

# Terapéutica de las drogodependencias

La característica principal que define a los **trastornos por consumo de sustancias** es la asociación de síntomas cognitivos, comportamentales y fisiológicos que conducen a un uso indefinido del compuesto a pesar de los problemas significativos que derivan de esta práctica. Sin embargo, el consumo de drogas no es indispensable para el desarrollo de adicciones (**trastornos adictivos sin sustancias**), como ocurre en el caso del trastorno por juego. Este hecho pone de manifiesto que estas conductas comparten mecanismos y circuitos cerebrales comunes.

En el año 2013 la nueva Clasificación de los Trastornos Mentales de la Asociación Americana de Psiquiatría –DSM-5– sustituye el término “drogodependencias” por el de “**trastornos relacionados con sustancias y adicciones**”.

El manual diagnóstico de EE.UU. divide a los trastornos relacionados con sustancias en dos grupos: trastorno por uso de sustancias y trastorno inducido por sustancias.

Los síntomas que constituyen el **síndrome del trastorno por uso de sustancias** se agrupan en varias dimensiones:

- Un control deficitario del consumo.
- Un deterioro social asociado al consumo.
- El mantenimiento del consumo a pesar de existir un riesgo evidente para la salud.
- Presencia de los denominados *síntomas farmacológicos*: tolerancia y abstinencia.

Resulta interesante remarcar que la gran mayoría de personas que consumen sustancias potencialmente adictivas no desarrollan adicción (sujetos resilientes), y que únicamente el 10% de los sujetos vulnerables desarrollan el fenotipo más grave de adicción. La vulnerabilidad viene condicionada por factores genéticos, neurobiológicos y medioambientales.

## Conceptos clave

- **Tolerancia**: pérdida de los efectos que obliga a incrementar la dosis consumida.
- **Dependencia**: necesidad de consumo que condiciona el resto de actividades que realiza el sujeto. Se distingue entre dependencia **física** (adaptación fisiológica que desencadena el síndrome de abstinencia si se cesa el consumo) y dependencia **psíquica** (deseo irresistible de consumir o *craving*).
- **Abstinencia**: conjuntos de signos y síntomas que aparecen como consecuencia de la supresión del consumo.

**Etiopatogenia.** El desarrollo de un trastorno por uso de sustancias involucra varios cambios neuroquímicos cerebrales en diferentes regiones (**Figura 1**): el sistema límbico dopaminérgico (área tegmental ventral, núcleo *accumbens* y corteza prefrontal), la amígdala, el estriado e hipocampo y otros circuitos de neurotransmisión, tales como el GABAérgico, glutamatérgico, opioide (neuropéptidos), colinérgico/nicotínico y endocannabinoide.

## TRASTORNO POR USO DE TABACO

Entre los principales trastornos mentales relacionados con el trastorno por uso de tabaco se encuentran: esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión mayor, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), trastorno por ansiedad y los trastornos de personalidad (especialmente de los grupos A –paranoide, esquizoide, esquizotípica– y B –antisocial, límite histriónica y narcisista–). Existen evidencias importantes que relacionan la

presencia de polimorfismos genéticos con el riesgo de desarrollo de adicción al tabaco. Tal es el caso de las poblaciones CYP2A6 ultrarrápidas, isoforma del CYP450 de la cual la nicotina es sustrato.

## Tratamiento:

A día de hoy se dispone de las siguientes alternativas terapéuticas (**Tabla 1**):

- Bupropión: inhibidor de la recapacitación de noradrenalina y dopamina.
- Vareniclina: agonista parcial de los receptores  $\alpha 4\beta 2$  del sistema colinérgico/nicotínico, sustrato principal de la recompensa a la nicotina.
- Nicotina: agonista completo del sistema colinérgico/nicotínico.

