacology 1999; 145:82-90.
20. Pérez H, Rubio C, Martín RE, Hardisson A. Toxicología de las drogas de síntesis. Rev. Toxicol 2003; 20:182-186.
21. García S, Geilo S, Álvarez FJ. Drogas de diseño. Medicina integral1993; 8: 300-310.
22. Skulska A, Kala M, Parczewski A. Fentanyl and its analogues in clinical and forensic toxicology. Przegl Lek 2005; 62: 581-4.
23. Manaboriboon B, Chomchai C. Dextromethorphan abuse in thai adolescents: A report of two cases and review of literature. J Med Assoc Thai 2005; Suppl 8: 242-45.
24. Gahlinger PM. Club drugs: MDMA, Gamma-Hydroxibutyrate (GHB), Rohypnol and Ketamine. American Family Physician 2004;11: 2619-2626.
25. Morgan CJ, Monaghan L, Curran HV. Addiction 2004; 99: 1450-1461.
26. Narendran R y cols. Altered prefrontal dopaminergic function in chronic recreational ketamine users. Am J Psychiatry 2005; 162: 2352-2359.
27. Rodgers J., Ashton CH., Gilvarry E., Young AH. Liquid ecstasy. A new kid on the dance floor. Br J Psychiatry 2004;184: 104-106.
28. Palmer RB. Gamma-butyrolactone and 1,4-butanediol: abused analogues of gamma-hydroxybutyrate. Toxicol Rev 2004; 23: 21-31.
29. Belhadj-Tahar H, Sadeg N. Methcathinone: a new postindustrial drug. Forensic Sci Int 2005; 153:99-101.
30. Levin OS. ."Ephedron" encephalopathy. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova 2005; 105: 12-20.

31. Blumenthal M, Goldberg A, Brinckmann J. Herbal Medicine, Expanded Commission E Monographs. Integrative Medicine. Communications, Newton. First Edition, 2000; pp 72-4.
32. Carretero E. Alcaloides: derivados del triptófano y otros alcaloides (III). Panorama Actual Med 2001; 25: 442-449.
33. Blumenthal M, Goldberg A, Brinckmann J. Herbal Medicine, Expanded Commission E Monographs. Integrative Medicine. Communi cations, Newton. First Edition, 2000; 110-117.
34. Ambrosio E. ¿Son reversibles los efectos neurotóxicos de las drogas de síntesis?. Adicciones 2006; 18: 101-104.

Drogas y disfunción sexual

César Pereiro Gómez*; Mar Serrano Cartón**

*Médico Psiquiatra. Unidad Asistencial de Drogodependencias de A Coruña (ACLAD). Plan de Galicia sobre Drogas.
**Médico Psiquiatra. Unidad de Hospitalización Psiquiátrica. Complejo Hospitalario Juan Canalejo. A Coruña.

Enviar correspondencia a: César Pereiro Gómez. Unidad Asistencial de Drogodependencias de A Coruña (ACLAD). C) Ermita 2A, 15008 A Coruña. e-mail: cesarpereiro@telefonica.net

RESUMEN

A pesar del incremento de la demanda de atención clínica por parte de sujetos que padecen disfunción sexual los datos epidemiológicos son relativamente escasos, en especial para los usuarios de drogas. Históricamente asistimos a una búsqueda de sustancias genéricamente denominadas afrodisíacas a las que se han atribuido propiedades sobre la potenciación de la virilidad masculina y un supuesto efecto facilitador de las relaciones sexuales por parte de las mujeres. Pero lo cierto es que las drogas pueden afectar a la sexualidad humana de muy diversos modos aunque los efectos negativos de las mismas son los más comúnmente observables. La consideración de la actividad sexual humana en base a determinantes biológicos, psicológicos y socio-culturales es importante dado que el efecto real físico de las distintas drogas no siempre coincide con el efecto subjetivo atribuido a las mismas por el propio individuo, fruto de determinados mitos o tradiciones culturales. Es paradigmático el caso del alcohol, droga de efecto físico claramente depresor e inhibidor, consecuentemente, de la actividad sexual, y que, sin embargo, continua siendo considerada, dentro de nuestra tradición cultural, como una sustancia potenciadora de la respuesta sexual. Más allá de posibles efectos en la esfera de la sexualidad se señalan los riesgos derivados del incremento de las relaciones sexuales de alto riesgo realizadas bajo el efecto de distintas drogas que puede condicionar la transmisión de enfermedades, los embarazos no deseados u otro tipo de efectos negativos para la salud.

Palabras clave: *función, disfunción, sexual, drogas, adicciones*

ABSTRACT

In spite of the increased demand of clinical attention on the part of subjects that suffer sexual dysfunction, the epidemiological information is relatively limited, especially about the users of drugs of abuse. Historically we are present at a search of substances generically called aphrodisiac which have been attributed properties on the involution of the masculine virility and a supposed effect facilitator of sexual relations on the part of women. However, the drugs can concern the human sexuality in very diverse ways though the negative effects of them are commonly observed. The consideration of the human sexual activity on the basis of biological, psychological and sociocultural determinants is important provided that the real physical effect of the different drugs of abuse not always coincides with the subjective effect attributed to them for the own individual, fruit of fixed myths and cultural traditions. There is paradigmatic the case of alcohol, drug of physical effect clearly depressor and inhibitor, consistently, of the sexual activity, and that, nevertheless, continues being considered, inside our cultural tradition, to be a substance that increase the sexual response. Beyond possible effects in the sphere of sexuality we can remark the risks derived from the increase of the sexual relations of high risk realized under the effect of different drugs that can condition the transmission of sexual diseases, not wished pregnancies or another type of negative effects for the health.

Key words: *function, dysfunction, sexual, drugs, addictions.*

INTRODUCCIÓN

Bajo el nombre de disfunciones sexuales se incluyen todas aquellas alteraciones que se producen en cualquiera de las fases de la respuesta sexual y que impiden o dificultan el disfrute satisfactorio de la sexualidad[1].

Para la DSM-IV[2] las llamadas disfunciones sexuales, entendidas como alteraciones del deseo, cambios psicofisiológicos en la respuesta sexual normal, malestar o problemas interpersonales relacionados al tema, son: a) Trastornos del deseo sexual (Deseo sexual hipoactivo y Trastorno por aversión al sexo), b) Trastornos de la excitación sexual (en la mujer y de la erección en el varón), c) Trastornos orgásmicos (femenino y masculino, y Eyaculación precoz), d) Trastornos sexuales por dolor (Dispareunia y Vaginismo) y e) Trastorno sexual debido a una enfermedad médica, inducido por sustancias, o no especificado (Tabla 1).

Tabla 1. Criterios del DSM-IV para el trastorno sexual inducido por sustancias.

A. Trastorno sexual clínicamente significativo, que provoca malestar acusado o dificultad en las relaciones interpersonales.

B. A partir de la exploración física, la historia clínica y los hallazgos de laboratorio, hay pruebas de que el trastorno sexual se explica en su totalidad por el consumo de sustancias, como se manifiesta en los casos siguientes 1 o 2:

1. Los síntomas del Criterio A aparecen durante o en los 30 días siguientes a la intoxicación por la sustancia
2. El consumo del medicamento está etiológicamente relacionado con la alteración

C. La alteración no se explica mejor por la presencia de un trastorno sexual no inducido por sustancias, como lo demuestra el hecho de que los síntomas preceden al inicio del consumo o la dependencia de la sustancia (o consumo de fármacos); los síntomas persisten durante un tiempo sustancial (p. ej., 1 mes) después de haber finalizado la intoxicación, o son excesivos en relación con lo que cabría esperar, dados el tipo o la cantidad de la sustancia usada o la duración de su consumo o bien hay pruebas de la existencia de un trastorno sexual independiente no inducido por sustancias (p. ej., una historia de episodios recurrentes no relacionados con sustancias).

Nota: Este diagnóstico debe establecerse en lugar del diagnóstico de intoxicación por sustancias sólo si el trastorno sexual es excesivo en comparación con el que se presenta durante la intoxicación y si el trastorno es de suficiente gravedad como para merecer atención clínica independiente.

Los criterios diagnósticos del DSM-IV para las disfunciones sexuales no especifican una duración o frecuencia mínimas, sino que vienen determinados por la presencia de un alto grado de malestar o dificultades interpersonales asociadas al problema, por lo que dependen en buena medida del juicio clínico. Cada disfunción puede caracterizarse en tipos, que incluyen tres diferenciaciones: si ha sucedido desde siempre o ha sido adquirida; si es generalizada o específica (se limita a determinados tipos de estimulaciones, situaciones o parejas); y, finalmente, si se debe a factores psicológicos o a una combinación de factores psicológicos y médicos o abuso de sustancias. Asimismo, para cumplir los criterios diagnósticos es preciso que la disfunción no ocurra durante el curso de otro trastorno del Eje I y no se deba exclusivamente al efecto directo de sustancias o a condiciones médicas. Para la consideración de estas últimas, el DSM-IV incluye categorías específicas de

disfunciones debidas a la condición médica general o inducidas por sustancias (alcohol, anfetaminas, cocaína, opiáceos...), caracterizadas ambas por estar etiológicamente relacionadas con una condición médica o con el uso de sustancias psicoactivas, respectivamente.

Por su parte, la clasificación más reciente de la Organización Mundial de la Salud, el CIE-10[3] muestra un notable paralelismo con la clasificación de la APA, incorporando alguna nueva categoría como la de Impulso sexual excesivo en el capítulo de disfunciones sexuales no orgánicas.

Es preciso recordar que, en la mayoría de los trabajos sobre disfunciones sexuales, los diagnósticos no se basan en los criterios o categorías DSM o CIE, sino en autoinformes de los propios pacientes sobre sus conductas sexuales, con frecuencia descripciones genéricas e informales (dificultades de erección, falta de orgasmos...), o de apreciaciones clínicas en exceso deudoras de la opinión de los clientes[4]. Esto sin duda supone una importante limitación en cuanto a los estudios de prevalencia para este tipo de trastornos.

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS DISFUNCIONES SEXUALES

A pesar del incremento de la demanda de atención clínica por parte de sujetos que padecen problemas de disfunción sexual y del potencial impacto de estos en las relaciones interpersonales o la calidad de vida, los datos epidemiológicos son relativamente escasos, tanto a nivel de población general como para determinados colectivos. No conocemos con exactitud la prevalencia de las disfunciones sexuales en la población general y aunque existen importantes variaciones según los estudios publicados, los datos existentes apuntan que un porcentaje elevado de hombres y mujeres padecen a lo largo de su vida alguna disfunción sexual. Así, el estudio ECA (Epidemiologic Catchment Area) llevado a cabo por el Instituto de Salud Mental de Estados Unidos[5] estimaba la prevalencia de las disfunciones sexuales en el 24%, lo que las situaba como el segundo diagnóstico más frecuente tras el uso del tabaco para los años en los que se realizó este estudio, ya clásico en la epidemiología psiquiátrica, pero que sin duda no es extrapolable a nuestros días ni probablemente a nuestro medio. Otros autores[6] han llevado a cabo revisiones sobre la prevalencia de las disfunciones sexuales en la población general, con notables variaciones en las cifras detectadas (por ejemplo la prevalencia del trastorno del deseo sexual hipoactivo en la mujer oscila entre el 1 y el 35%) que pueden atribuirse, al menos parcialmente, a cuestiones metodológicas. Un trabajo más reciente publicado por Laumann et al.[7] en el JAMA para evaluar la disfunción sexual en Estados Unidos, estima que esta presenta una prevalencia del 43% en las mujeres y un 31% en hombres. En cuanto a la frecuencia de cada una de las disfunciones en relación a las personas que, sufriendo algún tipo de disfunción sexual, solicita ayuda profesional, los datos también varían según los autores. Los trastornos por los que más frecuentemente se acude a consulta coinciden con aquellos que se presentan con mayor frecuencia en la población general (el trastorno por deseo sexual hipoactivo y la disfunción orgásmica en las mujeres y en los hombres la eyaculación precoz y los trastornos de la erección). No obstante, hay que destacar que tan sólo un pequeño porcentaje de personas que padecen alguna disfunción sexual acude a consulta; y aun más, de éstas sólo un número reducido se somete a tratamiento[8].

DISFUNCIONES SEXUALES Y ABUSO DE DROGAS

A lo largo de la historia han existido mitos y creencias en torno a la posible existencia de sustancias con poderes o efectos sobre la sexualidad. En el transcurso de los tiempos hemos asistido a una búsqueda de sustancias genéricamente denominadas afrodisíacas a las que, básicamente, se han atribuido dos propiedades: la potenciación de la virilidad

masculina y en menor medida un supuesto efecto facilitador de las relaciones sexuales por parte de las mujeres para que accedan a las pretensiones de los hombres. Pero lo cierto es que las drogas pueden afectar a la sexualidad humana de muy diversos modos aunque los efectos negativos de las mismas son los más comúnmente observables y objetivables.

Es bien sabido que la sexualidad es un fenómeno complejo y que la conducta sexual se ha de considerar no sólo como un hecho global, sino a través del análisis de los distintos componentes en los que actualmente consideramos dividida la misma y que constituyen un proceso o secuencia estable de fases sucesivas en su desenvolvimiento. Desde las investigaciones de **Masters y Johnson**[9] **l**a respuesta sexual humana se considera compuesta por la siguiente sucesión de etapas o fases: excitación, meseta, orgasmo y resolución. En relación con las drogas es preciso tener en cuenta que el uso de las distintas sustancias no afecta del mismo modo a la actividad sexual, sino que puede, en ocasiones, concretarse su efecto sobre uno u otro de los componentes de la respuesta sexual y no producir un efecto tan globalizador, en términos de excitación o inhibición del deseo, como antes se creía. Otro aspecto previo a considerar en relación con la sexualidad humana y que puede tener una gran relevancia al estudiar el efecto sobre la misma de las distintas drogas es la existencia de múltiples causas y de naturaleza diversa en relación con la misma. Estas causas o factores pueden ser agrupados, atendiendo a su naturaleza, en los tres tipos siguientes: causas orgánicas o biológicas; causas psicológicas; y causas socio-culturales. La consideración de la actividad sexual humana en base a estos tres determinantes (biológicos, psicológicos y socio-culturales) es importante dado que el efecto real físico de las distintas drogas o sustancias no siempre coincide con el efecto psicológico o subjetivo atribuido a las mismas por el propio individuo, fruto con frecuencia, a su vez, de determinados mitos o tradiciones culturales. Éste suele ser, por ejemplo, el caso del alcohol, droga de efecto físico claramente depresor a nivel del sistema nervioso central e inhibidor, consecuentemente, de la actividad sexual, y que, sin embargo, continua siendo considerada a nivel popular, dentro de nuestra tradición cultural, como una sustancia potenciadora de la respuesta sexual.

Un comentario aparte merecen los riesgos, sobre el que han llamado la atención algunos autores[10,] derivados del incremento de las relaciones sexuales de alto riesgo realizadas bajo el efecto de distintas drogas que puede condicionar la transmisión de enfermedades, los embarazos no deseados u otro tipo de efectos negativos para la salud más allá de posibles efectos en la esfera de la sexualidad.

ALCOHOL

Es bien conocida la relación histórica, entre alcohol, desinhibición sexual[11] y la costumbre de inducir el consumo de alcohol en otras persona para aumentar las probabilidades de mantener un encuentro sexual. Los dos sexos consumen alcohol para adquirir confianza en el momento de acercarse e interactuar con potenciales parejas sexuales[12]. El alcohol puede emplearse como un desinhibidor temporal que despierte el deseo sexual en los individuos que de otro modo serían más cautos pero como ya afirmaba Shakespeare a través de uno de sus personajes (Macbeht) "el alcohol puede provocar el deseo pero disminuir el rendimiento" y esto tiene bases claras en relación con los efectos fisiológicos del alcohol en los varones o las mujeres según se describen a continuación. Todavía persisten las falsas creencias populares que otorgan al alcohol una función estimulante, calórica, nutritiva y con capacidad para dar fuerzas y aumentar el apetito sexual, si bien es cierto que existen importantes campañas publicitarias con intereses económicos más o menos encubiertos que ayudan a mantener estas ideas.

Aunque se han realizado revisiones extensas sobre el tema, los datos que han podido extraerse de la investigación empírica

son fragmentados, heterogéneos y a veces contradictorios. La relación entre alcohol y sexualidad tiene dimensiones fisiológicas, psicológicas, farmacológicas y sociales. La mayor parte de los estudios se centran separadamente en cada uno de estos aspectos. El efecto del alcohol en la conducta sexual puede contemplarse tanto desde su acción como modificador del comportamiento como por las diversas alteraciones que provoca en los órganos relacionados con la respuesta sexual.

Efectos fisiológicos del alcohol en la sexualidad:

El método más utilizado para medir los efectos fisiológicos del alcohol en la sexualidad ha sido la medición de la excitación sexual ante la estimulación a través del pletismógrafo, que en el varón registra la tumescencia peneana y en la mujer los cambios de pulso y vascularización en la vagina, junto a otras medidas psicológicas basadas en autorregistros y cuestionarios que pueden servir de referencia en el estudio de la respuesta sexual humana. Se ha demostrado que los efectos del alcohol en la fisiología humana son dosis-dependientes. Mientras que un consumo agudo a dosis bajas parece producir un efecto estimulante, con un aumento de la respuesta sexual gracias a una mayor desinhibición en las relaciones, al aumentar los niveles de alcohol, la mejoría inicial va siendo contrarrestada por sus efectos como depresor central, produciéndose una disminución lineal de la respuesta sexual en ambos sexos. Pero cuando el consumo se hace crónico, se aprecian diferencias importantes sobre los efectos sobre el sistema reproductivo de hombres y mujeres.

Efectos sobre la conducta sexual masculina:

El alcohol de forma aguda, reduce la transmisión nerviosa por parte del pene al cerebro, y crónicamente daña al hígado y los testículos, disminuyendo el cociente testosterona/estrógenos, siendo necesaria la testosterona para que los nervios transmitan los mensajes desde el cerebro y estimulen la erección. La disminución de la respuesta sexual en el varón se observa por una menor tumescencia del pene durante la erección, por un retraso en la eyaculación y por un aumento del periodo de latencia tras la finalización del coito.

Los efectos directos que el consumo excesivo de alcohol produce sobre el hígado, testículos y eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, originan alteraciones en las hormonas sexuales que, a su vez han sido consideradas como causas primarias de distintas disfunciones. El alcohol produce una disminución de secreción de testosterona por un efecto tóxico directo sobre los testículos y a la vez ocasiona una disminución de la secreción hipotalámica de hormona luteinizante (LH), asociada con una marcada hipoandrogenización y una menor respuesta de la LH a la La hormona liberadora de gonadotropina (LHRH)[13]. Los efectos gonadales del consumo de alcohol, aunque han sido considerados como una consecuencia de la afectación hepática, está bien demostrado que el alcohol puede producir per se disfunción sexual, especialmente en los varones, que experimentan hipoandrogenización con disminución de la libido, impotencia o ambas[14, 15, 16]. El alcohol puede también ser causa de infertilidad. En este sentido se ha visto que el semen de los alcohólicos a menudo presenta anomalías como un menor número y motilidad de los espermatozoides y una mayor proporción de formas anómalas de éstos. Además, es frecuente observar una hiperprolactinemia en pacientes alcohólicos (con o sin hepatopatía), pudiendo facilitar el desarrollo de hipogonadismo, deterioro de la espermatogenia y atrofia testicular, pudiendo provocar impotencia sexual permanente. Una cuarta parte de los alcohólicos presentan también un retardo en la eyaculación. La causa podría estar tanto en el efecto anestésico y sedativo del alcohol como en la inhibición de los centros límbicos, que produce una disminución de las sensaciones físicas secundarias a la fase de excitación. Por otro lado, el alcohol puede inducir un deterioro neurológico central y periférico, junto con alteraciones de la neurotransmisión, que podrían influir tanto en el impulso como en la excitación sexual.

Además la polineuropatía y las alteraciones del sistema nervioso vegetativo pueden deteriorar la función sexual de estos pacientes de forma muy importante.

Efectos sobre la conducta sexual femenina:

Está descrito como algunas mujeres pueden consumir alcohol para disminuir sus inhibiciones sexuales, así como ante una primera relación sexual para disminuir la ansiedad. Por lo que se refiere a las mujeres alcohólicas, se empieza a observar una disminución de la respuesta sexual a concentraciones aún más bajas que en el varón. Aunque subjetivamente la mujer puede sentirse más excitada tras el consumo inicial de alcohol, se ha observado que la administración de 20-30 gramos de alcohol puede producir una disminución del flujo sanguíneo vaginal y de la latencia y la intensidad orgásmica. El consumo agudo de alcohol, a diferencia de en el varón, en las mujeres no altera los niveles sanguíneos de testosterona, LH, FSH ni estradiol, lo que podría indicar una menor lesión local a nivel de los ovarios por parte del alcohol. Lo que sí se ha observado es una mayor frecuencia de enfermedades ginecológicas en las mujeres alcohólicas que en las no alcohólicas.

Las mujeres consideran, en general, el alcohol como un favorecedor de la respuesta sexual. Pero lo cierto es que las mujeres alcohólicas suelen tener problemas como poco deseo sexual, alteraciones de la fase de excitación, anorgasmia, dispareunia y vaginismo. Aunque es menos conocido, se sabe que el alcohol puede lesionar la arquitectura ovárica en ratas alimentadas con etanol, lo que puede explicar en parte la menor fertilidad de las mujeres alcohólicas.

Prevalencia de disfunción sexual relacionada con el consumo de alcohol.

En estudios que utilizaron muestras de varones[17] se han descrito prevalencias de disfunción sexual muy alta durante el periodo de consumo de alcohol (86%), que se reducía a la mitad en la abstinencia (41%) y que su prevalencia estaba en relación directa con la edad y con la cantidad de alcohol consumido. En otros estudios[18] se señaló que el 75% de la muestra presentaba alguna disfunción sexual; también, en el 45% de los casos aquélla estaba en relación directa con la cantidad de alcohol consumido y además los trastornos en el área sexual no experimentaban mejoría después de 9 meses de abstinencia. Más recientemente otros autores[19] han señalado que la incidencia de disfunciones sexuales en pacientes alcohólicos abstinentes era similar a la de la población general; además, las determinaciones de hormonas sexuales masculinas estaban en el rango normal y tampoco presentaban diferencias en la tumescencia nocturna del pene. Los estudios realizados con muestras de mujeres son más escasos: en un estudio comparativo[20] entre mujeres alcohólicas y un grupo control encontraron que el 85 % de las primeras presentaba algún tipo de disfunción y que su funcionamiento sexual global era peor aunque practicaban mayor variedad de actividades sexuales. Otros estudiaron el comportamiento sexual de las mujeres bajo los efectos del alcohol[21] y comprobaron que cuando lo consumían presentaban una actividad sexual más placentera y mayor intimidad con la pareja, pero tenían un menor cuidado en la elección de la ésta y mayor diversidad de prácticas sexuales. Tampoco encontraron mayor frecuencia de disfunciones sexuales, aunque el subgrupo de mujeres cuyo consumo de alcohol era equiparable al de las mujeres con dependencia mostraba niveles significativos de disfunción: 23% vaginismo; 15 falta de deseo sexual y 12% anorgasmia.