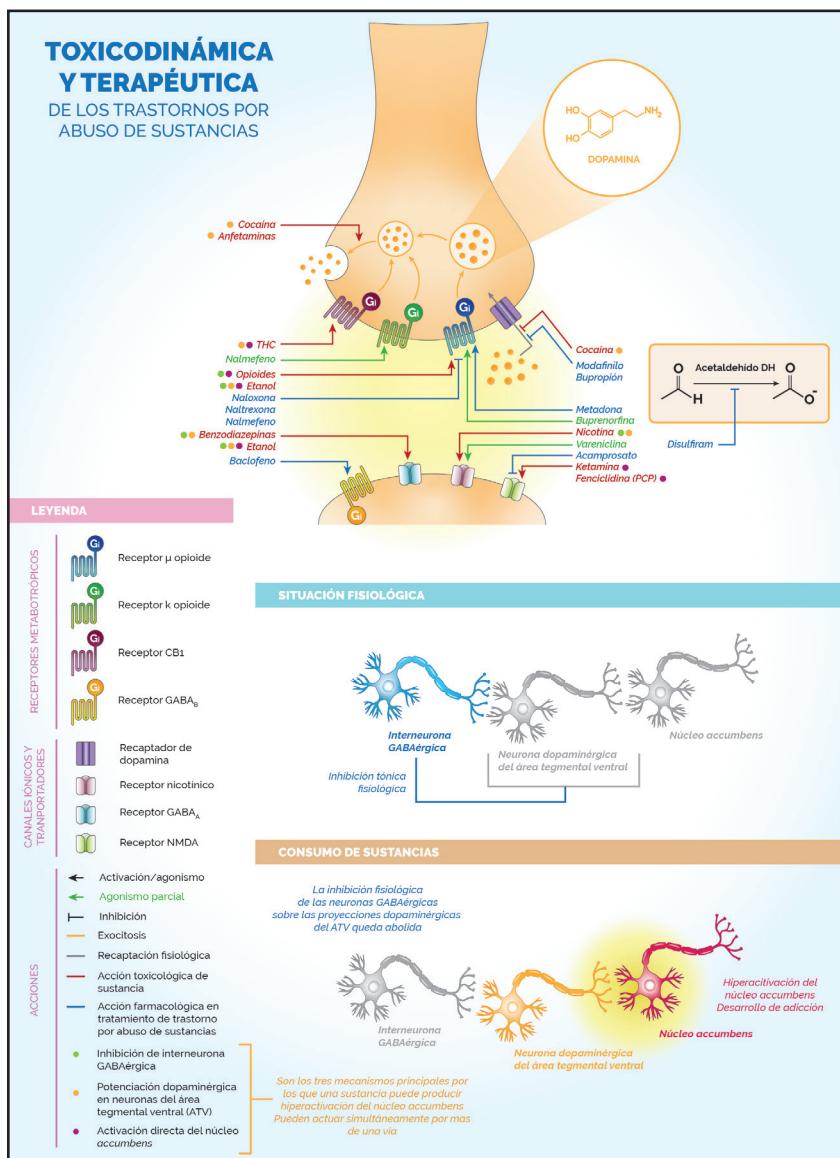
La vareniclina parece ser la opción terapéutica más efectiva (18-30% de éxito). El incremento de dosis por encima de la recomendación estándar probablemente mejoraría la tasa de éxito en pacientes que no hubiesen obtenido resultados previamente. De igual modo la asociación de vareniclina con bupropión o nicotina mejoraría la respuesta al tratamiento.

El bupropión en monoterapia es la opción menos efectiva, sin embargo es la única alternativa que puede ser financiada por el Sistema Nacional de Salud (SNS) (**Tabla 1**).

Actualmente no hay evidencia que avale el empleo de cigarrillos electrónicos en terapia sustitutiva. Las pautas de tratamiento (**Tabla 2**) son notablemente diferentes entre unos fármacos y otros; además, la nicotina es el único principio no sujeto a prescripción médica.

## TRASTORNO POR USO DE ALCOHOL

Se han identificado diferentes fenotipos de trastorno por uso de al-



**Figura 1.** Toxicodinámica y terapéutica de los trastornos por abuso de sustancias. El etanol actúa sobre el sistema opioide de forma indirecta al promover la síntesis de péptidos opioides endógenos.

**TABLA 1. FÁRMACOS USADOS EN EL TRASTORNO POR USO DE TABACO**

Fármaco	Presentaciones	Precio del envase	Financiable por SNS
Nicotina	Chicles 2 y 4 mg	9,95-43,85 €	No
	Comprimidos para chupar 1, 1,5, 2 y 4 mg	11,3-41,56 €	No
	Parches transdérmicos 7, 14, 21 mg/24 h y 10 o 15 mg/16 h	34,05-107,11 €	No
	Pulverizador bucal 1 mg/pulverización	33,5 €	No
Vareniclina	Comprimidos recubiertos 0,5 y 1 mg	125-182,28 €	No
Bupropión	Comprimidos de liberación prolongada 150 mg	48,92 €-142,34 €	No <sup>1</sup>

<sup>1</sup> El bupropión con indicación reconocida para la deshabituación tabáquica (Zyntabac®) es un fármaco no financiable por el SNS. Sin embargo, en la práctica lo más habitual es observar la prescripción en su lugar de bupropión antidepresivo (EFG, Elontril®) de PVP 16,25€ el envase de 150 mg 30 comprimidos y sí financiable por el SNS.

cohó: consumidor regular (ingesta mantenida a lo largo del tiempo) y bebedor en atracones (ingiere grandes cantidades en poco tiempo).

**Tratamiento.** Se dispone de las siguientes alternativas terapéuticas (Tablas 3 y 4):

- Disulfiram: inhibe de forma irreversible la enzima acetaldehído deshidrogenasa, por lo que en caso de romper la abstinencia se acumula acetaldehído, compuesto responsable de la aparición de la sintomatología que favorece el rechazo a su consumo.
- Acamprosato: modula la neurotransmisión del receptor del N-metil-d-aspartato (NMDA) y podría tener efectos indirectos sobre el receptor del GABA. No es eficaz en bebedores en atracones.
- Naltrexona: bloquea los receptores opioides  $\mu$ , lo cual reduce la ingesta compulsiva de alcohol.
- Nalmefeno: agonista parcial de receptores opioides  $\kappa$  y antagonismo de receptores opioides  $\delta$  y  $\mu$ .
- Benzodiazepinas (clorazepato dipotásico): utilizadas para tratar los síntomas de abstinencia en pacientes con dependencia fisiológica. Deben usarse el menor tiempo posible, ya que en adictos al alcohol existe un riesgo especialmente elevado de desarrollo de adicción a benzodiazepinas.
- El baclofeno: agonista GABA<sub>B</sub> que tiene la ventaja diferencial de ser seguro en insuficiencia hepática grave. Indicación únicamente aprobada en Francia.
- Otros fármacos incluidos en ensayos controlados, pero no autorizados actualmente en el tratamiento de la dependencia al alcohol son: topiramato, ondansetrón y gabapentina.

## TRASTORNO POR USO DE CANNABIS

Se relaciona frecuentemente con otros trastornos mentales como la esquizofrenia, el TDAH y el trastorno de espectro autista.

**TABLA 2. PAUTAS DE TRATAMIENTO EN DESHABITUACIÓN TABÁQUICA**

Fármaco	Titulación de dosis	Duración	Dosis máxima	Fin de tratamiento	Precauciones
Nicotina	No. Inicio con dosis suficiente para suprimir al completo el consumo de tabaco. Usar presentaciones vía oral de 1-2 mg en dependencia leve, 2-4 mg en moderada y de 4 mg en grave	Entre 3 y 6 meses. Ocasionalmente en terapia combinada 9 meses	50-60 mg al día	A los 3 meses, empezar a reducir gradualmente la dosis. Cuando la dosis sea de 2-4 mg/día, suspender tratamiento	La nicotina vía oral puede tener una gastroesídisiva más significativa. El tabaco es inductor CYP1A2 pero la nicotina no. Se debe tener esto muy presente en caso de tratamiento concomitante con fármacos sustratos de esta enzima (p. ej.: teofilina, clozapina, olanzapina, etc.)
Vareniclina	0,5 mg/24 h los tres primeros días, 0,5 mg/12 h los cuatro días siguientes y 1 mg/12 h a partir de ese momento. Se cesa el consumo de tabaco 1-2 semanas después de haber iniciado el tratamiento con vareniclina	3 meses. Puede valorarse la continuación otros 3 meses con 1 mg/12 h (beneficio adicional)	2 mg/día	Se recomienda reducir la dosis antes de suspender la medicación (minimiza el riesgo de recaídas)	Aparecen con frecuencia alteraciones del sueño, puede adelantarse la toma para evitar su aparición
Bupropión	150 mg/día los 6 primeros días que se incrementan a 300 mg/día a partir de ese momento. Se deja de fumar un día pactado dentro de la segunda semana de tratamiento con bupropión	Entre 7 y 9 semanas. En caso de no observar respuesta en este plazo se debe suspender la terapia	300 mg/día en dos tomas de 150 mg separadas al menos 8 h	Puede plantearse una retirada gradual, aunque no se considera imprescindible	Forma farmacéutica de liberación modificada, se debe deglutar entera. En caso de que aparezca insomnio, deben desplazarse las tomas a las primeras horas del día (respetando el lapso de 8 h entre cada administración)