En nuestro país existen escasas publicaciones sobre este tema y recientemente[22]. se ha descrito que el 35% de las personas presentaba un trastorno del deseo sexual hipoactivo frente a un 20-25% en estudios de población general. Por otra parte, menos del 10% de los varones refería un trastorno de la erección, porcentaje muy similar al encontrado en la población general. Tampoco puede decirse que la incidencia de eyaculación precoz en este estudio fuera alta (10,5%), cuando se ha descrito que este tipo de trastorno puede afectar al 30% de la población general.

En cuanto a las disfunciones sexuales específicas de las mujeres de la muestra hay que señalar que el 10% refería vaginismo y el 5% dispareunia.

Podríamos terminar este apartado resumiendo que existe una alta prevalencia de disfunciones sexuales asociadas al consumo crónico de alcohol. Lo que no está tan claro es qué proporción de las mismas están causadas directamente por el efecto tóxico del alcohol en órganos y tejidos específicos y cuáles son indirectamente causadas a través de la afectación general sistémica que produce el alcoholismo. De cualquier manera, la prevalencia de trastornos sexuales en alcohólicos se sitúa dentro de unos porcentajes entre el 8 y el 58%, siendo la disfunción sexual más referida por el varón la dificultad para la erección, aunque todavía no existen estudios sistemáticos al respecto. En la mujer la más frecuente es la anorgasmia[23].

La variabilidad de las cifras encontradas en los diferentes estudios se debe a las diferentes muestras y metodologías aplicadas. Existen estudios que han utilizado a individuos en fase de desintoxicación, otras veces a pacientes ambulatorios con consumos esporádicos y otros a individuos abstinentes de distinto grado. A menudo la disfunción sexual, como ya se ha comentado antes, es evaluada tan sólo por autorregistros o mediante preguntas abiertas durante la entrevista, sin utilizar medidas objetivas. Por otra parte, la interpretación de resultados muchas veces se realiza sin un grupo control de referencia o no se tiene en cuenta la influencia de enfermedades concomitantes o medicación añadida. Todo esto dificulta en gran medida la tarea de extraer conclusiones definitivas de estos estudios.

Es preciso recordar como de los estudios que se han publicado se extraen conclusiones definitivas sobre el incremento de actividades sexuales de riesgo en relación con el consumo de alcohol[24] y está descrito que cuando los jóvenes se emborrachan, se duplican sus probabilidades de practicar sexo desprotegido[25].

OPIÁCEOS

Los estudios clínicos iniciales sobre los efectos de los opiáceos en la función hipotálamo-hipófiso-gonadal tenían una gran variedad de problemas metodológicos. Existían dificultades en el control del uso de drogas por parte de los sujetos incluidos en el estudio, así como para las mediciones hormonales, o incluso a veces la evaluación se realizaba mediante cuestionarios autoaplicados. No resulta sorprendente que los resultados de los mismos frecuentemente resulten contradictorios. No existe unanimidad en las alteraciones producidas por la heroína a nivel endocrino. Así, frente a investigaciones en las que se señalan la afectación de los ejes hipófiso-suprarrenal o hipófiso-tiroideo, existen otros en los que no se han encontrado alteraciones significativas. Sin embargo, sí es bien conocida la influencia que el consumo crónico de heroína tiene sobre el eje hipotálamo-gonadal. En los diferentes estudios se observa una disminución de la secreción de FSH, LH, ACTH y prolactina y, en virtud de ello, una reducción en la concentración plasmática de testosterona, estradiol y cortisol. Conviene destacar que en los drogodependientes activos, con tolerancia manifiesta, los niveles de hormonas sexuales pueden ser normales. En cuanto a los efectos descritos sobre la función sexual, están vinculados principalmente con su acción sobre el hipotálamo, siendo principalmente efectos de tipo depresor, que se traduce en la clínica por la pérdida del deseo sexual, disfunción eréctil, eyaculación retardada e inhibición del orgasmo en el hombre, mientras que en la mujer aparecen alteraciones menstruales (amenorrea, dismenorrea), disminución de la libido, anorgasmia y problemas de fertilidad. Curiosamente durante el síndrome de abstinencia pueden aparecer erecciones, eyaculaciones y orgasmos espontáneos que escapan al control del sujeto[26-28].

Son bien conocidos los efectos secundarios sobre la función sexual en sujetos que reciben tratamiento sustitutivo con metadona[29]. Los efectos secundarios de la metadona se manifiestan en la zona neurovegetativa y

psicológica. Entre los efectos más comunes podemos encontrar trastornos del deseo sexual, que pueden persistir durante largos periodos del tratamiento. Los pacientes en tratamiento con metadona refieren un incremento tanto de su deseo como de su capacidad sexual tras abandonar la heroína, aunque suele disminuir, en general, el interés por el sexo. Una parte de este cambio podría ser achacable a la normalización de sus estilos de vida. Aunque algunos autores han descrito que la mayoría de los pacientes que abandonan un tratamiento de mantenimiento con metadona voluntariamente citan la pérdida de capacidad sexual como la principal razón para el abandono lo cierto es que esto es muy poco común en nuestra práctica clínica habitual. También se han realizado estudios para realizar una comparación entre la función sexual de los consumidores de heroína y los pacientes en programa de mantenimiento con metadona, con resultados poco concluyentes, dadas las diferencias metodológicas y las dificultades para la elaboración de los estudios. Concretamente, resulta interesante un estudio[30] realizado en 1975 en el que comparaban un grupo de individuos consumidores de heroína con un grupo de pacientes a tratamiento con metadona y un grupo control en el que comparaban el volumen eyaculatorio y los niveles de testosterona. En este estudio se observó una disminución del volumen eyaculatorio, así como del número y motilidad de los espermatozoides y de los niveles séricos de testosterona tanto en el grupo de metadona como en el de consumidores de heroína respecto al grupo control. Lo realmente llamativo fue el hecho de que las diferencias eran estadísticamente significativas en el grupo de metadona respecto a los controles, pero no en el grupo de heroína, aunque sí existían diferencias. Por otro lado, algunos autores han resaltado el hecho de que los pacientes que comenzaron a abusar de opiáceos a edades tempranas durante la adolescencia presentan mayores niveles de disfunción. Esto sugiere que las dificultades en el ajuste social y la autoaceptación pueden resultar o, al menos ser reforzadas por consecuencias psicológicas del abuso de drogas en una mayor dificultad para un ajuste sexual satisfactorio[31]. En conclusión, se acepta que el consumo de opiáceos induce cambios en el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, que a través de sus efectos a nivel de la testosterona principalmente, produce sus manifestaciones clínicas sobre la respuesta sexual, dando lugar a disfunciones sexuales secundarias. Es posible que la función de los órganos sexuales secundarios esté suprimida en los individuos consumidores de opiáceos. Este efecto parece ser resultado de un efecto directo de estas sustancias sobre los órganos sexuales. El abuso de opiáceos en el hombre produce una disminución de la libido, de la erección y retraso en la eyaculación, que puede llegar a producir la pérdida completa de la función sexual. Tras la retirada de opiáceos se puede observar una mayor frecuencia de erecciones matutinas e incluso eyaculaciones espontáneas, así como una lenta recuperación del deseo sexual, aunque puede persistir la disfunción eréctil y eyaculatoria. El mecanismo de la disfunción sexual podría estar relacionado con una disminución de la LH y la testosterona debido al aumento de la actividad opioide[32-37]. Las mujeres dependientes de opiáceos se ha observado una disminución o aumento de la libido, anorgasmia y, durante la abstinencia de opiáceos, pérdida de la libido[38].

CANNABIS

El cannabis lleva un largo tiempo vinculado a la conducta sexual y, al tratarse de la droga de uso recreativo más empleada, se consume con frecuencia antes y después de practicar el sexo. Se ha considerado que aumenta el placer sexual al estimular la relajación y aumentar el sentido del tacto[39]. Algunos estudios incluso establecen que el consumo de cannabis puede ser un predictor en relación con el mantenimiento de las primeras relaciones sexuales[40]. Al igual que para el consumo de alcohol, se ha relacionado el uso de cannabis durante las relaciones sexuales con niveles más bajos en la práctica

de un sexo seguro[41]. En lo atañe a los efectos fisiológicos del cannabis se ha descrito que el THC disminuye la secreción de hormonas sexuales, con una reducción de la secreción de testosterona y del número y la motilidad de los espermatozoides. En mujeres, el consumo de cannabis produce una reducción del ciclo menstrual, niveles elevados de prolactina que pueden asociarse a la aparición de galactorrea, y niveles menores de andrógenos. Parece por todo ello que el THC podría reducir la fertilidad, aunque no ha podido demostrarse definitivamente[42]. Como ocurre con la mayoría de drogas, los cannabinoides pueden afectar la conducta sexual con un resultado variable, que depende de la propia droga, la combinación con otras sustancias y el contexto de consumo. Precisamente el uso combinado de otras drogas como por ejemplo el alcohol (con efectos negativos demostrados en la esfera sexual), tan habitual en los consumidores de cannabis, es un factor que introduce sesgos importantes a la hora de valorar la posible disfunción sexual descrita en algunos casos[43]. Frente a casos anecdóticos de mejora de la función sexual con el uso de derivados cannábicos es precio remarcar que hasta ahora no se ha demostrado científicamente que el cannabis sea un afrodisíaco[44].

DROGAS DE SÍNTESIS

Generalmente, las más utilizadas, son compuestos anfetamínicos a los que se suelen añadir algunos componentes de efectos alucinógenos y se comercializan en forma de pastillas o comprimidos, siendo frecuente que sus consumidores las combinen con diversas sustancias como alcohol, tabaco, cannabis y, en no pocas ocasiones, cocaína. Sus efectos se han descrito como una experiencia mixta entre la estimulación y la percepción alterada, teniendo como efectos psicológicos principales un aumento de sociabilidad, euforia, empatía, locuacidad y autoestima, con aparición de desinhibición y deseo sexual aumentado, retrasando el orgasmo y favoreciendo una experiencia sexual más intensa[39, 45]. Sin embargo, este grupo de sustancias en dosis altas o en uso crónico puede afectar a los mecanismos vasculares implicados en la función sexual, produciendo una disminución del deseo sexual, con alteraciones de la erección, retraso o ausencia de eyaculación o inhibición del orgasmo, tanto en el hombre como en la mujer[46]. El marketing de quienes distribuyen estas sustancias se encarga de promover su consumo con denominaciones (éxtasis, droga del amor, etc.) no ajenas a un interés meramente comercial. Dentro de este grupo de sustancias merece una especial mención el Gamma Hidroxibutirato (denominado éxtasis líquido) un metabolito fisiológico derivado del GABA, que se ingiere en forma de líquido incoloro e inodoro, con un cierto sabor salado y que circula en el mercado ilícito en pequeños botes transparentes. Es una sustancia depresora del sistema nervioso central que puede tener algún efecto psicodisléptico y estimulante y que ha sido utilizado desde hace años para incrementar las sensaciones de euforia, relajación y sexualidad. El consumidor de GHB suele encontrarse sedado, con ligera sensación de euforia, aunque lo que se busca es el aumento de sociabilidad y el deseo de comunicación. Ha sido utilizado frecuentemente en el pasado en asaltos sexuales en citas y fiestas y su uso se ha asociado a prácticas sexuales de alto riesgo en relación con la transmisión del VIH[10], la sífilis y otras enfermedades infecciosas[47].

Frente a la introducción de nuevas drogas de síntesis es preciso citar que todavía el LSD, la dietilamida del ácido lisérgico, derivado del cornezuelo de centeno, es uno de los alucinógenos más utilizado en algunos países. Como efectos psicológicos produce alteraciones de la percepción, incluyendo la propia autoimagen, una hipersensibilidad sensorial, con deformidad de la percepción espaciotemporal y euforia, verborrea e hiperactividad, con sensación de experiencia mística, que pueden transformar enormemente la experiencia sexual, dando lugar a experiencias sexuales enormemente satisfactorias o alteradas. Sin embargo no existen estudios que demuestren efectos fisiológicos a largo plazo sobre

la función del sistema sexual o reproductivo tanto masculino como femenino[48].

COCAÍNA.

El consumo de cocaína ligada a la actividad sexual por razones diversas es un hecho bien conocido. Así, se ha descrito el uso de está sustancia basado en sus supuestas propiedades como potenciador de la actividad sexual[49]. En algunas circunstancias, no es que las drogas sean un medio para practicar el sexo, sino que el sexo se convierte en un medio para conseguir las drogas. Por ejemplo, el consumo abusivo de drogas suele ser una característica de la prostitución callejera y con frecuencia las prostitutas se ven atrapadas en una espiral de trabajo sexual y consumo de drogas. El único modo de conseguir dinero para la droga que necesitan es vender sexo, pero el sentimiento de indignidad y los malos tratos que reciben las empujan a aumentar el consumo de drogas[50] y, por ese motivo, a trabajar más.

La cocaína produce un aumento del deseo sexual en la etapa inicial de consumo, junto con una sensación subjetiva de mayor energía, pero su uso, según han demostrado varios autores, puede provocar disfunción sexual tanto en animales de experimentación[51] como en humanos[52, 54]. La cocaína aumenta la actividad dopaminérgica mediante el bloqueo del transportador y de ello se derivaría el incremento del placer sexual. De hecho, dosis bajas de cocaína pueden aumentar la recompensa sexual por activación límbica y retraso en la eyaculación, pero el uso crónico deteriora claramente la función sexual. Se ha descrito que el 30% de los varones sexuales que abusan de la cocaína presentan alteraciones de la eyaculación y el 80% de las mujeres refieren una reducción de la recompensa sexual. Además, con dosis elevadas puede producirse anorgasmia y reducción del deseo sexual que incluso permanece por un tiempo tras suspender el consumo[13]. Como ya se ha mencionado para otras drogas, el consumo de cocaína se asocia a una mayor implicación en actividades sexuales de alto riesgo en relación con la transmisión de enfermedades. También se han descrito casos de priapismo asociados tanto al uso tópico como intranasal de cocaína[55, 56].

NICOTINA.

La relación entre consumo de tabaco y disfunción sexual está bien documentada con especial referencia a la disfunción eréctil básicamente por medio de sus efectos a nivel vascular. En una revisión de 18 estudios se demuestra como los fumadores tienen 1.5 más posibilidades de padecer una disfunción eréctil que los no fumadores[57]. Recientemente se acaba de publicar otro estudio que concluye que el consumo de tabaco, por encima de 10 cigarrillos/día, incrementa de forma significativa la aparición de disfunción eréctil[58]. Además el consumo de tabaco puede afectar tanto a la fertilidad masculina como la femenina alterando la homeostais hormonal y otros mecanismos no suficientemente dilucidados[59, 60].

OTRAS DROGAS

Esteroides (anabólico-androgénicos)

Los esteroides son sustancias utilizadas principalmente por atletas para mejorar el rendimiento y la apariencia física, aunque también han sido descritos como sustancias que pueden causar adicción. Son tomados por vía oral o inyectados y tienen efectos fisiológicos de dos tipos: a) Acción androgénica o masculinizante y b) Acción anabolizante: desarrollo de masa muscular y crecimiento óseo. Son sustancias hormonales que mimetizan los efectos de las hormonas masculinas naturales[61]. De esta forma producen un efecto diferente según el sexo:

a) En el hombre puede producir atrofia testicular, disminución del recuento de espermatozoides con infertilidad secundaria, ginecomastia, aumento del riesgo de car-

cinoma de próstata. Además, en algunos casos se observa un aumento del deseo sexual, un comportamiento sexual aberrante e incluso está descrita la aparición de impotencia.

b) En la mujer producen un crecimiento con patrón masculino del vello facial, alteraciones del ciclo menstrual, llegando incluso a la amenorrea, aumento del tamaño del clítoris y engrosamiento de la voz, con atrofia de las mamas y virilización del aspecto general.

Los efectos de los esteroides anabolizantes sobre la función sexual son secundarios a una disminución o inhibición de la acción de la testosterona mediante una supresión del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal que produce secundariamente una disminución de la liberación de hormona luteinizante, que a su vez es la que producirá la disminución de los niveles de testosterona circulante, lo que repercutirá en una disminución de la libido con impotencia, atrofia testicular y azoospermia secundarias[62,63].

"Poppers"

Los poppers son drogas de uso recreativo compuestas por nitrito de amilo y otros nitritos. Generalmente se trata de líquidos incoloros e inodoros que se administran inhalados y que se presentan en botes de cristal. Producen estimulación y vasodilatación de forma aguda. A diferencia de otros inhalantes que son abusados principalmente por sus efectos intoxicantes, los nitritos se utilizan esencialmente porque se tiene la creencia de que intensifican el placer y el rendimiento sexual[64]. A los pocos segundos de la inhalación se produce una fuerte sensación de euforia, de ligereza, deseo sexual, etc. Los efectos desaparecen enseguida, produciéndose de forma posterior depresión y agotamiento. Sin embargo, a largo plazo sí que poseen efectos tóxicos directos sobre el sistema reproductivo en ambos sexos, pudiendo producir lesiones graves e incluso irreversibles. Además las investigaciones demuestran que el abuso de estas drogas en este contexto está ligado a prácticas sexuales peligrosas que aumentan enormemente el riesgo de contraer enfermedades de transmisión sexual[65].

REFERENCIAS

1. Labrador, F.J. Disfunciones sexuales: En M.A. Vallejo (ed.). Manual de Terapia de Conducta. Madrid: Ed. Dykinson, 1998. p. 563-621.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed.). Washington D.C.: American Psychiatric Association, 1994.
3. Organización Mundial de la Salud. CIE-10. Trastornos mentales y del comportamiento. Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico. Madrid: Meditor, 1992).
4. Labrador, F. J; Crespo M. Tratamientos eficaces para las disfunciones sexuales. Psicothema 2001;13:428-441.
5. Reiger, D. y cols. The NIMH-ECA program. Arch Gen Psychiatry 1984; 41: 934-941.
6. Spector, I.P. y Carey, M.P. Incidence and prevalence of the sexual dysfunctions: a critical review of the empirical literature. Arch Sex Behav 1990; 19: 389-498.
7. Laumann et al. Sexual Dysfunction in the United States. JAMA 1999; 281: 537-544.
8. Osborn, M., Hawton, K. y Garth, D. Sexual dysfunction among middle age women in the community. BMJ 1988; 296: 959-962.
9. Masters, W.H. y Johnson, V.E. Human sexual inadecuacy. Boston: Little Brown 1970.
10. Bellis M.A; Hughes K. Pociones sexuales. Relación entre alcohol, drogas y sexo. Adicciones 2004; 4: 249-248.
11. Martin, L. Alcohol, sex and gender in late medieval and early modern Europe. Palgrave: New York 2001.
12. Abrahamson, M.. Alcohol in courtship contexts: Focus-group interviews with young Swedish women and men. Contemporary Drug Problems 2004; 31: 3-29.
13. San Molina L. "Disfunciones sexuales asociadas a trastorno por uso de sustancias". En: Consenso de la SEP sobre patología dual. Capítulo 5: p. 162-165. Editorial Ars Médica. Barcelona, 2003.
14. Gavaler JS, Van thiel DH. Reproductive consequences of alcohol abuse: Males and

females compared and contrasted. Mut Res 1987; 186: 269-277.

15. Jeffcoate W. Alcohol-induced pseudo-Cushing's syndrome. Lancet 1993; 341:676-7.
16. Pares A., Caballería J. Patología Orgánica En: Gual A (ed). Monografía alcohol. Adicciones. Vol. 14, Supl. 1: 167-70, 2002.
17. Mandell W, Miller C. M. Male sexual dysfunction as related to alcohol consumption: a pilot study. Alcohol Clin Exp Res 1983; 7: 65-9.
18. Fahrner E.M. (1987): Sexual dysfunction in male alcohol addicts: prevalence and treatment. Arch Sex Behav;16: 247-57.
19. Schiavi R.C., Stimmel B.B., Mandeli J. , White D. Chronic alcoholism and sexual male sexual function. Am J Psychiatry 1995; 152: 1045-1051.
20. Covington S.S.,Kohen J. Women, alcohol, and sexuality. Adv Alcohol Subst Abuse 1984; 4: 41-56.
21. Klassen A. D., Wilsnack S. C. Sexual experience and drinking among women in a U.S. national survey. Arch Sex Behav 1986; 15: 363-392.
22. Avila J. y col. Disfunciones sexuales en el Alcoholismo. Adicciones 2004; 16:277-294.
23. Mayoral Cleries F. "Alcohol y sexualidad". En: Sexualidad y salud mental. Dr. Ángel Luis Montejo González. Editorial Glosa. Capítulo 22, pp.265-275. Barcelona, 2003.
24. Johnson, T. J. and Stahl, C. Sexual experiences associated with participation in drinking games. J Gen Psychol 2004; 131: 304-320.
25. Traeen, B. and Kvalem, I. L. Sex under the influence of alcohol among Norwegian adolescents. Addiction 1996; 91: 995-1006.
26. Gulliford SM. Opioid-induced sexual dysfunction. Journal of Pharmaceutical Care in Pain and Symptom Control 1998; 6: 67-74.
27. Mintz J, O´Hare K, O´Brien CP, Goldschmidt J. Sexual problems of heroin addicts. Arch Gen Psychiatry 1974; 31: 700-703.
28. Mirin SM, Meyer RE, Mendelson JH, Ellingboe J. Opiate use and sexual function. American Journal of Psychiatry 1980; 137(: 909-915.
29. Crowley TJ, Simpson R. Methadone dose and human sexual behavior. Int J Addict 1978 Feb;13: 285-95
30. Cicero TJ, Bell RD, Wiest WG, Allison JH, Polakoski K, Robins E. Function of the male sex organs in heroin and methadone users. N Engl J Med 1975; 292: 882-887.
31. La Pera G, Franco C, Taggi F, Macchia T. Prevalence of sexual disorders in those young males who later become drug abusers. J Sex Marital Ther 2003; 29: 149-156.
32. Ragni G, De Lauretis L, Gambaro V, et al. Semen evaluation in heroin and methadone addicts. Acta Eur Fertil 1985;16: 245-9.
33. Mendelson JH, Mello NK. Plasma testosterone levels during chronic heroin use and protracted abstinence: study of Hong Kong addicts. NIDA Res Monogr 1978; 19: 142-8.
34. Mendelson JH, Mendelson JE, Patch VD. Plasma testosterone levels in heroin addiction and during methadone maintenance. J Pharmacol Exp Ther 1975; 192: 211-17.
35. Mendelson JH, Meyer RE, Ellingboe J, et al. Effects of heroin and methadone on plasma cortisol and testosterone. J Pharmacol Exp Ther 1975; 195: 296-302.
36. Ragni G, De Lauretis L, Bestetti O, et al. Gonadal function in male heroin and methadone addicts. Int J Androl 1988; 11: 93-100.
37. Spring WD Jr, Willenbring ML, Maddux TL. Sexual dysfunction and psychological distress in methadone maintenance. Int J Addict 1992; 27: 1325-1334.
38. Dyer KR, White JM. Patterns of symptom complaints in methadone maintenance patients. Addiction 1997; 92: 1445–1455.
39. Buffum, J., Moser, C. and Smith, D. Street drugs and sexual function. In Sitsen JMA. Handbook of Sexology. Volume VI. The pharmacology and endocrinology of sexual function. Amsterdam 1988. Elsevier.
40. Guo J. et al. Substance use among rural adolescent virgins as a predictor of sexual initiation. J Adolesc Health 2005; 37: 252-255.
41. Poulin, C. and Graham, L. The association between substance use, unplanned sexual intercourse and other sexual behaviours among adolescent students. Addiction 2001; 96: 607-621.
42. Brown TT, Dobs AS. Endocrine Effects of Marijuana. J Clin Pharmacol 2002; 42: 90S-96S.
43. Johnson SD, Phelps DL, Cottler LB. The association of sexual dysfunction and substance use among a community epidemiological sample. Arch Sex Behav 2004; 33: 55-63.