**Tratamiento.** No existe tratamiento aprobado por las agencias reguladoras. Los dos fármacos que parecen haber mostrado algún indicio de utilidad son gabapentina y N-acetilcisteína, aunque con evidencias muy débiles.

## TRASTORNO POR USO DE COCAÍNA

El TDAH y los trastornos de personalidad antisocial y narcisista son trastornos mentales considerados factores de riesgo para el trastorno por uso de cocaína.

**Tratamiento.** No existen fármacos aprobados. Los ensayos con agonistas dopaminérgicos no han sido concluyentes. Los psicoestimulantes se muestran como agentes muy prometedores a la espera de mayor investigación sistemática.

## TRASTORNO POR USO DE HEROÍNA Y OTROS OPIOIDES

Se relaciona con la presencia de otros trastornos mentales como depresión mayor, trastorno límite de personalidad y trastorno antisocial de la personalidad.

**Tratamiento.** Se utilizan dos grandes grupos de fármacos (**Tablas 5 y 6**): agonistas  $\mu$  (metadona, levometadona, morfina) o agonistas parciales  $\mu$  (buprenorfina) indicados en la terapia sustitutiva, y antagonistas  $\mu$ , que buscan mantener la abstinencia total (naltrexona) o evitar un uso inadecuado vía parenteral de los fármacos usados en terapia sustitutiva (asociaciones con naloxona).

Tiene una gran trascendencia el carácter de estos fármacos sobre otros tipos de receptores opioides, como el caso de los receptores  $\kappa$ . El agonismo  $\kappa$  produce efectos disfóricos que incrementan el riesgo de recaídas, por lo que un efecto antagonista confiere al fármaco propiedades antidisfóricas y antidepresivas de gran utilidad en la deshabituación (p. ej.: buprenorfina).

La heroína inyectable supervisada puede ser efectiva en pacientes que persisten en el consumo de heroína durante el tratamiento con metadona.

**TABLA 3. FÁRMACOS USADOS EN EL TRASTORNO POR USO DE ALCOHOL**

Fármaco	Presentaciones	Precio del envase	Financiable por SNS
Disulfiram	Comprimidos 250 mg	8,41 €	Sí
Acamprosato	Comprimidos 333 mg	28,68 €	Sí
Nalmefeno	Comprimidos 18 mg	65,57 €	Sí
Naltrexona	Comprimidos 50 mg	21,18 €	Sí

TABLA 4. PAUTAS DE TRATAMIENTO EN DESHABITUACIÓN ALCOHÓLICA

Fármaco	Titulación de dosis	Duración	Dosis máxima	Fin de tratamiento	Precauciones
Disulfiram	No. Iniciar el tratamiento cuando hayan transcurrido al menos 24 h de la última ingesta de alcohol	Meses-años hasta el autocontrol completo y reinserción social	500 mg/día	Retirada del medicamento cuando se hayan alcanzado los objetivos	Mientras dure el tratamiento, está contraindicado metronidazol. Administración preferente por el día, excepto si aparece excesiva somnolencia
Acamprosato	No. Dosificación por peso: en >60 kg pauta 2-2-2, en <60 kg pauta 2-1-1	Hasta alcanzar objetivos. Es más útil en el fenotipo de bebedores regulares	1998 mg	Retirada del medicamento cuando se hayan alcanzado los objetivos	Se recomienda tomar antes de las comidas
Nalmefeno	No. Pauta flexible. Administrar los días de alto riesgo de consumo de alcohol. En caso de haber empezado a beber antes de administrar nalmefeno, recuperar esa dosis cuanto antes	Pauta muy variable. Se recomienda no exceder un año	18 mg/día	Hasta alcanzar objetivos. No indicado en pacientes que requieran una abstinencia inmediata	Pacientes en tratamiento con opioides, adicción a opioides o sospecha de consumo
Naltrexona	No. Pauta flexible. Recomendación estándar: 100 mg lunes, 100 mg miércoles y 150 mg viernes	Inicio de 3 meses. Valoración de la duración de la prolongación posterior	150 mg/día	Hasta alcanzar objetivos	Pacientes en tratamiento con opioides o adicción a opioides. Monitorizar función hepática durante el tratamiento

## FUTURO DE LOS TRATAMIENTOS DE LOS TRASTORNOS ADICTIVOS Y OTROS TRASTORNOS MENTALES

Las opciones terapéuticas son todavía limitadas. Existe una gran dificultad para llevar a cabo ensayos clínicos en pacientes con trastornos por consumo de sustancias debido a la mala delimitación con otros trastornos mentales frecuentes, problemas legales y mala adherencia a los protocolos de tratamiento entre otros motivos.

- Se requieren nuevas estrategias dirigidas a endofenotipos asociados a las conductas adictivas:
  - Potenciadores cognitivos para mejorar el control de impulsos.
  - Planificación y toma de decisiones.
  - Uso de medicamentos para reducir la reactividad al estrés, la emocionalidad negativa y la disforia para prevenir las recaídas.
- Explorar la “reutilización” de medicamentos ya aprobados para otras indicaciones:
  - Combinación de buprenorfina con naltrexona en el trastorno por abuso de heroína y cocaína.
  - Lorcaserina, agonista selectivo 5-HT<sub>2C</sub> aprobado por la FDA en el tratamiento de la obesidad, en el trastorno por abuso de opioides.
  - Modafinilo en trastorno por abuso de cocaína.
- Considerar posibles nuevas dinas farmacológicas:
  - Oxitocina. Estudios preclínicos y clínicos demuestran su papel en la reducción de la búsqueda de ciertas sustancias, como la nicotina, estimulantes, etc.
  - Cannabinoides. Podrían conducir a nuevos tratamientos para los trastornos por consumo de sustancias como el cannabis.
  - Pregnenolona. Precursor esteroideo que parece proteger contra los efectos de la intoxicación del THC y está siendo evaluada para el tratamiento del trastorno por consumo de cannabis.
  - N-acetilcisteína. Modulador glutamatérgico que presenta cierta utilidad en trastornos por uso de sustancias.
  - Estimulación cerebral. La identificación de los circuitos neuronales afectados en la adicción y otros trastornos mentales puede sugerir objetivos terapéuticos para estrategias de estimulación cerebral, como la estimulación magnética transcraneal o la estimulación cerebral profunda.

TABLA 5. FÁRMACOS USADOS EN EL TRASTORNO POR USO DE HEROÍNA Y OPIOIDES

Fármaco	Presentaciones	Precio del envase	Financiable por SNS
Naltrexona	Comprimidos 50 mg	21,18 €	Sí
	Comprimidos 5 mg	2,42 €	Sí
	Ampollas para inyección subcutánea 10 mg	5,51 €	Sí
Metadona	Comprimidos 30 y 40 mg <sup>1</sup> Solución oral 20 y 100 mg <sup>1</sup> Solución oral 5 mg/ml <sup>1</sup>	-	-
Buprenorfina/ Naloxona	Comprimidos 2/0,5 y 8/2 mg	6,99-100,1 €	Sí