44. Saso L. Effects of drug abuse on sexual response. Ann Ist Super Sanita 2002; 38: 289-296.
45. Zemishlany Z, Aizenberg D, Weizman A. Subjective effects of MDMA ("Ecstasy") on human sexual function". European Psychiatry 2001; 16: 127-30.
46. National Institute on Drug Abuse. La MDMA (Éxtasis). NIDA Info Facts, Marzo 2005.
47. Cook P. A., Clark P., Bellis M. A. et al. Reemerging syphilis in the UK: A behavioural analysis of infected individuals. Comm Dis Public Health 2001; 4: 253-258.
48. National Institute on Drug Abuse. La LSD. NIDA Info Facts, Marzo 2005.
49. Gay G.R., Newmeyer J.A., Perry M. et al. Love and haight: The sensuous hippy revisited. Drug/sex practices in San Fransisco, 1980-81. J Psychoactive Drugs 1982; 14: 111-123.
50. Plant M. L., Plant M. A., Peck, D. F. et al. The sex industry, alcohol and illicit drugs: implications for the spread of HIV infection. British Journal of Addiction 1989; 84: 53-9.
51. Linnsnkodki et al. Effect of cocaine on sexual behaviour in male stumptali macaques. Pharmacol Biochem Behav 1995; 52: 211-216.
52. Cregel L, Mark H. Medical complications of cocaíne abuse. New Engl J Med 1986; 315: 1495.
53. Cocores J.A., Dackis C.A., Gold M.S. Sexual dysfunction secondary to cocaine abuse in two patients. J Clin Psychiat 1986; 47: 384.
54. Siegel R.K. Cocaine and dysfunction sexual: the course of mama coca. J Psychoact Drugs 1982; 14:71.
55. Héctor M. et al. Priapism associated with the use of topical cocaine. J Urol 1990; 143: 358.
56. Robert L. et al. Priapism associated with intranasal cocaine abuse. J Urol 1990; 143: 584.
57. Dorey G. Is smoking a cause of erectile dysfunction? A literature review. Br J Nurs 2001; 10: 455-465.
58. Austine E. et al. Smoking as a risk factor for erectile dysfunction: data from the Andrology Prevention Weeks 2001-2002 a study of the Italian Society of Andrology. Eur Urol. 2005; 48: 810-817.
59. Taszarek-H G et al. The influence of cigarette smoking on sperm quality of male smokers and nonsmokers in infertile couples. Przeg Lek 2005; 62: 978-81.
60. Zavos P.M. Cigarette smoking: male and female infertility. Fertil Contracept Sex 1989; 17: 133-8.
61. George AJ. The actions and side effects of anabolic steroids in sport and social abuse. Andrologie. Vol. 13 (4): 354-380, 2003.
62. Rowe, PJ. et al. WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertility couple, 1993
63. National Institute on Drug Abuse. Los esteroides (anabólico-androgénicos). NIDA Info Facts, Marzo 2005.
64. Israelstam S, Lambert S, Oki G Poppers, a new recreational drug craze Can Psychiatr Assoc J. 1978; 23: 493-495.
65. Colfax et al. Substance use and sexual risk: a participant- and episode-level analysis among a cohort of men who have sex with men. Am J Epidemiol.

Drogas y teratogenia

Angelines Cruz Landeira*; Carlos Alberto Bouzas Montero; Marta Concheiro Guisán***; Ana de Castro Ríos***; Oscar Quintela Jorge***; Ana María Bermejo Barrera*; César Pereiro Gómez******

*Profesora Titular de Toxicología. Universidad de Santiago de Compostela. (USC)
**Médico de atención primaria. Carnota (XAP Santiago).
***Becarios FPU. Área de Toxicología. USC
****Médico Psiquiatra. Unidad Asistencial de Drogodependencias de A Coruña (ACLAD). Plan de Galicia sobre Drogas

Enviar correspondencia a: Angelines Cruz Landeira. Instituto de Medicina Legal. Toxicología. Facultad de Medicina. S.Francisco s/n 15705. Santiago de Compostela. E-mail: apimlgel@usc.es

RESUMEN

Las drogas más usadas en el embarazo siguen siendo el tabaco y el alcohol, dentro de las legales, y el cannabis, seguido de la cocaína dentro de las ilegales. Aunque se ha asociado el consumo de drogas con un amplio abanico de malformaciones estructurales, las drogas de abuso tienen un escaso potencial teratogénico, entendido en el sentido estricto de malformación física, con la excepción del alcohol, que se asocia al síndrome alcohol fetal. Sin embargo, sí se está encontrando asociación entre la exposición prenatal a las drogas de abuso y alteraciones específicas del comportamiento, habitualmente muy sutiles, pero que no deben pasar desapercibidas, y que entran en el concepto actual de teratogénesis. La exposición intraútero a las drogas es un factor de riesgo para la gestación, con frecuencia asociado a otros factores de riesgo concomitantes, como la desnutrición, las enfermedades maternas y la pobreza, y cuyos efectos se solapan, se potencian y se confunden con frecuencia. En este trabajo se abordan de modo resumido los aspectos generales que regulan la teratogénesis (factores que determinan que una determinada exposición pueda ser considerada o no de riesgo, el papel de la placenta, etc), la epidemiología del consumo de drogas durante el embarazo y los factores que dificultan el estudio de estos efectos para estas sustancias. También se hace un análisis de los principales efectos teratogénicos relacionados con las drogas.

Palabras clave: *teratogénesis, abuso, drogas, malformaciones, comportamiento.*

ABSTRACT

The problem of the malformed children has concerned the humanity for ever, and this also includes the prenatal exposure to drugs of abuse. Tobacco and alcohol are the most common legal drugs used in pregnancy, and cannabis and cocaine, the most common illegal drugs. The use of drugs has been associated with a wide range of structural malformations, but with the exception of the alcohol and the fetal alcohol syndrome, drugs of abuse seem to have a weak teratogenic potential, in the classical structural malformation conception. Nevertheless, there has been found association between the prenatal exposure to these drugs and specific behavioural alterations, usually very subtle but that should not be ignored. This kind of alterations are now included in the conception of teratogenesis. So, drug use during pregnancy is a risk factor, usually associated to other concomitant risk factors like nutrition deficits, maternal illness and poverty, and these effects are overlapped, potentiated and very often confounded. In this review the main variables involved in the development of teratogenesis (factors that should be take into account in a specific exposition to evaluate the potential risk, the roll of the placenta, etc) are analysed. The epidemiology of the drug abuse in pregnancy and the concomitant factors that make difficult this evaluation are also studied. Finally a review of the main teratogenic effects related to the most common abused drugs was done.

Key words: *teratology, abuse, drugs, malformations, behaviour.*

INTRODUCCIÓN

El problema de los niños malformados ha preocupado a la humanidad desde tiempos remotos y a lo largo de la historia se han buscado distintas explicaciones a las anomalías congénitas. Así, por ejemplo Aristóteles las atribuía a causas físicas o a las impresiones y emociones maternas, mientras que en el mundo judeo-cristiano eran consideradas como un castigo divino[1]. A lo largo del siglo XX se han ido encontrando asociaciones entre la exposición a ciertos agentes y el desarrollo de teratogénesis. La primera epidemia humana de malformaciones inducida por agentes externos fue comunicada por Gregg en 1941, en relación con una epidemia de rubéola[2] y la primera asociación entre la exposición intraútero a un agente químico y el desarrollo de malformaciones se descubrió en 1961, en relación con el tratamiento con talidomida en la primera etapa del embarazo. Es a partir de este momento que surge la alarma sobre la necesidad de establecer estudios que demuestren la seguridad de los fármacos para su uso durante el embarazo, previos a su comercialización. De los más de 4100 compuestos estudiados en relación a su capacidad para causar teratogénesis, el 66% han resultado no teratogénicos, el 7% son teratogénicos para más de una especie, el 18 % son teratogénicos para la mayoría de las especies estudiadas y el 9% produjeron resultados equívocos. Sin embargo sólo unas 35-40 sustancias químicas han sido documentadas como causantes de alteraciones del desarrollo prenatal en humanos[2]. Los estudios científicos sobre los efectos de la exposición prenatal a las drogas de abuso comenzaron en los años 70, sobre los opiáceos, cambiando a mediados de los 80 el foco de atención a la cocaína y a los denominados bebés crack (crack babys)[3]. El término teratogénesis, que tiene su origen en la raíz griega *teras, monstruo*[2], evoca, en general, la imagen de un niño con malformaciones físicas, y de hecho en el sentido más estricto se puede entender por *teratógeno* todo agente que puede interferir con el normal desarrollo del embarazo y dar lugar a defectos estructurales congénitos mientras que la Teratología ha sido tradicionalmente definida como el estudio de las malformaciones físicas del embrión y feto causadas por la exposición intraútero a un agente extraño[4]. Sin embargo esa concepción restrictiva ha sido ampliada y en este momento se incluyen dentro del concepto de teratogénesis alteraciones mucho más sutiles, muchas de ellas no detectables en el nacimiento, y algunas que solo se manifiestan en la edad adulta. Del mismo modo, aunque habitualmente se piensa que los efectos teratogénicos se derivan exclusivamente de la exposición intraútero a un agente dañino, ésta es una idea errónea, ya que los efectos pueden haberse producido en las células germinales previamente a la concepción. Por tanto en un sentido amplio, un *teratógeno* puede ser definido como un agente ambiental que incrementa la incidencia de anomalías estructurales o funcionales (alteraciones bioquímicas, metabólicas, hormonales, inmunológicas, del crecimiento y del comportamiento) en la descendencia si es administrado a los padres antes de la concepción, a la hembra durante el embarazo o incluso directamente al organismo en desarrollo[5].

Aunque existe la percepción de que la mayoría de los embarazos concluyen con el nacimiento de un niño completamente normal y sano, la evidencia acumulada sugiere que el resultado exitoso de los embarazos en la población general presenta una frecuencia inferior al 50%, siendo la frecuencia de los defectos mayores del 2-3% en el momento del nacimiento y del 6-7% al año de vida. Los defectos menores (14%), el bajo peso al nacer (7%) o las alteraciones neurológicas (16-17%), así como la pérdida post-implantación constituyen también efectos adversos importantes a tener en cuenta en este apartado[2]. Las causas de estos efectos adversos son, en la mayoría de los casos, desconocidas. Las causas ambientales, que incluyen las enfermedades maternas, infecciones, factores mecánicos, agentes químicos, fármacos y drogas y agentes físicos, solo son responsables del 10% de todos los defectos congénitos[6].

La estructura del trabajo ha sido divida en dos partes bien diferenciadas. Una primera, que aborda de modo resumido los aspectos generales que regulan la teratogénesis (factores que determinan que una determinada exposición pueda ser considerada o no de riesgo, el papel de la placenta, etc), la epidemiología del consumo de drogas durante el embarazo y los factores que dificultan el estudio de estos efectos para estas sustancias. La segunda parte se centra en el análisis de los principales efectos teratogénicos relacionados con las drogas más importantes en el momento actual, haciendo uso de los datos más relevantes que existen al respecto en la bibliografía.

PRINCIPIOS BASICOS EN EMBRIO-FETOTOXICIDAD Y TERATOGENESIS. FACTORES QUE DETERMINAN LA SUSCEPTIBILIDAD:

Existen unos principios básicos en embriotoxicidad y teratogénesis, algunos de ellos ya apuntados por Wilson en 1959, que ayudan a comprender cuando una determinada exposición puede ser teratogénica o no. Según estos principios los factores que determinan la susceptibilidad para el desarrollo de efectos teratogénicos son los siguientes:

a) La **naturaleza del agente:** ciertos agentes como la talidomida o la isotretinoina tienen mayor potencial teratogénico que otros. Sin embargo es inapropiado clasificar los agentes como teratogénicos y no teratogénicos, ya que la teratogenicidad depende además de la edad gestacional y de la dosis de exposición[7]. Además la respuesta del embrión o feto es característica para cada agente teratogénico, aunque hay cierta similitud entre ciertos teratógenos[6].

b) Uno de los factores más importantes es el **estadío** de la gestación durante el cual tiene lugar la exposición ya que es crítico en relación a los efectos esperados, no obstante todos los estadíos de la embriogénesis o fetogénesis pueden comportar cierta vulnerabilidad a los tóxicos ambientales[1,2,6]. Para comprender esta distinta susceptibilidad hay que recordar que las células embrionarias, inicialmente pluripotenciales, se van diferenciando y especializando para la formación de los distintos órganos y tejidos, y cuanto mayor es esta diferenciación, menor la capacidad de reparación ante los daños sufridos[1]. El período del desarrollo en el cual ocurre la exposición va a determinar cuales son las estructuras más susceptibles a los efectos de la sustancia química y la capacidad del embrión para reparar el daño sufrido. Se pueden diferenciar tres períodos de susceptibilidad bien definidos durante el desarrollo intrauterino: Durante las dos primeras semanas postconceptión (días 1-14 del embrión) es improbable que se produzcan malformaciones porque las células son pluripotenciales, y si el daño es poco importante las células que mueren pueden ser reemplazadas por otras y los embriones que sobreviven tienen altas posibilidades de tener un potencial de desarrollo normal, mientras que si se dañan o mueren demasiadas células, el embrión no sobrevivirá, provocando un aborto precoz. A este período se le denomina a veces el período del *todo o nada*, porque habitualmente las exposiciones tóxicas durante el mismo o matan (todo) al embrión o no producen efectos permanentes (nada) en los embriones que sobreviven[7]**.** Esta característica ha sido a veces erróneamente interpretada como que en esta etapa no se pueden producir malformaciones. Por contra, muchas sustancias pueden producir malformaciones en esta etapa, pero en este caso es más probable que el proceso concluya con un aborto que con la supervivencia de un embrión malformado[8]. De hecho el porcentaje de malformaciones es del 2-3% en los recién nacidos vivos, pero del 50% en los abortos precoces, y las anomalías cromosómicas están presentes en el 60% de los abortos de menos de 12 semanas de gestación[9]. El aborto espontáneo es una vía de finalización selectiva de los embarazos anormales. La mayoría de los óvulos fertilizados se pierden en el primer período, entre la fertilización y la implantación o en el momento de la implantación, y muchos de

estos embarazos no llegan a diagnosticarse. También se ha observado que ciertos tratamientos mutagénicos administrados en esta fase producen malformaciones en experimentos realizados en roedores[7]. La Organogenesis (días 15 a 56-60 post concepción en humanos)[1] es el período durante el cual el embrión es más susceptible a las exposiciones teratogénicas y es durante este período, de elevada vulnerabilidad, cuando se pueden producir las malformaciones anatómicas más groseras[7]. En esta etapa del desarrollo intrauterino se produce la diferenciación de las células embrionarias y se originan los órganos rudimentarios. Los distintos órganos y sistemas poseen uno o más períodos de vulnerabilidad altamente específicos, conocidos como períodos críticos, dentro de la etapa de organogénesis. Los períodos críticos de distintos órganos pueden solaparse, de ahí que la exposición a un teratógeno pueda producir un espectro de malformaciones que incluya a varios órganos[1]. A pesar de los controles del embarazo, cada vez más ampliamente extendidos a la población general, se considera que cerca del 50% de los embarazos son no planeados o no deseados. Por tanto es frecuente la exposición del embrión, de modo no consciente por parte de la madre, a sustancias químicas durante esta fase del embarazo[10], sobre todo en aquellas mujeres que tienen ciclos menstruales irregulares, como las adictas a drogas de abuso[11]. El período fetal (día 60- hasta el final del embarazo) está marcado por el rápido crecimiento y maduración celular, la proliferación y la migración, especialmente en el SNC. Las exposiciones teratogénicas durante este período pueden causar retardo en el crecimiento fetal, muerte, disfunción del SNC y alteraciones del comportamiento, o incluso infertilidad[1,7]. Las investigaciones en el campo de la teratología del comportamiento han puesto de manifiesto que la vulnerabilidad del SNC al daño se extiende a los períodos fetal, neonatal e incluso a la infancia y la manifestación más frecuente del daño producido al SNC en desarrollo no es la malformación estructural sino las alteraciones funcionales, como alteraciones de la conducta, que pueden ser no detectables al nacimiento[4]. Las alteraciones de la conducta entran dentro del campo de la teratología del comportamiento o conductual, que está adquiriendo progresivamente más importancia, sobre todo para la exposición a las sustancias psicoactivas, entre las que se encuentran las sustancias de abuso. Las drogas de abuso poseen potencialmente dicha capacidad, tanto a través de efectos directos (interferencia con los sistemas de neurotransmisores cerebrales en desarrollo) como indirectos (fenómenos de hipoxia e isquemia)[12].

c). El **efecto es dosis-dependiente** y para muchos compuestos está descrita una dosis umbral, por debajo de la cual no se observa ningún efecto[1]. A medida que la dosis aumenta por encima de la dosis umbral también aumentan la frecuencia y la severidad de los efectos teratogénicos. Para un determinado compuesto la dosis teratógena se sitúa dentro de un estrecho margen entre la dosis umbral y la dosis que mata al embrión. No obstante, este umbral es a menudo difícil de establecer[12], ya que para el mismo tóxico pueden existir diferentes niveles de susceptibilidad, para los distintos efectos provocados, como en el caso del alcohol. Pero prácticamente cualquier agente puede tener consecuencias adversas sobre el embrión en desarrollo si se administran a dosis suficientemente elevadas como para producir toxicidad materna. Las exposiciones crónicas habitualmente tienen un mayor potencial teratógeno que las exposiciones agudas a similares dosis[7].

d) La **susceptibilidad biológica** de la madre y del feto, que depende de sus genotipos, son también factores importantes que determinan que una determinada exposición sea o no teratogénica[1]. Ambos genotipos, materno y fetal pueden afectar al transporte placentario, absorción, metabolismo, distribución y receptores para el agente. Diferencias en este punto pueden contribuir a explicar las variaciones en los efectos teratogénicos entre las distintas especies (de ahí la dificultad para extrapolar los resultados de los estudios de toxicidad, efectuados en animales, al hombre) y entre individuos de la misma especie y porque el

rango de efectos observado tras idénticas exposiciones puede ser tan amplio[7].

EL PAPEL DE LA PLACENTA

Durante mucho tiempo se habló de la barrera placentaria como un mecanismo de defensa que preservaría la integridad del ser en desarrollo frente a las agresiones químicas que le pudieran llegar a través de la sangre materna. Actualmente se sabe que la barrera placentaria *per se* no existe, y que la mayoría de las sustancias químicas pueden atravesar la placenta y llegar al embrión y feto. Entre los factores que determinan la capacidad de una sustancia química para atravesar la placenta y alcanzar el embrión figuran su peso molecular y su grado de liposolubilidad. En general compuestos con p.m. superior o igual a 1000 Da no cruzan rápidamente la placenta, mientras que aquellos con p.m. igual o inferior a 600 Da sí lo hacen. La mayoría de los fármacos y drogas de abuso están entre los 250 y 400 Da, y por tanto, cruzan fácilmente la placenta[8]. El pH de la sangre fetal es relativamente ácido en comparación con el de la sangre materna, por eso las drogas básicas tienden a alcanzar mayores concentraciones en sangre fetal[10]. Diversos estudios han puesto de manifiesto que drogas como la cocaína, marihuana y heroína, entre otras pueden atravesar la barrera placentaria[13]. Las sustancias químicas pueden incluso actuar como teratógenos afectando directamente a la función de la placenta, e impidiendo el aporte de oxígeno y nutrientes al feto.

TERATOLOGÍA DEL COMPORTAMIENTO

Se trata de un área que viene suscitando un interés creciente en los últimos años, y que consiste en el estudio de los cambios postnatales del comportamiento provocados por una exposición prenatal. El campo de la teratología del comportamiento nace del intento de los neurotoxicólogos y teratólogos de identificar los umbrales a partir de los cuales los agentes químicos producen alteraciones del comportamiento en ausencia de defectos morfológicos groseros, mediante estudios experimentales que utilizan modelos animales[4]. Muchos de tales efectos, tanto en el neonato como en el niño y en el adulto, pueden ser muy sutiles y podrían estar afectados además por factores ambientales. En el caso de las drogas de abuso los niños expuestos intraútero también están a menudo expuestos a riesgos pre y postnatales para el desarrollo ajenos a las propias drogas, que hacen la asociación causal entre la droga de interés y el efecto teratogénico sobre el comportamiento cada vez más complicado a medida que el niño crece[4]. Por otra parte los recién nacidos no tienen la madurez de desarrollo necesaria para expresar ciertos comportamientos que son potencialmente vulnerables a la exposición prenatal a drogas, haciendo la evaluación de ciertas disfunciones imposible hasta que el niño es mayor. Por tanto existen evidentes dificultades para establecer una relación causal entre la exposición prenatal a un teratógeno y una lesión del sistema nervioso del feto que solo se manifieste en el desarrollo postnatal como una alteración del comportamiento. Además existen evidencias acumuladas de que, en teratología del comportamiento, la exposición prenatal a las drogas frecuentemente produce efectos cognitivos y del comportamiento específicos en vez de globales[12]. En general el período de susceptibilidad para estos efectos en mayor que para las malformaciones estructurales del SNC y no siempre están en concordancia ambos hallazgos. A veces daños estructurales graves no dan lugar a alteraciones importantes del comportamiento y viceversa[14].

DIFICULTADES EN LA DETECCIÓN DE LOS EFECTOS TERATOGÉNICOS POR DROGAS DE ABUSO

La baja incidencia global de malformaciones espontáneas en los recién nacidos en Europa, del 2-3% (1:40 nacidos vivos), dificulta y retrasa (a veces años) la detección de un incremen-

to en esta incidencia en relación con la exposición a una sustancia determinada. Además si se desea conocer el potencial fetotóxico o teratogénico de un agente concreto, los efectos de dicho agente deben de poder relacionarse con la exposición al mismo y aislados de cualquier otra variable ambiental que pudiera interferir, lo que resulta especialmente difícil para las drogas de abuso, por varias razones: a).-En primer lugar, no es fácil documentar la exposición a las mismas, ya que no existen datos objetivos del consumo de drogas durante el embarazo. La entrevista materna, el método más ampliamente usado para este fin, ha demostrado tener una escasa fiabilidad, ya que las embarazadas con frecuencia ocultan su condición de toxicómanas, sobre todo cuando se trata de drogas ilegales. La otra forma de documentar el consumo de drogas durante el embarazo es mediante la aplicación de métodos analíticos a biomarcadores (droga y/o metabolitos) presentes en muestras biológicas de la madre (orina, pelo), del recién nacido (orina, pelo, meconio) o de ambos[15]. Estos métodos, aunque más fiables que la entrevista materna, presentan también ciertos inconvenientes, ya que no informan de la exposición durante el primer trimestre de embarazo (organogénesis) ni aportan información precisa de los patrones de consumo ni de las dosis consumidas[12]. Concretamente las orinas materna o fetal, obtenidas en el momento del parto, sólo informan de exposiciones recientes, el pelo del recién nacido informa del tercer trimestre, mientras que el meconio informa de la exposición del feto a partir del segundo trimestre[16,17]. b).-En segundo lugar, y aún en el caso de haber documentado la exposición intraútero a la droga en cuestión es extremadamente difícil aislar su efecto del de otras variables que puedan interferir. En este caso existen una serie de factores de confusión que están relacionados con el estilo de vida habitualmente asociado al consumo de drogas, y que suponen, en muchos casos, un riesgo para el embarazo por sí mismos. Entre los problemas sociosanitarios desfavorables para el embarazo cabe destacar los siguientes[4,18]: Los déficits nutritivos (asociados con frecuencia a los defectos del tubo neural); las infecciones maternas y otras enfermedades concomitantes durante la gestación (hasta un 3,5% de todas las malformaciones congénitas en humanos se relacionan con patologías de la madre); la falta de control del embarazo y el policonsumo de drogas, tanto legales como ilegales, y que es la pauta de comportamiento más habitual. Si se tiene en cuenta que muchos de los efectos relacionados con la exposición a drogas se refieren a la esfera de alteraciones del comportamiento, a todo lo anterior hay que añadir los efectos postnatales derivados del policonsumo de los padres, la falta de estabilidad en el ambiente en el que crece el niño, la falta de cuidados, e incluso la influencia social del padre[19], que van a ser decisivos sobre el desarrollo neuroconductual del niño[20]. Ante todas estas dificultades no debe resultar sorprendente que los resultados encontrados en la bibliografía sean muchas veces confusos y contradictorios. Por otra parte, los efectos negativos del uso de drogas recreacionales y del abuso del alcohol y tabaco podrían deberse a exposición previa a la concepción e incluso a los efectos mediados por vía paterna. Así, algunos estudios indican que las anormalidades del esperma son más prevalentes en los hombres que consumen drogas de abuso, y los defectos congénitos están más ligados con el daño del ADN paterno que del materno[21]. c).- Finalmente, y en relación con la comunicación y publicación de los resultados, existen también sesgos o desviaciones ya que los estudios que demuestran algún resultado anormal tienen más probabilidad de ser publicados que los que obtienen resultados negativos, lo que debe llevar a una interpretación cautelosa de la bibliografía disponible sobre este tema[22].

CONSUMO DE DROGAS DURANTE EL EMBARAZO

El abuso de las drogas puede ocurrir en cualquier etapa de la vida, sin embargo aproximadamente la mitad de las mujeres que usan drogas están en edad de procrear,

entre los 15 y los 44 años de edad. El consumo de drogas durante el embarazo no está bien documentado, tal y como se ha señalado anteriormente, ya que es difícil obtener información precisa debido a la escasa fiabilidad de la entrevista. En 1992 el NIDA realizó una encuesta en los distintos hospitales de Estados Unidos, que reveló que de los 4 millones de mujeres embarazadas encuestadas el 18,8% admitieron el consumo de alcohol durante el embarazo, 20,4% de tabaco, 5,5% de drogas ilícitas y 0,3% de inhalantes. Las drogas ilícitas más prevalentes fueron marihuana, fundamentalmente en mujeres menores de 25 años, y la cocaína, más comúnmente usada en mujeres mayores de 25 años[10]. Un estudio reciente realizado en nuestro medio revela un cambio en los hábitos tóxicos maternos en los últimos años, con una tendencia al incremento en el consumo de cocaína y metadona, y un descenso en el consumo de heroína, y en el uso de la vía intravenosa[23]. Sin embargo, la proporción de madres adictas a drogas ilícitas muestra una tendencia creciente con el tiempo según los datos recogidos desde abril de 1976 hasta junio de 1996 por el Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC), y estas madres son más jóvenes que las no consumidoras[18,24]. Aunque la frecuencia varía en gran medida de unos centros a otros, en nuestro medio la incidencia de hijo de madre toxicómana (HMT) es de 8 recién nacidos por cada 1.000 recién nacidos vivos. Esta frecuencia depende en gran medida del hábitat (urbano, industrial, rural,...) y del tipo de hospital (público, privado, ..). Estos datos han sido también corroborados por los resultados obtenidos por el Proyecto Meconium llevado a cabo en Barcelona entre los años 2002 a 2004 con el objetivo de estimar la prevalencia del uso de drogas en las embarazadas y los efectos observados en los fetos y niños mediante el análisis del meconio, y que fueron los siguientes: el análisis fue positivo en el 7,9% de los 830 casos analizados, siendo la prevalencia de opiáceos, cocaína y ambos del 8.7, 4.4 y 2.2%, respectivamente. Además al menos el 5,4% de las 830 muestras procesadas revelaron el consumo de heroína. Los datos estimados con el estudio del meconio deben considerarse en todo caso conservadores, en el sentido de que el meconio no refleja las exposiciones en las primeras etapas del embarazo. Estos resultados ponen de manifiesto el policonsumo y la todavía elevada prevalencia del consumo de opiáceos en nuestro medio[25]. En cuanto al consumo de alcohol, en encuestas realizadas en embarazadas, casi la mitad de las mismas reconocen haber consumido alcohol durante el último mes. La gran mayoría son bebedoras ocasionales pero el 15% podían ser clasificadas como bebedoras importantes, y en torno al 2% de las mujeres en edad de procrear son alcohólicas. La prevalencia del consumo de tabaco en el embarazo se sitúa entre el 15%[26] y el 60%[27] según los estudios publicados. Sin embargo se ha observado un incremento en mujeres jóvenes y de bajo poder adquisitivo. En España la prevalencia de mujeres que fuman durante la gestación (30%) no ha disminuido y son las madres más jóvenes las que más fuman[18].

EFECTOS TERATOGÉNICOS ASOCIADOS A LAS PRINCIPALES SUSTANCIAS DE ABUSO

TABACO

El hábito de fumar continúa siendo uno de los hábitos perjudiciales para el embarazo más comunes entre las mujeres embarazadas[26]. Se desconocen los efectos de la mayoría de cientos de componentes tóxicos del humo del tabaco, pero los dos que con seguridad son perjudiciales para el embarazo, por ser los más activos desde el punto de vista farmacológico [28], son la nicotina, que es una sustancia vasoactiva que podría reducir el flujo sanguíneo placentario y fetal, y el monóxido de carbono, que produce hipoxia[29] y que alcanza en sangre de cordón una concentración hasta dos veces y media superior a la materna[30].

Entre los efectos adversos para el embarazo con los que se ha relacionado el hábito

de fumar destacan los siguientes: a) Aborto espontáneo: El riesgo relativo de aborto espontáneo en las mujeres fumadoras es ligeramente superior a las no fumadoras (1,5 o inferior), pero este ligero incremento del riesgo puede incluso desaparecer cuando se tienen en cuenta otros factores como el alcohol[31]. b) Crecimiento intrauterino retardado: Es probablemente el efecto adverso más conocido y mejor documentado del tabaco sobre el embarazo. El fumar durante el embarazo produce una reducción media del peso de RN de 200-250 g, siendo la disminución del peso proporcional al número de cigarrillos fumados[32-35] . Los recién nacidos de madres que han dejado de fumar en las primeras etapas del embarazo, sin embargo no presentarán diferencia de peso con los de madres no fumadoras[36]. El riesgo de tener un recién nacido de bajo peso es el doble en las madres fumadoras[37], pero es igual que en las no fumadoras para aquellas madres que abandonan el hábito en la primera etapa del embarazo[38]. El riesgo de tener un recién nacido pequeño para la edad gestacional (aquellos que están por debajo del percentil 5 de peso) es 2,5 veces superior al de las no fumadoras, y aumenta a medida que aumentan el número de cigarrillos fumados, y lo mismo ocurre para el riesgo de parto prematuro[39]. Sin embargo los recién nacidos de bajo peso hijos de madres fumadores tienen menor mortalidad perinatal que los recién nacidos de bajo peso de las no fumadoras[31]. El fumar también incrementa el riesgo de parto prematuro y de rotura prematura de membranas, y ambos efectos son dosis dependientes[40-41] .c).-Mortalidad y morbilidad perinatal: El tabaco no parece tener efectos a largo plazo sobre el crecimiento, una vez que factores como el alcohol o la desnutrición, son tenidos en cuenta[31]. El síndrome de muerte súbita infantil también se ha relacionado con el tabaco, siendo mayor el riesgo si además de la exposición intraútero se añade la exposición tras el nacimiento. Según algunos estudios entre el 3,4 y 8,4 % de las muertes perinatales, incluido el síndrome de muerte súbita del lactante, son debidas al consumo de tabaco materno[35]. La exposición pasiva al humo del tabaco también incrementa el riesgo de enfermedades respiratorias y asma[42]. La asociación entre la exposición intraútero al humo de tabaco y las alteraciones en el desarrollo cognitivo son difíciles de interpretar. Se han comunicado disminución de estas funciones (déficits de aprendizaje, hiperactividad, desarrollo pobre del lenguaje,…) pero es difícil de establecer el grado de responsabilidad del tabaco en estos efectos[31,43]. Los adolescentes hijos de madres fumadores han demostrado menores puntuaciones en los tests generales de inteligencia y en aquellas habilidades que dependen de la memoria auditiva[44]. También se ha sugerido que la exposición prenatal a la nicotina podría conducir a una disrregulación en el neurodesarrollo que podría predisponer a ciertos desordenes psiquiátricos o a conductas adictivas[45]. En efecto, la exposición intraútero al tabaco podría incrementar el número de receptores para nicotina, aumentado la susceptibilidad ante una futura dependencia del tabaco, y así se ha demostrado en animales de laboratorio[46]. d).- Malformaciones congénitas: Se ha notificado una posible asociación entre el hábito de fumar y la gastrosquisis, los defectos del tubo neural, paladar hendido, cardiopatías congénitas, etc De todas las estudiadas la única que parece estar relacionada con el tabaco es el paladar hendido. El consumo de tabaco por la madre aumenta el riesgo de paladar hendido en los fetos que presentan déficit de enzimas implicados en la detoxificación de los componentes del humo del tabaco[31].

ALCOHOL

Numerosas evidencias empíricas y científicas han demostrado que la exposición prenatal al alcohol causa daño al feto en desarrollo, y es citada a menudo como la causa susceptible de prevención más importante de defectos congénitos y alteraciones del desarrollo. Los efectos negativos del alcohol sobre el embarazo fueron conocidos desde la antigüedad, pero fue Lemoine en 1968[47] el primero en describirlos, siendo Jones et al, en 1973[48] quienes introdujeron el término de

síndrome alcohólico-fetal (SAF) para describir el conjunto de manifestaciones que presentaban estos niños. Este síndrome, que es la máxima expresión de los efectos del alcohol sobre el embrión y el feto (con la excepción de la muerte), se caracteriza por un patrón característico de malformaciones físicas (entre las que destacan las anomalías cráneofaciales- microcefalia, blefarofimosis, nariz corta y con orificios antevertidos, hipoplasia de la zona media de la cara, filtro sin pliegues y largo, labio superior fino, ptosis palpebral- por, cardiopatía congénita, angiomas, anomalías génito-urinarias, etc.), asociado a retardo del crecimiento tanto intrauterino como extrauterino (que afecta a la talla, al peso y perímetro craneal –microcefalia-) y a alteraciones del SNC (déficits cognitivos y alteraciones del comportamiento, que incluyen retraso mental, déficits de memoria y aprendizaje, déficit en las funciones ejecutivas, hiperactividad, déficits de atención, incoordinación motora, etc)**.** El consumo de alcohol por la mujer embarazada es considerado la mayor causa de retardo mental congénito. Todos estos déficits incrementan las posibilidades de fracaso escolar y las dificultades para las relaciones interpersonales. Desde 1978 se han descrito manifestaciones parciales de estos déficits en hijos de madres que consumieron alcohol durante el embarazo, y que han sido denominados *Efectos del Alcohol Fetal* (FAE), término que recientemente ha sido sustituido por el de *Anomalías del Neurodesarrollo Relacionadas con el Alcohol* (ARND) [49], que se aplica a aquellos niños con déficits del SNC (emocionales y de conducta) pero sin la apariencia física típica del SAF. Estos efectos parciales del alcohol, sobre los que no existe tanta alarma sanitaria, son sin embargo mucho más frecuentes (algunos estudios señalan que serían hasta 10 veces más frecuentes), y pueden pasar muchas veces desapercibidos[7]. En el momento actual se considera que las manifestaciones de la exposición prenatal al alcohol representan un continuum de expresión, abarcando desde los casos con una afectación severa (que incluye la muerte) hasta alteraciones tan sutiles que rozan la normalidad, pero, en cualquier caso las consecuencias negativas son irreversibles. La incidencia del SAF oscila entre 0,2-2 casos por cada 1000 nacidos vivos, según los distintos estudios publicados, y es similar o incluso superior a la del síndrome de Down o a la espina bífida. Sin embargo el alcance real del problema podría ser muy superior, pues se estima que muchos casos quedan sin diagnosticar. En Estados Unidos se estima que nacen al año entre 1000 y 6000 niños con el SAF. La incidencia de los FAE es de al menos 3-5 casos por casos 1000 nacidos vivos[50]. Las investigaciones en animales indican que el alcohol ejerce sus efectos teratogénicos por un mecanismo multifactorial en el que intervienen los déficits nutritivos, la hipoxia y alteraciones enzimáticas[51]. También se ha postulado como causa un incremento en la apoptosis (muerte celular programada) secundario a la formación de radicales libres[52] o mediada por la interferencia con determinados neuro-receptores, entre los que se encuentra el receptor GABA-A, que también se altera por las benzodiacepinas. El acetaldehído, metabolito principal del etanol, también podría jugar un papel importante, y se considera que es incluso más teratogénico que éste[53].

Un aspecto de los más controvertidos es el relativo a la dosis necesaria para producir los efectos, y a la existencia o no de dosis umbral para el etanol. Los efectos teratógenos del alcohol muestran una relación estrecha con la cronología de la ingestión y con el volumen de la misma. La exposición al alcohol en el primer trimestre tiene relación con las anomalías somáticas a nivel de la cara observadas en el SAF y los efectos son dosis-dependiente, de modo que el 19% de los niños de las madres que consumen mas de 4 bebidas alcohólicas al día y el 11% de los niños de madres que beben entre 2 y 4 bebidas al día se verán afectados[54]. Para este efecto está descrita una dosis umbral[55] y un estudio de metaanálisis ha encontrado que la exposición a dosis moderadas de alcohol (entre 2 bebidas a la semana y 2 bebidas al día) durante el primer trimestre de la gestación no se asocia a un incremento en el riesgo de malformaciones fetales[56].

La exposición durante el segundo y tercer trimestre se relaciona más con el retraso del crecimiento, la microcefalia, la disminución del crecimiento cerebral y las alteraciones neuroconductuales. El órgano crítico en el contexto de la exposición prenatal al etanol es el cerebro y en este caso no hay un período crítico de susceptibilidad único, pero la máxima susceptibilidad se cree que coincide con el período de sinaptogénesis, en el que se establecen las conexiones entre las neuronas del futuro ser y que van a posibilitar su desarrollo intelectual posterior, que en humanos abarca desde el sexto mes de vida intrauterina hasta varios años después del nacimiento. Durante este período la exposición transitoria al alcohol puede provocar la muerte de millones de neuronas en el cerebro en desarrollo, lo que explicaría la reducida masa cerebral y las alteraciones del comportamiento también asociadas al síndrome alcohólico fetal[57]. Los efectos nocivos del etanol sobre el cerebro fetal no sólo se producen por una exposición prolongada al tóxico, sino que se demostró que la ingesta alcohólica de dosis elevadas en un solo episodio (*binge*) es especialmente nociva para el cerebro[12] ya que permite alcanzar los niveles de etanol en sangre necesarios para inducir la apoptosis cerebral (200mg/dl durante al menos cuatro horas o más)[57]. En definitiva, los efectos del alcohol sobre el cerebro humano en desarrollo parecen ser un continuum de expresión sin que se pueda establecer una dosis umbral de seguridad[18,55]. El componente genético de susceptibilidad también parece jugar un papel importante, ya que la concordancia de los efectos observados es mayor entre gemelos homocigóticos que entre los dicigóticos[58].

BENZODIACEPINAS

Las benzodiacepinas son los psicofármacos más ampliamente utilizados por la población general y más ampliamente consumidos durante el embarazo, bien por prescripción facultativa, bien como sustancias de abuso, acompañando o sustituyendo a las drogas habituales. Por sus características fisico-químicas atraviesan fácilmente la barrera placentaria, y tienden a acumularse en la sangre fetal, sobre todo las de larga vida media, ya que el metabolismo de estas sustancias está enlentecido en el feto. Como fármacos están clasificados en la Categoría D (no deberían ser usados normalmente en el embarazo) o en la Categoría X (no deberían usarse nunca) de la FDA. El número de estudios publicados hasta el momento sobre los posibles efectos teratogénicos de la exposición intraútero a las benzodiacepinas es muy elevado, siendo en muchos casos los resultados contradictorios. Los primeros estudios, de los años 70 establecían la relación entre la exposición intraútero a las benzodiacepinas y labio leporino, paladar hendido, malformaciones cardíacas y otras malformaciones, siendo diacepán y clordiacepóxido los fármacos más frecuentemente implicados en estos casos. Sin embargo estudios posteriores no siempre confirman estos hallazgos. Así, en estudios caso-control se ha encontrado un pequeño pero significativo incremento del riesgo de paladar hendido y otras malformaciones mayores mientras que dicha asociación no fue puesta de manifiesto con los estudios de cohortes[59]. Según la mayoría de los estudios las benzodiacepinas parecen suponer un incremento mínimo del riesgo de malformaciones a dosis terapéuticas, sin embargo a dosis elevadas pueden incrementar el riesgo. El riesgo de aborto es desconocido, pero dado el amplio uso de estos fármacos es improbable que un efecto significativo de este tipo pasara desapercibido. La exposición en el tercer trimestre del embarazo parece estar asociada a un mayor riesgo para el feto y neonato, pues en algunos casos se asocia a un cuadro de depresión neurológica del recién nacido (el denominado *síndrome del recién nacido fláccido o floppy infant* - hipotermia sedación, hipotonía, rechazo a la succión..-) o un marcado síndrome de abstinencia, que puede persistir desde horas hasta meses después del nacimiento. El síndrome de abstinencia neonatal es más probable cuando la madre consume benzodia-

cepinas de modo crónico en la última etapa del embarazo[60]. Existe una creciente preocupación sobre el riesgo del uso prolongado de benzodiacepinas, que podría alterar la síntesis y la función de ciertos neurotransmisores, siendo la causa de alteraciones neuroconductuales en el niño[61]. Estudios en animales han puesto de manifiesto un incremento en patrones de comportamiento alterados tras la exposición de animales de laboratorio a dosis similares a las habitualmente usadas en humanos. En este momento no existen datos concluyentes respecto a la teratogenicidad del comportamiento de estos fármacos y la mayoría de los autores concluyen que la información disponible es insuficiente para determinar si los potenciales beneficios para la madre compensan los posibles riesgos para el feto[62] y que se requieren más datos para sacar conclusiones.

CANNABIS

El cannabis es posiblemente la droga ilegal más comúnmente utilizada en el embarazo y frecuentemente incluida en los casos de policonsumo[12,63], llegando a admitir su consumo hasta un 2,9% de las gestantes. El consumo de cannabis se ha asociado a múltiples efectos adversos para el embarazo, y así algunos estudios refieren que existe correlación entre el uso de marihuana en el primer trimestre y un ligero retraso en el crecimiento intrauterino pero otros estudios lo desmienten[64]. También se ha asociado el consumo diario cannabis con una mayor frecuencia de parto prematuro y un acortamiento de una semana en la duración de la gestación[65], pero dichos estudios tampoco son concluyentes. Incluso se ha comunicado la asociación entre el consumo de cannabis en dosis elevadas y ciertas malformaciones[64] como el epicanto, el hipertelorismo o la gastrosquisis. Sin embargo, la principal preocupación actual se refiere a los posibles efectos a largo plazo sobre el comportamiento y las funciones cognitivas, preocupación que ha ido en aumento debido al importante consumo, que determina la exposición de muchos fetos a esta droga. En este sentido los efectos sobre el comportamiento en los períodos neonatal y preescolar parecen ser muy sutiles, sin embargo en niños mayores de tres años se han detectado ciertos efectos neuroconductuales y cognitivos como el déficit de atención (atención sostenida) o la impulsividad, déficits de aprendizaje y memoria, la disminución de las funciones cognitivas generales y de la integración de estímulos visuales[4, 64, 66]. Estudios realizados en adolescentes de 13-16 años, dentro del Ottawa Prenatal Prospective Study (OPPS - estudio longitudinal prospectivo iniciado en 1978 para evaluar los efectos sobre el desarrollo y sobre el comportamiento de la exposición prenatal a las drogas de abuso, incluidas el tabaco y la marihuana-), ponen de manifiesto que la exposición intraútero al cannabis no afecta a las puntuaciones obtenidas en los tests generales de inteligencia (a diferencia del tabaco) pero sí afecta a la memoria visual y al análisis e integración de estímulos visuales[44,]. En estudios en animales los efectos sobre el comportamiento puede ser modulados modificando la dieta (los déficit nutritivos los potencian y las dietas enriquecidas los atenúan)[4,].Finalmente, también en este caso la exposición intraútero al cannabis predispone al consumo de tabaco y cannabis en la descendencia[46] en estudios realizados en animales.

OPIÁCEOS

La exposición intraútero a los opiáceos provoca la fluctuación cíclica del feto entre un estado de intoxicación y un estado de deprivación de la droga, provocando sufrimiento fetal intermitente[12]. Durante los períodos de abstinencia es posible que falle el aporte de oxígeno al feto, especialmente en las fases más avanzadas de la gestación, que se refleja en un retardo del crecimiento intrauterino, que es una constante para este tipo de exposición. Pero de todos los efectos negativos

observados el más devastador y potencialmente mortal es el síndrome de abstinencia, que ocurre en el 55-94% de los casos, en menor o mayor grado, y que debido a la corta vida media de la heroína (4-6 horas) la mayoría de los recién nacidos lo sufren ya en las primeras 24 horas[64]. La retirada de los opiáceos no es recomendable antes de las 14 semanas de gestación, porque se asocia con un mayor riesgo de aborto, y tampoco después de las 32 semanas, porque aumenta el estrés[64]. El uso de metadona en los programas de matenimiento de las adictas a opiáceos durante la gestación ha sido controvertido, ya que aunque comporta importantes ventajas para la madre y no se asocia con un incremento de la muerte fetal, produce un síndrome de abstinencia que puede ser más severo y prolongado (puede durar hasta varias semanas) que el provocado por la heroína[64, 67]. Los hijos de las madres en programas de mantenimiento con metadona también son más pequeños que los de madres no adictas (controles), pero significativamente mayores que los hijos de madres que consumen heroína[68]. También se ha asociado la exposición a opiáceos con un mayor riesgo de muerte súbita de lactante[64]. En cuanto a los efectos sobre el comportamiento y la capacidad intelectual los datos son contradictorios. Ciertos estudios longitudinales limitados, indican que tanto los niños expuestos a la heroína como a la metadona parecen tener un normal desarrollo mental y motor en el momento de iniciar su escolarización, mientras que otros encuentran diferencias en el comportamiento[64] y cierto retraso en el desarrollo psicomotor[12] Los pocos datos existentes sobre efectos a largo plazo sugieren que los niños expuestos a narcóticos tienen una elevada incidencia de alteraciones del comportamiento y problemas de aprendizaje, y se especula que la exposición intraútero a estas sustancias podría promover una mayor vulnerabilidad a un ambiente adverso[69]. Estudios en animales de experimentación han encontrado una mayor vulnerabilidad en individuos de sexo masculino y la correlación entre la exposición temprana a la metadona y las anormalidades del comportamiento en ratas macho adultas[70]. Sin embargo, el componente genético y el entorno social postnatal pueden contribuir de modo determinante en la manifestación de estos efectos de los opiáceos[71].

COCAÍNA

La cocaína es una de las drogas de abuso más ampliamente consumida por las mujeres en edad reproductiva y algunos estudios estiman su uso en el 3-17% de los embarazos[8]. Desde su introducción en el mercado, sus posibles efectos en el embarazo han generado una gran curiosidad entre la comunidad científica que se ha reflejado en la abundante bibliografía al respecto. Así, a mediados de los 80, cuando empezaron a nacer los primeros hijos de madres adictas a la cocaína, se acuñó el término bebé crack (*crack-baby*) para denominar a estos niños que previsiblemente tendrían un elevado riesgo de daños irreversibles a nivel emocional e intelectual, que los haría irrecuperables para la sociedad[72]. Los numerosos y exhaustivos estudios longitudinales iniciados a partir de entonces, sin embargo han constatado que ese temor era infundado y que la mayoría de los efectos inicialmente atribuidos a la cocaína se correlacionan con otros factores concomitantes a su uso (alcohol, marihuana, tabaco, desnutrición materna, etc). En este momento se cree que la figura del crack-baby es un mito[12, 73, 74]. No obstante, la mayoría de estos estudios se basan en los efectos del crack en mujeres afroamericanas, por lo que puede ser peligroso hacer una simple extrapolación de los datos a otras poblaciones y a otras modalidades de consumo[12].

Aún así el uso de cocaína se asocia a un amplio rango de efectos adversos para el embarazo y el mecanismo por el cual se producen la mayoría de estos efectos adversos, se cree debido a los efectos vasoconstrictores sobre la vasculatura materna y fetal[8]. Estudios en animales han confirmado que la cocaína reduce el flujo arterial en el útero y la placenta,

provocando una disminución en el aporte de oxígeno y nutrientes al feto. La alteración en la vasculatura uterina y fetal puede ocasionar también las distintas anomalías congénitas que se han asociados al uso de cocaína. Parece que la vasoconstricción intermitente y la vasodilatación de rebote pudieran ser los responsables de las distintas malformaciones. Los defectos observados en estudios en roedores comparten muchas similitudes con los humanos, siendo la etiología sugestiva de un fenómeno de disrupción vascular. El descenso en el flujo sanguíneo uterino placentario y fetal puede provocar hemorragia y edemas, seguidos de necrosis y reabsorción de los tejidos afectados, causando la destrucción de las estructuras ya formadas.

Entre las complicaciones durante el embarazo y neonatales asociadas al consumo de cocaína durante el embarazo se incluyen el aborto precoz, la muerte intraútero[12] y el desprendimiento prematuro de placenta. El riesgo de esta última se estima entre 5 y 20 veces superior al de la población general, y es posible que se deba a que la vasoconstricción causada por la cocaína pueda disminuir la adherencia de la placenta a la pared uterina[75]. También está asociado a un retraso en el crecimiento intrauterino y bajo peso al nacer (aunque los efectos son leves, solo de 60-200 gramos de media), microcefalia, disminución del perímetro craneal y hemorragias del SNC en el neonato[64]. Existe una gran controversia sobre la capacidad de la cocaína de provocar defectos estructurales y la mayoría de los defectos asociados a esta droga podrían ser debidos a hipoxia, isquemia o hemorragia. Entre los defectos físicos asociados al uso de cocaína están las anomalías del tracto genitourinario, la reducción de extremidades, atresia intestinal, y la microsomía hemifacial[75]. De todos ellos solo se ha demostrado una relación estadísticamente significativa para las malformaciones del tracto genitourinario.

Nuevamente, una de las mayores preocupaciones hace referencia a las posibles alteraciones neuroconductuales. Estas incluyen un cuadro transitorio de irritabilidad del SNC (temblores, irritabilidad, hiperreflexia, etc), de instauración precoz y de escasa intensidad[75] -pero que dificulta la instauración del vínculo entre madre e hijo-, y que podría estar en relación con la presencia de la droga en el SNC del recién nacido. El síndrome de abstinencia propiamente dicho, es menos claro que para los opiáceos, y en caso de presentarse sería en el 2º-3er día[64]. Existe una gran controversia sobre los efectos a largo plazo sobre la estructura y función del SNC y aunque se ha descartado el estigma del bebé-crack, algunos de estos niños, a pesar de su apariencia normal, sufren alteraciones sutiles del comportamiento, que afectan a su capacidad de concentración, muy importante para su futuro éxito académico[72]. Sin embargo los datos siguen siendo, una vez más contradictorios, y así mientras unos estudios encuentran alteraciones del comportamiento en niños de 3 años, otros no encuentran evidencias de alteraciones en niños menores de 6 años[64]. Una preocupación todavía vigente hace referencia a la predisposición a un mayor riesgo de desarrollo de conductas adictivas en la adolescencia, y los estudios en animales así lo indican. La exposición prenatal a la cocaína podría incrementar el número de receptores cerebrales para la dopamina, predisponiendo al individuo a una reacción exagerada a las drogas de abuso[76].

ANFETAMINAS Y DROGAS DE SÍNTESIS.

La información disponible sobre los posibles efectos de las anfetaminas y drogas de síntesis sobre el embarazo es muy escasa, a pesar del uso creciente de MDMA y metanfetamina. Es de esperar que muchos de los efectos de la cocaína puedan ocurrir por la exposición a anfetamina y análogos, ya que ambas son sustancias estimulantes[64]. El abuso de anfetaminas durante el embarazo se ha asociado con retraso del crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer, parto prematuro y hemorragias cerebrales congénitas. También se han asociado con un incremento en el riesgo de convulsiones neonatales, alteraciones del

patrón del sueño, o del síndrome de muerte súbita del lactante[64]. La metanfetamina y la anfetaminas en general no se han asociado con defectos estructurales congénitos, pero el abuso de MDMA se ha asociado con un incremento en las malformaciones cardíacas y musculoesqueléticas, sobre todo el pie equinovaro[18]. Dado que está documentado el daño neurodegenerativo en adultos existe cierta preocupación sobre los posibles efectos sobre el comportamiento de la exposición intraútero a estas sustancias. Se han notificado déficits en la memoria o de aprendizaje, que pueden persistir en la edad adulta[77] y que podrían estar relacionados con el desarrollo neuroquímico, concretamente, con las monoaminas cerebrales. Se cree que la última etapa de la gestación podría ser especialmente sensible a los efectos a largo plazo sobre el comportamiento[78].

CONCLUSIONES.

1.- Los factores de confusión que rodean al uso de drogas de abuso dificultan el estudio de los efectos de una droga concreta, pero con independencia de estos efectos, el embarazo de la mujer drogodependiente debe ser considerado de riesgo, ya que aunque la droga en sí no suponga un riesgo elevado, si lo será el conjunto de todas las variables desfavorables. 2.- El riesgo de malformaciones estructurales asociado al uso de estas sustancias, es, en general bajo, con la excepción del SAF, pero las complicaciones obstétricas asociadas al uso de drogas son relativamente frecuentes, lo que representa un riesgo añadido para el feto y el recién nacido. 3.- En los que se refiere a los efectos neuroconductuales a largo plazo, que se manifiestan habitualmente como alteraciones sutiles de aspectos muy concretos del comportamiento, es un tema de gran complejidad, sobre el que a pesar de existir mucha información, ésta es muchas veces contradictoria y confusa. Arrojar luz sobre este punto todavía oscuro es, sin duda, el reto de los investigadores que dedican sus esfuerzos a este campo de la toxicología. Sobre lo que sí parece existir acuerdo, es que el ambiente postnatal en el que va a crecer el niño es determinante en la potenciación o en la atenuación de esos potenciales efectos adversos.

REFERENCIAS

1. Peters P.W.J., Garbis-Berkvens J.M. General reproductive toxicology. En: Niesink R.J.M., de Vries J., Hollinger M.A., editores. Toxicology. Principles and applications. Boca Raton. CRC Press. 1996, p. 929-46.
2. Rogers J.M., Kavlock R.J. Developmental toxicology. En Klaassen C.D editor. Casarett and Doull´s toxicology. The Basic science of poisons. 6th ed. New York MacGraw-Hill. 2001, p 351-86
3. Smeriglio VL, Wilcox HC Prenatal drug exposure and child outcome. Past, present, future. Clin Perinatol 1999; 26: 1-16.
4. Fried PA. Conceptual issues in behavioral teratology and their application in determining long-term sequelae of prenatal marihuana exposure. J Child Psychol Psychiatry 2002; 43: 81-102.
5. Loomis T.A, Hayes W. A. Normal Toxic Effects of chemicals. En: Loomis T.A, Hayes W. A, editores. Loomis´s Essentials of Toxicology. San Diego 4th Ed. Academic Press.-, 1996, p 107-19.
6. Brent RL; Beckman DA; Landel CP. Clinical teratology. Curr. Opin. Pediatr. 1993; 5: 201-11.
7. Polifka J. E., Friedman J.M. Medical genetics: 1. Clinical teratology in the age of genomics CMAJ 2002; 167: 265-73
8. Beckman D.A., Fawcett L.B., Brent R. Developmental toxicity. En: Massaro E. J., editor. Handbook of Human Toxicology, New York, CRC Press, 1997.p 1007-65
9. Rousseaux C.G., Blakley P.M. The fetus. En Haschek W.M. and Rousseaux C.G., editores. Hand book of Toxicologic Pathology. Academic Press in. New York 1991, p. 938-81.
10. Crouch B.I. Toxic Exposure during pregnancy and lactation. En Dart R.C. editor Medical Toxicology 3rd ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2003. p 387-93 .

11. Slamberová R Drugs during pregnancy-effects on the mother and next generation [resumen]. Cesk Fysiol 2003; 52: 15.

12. Calvo Botella H. Maternidad, infancia y drogas: implicaciones clínicas. Adicciones 2004; 16: 295-314.

13. Thadani P. V., Strauss J. F, Dey S. K., Anderson V. M., Audus K.L., Coats K.S. et al. National Institute on Drug Abuse Conference report on placental proteins, drug transport, and fetal development Am J Obstet Gynecol 2004; 191: 1858-62

14. Bermejo Sánchez E. Valoración de teratógenos. An Ped. 2003; 58: 519-22

15. Strano-Rossi S. Methods used to detect drug abuse in pregnancy: a brief review. Drug Alcohol Depend. 1999; 53: 257-71

16. Oyler J, Darwin WD, Preston KL, Suess P, Cone EJ. Cocaine disposition in meconium from newborns of cocaine-abusing mothers and urine of adult drug users. J. Anal. Toxicol. 1996; 20: 453-62.

17. Bar-Oz B, Klein J, Karaskov T., Koren G. Comparison of meconium and neonatal hair analysis for detection of gestational exposure to drugs of abuse. Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. 2003;88: 98-100.

18. Aguilera C., Izarra A. Abuso de sustancias tóxicas durante el embarazo. Med Clin. (Barc) 2005; 125: 714-6.

19. Frank DA, Brown J, Johnson S, Cabral H. Forgotten fathers. An exploratory study of mothers' report of drug and alcohol problems among fathers of urban newborns Neurotoxicol. Teratol. 2002; 24: 339-47.

20. Hofkosh D, Pringle JL, Wald HP, Switala J, Hinderliter SA, Hamel SC. Early interactions between drug-involved mothers and infants. Within-group differences. Arch Pediatr. Adolesc. Med. 1995; 149: 665-72.

21. Pollard I Substance abuse and parenthood: biological mechanisms-bioethical challenges. Women Health 2000; 30: 1-24.

22. Levy M, Koren G. Obstetric and neonatal effects of drugs of abuse. Emerg. Med. Clin. North. Am. 1990; 8: 633-52.

23. Martin Mardomingo M.A., Solis Sanchez G., Málaga Guerrero S., Cuadrillero Quesada C.; Pérez Méndez C. ,Matesanz Pérez J.L. Consumo de drogas durante el embarazo y morbilidad neonatal: cambios epidemiológicos en los últimos 10 años. An. Pediatr. 2003; 58: 574-9.

24. Martínez-Frías ML. Análisis del riesgo de defectos congénitos debidos a la ingesta de drogas durante el embarazo. ECEMC (Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas). Med. Clin (Barc) 1999; 112: 41-4

25. Pichini S., Puig C., Zuccaro P. Marchei E. Pellegrini M., Murillo J. et al. Assessment of exposure to opiates and cocaine during pregnancy in a Mediterranean city: Preliminary results of the ''Meconium Project'', Forensic Sci Int 2005; 153: 59-65.

26. Kendrick J.S., Merritt R.K. Women and smoking: An update for the 1990s. Am J Obstet Gynecol 1996; 175: 528-35.

27. Morcillo Muñoz MA. Tabaco y embarazo en un área sanitaria de la Comunidad de Madrid. Prev Tab 2001; 3: 20-5

28. Mercelina-Roumans PE, Schouten H, Ubachs JM, van Wersch JW. Cotinine concentrations in plasma of smoking pregnant women and their infants. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996; 34: 525-8.

29. Konstantinova NN, Garmasheva NL. Pathogenesis of fetal growth retardation and behavioral disorders in the progeny caused by smoking during pregnancy [resumen]. Vestn Akad Med Nauk SSSR. 1989; (3): 42.

30. Visnjevac V, Mikov M. Smoking and carboxyhaemoglobin concentrations in mothers and their newborn infants. Hum Toxicol. 1986; 5: 175-7.

31. Werler MM. Teratogen Update: Smoking and Reproductive Outcomes. Teratology 1997; 55: 382-8.

32. D'Souza SW, Black P, Richards B. Smoking in pregnancy: Associations with skinfold thickness, maternal weight gain, and fetal size at birth. Br Med J (Clin Res Ed) 1981; 282: 1661-3.

33. Peacock JL. Smoking in pregnancy and fetal growth. Acta Paediatr. 2002; 91: 263-4.

34. Bernstein I.M., Plociennik K., Stahle S., Badger G.J., Secker-Walker R. Impact of maternal cigarette smoking on fetal growth and body composition. Am J Obstet Gynecol 2000; 183: 883–6.

35. Sánchez Agudo L. El fumador pasivo. Monografía Tabaco. Adiciones. 2004; 16. Supl. 2: 83-99

36. Cliver S.P., Goldenberg R.L., Cutter R., Hoffman H., Davis R.O., Nelson K.G. The effect of cigarette smoking on neonatal anthropometric measurements. Obstet. Gynecol. 1995; 85: 625–30

37. Cnattinguis, S., Forman M.R., Berendes H.W., Graubard B.I., Isotalo L. Effect of age, parity, and smoking on pregnancy outcome: A population-based study. Am. J. Obstet. Gynecol. 1993; 168: 16–21.

38. Jauniaux E, Gulbis B,Acharya G, Thiry P, Rodeck C. Maternal tobacco exposure and cotinine levels in fetal fluids in the first half of pregnancy. Obstet Gynecol 1999; 93: 25-9.

39. Morrison J, Williams GM, Najman JM, Andersen MJ, Keeping JD. Birth weight below the tenth percentile: The relative and attributable risks of maternal tobacco consumption and other factors. Environ Health Perspect 1993; 101 suppl 3: 275-7.

40. Hammoud A. O., Bujold E., Sorokin Y., Schild C., Krapp M., Baumann P. Smoking in pregnancy revisited: Findings from a large population-based study. Am J Obstet Gynecol. 2005; 192: 1856-1862.

41. Ohmi H, Hirooka K,Mochizuki Y. Fetal growth and the timing of exposure to maternal smoking. Pediatr Int 2002; 44: 55-9.

42. Skorge TD, Eagan TM, Eide GE, Gulsvik A, Bakke PS. The adult incidence of asthma and respiratory symptoms by passive smoking in uterus or in childhood. Am J Respir Crit Care Med. 2005; 172: 61-6

43. Law K.L., Stroud L.R., LaGasse L.L., Niaura R., Liu J., Lester B. Smoking during pregnancy and newborn neurobehavior. Pediatrics 2003; 111: 1318-23

44. Fried PA, Watkinson B, Gray R. Differential effects on cognitive functioning in 13-to 16-year-olds prenatally exposed to cigarettes and marihuana. Neurotoxicol Teratol. 2003; 25: 427-36

45. Ernst M, Moolchan ET, Robinson ML. Behavioral and neural consequences of prenatal exposure to nicotine. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2001; 40: 630-41.

46. Porath AJ, Fried PA Effects of prenatal cigarette and marijuana exposure on drug use among offspring. Neurotoxicol Teratol, 2005; 27: 267-77;

47. Lemoine P, Harousseau H, Borteyru J-P, Menuet J-C: Les enfants de parents alcoholiques: anomalies observees a propos de 127 cas. Quest Medical 1968; 25: 476-82.

48. Jones K.L., Smith D.W., Ulleland, C.N., Streissguth P. Pattern of malformations in offspring of chronic alcoholic mothers. Lancet 1973; 1: 1267-71.

49. Clarren SK, Smith DW: The Fetal Alcohol Syndrome. New Engl J Med. 1978; 298: 1063-7,

50. Spohr H-L, Willms J, Steinhausen H-C: Prenatal alcohol exposure and long-term developmental consequences. Lancet 1993; 341: 907-10.

51. Zajac CS, Abel EL. Animal models of prenatal alcohol exposure. Int J Epidemiol 1992; 21 suppl 1: S24-32

52. Xu Y,Chen X, Li Y. Ercc6l, a gene of SNF2 family, may play a role in the teratogenic action of alcohol. Toxicol Lett 2005; 157: 233–9

53. Hard ML, Einarson TR, Koren G. The role of acetaldehyde in pregnancy outcome after prenatal alcohol exposure. Ther Drug Monit. 2001; 23: 427-34

54. American College of Obstetricians and Gynecologists. Substance abuse in pregnancy. ACOG Technical Bulletin Number 195. Int.J. Gynaecol Obstet. 1994; 47: 73-80.

55. Sampson PD, Streissguth AP, Bookstein FL, Barr HM. On categorizations in analyses of alcohol teratogenesis. Environ Health Perspect 2000; 108 suppl 3: 421-8.

56. Polygenis D, Wharton S, Malmberg C, Sherman N, Kennedy D, Koren G et al. Moderate alcohol consumption during pregnancy and the incidence of fetal malformations: a meta-analysis. Neurotoxicol Teratol 1998: 20: 61-7.

57. Ikonomidou C, Bittigau P, Ishimaru MJ, Wozniak DF, Koch C, Genz K, et al. Ethanol-induced apoptotic neurodegeneration and fetal alcohol síndrome. Science 2000; 287: 1056-60

58. Streissguth AP, Dehaene P. Fetal alcohol syndrome in twins of alcoholic mothers: concordance of diagnosis and IQ. Am J Med Genet. 1993; 47: 857-61.

59. Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JM, Power JD, Koren G, Einarson TR. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. BMJ 1998; 317: 839-43;

60. Aguilera C. Seguridad de las benzodiacepinas durante el embarazo. Med.Clin.1999; 113: 475.

61. McElhatton PR The effects of benzodiazepine use during pregnancy and lactation. Reprod Toxicol 1994; 8: 461-75.

62. Iqbal MM, Sobhan T, Ryals T. Effects of commonly used benzodiazepines on the fetus, the neonate, and the nursing infant. Psychiatr Serv 2002; 53: 39-49

63. Kuczkowski KM. Marijuana in pregnancy. Ann Acad Med Singapore 2004; 33: 336-9.

64. Huestis M A. Choo R. E. Drug abuse's smallest victims: in utero drug exposure Forensic Sci Int 2002;128: 20-30

65. Fried PA, Watkinson B., Willan A., Marijuana use during pregnancy and decreased length of gestation. Am. J. Obstet.Gynecol. 1984; 150: 23–7.

66. Huizink AC, Mulder EJ. Maternal smoking, drinking or cannabis use during pregnancy and neurobehavioral and cognitive functioning in human offspring Neurosci Biobehav Rev 2006; 30: 24-41

67. Jansson L. M., DiPietro J., Elko A. Fetal response to maternal methadone administration. Am J Obstet Gynecol 2005; 193: 611-7.

68. Kandall S.R., Albin S., Lowinson J., Berle B., Eidelman A.I., Gartner L.M., Differential effects of maternal heroin and methadone use on birth weight. Pediatrics 1976; 58: 681–5.

69. Lifschltz MH, Wilson GS. Patterns of growth and development in narcotic-exposed children. NIDA Res Monogr 1991; 114: 323-39.

70. Johnson HL, Rosen TS. Prenatal methadone exposure: effects on behavior in early infancy [resumen]. Pediatr Pharmacol (New York) 1982; 2: 113-20.

71. Guo X, Spencer JW, Suess PE; Hickey JE; Better WE; Herning RI Cognitive brain potential alterations in boys exposed to opiates: in utero and lifestyle comparisons. Addict Behav 1994; 19: 429-41

72. Mur Sierra A., García-Algar O., López Segura N. Toxicidad de la cocaína en el recién nacido. Detección y prevalencia. Identificación de factores de susceptibilidad. An Esp Pediatr 2002; 56: 241-6.

73. Haasen C, Krausz M. Myths versus Evidence with Respect to Cocaine and Crack: Learning from the US Experience. Eur Addict Res 2001; 7: 159–160

74. Frank DA, Augustyn M, Knight WG, Pell T, Zuckerman B. Growth, development, and behavior in early childhood following prenatal cocaine exposure: a systematic review. JAMA 2001; 285: 1613-25

75. Pauli R.M. Cocaine, Pregnancy and Risk of Intrauterine Death. WiSSP In Depth 1996 Vol 3 nº4. Disponible en: http://www.wisc.edu/wissp/wisspers/dec97001.htm. [consultado el 10/02/06]

76. Leshner A. I. Research Shows Effects of Prenatal Cocaine Exposure Are Subtle But Significant. NiDA Notes 1999 Vol. 14 nº3. Disponible en http://www.drugabuse. gov/NIDA_Notes/NNVol14N3/DirRepVol14N3.html. [Consultado el 9/02/06]

77. Broening, H.W., Morford, L.L., Inman-Wood, S.L, Fukumura, M., Vorhees, C.V. 3,4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy)-induced learning and memory impairments depend on the age of exposure during early development. J Neurosci. 2001; 21: 3228-35.

78. Middaugh LD Prenatal amphetamine effects on behavior: possible mediation by brain monoamines. Ann N Y Acad Sci 1989; 562: 308-18.

Valoración del enfermo drogodependiente en los Servicios de Urgencias

Plácido Mayán Conesa*; Jose A. García Fraga**

* Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Servicio de Urgencias. CHU Juan Canalejo.
** Residente de Medicina Familiar y Comunitaria. Área Docente de A Coruña.

Enviar correspondencia a: Plácido Mayán Conesa. Servicio de Urgencias.
CHU Juan Canalejo. Juan Las Jubias s/n 15006. A Coruña. pmayan@canalejo.org

RESUMEN

En los servicios de Urgencias es habitual la atención a pacientes drogodependientes, tanto por procesos derivados de la vía de administración de la droga, como por el uso, abuso y el abandono de la misma.

Lo más frecuente es ver casos de sobredosis por opiáceos, alcohol, benzodiacepinas y/o cocaína, presentándose los tres primeros como coma y siendo por cocaína lo más frecuente el dolor torácico y las alteraciones psíquicas.

En la práctica hay pocos antídotos eficaces, existiendo para los opiáceos (naloxona) y para las benzodiacepinas (flumazenilo), en el resto de los casos debemos conformarnos con las medidas generales de tratamiento de cualquier intoxicación y, sobre todo, tratar de evitar las posibles complicaciones derivadas del bajo nivel de conciencia.

Actualmente existe un número creciente de abuso de sustancias de síntesis con efecto fundamentalmente simpaticomimético que sólo podemos tratar de forma general disminuyendo este efecto con benzodiacepinas.

Palabras clave: *intoxicación, sobredosis, abstinencia, drogas, urgencias, drogodependiente.*

ABSTRACT

In Emergency services the attention of drug addict patients is usual, due to processes of administration or the use, abuse and abandonment of drugs.

Cases of overdose by opiates, alcohol, benzodiazepines and/or cocaine are the most frequent. On the first three as a coma and, on those caused by cocaine, the most usual is chest pain and physic irregularities.

In practice there are few effective antidotes, those being for opiates (naloxone) and benzodiazepines (flumazenil). For the other cases we have to stick to the general measures for the treatment of any intoxication and, most of all, try to avoid the possible complications derived from a low level of conscience.

Currently there is a rising number of substance abuse regarding synthetic substances with basically sympathomimetic effect, which we can only treat in a general way, decreasing this effect with benzodiazepines.

Key words: *poisoning, overdose, abstinence, drugs, emergency, drug addict.*

INTRODUCCIÓN

El manejo y valoración del paciente drogodependiente en los servicio de Urgencias ha variado muy poco en los últimos años, cambiando el tipo y vía de consumo sobre todo a partir de 1999 en que la heroína a dejado paso a la cocaína.

En 2002 las sustancias cuyo consumo se mencionaba como antecedente personal más frecuentemente en la historia clínica de las urgencias por reacción aguda a sustancias psicoactivas fueron cocaína (49,0%), alcohol, sólo registrado cuando se asocia a otros (39,0%), hipnosedantes (34,1%), heroína (26,8%), cannabis (22,8%) y otros opioides (17,7%). Aparte de las benzodiazepinas no especificadas, los hipnosedantes más citados en las historias clínicas de urgencias fueron: alprazolam, cloracepato dipotásico y lorazepam. Por su parte, el opiáceo diferente a heroína más citado fue la metadona.

Cuando se consideran exclusivamente las drogas que el médico relaciona con la urgencia, el panorama es parecido, siendo las sustancias relacionadas con más frecuencia: cocaína (44,7% de las urgencias), alcohol (35,4%), hipnosedantes (30,1%) y heroína (21,4%).

La mayor parte de las urgencias siguen resolviéndose con alta médica (82,1%), sin que se observen cambios importantes a lo largo de los años (Tabla 1).

Tabla 1. Urgencias en pacientes Drogodependientes

	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
Número de episodios	2.585	1.932	2.099	2.141	2.328	2.145	2.673
Diagnóstico (%)							
Sobredosis o intoxicación aguda	34,8	33,0	43,3	44,0	51,6	52,6	56,6
Síndrome abstinencia	37,2	41,7	32,0	28,1	17,3	16,2	11,7
R. orgánica aguda no infecciosa	16,9	16,3	13,4	14,8	19,2	9,6	11,4
Problemas psicopatológico	11,1	9,0	11,4	13,1	11,8	21,6	20,3
Resolución urgencia (%)							
Alta médica	80,5	82,0	81,2	80,9	78,7	79,1	82,1
Alta voluntaria	7,0	6,7	8,8	8,6	8,5	7,5	7,4
Ingreso hospitalario	7,6	7,2	6,0	6,5	8,3	7,8	6,3
Muerte en urgencias	0,1	0,1	0,0	0,2	0,7	0,2	0,1
Traslado a otro centro	4,8	4,1	3,9	3,9	3,7	5,4	4,0

Fuente: DGPNSD. Observatorio Español sobre Drogas (OED). MODIFICADO.

Desde el punto de vista de la historia clínica de urgencias en cuanto al motivo de consulta, podemos observar que estas van desde aquellas que dependen de las complicaciones infecciosas, debidas tanto al uso vía parenteral (abscesos…) como a la existencia de otra patología de base directamente relacionada con el consumo, como la inmunosupresión por VIH, y las infecciones oportunistas derivadas de esta, hasta aquellas que dependen del abuso, del uso o del abandono de la propia droga, y que, probablemente, sean la causa del gran número de altas que se producen desde el propio servicio de urgencias.

Con esta consideración, y teniendo en cuenta que las complicaciones infecciosas son comentadas en otros artículos de esta monografía, desarrollaremos fundamentalmente la valoración y el manejo del paciente drogodependiente que acude a un servicio

de urgencias y presenta una patología secundaria al uso habitual, la sobredosificación o el abandono del consumo, agrupando la valoración y el manejo en función del grupo de drogas implicado.

Es importante recordar que muchos de estos pacientes van a padecer síntomas derivados del uso de varias sustancias y que en muchas ocasiones lo único que podemos hacer es dar "palos de ciego" en su tratamiento.

2. INTOXICACIONES. MEDIDAS GENERALES

Bajo este epígrafe incluiremos la actitud que en un servicio de urgencia debemos tener ante la llegada de un paciente con síntomas de intoxicación aguda, en el caso que nos ocupa por drogas de abuso pero extensible a cualquier tipo de intoxicación.

Podríamos dividir nuestro proceder en una serie de fases:

- Medidas de emergencia.
- Evaluación diagnostica general.
- Tratamiento general.
- Tratamiento especifico.
- Periodo de observación.
- Aplicación de medicas correctoras: psiquiátricas y sociales.

Será fundamental el distinguir aquellas intoxicaciones que necesitan una atención inmediata en la sala de críticos de aquellas que dan un margen de tiempo para la actuación.

Existen unos signos de alarma (Tabla 2) que implican riesgo vital, ante la presencia de los cuales un paciente deberá ser atendido en la sala de críticos.

La mayoría de los pacientes que sufren intoxicación están conscientes y al ser atendidos pueden proporcionar información valiosa sobre el toxico debemos preguntar QUÉ, CUANDO y CUANTO. Aunque todo esto ha de ser recogido con las máximas reservas.

Si el paciente no esta consciente podría ser útil la información proporcionada por familiares, amigos….buscar en los objetos personales del paciente restos de drogas, solicitar que registren su casa.

Dentro de la exploración física debemos valorar:

- ABC (vía aérea, ventilación y circulación)
- Neurológica: Descartar traumatismos asociados, debemos desnudar al paciente y prestar especial atención a la región cefálica. Focalidad neurológica. Nivel de conciencia. Tamaño pupilar el cual puede no ser valorable si coexisten varios tóxicos.
- Exploración general: Buscaremos signos de venopunción. Auscultación cardiopulmonar. Exploración abdominal. Exploración de extremidades.

Debemos tener en cuenta la posibilidad de los body packers para lo que es necesario una exploración vaginal, rectal y radiografía de abdomen.

Realizaremos un EKG a la llegada a urgencias para descartar patología cardiaca y los pacientes que presenten alteración de conciencia debemos colocarles un pulsioximetro.

Los cinco parámetros analíticos básicos para la evaluación inicial serian el hematocrito, la glucemia, creatinina, iones y equilibrio acido-base.

En las mujeres en edad fértil debe solicitarse pruebas de embarazo ya que el diagnosti-

Tabla 2. Signos de Alarma en las intoxicaciones

TAS >220 o < 80, TAD > 120	T° >40 o < 35	Parálisis/perdida de fuerza
FC >120 o < 50	Glasgow < 9	Quemaduras faciales
FR >25 o <8	Convulsiones o tetania	Sat O2 < 90 con O2 al 100%

co de esta entidad tiene implicaciones tanto médicas como psicosociales.

Las pruebas de laboratorio toxicológicas son de discutible rentabilidad ya que, el laboratorio no identifica muchas sustancias de rutina[1], si se realiza precozmente tras la ingestión la concentración de toxico en muestra de orina puede ser demasiado escaso para dar un resultado positivo y los tóxicos identificados pueden no ser los responsables de los síntomas observados, en especial si el tóxico no es cuantificado.

El concepto **de síndrome toxico** hace referencia a una serie de hallazgos de síntomas y signos comunes a una serie de tóxicos y que establecen categorías que facilitan el diagnóstico diferencial[2,3]. (Tabla 3).

Tabla 3. CLÍNICA DEL SINDROME TÓXICO

Síndrome	*Signos frecuentes*	*Causas frecuentes*
Anticolinérgico (paciente seco)	Delirio, taquicardia, piel seca y caliente, midriasis, mioclonias, elevación ligera de la Tª, RAO, ↓RHA. Casos graves: convulsion, arritmia	Antihistaminicos, antiparkisonianos, atropina, escopolamina, amantadita, antipsicoticos, antidepresivos, antiespasmodicos, midriaticos, relajantes musculares, muchas plantas (amanita muscaria)
Colinérgico (paciente húmedo)	Confusión, depresión SNC, debilidad, salivación, lagrimeo incontinencia fecal y urinaria, calambres digestivos, vomito, diaforesis, fasciculaciones musculares, EAP, miosis, bradi-taquicardia, convulsiones.	Organofosforados, carbamatos, fisostigmina, edrofonio, algunos hongos.
Simpaticomimético	Alucinaciones, paranoia, taquicardia, HTA, hiperpirexia, diaforesis, piloerección, midriasis, hiperreflexia. Graves: convulsión, hipoTA, arritmia.	Cocaína, anfetamina, metanfetamina y derivados, descongestionantes. Cafeina y teofilina, clínica similar excepto síntomas psiquiátricos
Opiáceo/sedante/ etanol	Coma, depresión respiratoria, miosis, hipotensión, bradicardia EAP, ↓RHA. hiporreflexia, signos de pinchazo, convulsiones (sobre todo propoxifeno)	Narcóticos, barbitúricos, BZD, glumetimida, metilpirilon, metacualona, meprobamato, etanol, clonidina, guanabenz.
Serotoninérgico	Alteración de la conciencia, fiebre, agitación, temblor, mioclonías, hiperreflexia, ataxia, diaforesis, diarrea	ISRS selectivos (fluoxetina sertralina, paroxetina, fluvoxamina citalopram) no selectivos (venfalaxina, nefazodona, mitarzipina)

Los errores mas frecuentes en el tratamiento a este tipo de pacientes son:

1. Olvidar la prioridad del soporte cardiopulmonar frente a cualquier antídoto o método de depuración.
2. No proteger la vía aérea del enfermo con alteración del nivel de conciencia.
3. No descartar hipoglucemia y no administrar naloxona, flumazenilo, tiamina y glucosa ante un coma de origen desconocido.
4. No valorar el intervalo asistencial ni la dosis ingerida.
5. Inducir vómitos en pacientes con alteración de la conciencia
6. Practicar el lavado gástrico con el enfermo en posición inadecuada
7. No valorar el beneficio del carbón activado.

Así en la atención al intoxicado independientemente de la sustancia ingerida lo primero es el ABC, es decir asegurar vía aérea, respiración y circulación.

Debemos asegurarnos de que la vía aérea se encuentre libre de posibles obstáculos. Podremos retirarlos manualmente, aspirar secreciones, colocar tubo de Mayo, hiperextender el cuello con elevación de la mandíbula o proceder a intubación traqueal.

La hipoventilación es debida generalmente a dos orígenes el central y el pulmonar. El primero se debe al efecto directo sobre el centro respiratorio de ciertos tóxicos, mientras a nivel pulmonar se pueden presentar una serie de fenómenos como la atelectasia, edema agudo de pulmón (EAP) o broncoaspiración. Otras causas podrían ser las convulsiones repetidas.

La hipoventilación puede ser tratada con oxigenoterapia y si ello no es suficiente se procederá a la intubación traqueal y/o ventilación mecánica. Se administraran antídotos en los casos indicados (naloxona, flumazenilo). La broncoaspiración suele traducirse en un infiltrado en lóbulos superiores, de etiología polimicrobiana con participación de aerobios siendo subsidiaria de tratamiento antibiótico.

La hipotensión se manejara con infusión de suero fisiológico, expansores plasmáticos o aminas vasoactivas. El paro cardiaco requiere las medidas habituales de reanimación.

Tras realizar una anamnesis, breve exploración física y el procedimiento prioritario del ABC nos ocuparemos de la descontaminación digestiva.

Clásicamente se recomendaba la realización de vaciamiento gástrico con jarabe de ipecacuana o lavado gástrico cuya principal limitación es el intervalo asistencial (ineficaz si mayor de 3 a 6 horas según autores) y el peligro de broncoaspiración (mayor en la primera técnica si hay disminución del nivel de conciencia).

El carbón activado solo, ha demostrado una eficacia similar o superior a los métodos anteriormente citados y es hoy el procedimiento de elección para la descontaminación.

En pacientes poco sintomáticos puede ser incluso innecesario el carbón activado[4,5]. Si no colabora tendrá que realizarse la administración mediante sonda nasogástrica. Pueden dar lugar a vómitos como efecto secundario.

La dosis inicial suele ser 1g/Kg. diluido en 250 mL de agua. La administración repetida es especialmente útil para prevenir la absorción de dosis muy elevadas de fármacos que pongan en peligro la vida del enfermo, asociados en este caso a catárticos para acelerar el transito intestinal.

Los catárticos actúan reteniendo agua por efecto osmótico y aumentando el peristaltismo intestinal. Los más utilizados son el sulfato sódico cristalizado y el sulfato magnésico. Se administran en dosis de 30 g diluidos en 300 ml de agua y pueden repetirse cada 4 horas hasta un máximo de 3 veces.

Por ultimo dentro de este grupo se encuentra la irrigación total del intestino la cual administra por sonda nasogástrica agentes osmoticamente activos no absorbibles como polietilenglicol en dosis de 2l/h en adulto y 40 ml/Kg/h en niños. Se mantendrá 4-6 horas hasta que el líquido salga claro por el recto. Son útiles en el caso de los body-packers. Entre sus efectos secundarios se destacan las nauseas, vómitos diarrea y alcalosis metabólica leve.

La American Academy of Clinical Toxicology y la European Association of Posion Centres and Clinical Toxicologist presentan protocolos de descontaminación según las normas de la medicina basada en la evidencia[6] según esto ninguno de los procedimientos descritos para la descontaminación digestiva han demostrado resultados concluyentes a la hora de mejorar el resultado clínico, por lo cual no deben utilizarse cuando los riesgos o complicaciones sobrepasan sus teóricas ventajas.

3. OPIÁCEOS

Todos lo opioides activan receptores endógenos. En la actualidad se considera característica definitoria de receptor opioide la capacidad de responder a la naloxona.

Presenta numerosos adulterantes como la *quinina* la cual tiene toxicidad auditiva, oftálmica, gastrointestinal, neurológica y renal, pudiendo ser una causa de muerte por si misma[7].

La triada compuesta por depresión del SNC, depresión respiratoria y miosis[8] es característica de la intoxicación por opioides.

Sus efectos sobre los diferentes sistemas se describen en la tabla 4.

Las manifestaciones infecciosas no son específicas para adictos a opioides si no que

Tabla 4. CLÍNICA POR SISTEMAS DE LOS OPIÁCEOS

Neurológicos.
Depresión SNC: Presenta hipotonía y disminución de los reflejos osteotendinosos. Psicosis y disforia. Convulsiones. Hipertonía y miclonías. Síntomas parkinsonianos. Leucoencefalopatía espongiforme. Se caracteriza por retraso psicomotor, disartria, ataxia, temblor y otras alteraciones neurológicas[10]. Síndrome serotoninérgico. Causado por meperidina o dextrometorfano[11].
Respiratorio.
Depresión respiratoria. Broncoespasmo. Más frecuente en vía inhalada. Suele ser refractario al tratamiento con betaadrenergicos. Se desconoce si es mediado por histamina o irritante directo[12]. EAP no cardiogénico. Embolia pulmonar (Producida por el talco).
Cardiovasculares:
Hipotensión. Bradicardia. Arritmias. Isquemias arteriales en extremidades. Por inyección de la droga.
Oftálmicos
Miosis: Presente en la mayoría de los casos. Puede presentarse midriasis secundaria a: Hipoxia, hipoglucemia, estado preagónico.
Digestivos.
Nauseas y vómitos. Antihistamínicos y antagonistas de dopamina pueden ser eficaces[13]. Íleo. Dolor en hipocondrio derecho: Responden a naloxona o glucagón.
Genitourinarios.
Retención aguda de orina.
Otros.
Dermatológicos: Urticaria. Metabólicos: la hipoglucemia es frecuente. Acidosis metabólica. Rabdomiolisis. Fiebre del algodón (En ADVP que utilizan algodón o filtros de cigarrillos para filtrar las partículas).

son comunes al uso de distintas drogas, teniendo que ver con la vía de administración:

- ADVP: Celulitis. Abscesos cutáneos. Celulitis. Artritis séptica. Osteomielitis. Endocarditis. Hepatitis B y C. VIH. Neumonía.
- Intranasal: Sinusitis frontal. Abscesos cerebrales. Sinusitis crónica.

En el diagnostico nos basaremos sobre todo en la anamnesis y exploración física. Deberemos descartar otros fármacos como son la clonidina, tramadol, acido valproico, beta-hidroxibutirato y agentes hipnótico sedantes. Enfermedades no toxicológicas a descartar seria los TCE, hemorragia intracraneales, hipotermia, hipoglucemia e hiponatremia, infecciones del SNC.

Los pacientes que han sido tratados con naloxona deben permanecer como mínimo 12 horas en observación. En general si permanecen asintomáticos hasta 4-6 horas de la ingesta pueden ser dados de alta. El periodo de observación dependerá en gran parte de la vida media del opioide.

Los pacientes que han ingerido paquetes de opioides deben ser ingresados hasta confirmación de eliminación.

Los pacientes que presenten complicaciones graves deben ser trasladados a la UCI.

Ante un paciente con disminución del nivel de conciencia en el contexto de la intoxicación por opioides habrá dos aspectos fundamentales a tener en cuenta, el mantenimiento de la vía aérea e intentar revertir la depresión del nivel de conciencia.

Resulta esencial la atención a la vía aérea y la respiración ya que las complicaciones mas graves son la depresión respiratoria y del SNC. Si no tenemos medios, una actuación eficaz es colocar al paciente en posición de seguridad. Una vez en el servicio de urgencias administraremos oxigenoterapia cuya intensidad dependerá del grado de depresión respiratorio procediendo a la intubación orotraqueal y ventilación mecánica si no es satisfactoria.

La **naloxona** es el antídoto más frecuentemente utilizado para intentar revertir la intoxicación. Presenta una gran liposolubilidad por lo que el inicio de su efecto se instaura de forma rápida. Se administra por vía iv normalmente aunque tiene una buena absorción intramuscular, subcutánea o endotraqueal[14] también es útil para la intoxicación con propoxifeno y agonistas-antagonistas como la pentazocina, nalbufina y buthorfanol.

La respuesta clínica a la administración de naloxona ***no es patognomónica*** de la intoxicación por opioides, otras intoxicaciones como la de acido valproico, clonidina, tramadol, captopril y etanol pueden mejorar con su administración, ya que estos fármacos presentan actividad sobre receptores opioides.

Las dosis iniciales serán de 0,4-0,8 mg iv, se puede repetir cada dos minutos si no se obtiene respuesta. Si no responden con la tercera dosis podríamos asumir que no tiene una sobredosis por opioides o bien que interactúa otra droga. La mayoría de los pacientes muestran respuesta a la primera o segunda dosis.

La duración de la naloxona es de 1 a 2 horas mientras que la duración de los opioides se encuadra en 3-6 horas y en el caso de la metadona 24-36 horas, por lo que puede haber recaídas una vez que cesa la acción de la naloxona. Puede mantenerse una perfusión de naloxona, comenzando a 2/3 de la dosis inicial eficaz por hora[15].

El síndrome de abstinencia secundario es de corta duración y la administración de opioides sustitutivos debe evitarse[16].

La naloxona tiene un buen perfil de seguridad. Se han descrito casos de arritmias, edema de pulmón, convulsiones y comportamiento violento[17].

El **nalmefeno** es otro opioide antagonista con una vida media mayor que la naloxona (4-10h), es una opción menos atractiva para el uso en urgencias ya que debido a su vida media mayor prolongaría la existencia del síndrome de abstinencia[8]. La dosis inicial es 0,5-1,5 iv aunque también puede administrarse por vía oral, subcutánea o intramuscular.

Si con estas medidas específicas la depresión del SNC no responde tendremos que valorar otras posibilidades como el uso de

drogas concomitantes o complicaciones médicas asociados (TCE, hipoxia).

Actuaríamos en este caso ante un ***coma de origen desconocido*** administrando:

- Flumazenilo a dosis de 0,2 mg iv en 15 seg hasta max de 1 mg o en perfusion de 0,2mg/hora en el caso de sospechar ingesta de BZD.
- Tiamina 100 mg. im.
- Glucosa al 50% para revertir hipoglucemia.
- Realizaríamos estudios de imagen, gasométricos….para determinar posibles complicaciones asociadas que puedan contribuir al coma.

En la sobredosis vía oral, el jarabe de ipecacuana está contraindicado por la disminución del nivel de conciencia.

El lavado gástrico no es rutinario, esta contraindicado si las vías aéreas no están protegidas. Se debe realizar en la hora siguiente a la ingesta

El carbón activado se administra en unidosis en el adulto es de 50-100 gr. diluidos en unos 250 ml de agua. En los niños menores de 12 años, la dosis es de 50 gr. y en lactantes: 1 gr/Kg. En el caso de los *body packers* se intentara la eliminación mediante administración de solución de polientilenglicol 2 L/h.

La mayoría de opioides tienen un gran volumen de distribución y no se aclaran mediante diálisis.

El propoxifeno causa cardiotoxicidad al bloquear los canales de sodio, puede ser tratado con bicarbonato sodico[19].

La **abstinencia** de opiáceos ocurre en individuos que han desarrollado tolerancia, cuando cesan su uso o se les administra un antagonista. No es un cuadro de riesgo vital para el paciente[16]. La sintomatología derivada responde a una descarga simpática e hiperactividad adrenérgica. ***Los pacientes con síndrome de abstinencia pueden ser manejados de forma ambulatoria.*** Aquellos que presentan complicaciones médicas (p. ej. vómitos, deshidratación, alteraciones hidroelectrolíticas) o psicológicas pueden ser subsidiarios de hospitalización.

El manejo se basara en dos ejes fundamentales: mitigar síntomas con opioides sustitutivos (Metadona,..) y corregir la deshidratación y alteraciones hidroelectrolíticas.

El control sintomático del síndrome de abstinencia incluye la administración de benzodiacepinas (diazepan clodiazepoxido), antinflamatorios, antieméticos y antidiarreicos.

Antes de dar el alta es recomendable el consejo de expertos ***en drogodependencias y establecimiento de un programa ambulatorio en un centro de referencia.***

4. COCAÍNA

En España su consumo ha ido aumentando siendo posiblemente la segunda droga en frecuencia junto con las anfetaminas y después del cannabis[22].

La vía digestiva es muy rara pero puede ser un problema en pacientes que ocultan droga en su cuerpo al romperse los envoltorios conduciendo en estos casos a una mortalidad del 56%[23,24].

La **intoxicación** suele ocurrir con dosis superiores al medio gramo, si bien, debemos considerar que esto varía en función de la vía de administración, tiempo de ingestión y adulterantes[25].

Aunque su estructura química es distinta las anfetaminas y cocaína tiene unos efectos farmacológicos similares que se encuadran dentro de la esfera de los simpaticomiméticos.

Tendremos que tener en cuenta factores ambientales como la temperatura ya que se ha visto que las sobredosis agudas de cocaína son significativamente mayores a temperaturas ambientales mayores de 31ºC. La gravedad de la intoxicación se divide en función de sus síntomas (Tabla 5).

Tabla 5. Clínica por gravedad en la intoxicación por Cocaína.

Leve	Discreto aumento de la presión arterial, pulso y temperatura, cefalea, hiperrefléxia, nauseas, vómitos, sofocos, midriasis, palidez, diaforesis, temblor, sacudidas, agitación, ansiedad, euforia, conducta estereotipada.
Moderada	HTA, taquipnea, disnea, taquicardia, hipertermia, sudoración profusa, trastornos metabolicos[26], confusión, alucinaciones táctiles, delirios paranoides, hiperactividad marcada, aumento tono muscular y reflejos tendinosos, calambres musculares, eyaculación espontánea y convulsiones generalizadas que pueden preceder a depresión del SNC. También puede cursar con desorientación y crisis de pánico.
Severa	Palidez, hipotensión, taquicardia o bradicardia, arritmias ventriculares y paro cardiaco, respiración de Cheyne-Stokes, apnea, cianosis, EAP, hipertermia maligna, coma, parálisis flácida, estatus epiléptico y muerte.

Por sistemas las manifestaciones no infecciosas se describen en la Tabla 6.

Tabla 6. CLÍNICA POR SISTEMAS DE LA COCAÍNA

Neurológicas.
ACVA. Hemorragia intraparenquimatosa o subaracnoidea (Se asocian a malformaciones cerebrales, producidos por vasoespasmo o vasculitis). Agitación. Ataxia. Vértigo. Hemiparesia transitoria. Migraña. Convulsiones (Suelen ser autolimitadas). Ataques de pánico. Psicosis (Las alucinaciones son similares a las producidas por anfetaminas). Coreoatetosis o "baile del crack". Neuropatía óptica.
Oculares.
Visión borrosa. Midriasis. Nistagmo vertical. Vasoconstricción conjuntival.
Cardiovasculares.
IAM. Miocarditis/miocardiopatia. Pericarditis. Arritmias (Taquicardia sinusal, bradicardia, bloqueos, arritmias supraventriculares, TV, FV, ritmo idioventricular acelerado y sd de Brugada). Pueden ser favorecidas por hiperpotasemia e isquemia miocárdica. Infarto renal. Isquemia mesentérica. Isquemia arterial periférica en miembros. Disección aórtica. TVP. Trombosis venosa superficial. EAP cardiogénico. HTA. Hipotensión.
Respiratorias.
Neumotórax, neumomediastino, neumopericardio: Asociado a maniobras de valsalva tras la inhalación. Pulmón de Crack: Caracterizado por fiebre, disnea, tos persistente o hemoptisis, infiltrados pulmonares y broncoespasmo[27]. Broncoespasmo. TEP. Hipertensión pulmonar. EAP no cardiogénico. Parada respiratoria.
Otros.
ORL: Rinorrea persistente. Perforación tabique nasal. Rinolicuorrea por destrucción del etmoides. Epistaxis. Quemaduras orofaringeas. Digestivas: Anorexia. Nauseas, vómitos. Diarrea. Hematológicas. CID Endocrino-metabólico: Hiperpotasemia. Hipertermia. Acidosis metabólica. Nefro-urologicas: Fracaso renal agudo. Musculares: Miopatía. Rabdomiolisis.

Las manifestaciones infecciosas ligadas al uso de cocaína se relacionan directamente con la vía de administración (ya comentado en apartado anterior).

El uso materno se ha asociado a *abruptio placentae*, aborto espontáneo, retardo de crecimiento intrauterino, parto prematuro y lesión cerebrovascular fetal. En la madre puede producir preeclampsia o eclampsia.

Se pueden producir síntomas tras el cese de su consumo caracterizados por depresión, enlentecimiento psicomotor, ansiedad, fatiga, letargia, irritabilidad, trastornos del sueño, sialorrea, nauseas. Estos síntomas parecen estar causados por deplección dopaminérgica tras el consumo crónico. Pueden presentar ideación suicida que es la principal complicación. A menudo intentan automedicarse con alcohol, sedantes, hipnóticos o ansiolíticos.

En las pruebas complementarias incluiremos:

- Hemograma, bioquímica, coagulación. Atención especial a CK, troponina.
- Análisis de drogas de abuso en orina:
  - o Puede estar presente varios días después del consumo.
  - o Indicaciones:
    - ⦿ Niños con sospecha de exposición o maltrato.
    - ⦿ Confirmación que la sustancia que transporta en tubo digestivo es cocaína.
    - ⦿ Distinguir la paranoia psiquiatrita de una inducida por fármacos.
- EKG: Mostrara alteraciones en la repolarización y alteraciones de conducción. El eje cardiaco puede estar desviado a derecha en la intoxicación aguda.
- TC y/o punción lumbar en caso de sospecha de hemorragia subaracnoidea.

En el diagnostico diferencial debemos incluir las distintas causas de delirio agitado como son: causas metabólicas, Lesiones estructurales del SNC, enfermedades endocrinológicas, infecciones SNC, otras drogas (anfetaminas y derivados, cafeína, fenciclidina/ketamina, anticolinérgicos, abstinencia de sedantes-hipnóticos), golpe de calor, periodo postictal, esquizofrenia.

Los pacientes con intoxicación leve o moderada ingresaran en el área de observación de urgencias, mientras que los que cumplan criterios de intoxicación grave lo harán en la UCI.

Los pacientes jóvenes, sin factores de riesgo cardiovascular, con dolor torácico que tras la resolución del cuadro presentan un ECG normal, suelen tener buena evolucion[28].

Las complicaciones como ICC y arritmias suelen aparecer en las 4 primeras horas.

BODY PACKERS.

Los body packers pueden llegar a llevar incluso 150 bolsas en su interior siendo el peso de cada una de ellas de 10 g. La ruptura de una bolsa puede producir la muerte ya que contiene 10 veces la dosis letal.

Si esta asintomático se debe monitorizar y obtener una via iv gruesa. La anamnesis es fundamental si bien la radiología (simple, con contraste, TC abdominal) puede ayudarnos al diagnostico. Una solución de polietielenglicol facilitara el paso digestivo de las bolsas. Se puede administrar carbón activado. En general no se recomienda su evacuación mediante endoscopia.

Si se presentan sintomáticos debe trasladarse urgentemente al quirófano durante el mismo se deben administrar benzodiacepinas, bloqueantes neuromusculares no despolarizantes y /o bicarbonato sódico.

Los *Body packers* necesitan observación hasta que todas las bolsas son expulsadas.

5. DROGAS DE DISEÑO

ANFETAMINAS Y DERIVADOS.

Las anfetaminas pertenecen a la familia de la feniletilamina.

Existen distintos tipos derivados anfetaminicos, de los cuales procedemos a hablar:

MDMA conocido como éxtasis, adam, droga del amor…Tiene una estructura química similar a el alucinógeno mescalina y a la estimulante metanfetamina.

Sus efectos se inician a la hora de la ingesta oral y se prolongan de 3 a 6 horas.

MDMA también se ha asociado a fallo hepático fulminante y entraría en el diagnostico diferencial de fallo hepático en gente joven.

La hiponatremia potencialmente mortal podría ser precipitada por esta sustancia, aunque el mecanismo de acción no se conoce los pacientes presentan una concentración de sodio relativamente alta como ocurre en el SIADH.

Metanfetamina: Es conocida como crack, cristal meth, meth, speed.

En su proceso de síntesis se requiere el uso de varias sales de metales y se han descrito intoxicaciones por el plomo utilizado.

Sus complicaciones son similares a otras drogas simpaticomiméticas.

Otras. Menos importantes, presentas cuadros similares.

Las dosis toxicas están en función de la idiosincrasia del individuo, el desarrollo de tolerancia y el tipo de sustancia[32]. Por lo anteriormente expuesto *debemos tener en cuenta al tratar al individuo no la dosis ingerida únicamente si no los síntomas que presenta*.

Los pacientes consumidores de derivados anfetamínicos suelen percibir de forma inicial falta de sueño y apetito, aumento de concentración, energía y actividad sexual, euforia, empatía e impulsivivdad[33] entre sus síntomas. Por sistemas la afectación seria similar a la cocaína.

La mortalidad debido a sobredosis por anfetaminas tiene dos picos. Las precoces son debidas arritmias cardiacas, convulsiones y depresión del SNC mientras las tardías se deben a fenómenos como rabdomiolisis, fracaso renal, CID, acidosis metabólica y colapso cardiovascular.

Debemos considerar también las complicaciones derivadas de la contaminación durante su elaboración así se ha descrito dos casos de saturnismo relacionada con metanfetaminas en los que aparecieron hepatitis, nefritis y encefalopatia[36].

Realizaremos determinación de hemograma bioquímica coagulación y análisis de orina. La GAB también estará indicada en el caso de sospecha de acidosis o en pacientes disneicos.

Realizaremos EKG y Rx. La TAC cerebral se realizará ante la alteración persistente del estado mental déficit neurológico o convulsiones.

El diagnostico diferencial engloba gran cantidad de entidades. Así tendremos que descartar la esquizofrenia, crisis tirotóxicas, feocromocitoma, sepsis (aunque estos suelen tener un foco infeccioso identificable), intoxicación por otros simpaticomiméticos, síndrome serotoninérgico y maligno por neurolépticos.

Las medidas generales engloban el lavado gástrico, monitorización del paciente prestando especial atención a su temperatura, presión arterial y diuresis. La acidificación de la orina para aumentar la eliminación de la droga absorbida debe evitarse, también se desaconseja esto en pacientes con rabdomiolisis ya que puede aumentar el fracaso renal.

Los pacientes con sintomatología leve o moderada ingresaran en el área de observación del servicio de urgencias, mientras los que tengan sintomatología grave lo harán en una UCI.

Si presentan normalidad de signos vitales tras 4 horas de observación y recibieron dosis de carbón activado pueden ser dados de alta y derivados a evaluación psiquiátrica si la intoxicación ha sido intencional.

La abstinencia en el consumo de anfetaminas cursa con una serie de síntomas como son ansiedad, temblor, animo disfórico, insomnio o letargia (el sueño puede durar de 8 horas a 4 días), retraso o agitación psicomotora, fatiga, pesadillas, cefalea, sudoración profusa, calambres musculares e hiperfagia, problemas con la memoria y concentración. El síntoma mas grave es la

depresión que puede ir asociado a ideación o conducta suicida.

OTRAS DROGAS DE DISEÑO

ANALOGOS OPIOIDES

En este apartado encontramos a análogos sintéticos del fentanilo y la meperidina los cuales son usados por sus efectos similares a la heroína. Estos derivados son mucho más potentes que la heroína (sobre unas 100 veces más) y son causantes de muertes por sobredosis inadvertida[37].

Ambos inducen analgesia, euforia, miosis, hipotensión depresión del SNC y depresión respiratoria. No es infrecuente que acontezca una parada respiratoria secundaria a sobredosis.

Estas drogas se podrían sospechar en aquellos pacientes que presentaran síntomas de intoxicación por opioides pero el triage de drogas en orina fuera negativo.

El manejo de la intoxicación es similar a la producida por opioides.

ANALOGOS DE LA ARILHEXILAMINA

Fenciclidina.

La intoxicación se caracteriza por efectos sobre la conducta los cuales son fluctuantes y drásticos. El paciente puede bascular en cuestión de minutos de un estado agresivo y agitado a una catatonía. Presenta un efecto anestésico disociativo. Puede producir psicosis esquizofrenica[41].

Pueden presentarse distonias, ataxia, movimientos espasmódicos o atetósicos y crisis oculorogiras. El nistagmo puede ser horizontal, vertical o rotatorio (nistagmo multidireccional característico), si bien el más frecuente es el horizontal, es la única droga de abuso que cursa con nistagmo vertical, los "ojos de Groucho", lo cual es muy común, se refieren a una mirada fija, vacía con los ojos abiertos, perdidas en alguna parte y con pupilas dilatadas.

Existe una mezcla de signos colinérgicos, anticolinérgicos y adrenérgicos. Como resultado de esta combinación podemos observar diaforesis, miosis, broncoespasmo, salivación, midriasis, retención urinaria, hipertensión taquicardia.

Las principales complicaciones se derivan del episodio psicótico que puede llevar a homicidio, muerte por imprudencia o suicidio.

Puede presentarse otras complicaciones como: convulsiones, coma, hemorragia subaracnoidea, rabdomiolisis, CID, fracaso renal agudo, hipertermia, neumonía por aspiración y apneas. En un 22% de casos se produce hipoglucemia[43].

Deberemos determinar un hemograma, bioquímica y coagulación. Especial atención a la hipoglucemia por su frecuencia y a la CK por la gravedad de la rabdomiolisis. La leucocitosis es frecuente pero no es un indicador de pronóstico.

El diagnostico diferencial engloba las entidades citadas tanto en el caso de la cocaína como en el caso de las anfetaminas.

Para el control de la agitación en estos pacientes es especialmente eficaz la administración de haloperidol además disminuye la ideación delirante, las alucinaciones, y el pensamiento desorganizado[44].

La intoxicación puede mejorar si se administran dosis múltiples de carbón activado incluso si la droga es inyectada o fumada[45] a dosis de 1g/kg. No se recomienda la acidificación de la orina.

La Ketamina presenta similitudes estructurales y funcionales por lo que sus efectos se superponen.

6. OTRAS DROGAS. PSICODÉLICOS.

En este grupo se encuadra el LSD, la mescalina, los hongos que contienen psilocibina y los hongos alucinógenos.

De forma general los sujetos que han ingerido estas sustancias suelen estar conscientes en persona espacio y tiempo, siendo la sintomatología física producto de la respues-

ta adrenérgica. No parece haber un patrón claramente adictivo.

LSD. Es el compuesto psicoactivo más potente. Pueden desarrollar cuadros psicóticos (ideas autoreferenciales, desrealización, despersonalización) y conducta violenta generalmente asociado con alteraciones psiquiátricas subyacentes, pudiendo dar como resultado una conducta homicida o suicida. El cuadro no suele prolongarse más de 24 horas.

El llamado "mal viaje" ocurre incluso en usuarios experimentados y puede llegar a causar ataques de pánico o brotes psicóticos.

Otra complicación son los accidentes ya que el paciente al distorsionar la percepción del mundo también lo hace de sus riesgos.

El grado de midriasis nos marcara la intensidad de la intoxicación, normalizando su tamaño cuando lo haga el estado mental del sujeto

Complicaciones vitales del la ingesta masiva son: el coma, convulsiones, edema pulmonar no cardiogénico, parada respiratoria, crisis hipertensivas, taquicardia, hipertermia, rabdomiolisis, coagulopatia.

Mescalina. Sus efectos sobre SNC son similares al LSD pero pueden aparecer más alucinaciones visuales. Casi siempre se producen nauseas y vómitos antes de los efectos alucinatorios.

Psilocibina. Se consume a través de los hongos, existen muchas especies como por ejemplo la P.cubensis, o P.semilanceata.

Los síntomas son similares al LSD siendo la frecuencia de las reacciones de pánico menores. La mortalidad es rara. Se han descrito casos de hipertermia y convulsiones.

Hongos alucinógenos. Se incluyen en este grupo la *Amanita muscaria, A.pantherina* y *A.cothurnata*. En estos hongos debemos destacar las siguientes sustancias: acido ibotenico, muscimol y muscarina. Pueden cursar con síntomas anticolinérgicos[48].

Estos hongos no contienen las anatoxinas responsables de la hepatoxicidad que se encuentran en otras especies como son la *A.phalloides*.

El diagnostico se basara en los hallazgos clínicos siendo el papel de las pruebas complementarias secundario.

Debemos hacer un diagnostico diferencial con otra serie de sustancias como la PCP, cocaína o anfetaminas así como con enfermedades mentales como esquizofrenia.

Es habitual que la intoxicación por A. muscaria no se trate bien ya que se asocia de forma intuitiva a efectos colinérgicos debido a la muscarina que realmente es un porcentaje muy bajo de la composición del hongo teniendo mas peso relativo otras sustancias como el acido ibotenico o el muscimol que poseen efectos anticolinérgico.

El consumo de A muscaria induce sueño profundo que sólo necesita observación. Si los síntomas anticolinérgicos son muy marcados se administrara fisostigmina en dosis de 1 mg en inyección intravenosa lenta pudiéndose repetir hasta un máximo de 4 mg en 30 minutos.

Ante la ingesta por setas debemos tener en cuenta siempre la posibilidad de ingestión de otro tipo de hongos que tienen otros efectos como son:

- ***Clitocybe dealbata***: Actividad colinérgica marcada: bradicardia, sudoración, salivación, lagrimeo, diarrea. Requiere uso de atropina: 0,04 mg/kg iv sin sobrepasar los 2 mg la cual se puede repetir si no se controlan los síntomas
- ***A. phalloides***: Produce hepatotoxicidad que puede ser mortal[49]. Se puede administrar:
  - o Silmarina 20-50 mg/kg/24h c/6h vo o iv
  - o N-acetilcisteina, si existe insuficiencia hepática, 150 mg/kg/24h iv en perfusión continúa.
  - o Vitamina K y plasma fresco si hemorragias.
  - o Transplante hepático en caso fulminante.

El ingreso se producirá ante la aparición de complicaciones vitales o la persistencia de conductas confusas o paranoides.

7. BENZODIACEPINAS

La mayoría de las sobredosis siguen un curso benigno y las muertes son extremadamente raras (Tabla 7) a no ser que se ingieran al tiempo otras sustancias como son barbitúricos, etanol o antidepresivos. Es importante recordar que el uso de BZD suele ser secundario y concomitante a otras drogas.

La administración por vía iv. produce parada cardiorrespiratoria, hipotensión y flebitis.

En principio la ingesta de benzodiacepinas solas no suelen plantear grandes problemas. Sí lo hacen la administración concomitante de sustancias como antidepresivos tricíclicos, fenotiacinas o barbitúricos, este último caso es particularmente grave precisando ventilación mecánica en más del 50 % de los casos.

Tabla 7. CLÍNICA POR SISTEMAS DE LAS BENZODIACEPINAS

SNC	Alteración de conciencia (desde somnolencia leve a coma). Amnesia. Disartria. Ataxia (Aparece en el 90% casos de intoxicación). Vértigo. Cefalea.
Respiratorio	Depresión respiratoria: Secundaria a depresión de SNC, suele ser mínima. Neumonía aspirativa.
Cardiovascular	Hipotensión (rara). Dolor torácico.
Ocular	Midriasis. Visión borrosa.
Digestivo	Nauseas y vómitos. Diarrea.
Otros	Incontinencia urinaria. Hipotermia. Acidosis metabólica. Artralgias. Fatiga. Necrosis por presión de la piel o los musculos[53]. Efecto paradójico: Desinhibición de la conducta, comportamiento paranoico, hostilidad y depresión. En pacientes con psicosis latente, afectación cerebral orgánica o pacientes ancianos.

Instauraremos medidas de soporte generales prestando especial atención al compromiso respiratorio. La amplia mayoría de las intoxicaciones pueden tratarse de forma expectante. Realizaremos un lavado digestivo y administración de carbón activo para intentar disminuir su absorción.

El flumazenil (tabla 8) es un antagonista competitivo no específico de los receptores benzodiacepinicos. Se administra en dosis iniciales de 0,3 mg. en bolo iv. cada 30 seg. hasta un máximo de 2 a 3 gramos según autores. Sus efectos se detectan entre 1 a 5 minutos, la duración de su acción se sitúa entre 0.7-1.3 horas puede reaparecer sedación en mas del 65 % de los pacientes por lo que se requiere infusión continuada (0,25-1mg/h).

Tabla 8. ADMINISTRACIÓN DE FLUMAZENIL

Indicaciones	***Contraindicaciones***	***Contraindicaciones relativas***
Sobredosis aislada de benzodiacepinas en consumidores no habituados.	Sospecha o certeza de coingestión de agente que disminuya el umbral convulsivo: Antidepresivos tricíclicos, cocaína, litio, metilxantinas, INH, propoxifeno, IMAO, bupropion, difenhidramina, carbamacepina, cliclosporina, hidrato de cloral.	Consumidor crónico de BZD si no las toma para enfermedades graves.
	Paciente que tome BZD para control de situación potencialmente peligrosa.	Epilepsia conocida no tratada con BZD.
	Abstinencia de hipnótico-sedantes.	Lesión en la cabeza.
	Actividad convulsiva o mioclonos.	Ataques de pánico.
	Hipersensibilidad al flumacenil/ BZD.	Pacientes alcohólicos
	Paciente con bloqueo neuromuscular	

No revierte de forma constante la depresión respiratoria, se han descrito casos de convulsiones y arritmias cardiacas[54] que si bien son bien toleradas en algún caso han acabado con resultado de muerte.

En un paciente con uso continuado mayor de 4 meses la supresión brusca puede ocasionar un síndrome de abstinencia consistente en: ansiedad, depresión, temblor, taquicardia, sudoración, despersonalización, alteración en la sensación de percepciones (intolerancia a ruidos, luz o tacto) distorsiones ópticas, alucinaciones visuales, delirio, convulsiones.

El pico de síntomas se situara a los 3-4 días o 7 días en función de la vida media del fármaco. Se trata con BZD de larga duración.

8. CANNABIS

Los efectos sobre los distintos sistemas se describen en la tabla 9.

Tabla 9. CLÍNICA POR SISTEMAS DEL CANNABIS

SNC
Dosis muy pequeñas: Somnolencia, sensación de extrañeza. Dosis moderadas: dos fases: 1. Euforia, risa fácil, despersonalización, fuga de ideas, alteración percepción tiempo, aumento de la percepción de los colores o sonidos. 2. Bienestar, relajación, somnolencia, perdida de la memoria reciente Dosis elevada: Crisis de pánico, alucinaciones, delirio[57] estado psicótico tipo paranoide, exacerbación de esquizofrenia, fase depresiva (alteración de la conciencia variable, pudiendo llegar a coma profundo, sobre todo se da por vía digestiva)
Respiratorias/ORL
• Neumotórax, neumediastino, neumopericardio: En caso de fumadores asociados a maniobras de valsalva. • Tos seca e irritativa. Broncodilatación. Irritación mucosa nasal y laríngea. Sequedad de boca y garganta.
Otros
Cardiovascular: Hipotensión ortostática. Taquicardia. Aumento del gasto cardiaco. Extrasístoles ventriculares. Alteraciones ST. Oculares: Inyección conjuntival, es típica. Midriasis. Reflejo fotomotor disminuido[58]. Digestivos: Nauseas. Vómitos. Neurovegetativos: Estimulación apetito. Sudoración. Palidez. Metabólicas: Hipoglucemia. Rabdomiolisis (Solo si se mezcla con PCP no aparece en la marihuana no adulterada)

La administración iv produce un síndrome con dolor abdominal, nauseas, vómitos, fiebre y dolores musculares, hipotensión, insuficiencia renal aguda y discrasias hemorrágicas que se recuperan sin problemas.

En niños pueden producir hipotermia, ataxia, nistagmo, temblor, taquicardia inyección conjuntival y labilidad afectiva[59].

El síndrome de abstinencia es molesto pero no representa un riesgo vital.

Los pacientes que han recibido marihuana por vía iv. o niños con sintomatología significativa deben de ser ingresados[60].

9. ALCOHOL

La intoxicación por alcohol tiene la misma importancia que cualquier otra intoxicación y así debe de considerarse a pesar del gran arraigo cultural que presenta esta sustancia en nuestra sociedad.

Los posibles efectos agudos del alcohol sobre los distintos sistemas son:

- **Neurológicas:**
  - o Coma.
  - o Convulsiones. Primera causa de convulsión en varones entre 30 –50 años. Puede causar convulsiones por si mismo o ser factor desencadenante de patología previa. De 1-7 % pueden desarrollar status epiléptico.
  - o ACVA: Aumenta el riesgo tanto de fenómeno isquémico como hemorrágico.
  - o Alteraciones cerebelosas: Dismetría ataxia.
  - o TCE.
- **Cardiovasculares:**
  - o Hipotensión. Bradicardia.

- o Arritmias: Producidas bien por la ingesta aguda (corazón de fiesta) o debida a miocardiopatía dilatada por consumo crónico. La mas prevalente es la FA también puede darse arritmias ventriculares.
- o Miocardiopatía dilatada/Miocarditis.

- **Respiratorias.** Depresión respiratoria.
- **Digestivas.**
  - o Hepatitis aguda alcohólica. Simula hepatitis viral o toxica. La expresión clínica es variable (desde formas asintomáticas a insuficiencia hepática).
  - o Síndrome de Mallory-Weis. Por vómitos repetidos y afectación unión gastroesofágica. Se trata de una HDA para el tratamiento de la cual se basara en la dieta absoluta, colocación de sonda nasogástrica, administración de omeprazol iv, transfusión de hematíes (en función de la repercusión hemodinámica) y endoscopia.
  - o Gastritis aguda. Pancreatitis.
- **Metabólicas.**
  - o Cetoacidosis alcohólica. Fundamentalmente en el seno de los alcohólicos crónicos desnutridos tras unos días de ayuno y aumento de ingesta alcohólica.
  - o Alcalosis metabólica debida a emesis persistente.
  - o Hipoglucemia: Sobre todo en alcohólicos crónicos. El alcohol bloque la gluconeogénesis hepática. Lo favorece la desnutrición, el ayuno prolongado y las lesiones hepáticas.
  - o Hiponatremia. Por la gran ingesta hídrica y perdida de sodio urinaria. Debe corregirse lentamente para evitar la mielinosis centropontina.
  - o Inhibición de la vasopresina: Se manifiesta como poliuria.
  - o Hipotermia. Favorecida en la primera fase por la perdida de calor por vasodilatación periférica y por la perdida del termostato central de la temperatura.
- **Musculares.** Rabdomiolisis: por necrosis muscular secundaria a miopatia alcohólica. Puede dar lugar a insuficiencia renal e hiperpotasemia.
- **Anafilaxia: Shock acetaldehído.**

En función de la gravedad sobre el SNC de la intoxicación distinguiremos:

- No complicada (75%): Aliento alcohólico, incoordinación psicomotriz, verborrea, vómitos, vértigo, inyección conjuntival, euforia, desinhibición, trastornos de la visión (diplopía) alteración de la agudeza, disminución de la acomodación), trastornos vasomotores en la cara y extremidades, taquicardia y taquipnea.
- Con agitación psicomotriz (18%): el paciente alterna fases de tristeza con agresividad y se afectan las funciones cognitivas (vigilia, percepción, memoria)
- Coma alcohólico (7%):
  - o Midriasis bilateral poco reactiva, bradicardia, hipotensión[61], depresión respiratoria, hipotonía, hiporreflexia, hipotermia.
  - o La evolución suele ser benigna con amnesia lacunar del episodio.
  - o ***Es muy importante descartar otros factores que puedan ser causa o contribuir a la disminución de conciencia*** como: TCE, hipoglucemia, encefalopatía metabólica.

Síndrome de abstinencia alcohólica

No esta claro el porque de la variabilidad interpersonal de los síntomas en el síndrome de abstinencia alcohólica[62]. Parece relacionarse con el tiempo y grado de consumo, siendo así más acusado en los grandes bebedores de tiempo de evolución.

El alcohol ejerce un efecto depresor en el SNC por lo cual como medida de compensación existe hiperactividad en determinadas zonas del mismo. Esta hiperactividad queda de manifiesto al suprimirse la ingesta.

- **Síntomas menores** asociados al síndrome de abstinencia serian el insomnio, temblor, ansiedad, molestias gastrointestinales, cefalea, diaforesis, palpitaciones y anorexia. Estos síntomas generalmente se

presentan en las seis primeras horas tras el cese de la ingesta. Se resuelve en 24 48 horas. Los hallazgos son constantes tantas veces como se repita el síndrome[63].

- **La alucinosis alcohólica** ocurre a las 12 24 horas de abstinencia y se resuelve en 24 48 horas, generalmente las alucinaciones son visuales aunque también pueden ser táctiles o auditivas.
- **El delirium tremens** esta presente en el 5% de los casos. Se caracteriza por alucinaciones, desorientación, taquicardia, hipertensión, febrícula, agitación y diaforesis. Su inicio se produce a las 48-96 horas tras cese de ingesta y se resuelve de 1 a 5 días. Factores de riesgo para su desarrollo son: historia previa, edad mayor de 30 años, enfermedad concomitante, gran número de días desde el cese de ingesta[64]. Se asocia a 5 % de mortalidad, debido principalmente a arritmias o complicaciones como la neumonía. Existe en estos pacientes una alcalosis respiratoria secundaria a hiperventilación, por la cual se reduce el flujo sanguíneo cerebral.

El síndrome de abstinencia también tiene un impacto en el equilibrio hidro-electrolítico, ya que puede estar presente la deshidratación como resultado de la diaforesis, hipertermia, vómitos y taquipnea. La hipopotasemia es común debido a las perdidas extrarenales, alteraciones en aldosterona y cambios en la difusión del potasio a través de la membrana celular. La hipomagenesemia también es frecuente y puede inducir convulsiones. Hipofosfatemia puede ocurrir debido a la malnutrición, si es severa contribuye al fallo cardiaco y a la rabdomiolisis.

Manejo del síndrome de abstinencia: Las distintas presentaciones del síndrome de abstinencia pueden coexistir en el tiempo y otras situaciones (tales como traumas, infecciones, fallo hepático, sangrado gastrointestinal, alteraciones metabólicas) pueden remedarlo por lo que es un diagnostico de exclusión, teniendo que recurrirse no pocas veces a técnicas como la punción lumbar o TAC para descartar otras patologías sobre todo cuando existe la asociación de alteración de la conciencia y fiebre.

Una vez descartadas o tratadas enfermedades concomitantes el manejo del síndrome de abstinencia se basa en la corrección metabólica y alivio de los síntomas.

El paciente debe estar en ambiente tranquilo, siendo a veces necesarias medidas de contención física.

Se repondrá el volumen perdido utilizando, si no existe contraindicación, sueros isotónicos.

La tiamina 100 mg iv o im debe administrase antes de cualquier infusión glucosada para evitar así la aparición de encefalopatía de Wernicke o síndrome de Korsakoff.

Las BZD son usadas para tratar la agitación psicomotor y prevenir la progresión del síndrome. El diazepan y el clordiacepoxido son los más frecuentemente utilizados, pero también otras BZD pueden ser utilizadas. Suelen preferirse las BZD de vida larga. Oxacepan y loracepan no son metabolizadas por el hígado siendo una opción en pacientes con hepatopatía crónica. En función del estado general la vía de administración será oral o intravenosa. Así en pacientes con convulsión o *delirium tremens* la vía será iv a dosis de 5 10 mg iv de diazepam cada 5 minutos hasta que el paciente este en calma. La vía im debe ser evitada por lo errático de su absorción, aunque si se elige esta vía podremos administrar loracepam.

Existen distintos protocolos de administración que contemplan la comorbilidad del paciente. Uno de ellos se basa en la administración de dosis fijas de BZD incluso si el paciente no presenta síntomas, esto es usado en pacientes con gran riesgo de desarrollar delirium tremens. Dosis mayores de 500 mg. diazepan en 60 o 90 minutos podrían requerir control para prevenir reacciones de abstinencia. Pacientes mayores que reciben grandes dosis de BZD deberán monitorizarse.

Existen casos de ***delirium tremens refractario*** a pesar de grandes dosis de BZD, debido en principio a bajos niveles de receptores GABA o cambios conformacionales en

los mismos. En estos pacientes los barbitúricos (en especial el fenobarbital) unidos a las BZD serian útiles, siendo otra alternativo el propofol. Esta situación requiere ventilación mecánica.

Debe evitarse el uso de antipsicóticos ya que disminuyen el umbral de convulsión.

La mayoría de las convulsiones son autolimitadas y no requieren el uso de anticonvulsionantes. En el caso de status epiléptico podríamos utilizar fenitoina junto a las BZD, si bien *debemos evitar el uso de carbamacepina*.

En cuanto a la prevención del síndrome de abstinencia decir que, si el paciente presenta un alto riesgo, debería administrarse clodiacepoxido 50-100 mg. cada 6 horas el primer día para luego continuar los dos siguientes con 25-50 cada 6 horas. En pacientes con bajo riesgo llegaría una dosis de 25-50 cada 8 horas.

REFERENCIAS

1. Kukig K. The appropriate utilization of toxicology screens. In Cost-effective diagnostic testing in emergency medicine. Dallas: American College of Emergency Physicans; 1994.
2. Kulig K. Inicial management of ingestión of toxic substances. N Engl J Med 1992; 326: 1677.
3. Olson KR, Pentel PR, Kelley MT. Physical assessment and differential diagnosis of the poisoned patient.Med Toxicol 1987; 2: 52.
4. Kulig K et al.Management of acutely poisoned patients without gastric emptying. Ann Emerg Med 1985; 14:562.
5. Pond SM et al.Gastric emptying in acute overdose: a prospective randomized controlled trial. Med J Aust 1995; 163: 345.
6. American Academy of Clinical Toxicology, European Asocciation of Poisons Centres and Clinical Toxicologits: Position staments:ipecac syrup, gastric lavage, single-dose activated charcoal, cathartics, whole bowel irrigation. Clin Toxicol 1997; 35: 699.
7. Kulberg A. Abuso de sustancias: identificación clínica y tratamiento. Clínicas pediátricas de Norteamérica 1986; 2: 337-374.
8. Sporer KA. Acute heroin overdose. Ann Intern Med 1999; 130: 584.
9. Langston JW et al. Chronic parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis.Science 1983; 219: 979.
10. Gulowsen-Celius E, Andersson S. Leucoencephalopathy after inhalation of heroin: a case report. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996; 60: 694.
11. Mills KC. Serotonin syndrome: a clinical update. Crit Care Clin 1997; 13: 163.
12. Cygan J, Trunsky M, Corbridge T. Inhaled heroin. induced status asthmaticus: five cases and a review of the literature. Chest 2000; 117: 272.
13. Schug SA, Zech D, Grond S. Adverse effects of systemic opioid analgesics. Drug Saf 1992; 7: 200.
14. Wanger K, Brough L, Macmillan I, et al. Intravenous vs subcutaneous naloxone for out-of-hospital management of presumed opioid overdose. Acad Emerg Med 1998; 5: 293.
15. Reisene T, Pasternak, G. Opioid analgesics and antagonists. In Goodman and Gilman's the pharmacologic basis of therapeutics. New York : ed 9 Mc Graw-Hill; 1996.
16. Olmedo R, Hoffman RS. Withdrawal syndromes. Emerg Med Clin North Am 2000; 18: 273.
17. Gold MS, Pottash AC, Sweeney DR, Kleber HD. Opiate withdrawal using clonidine. A safe, effective and rapid nonopiate treatment. JAMA 1980; 243: 343.
18. Kaplan JL, Marx JA, Calabro JJ et al. Double-blind, randomized study of nalmefene and naloxone in emergency department patients with suspected narcotic overdose. Ann Emerg Med 1999; 34: 41.
19. Stork CM et al. Propoxyphene-induced wide QRS complex dysrhythmia responsive to sodium bicarbonate: a case report. J Toxicol Clin Toxicol 1995; 33: 179
20. Kosten TR, O'Connor PG. Management of drug and alcohol withdrawal. N Engl J Med 2003; 348: 1786.
21. Cabrera Bonet R, Cabrera Forneiro J. Las drogas de abuso: un reto sanitario. Madrid. Universidad Pontificia de Comillas. 1994.

22. Barturen F. Los psicoestimulantes como sustancia con potencial de abuso. En: Meana JJ y Barturen, eds. Psicoestimulantes: cocaina, anfetaminas y xantinas. Bilbao. Universidad de Deusto, 1993; 15: 29.
23. Barrio G, de la Fuente L, Cami J. El consumo de drogas en España y su posición en el contexto europeo. Med Clin 1993; 101: 344-355.
24. Collee GG, Hanson GC. The management of acute poisoning. Br J Anaesth 1993; 79: 562-573.
25. Shanno M. Clinical tocicity of cocaine adulterants. Ann Emerg Med 1988; 17: 1243-1247.
26. Stevens DC, Campbell JP, Carter JE, Watson WA. Acid-base abnormalities associated with cocaine toxicity in emergency department patienes. J Toxicol Clin Toxicol 1994; 32: 31-39.
27. Mueller PD, Benowitx NL, Olson KR. Cocaine. Emerg Med Clin North Am 1990; 481-493.
28. Hollander JE et al. Cocaine associated chest pain: one year follow-up. Acad Emerg Med 1995; 2: 179-184.
29. Rattray M. Ecstasy: Towards an understanding of the biochemical basis of the actions of MDMA. Essays Biochem 1991; 26: 77.
30. Reneman L, Booij J, de Bruin K, et al. Effects of dose, sex and long-term abstention from use on toxic effects of MDMA (ecstacy) on brain serotonin neurons. Lancet 2001; 358: 1864.
31. Kalix P. Pharmacological properties of the stimulant khant. Pharm Ther 1990; 48: 397-416
32. Spiller HA, Krenzelok EP. Epidemiology of inhalant abuse reported to two regional poison centers. J Toxicol Clin Toxicol 1997; 35; 167-173.
33. Liester MB, Grob CS, Bravo GL, Walsh RN. Phenomenology and sequelae of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine use. J Nerv Ment Dis 1992; 180: 345.
34. Derlet RW, Rice P, Horowitz BZ, Lord RV. Amphetamine toxicity: experience with 127 cases. J Emerg Med 1989; 7: 157-161.
35. Smilkstein MJ et al. MAO/MDMA interaction: agony after ecstasy. Clin Toxicol 1987; 25: 149-159.
36. Allcott JV, Barnhart RA, Moone LA. Acute lead poisoning in two user of ilicit methamphetamine. JAMA 1987; 258: 510-511.
37. Hibbs J, Perper J, Winek CL. An outbreak of designer drug related deaths in Pennsylvania. JAMA 191; 265: 1011.
38. Ballard PA, Tetrud JW, Langston JW. Permanent human Parkinsonism due to 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahudropyridine (MPTP): sevencases. Neurology 1985; 35: 949.
39. Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. Science 1983; 219: 979.
40. Smith RC, Heltzer HY, Arora RC. Effects of phencyclidine on catecholamine and serotonin uptake. Biocherm Pharmacol 1979; 26: 1435-1439.
41. Peroutka SJ. Incidence of recreational use of 3, 4-methylenedimethoxymethamphetamine (MDMA ecstasy) on an undergraduate campus. N Engl J Med 1987; 317: 1542.
42. Webb E, Ashton CH, Kelly P, Kamali F. Alcohol and drug use in UK university students. Lancet 1996; 348: 922.
43. McCarron MM et al. Acute phencyclidine intoxication: clinical patterns complications and treatment. Ann Emerg Med 1981.10: 290-297
44. Castellani S et al. Phencyclidine intoxication: assessment of possible antidotes. J Toxicol Clin Toxicol 1982; 19: 313-319.
45. Baldridge EB, Bessen HA: Phencyclidine. Emerg Med Clin North Am 1990; 8: 541-550.
46. Beebe DK, Walley E. Substance abuse: the designer drugs. Am Fam Physician 1991; 43: 1689.
47. Randall T. Ecstasy-fueled rave parties become dances of death for english youths. JAMA 1992; 268: 1505.
48. Jacobs BL. How hallucinogenic drugs work. Am Sci 1987; 75: 386.
49. Lampe K. Toxic fungi. Annu Rnu Rev Pharmacol Toxicol 1979; 19: 85.
50. Walker J, Yathman LN. Benylin (dextromethorphan) abuse and mania. BMJ 1993; 306: 896.
51. Valdes LJ. Salvia divinorum and the unique diterpene hallucinogen, Salvinorin (divinorin) A, J Psychoactive Drugs 1994; 26: 277.

52. .Study RE, Barker JL. Cellular mechanisms of benzodiazepines action. JAMA 1982; 187: 487-492.
53. Ott J. Hallucinogenic plants of North America. Berkeley. Calif, 1976, Wingbow Press.
54. Sloviter R et al. A common mechanism for lyseric acidindolealky-lamine and phenethylamine hallucinogens: serotonergic medication of behavioral effects in rats. J Pharmacol Exp Ther 1980; 214: 231.
55. Adams R. Marjuana. Bulletin of the New York Academy of Medicine 1942; 18: 705.
56. Taylor FM. Marijuana as a potential respiratory carcinogen. South Med J 1988; 81: 1213.
57. Nogue Xaray I. Intoxicación por benzodiacepinas, antidepresivos, fenotiazinas y barbituricos. Medicina Integral 1992; 20: 495-500.
58. MacKnow CH. Verhulst HL, Crotty JJ. Overdose effects and danger from tranquilizing drugs. JAMA 1969; 185: 452-456.
59. Renier S, Messi G, Orel P. Acute cannabis poisoning in a female child. Minerva Pediatr 1994; 46: 335.
60. Weinberg D, Lande A, Hilton N. Intoxication from accidental marijuana ingestion. Pediatrics 1983; 71: 848-850.
61. Adès J, Lejoyeux M. Urgences psychiatriques dans l'alcooholisation aigüe. Rev Prat 1993; 43: 2060-63.
62. Saitz R, O'Malley SS. Pharmacotherapies for alcohol abuse. Withdrawal and treatmen. Med Clin North Am 1997; 81: 881.
63. Eherington JM. Emergency management of acute alcohol problems. Part 1: Uncomplicated withdrawal. Can Fam Physician 1996; 42: 2186.
64. Ferguson JA, Suelzer CJ, Eckert GJ, et al. Risk factors for delirium tremens developmente. J Gen Intern Med 1996; 11: 410.

Índice

INTRODUCCIÓN

SALUD Y CONSUMO DE DROGAS
Health and drugs comsumption
Pereiro, C. 5

1. MORBIMORTALIDAD ASOCIADA AL CONSUMO DE DROGAS
Drug related morbidity and mortality
Brugal, M. T.; Rodríguez-Martos, A. 9

2. TABACO Y ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC)
Tobacco and chronic obstructive pulmonary disease (COPD)
Pinet, M. C. 21

3. TABACO Y CÁNCER
Tobacco and cancer
Pinet, M. C ..... 33.

4. ALCOHOL Y APARATO DIGESTIVO
Alcohol and digestive tract
Parés, A.; Caballería, J. 51

5. ALCOHOL Y SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
Alcohol and central nervous system
Lorenzo, A.; Castro, A. 71

6. SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA (SIDA)
Adcquired immunodeficiency syndrome (AIDS)
Pedreira, J. D.; Castro, A. 93

7. HEPATITIS VÍRICAS EN USUARIOS DE DROGAS
Viral hepatitis among illegal drug users
Castro, A.; López, S.; Pedreira, J. 115

8. PATOLOGÍA ORGÁNICA EN ADICCIONES: OTRAS INFECCIONES ASOCIADAS AL CONSUMO DE DROGAS
Organic pathology in addictions: other infections associated with drugs dependence
Morano, L. E.; Vázquez, O. 137

9. AFECTACIÓN PULMONAR DE LAS DROGAS INHALADAS
The Respiratory Toxicity Of Inhaled Drugs
Guardiola, J. M. 161

10. COCAÍNA Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR
Cocaine and cardiovascular disease
Marzoa, R.; Ferrer, V.; Crespo, M. R.; Crespo, M. G. 169

11. COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS POR COCAÍNA
Neurological damages due to cocaine abuse
Torres, M. A.; Climent, B. 179

12. AFECTACIÓN ORGÁNICA POR CONSUMO DE CANNABIS
Organic involvement from cannabis consumption
Otero, F.; Pino, C.; Sánchez, C.; Fontenla, A. 197

13. PATOLOGÍA ORGÁNICA POR DROGAS DE SÍNTESIS
Organic pathology "caused" by synthesis drugs
González, R.; Fontela, E.; Pereiro, C. 217

14. DROGAS Y DISFUNCIÓN SEXUAL.
Sexual dysfunction and drugs
Pereiro, C.; Serrano, M. 231

15. DROGAS Y TERATOGENIA
Drug of abuse and teratogenicity
Cruz, A.; Bouzas, C. A.; Cocheiro, M.; de Castro, A.; Quintela, O.; Bermejo, A. M.; Pereiro, C. 245

16. VALORACIÓN DEL ENFERMO DROGODEPENDIENTE EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS.
Valuation of the drug addict patient in Emergency services.
Mayán, P.; García, J. A. 263