<sup>1</sup> Envases clínicos y medicamentos de uso hospitalario

**TABLA 6. PAUTAS DE TRATAMIENTO EN DESHABITUACIÓN A OPIOIDES**

Fármaco	Titulación de dosis	Duración	Dosis máxima	Fin de tratamiento	Precauciones
Naltrexona	Inicio con 25 mg e incremento posterior a la dosis de mantenimiento de 50 mg	Inicio de 3 meses. Individualización posterior	No establecida. Más de 300 mg/día se asocia a hepatotoxicidad	Hasta alcanzar objetivos	Asegurar que el paciente lleve 7-10 días sin consumir opioides antes de iniciar el tratamiento. El síndrome de abstinencia puede ser muy grave
Metadona	Inicio con 20-30 mg/día que se irán incrementando progresivamente según necesidad de forma semanal hasta la dosis de mantenimiento (suele estar entre 60-100 mg/día)	Hasta alcanzar objetivos	No se recomiendan dosis superiores a 120 mg/día	Disminución paulatina de la dosis en pasos de 5-10 mg	Riesgo de depresión respiratoria, contraindicado en enfermedades respiratorias. Riesgo de prolongación del intervalo QTc dosis-dependiente
Buprenorfina/naloxona	La dosis y el momento de inicio del tratamiento con buprenorfina dependen de la farmacocinética de la sustancia de la que se ha abusado. Inicialmente se utilizan las formas de 2/0,5 mg y posteriormente las de 8/2 mg	Hasta alcanzar objetivos	24 mg/día	Una vez alcanzados los objetivos retirar gradualmente	Existe riesgo de depresión respiratoria aunque sea un agonista parcial. La buprenorfina tiene una afinidad por el receptor $\mu$ superior a la naloxona, en caso de sobredosis los antídotos son menos eficaces

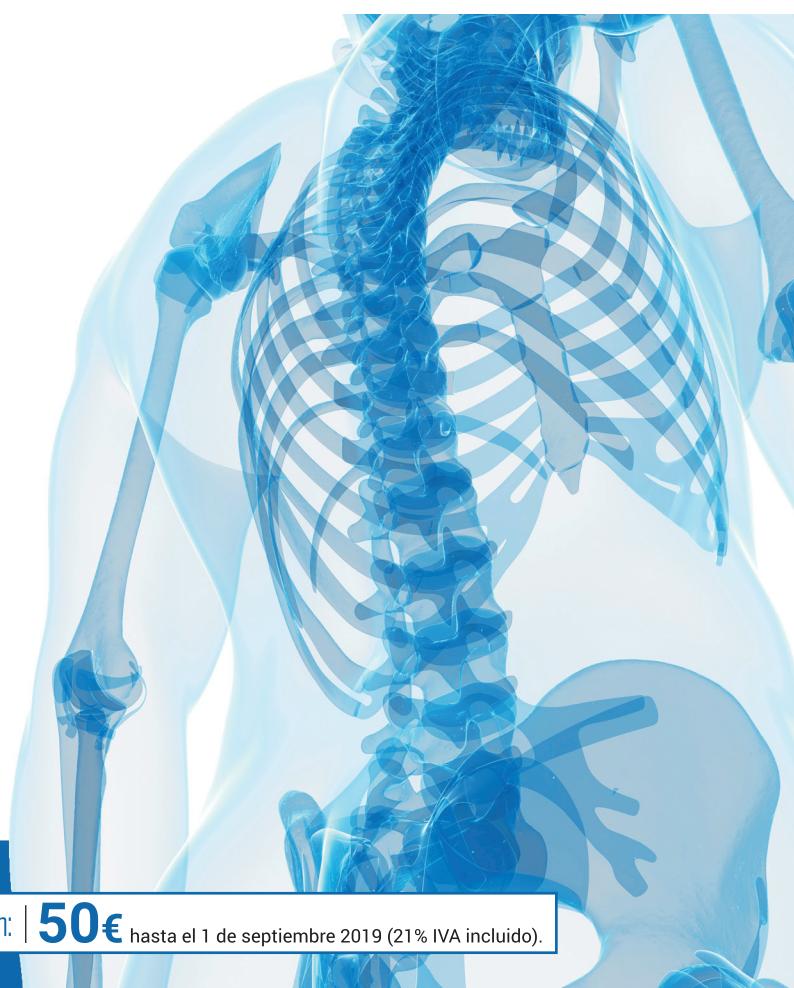
Jornada Profesional de  
**ORTOpedia**  
  
*Ampliando Horizontes*

SAVE  
THE  
DATE

27  
septiembre  
2019  
9:00 h-18:00 h

SALÓN DEL CEAPAT

Calle Extremeños, 1, Madrid.



## INFORMACIÓN DE INTERÉS

INFORMACIÓN E INSCRIPCIONES (CENTRO DE ATENCIÓN COLEGIAL)		
cac@redfarma.org	902 460 902 / 91 431 26 89	L-J: 9:00-14:00 h / 16:00-17:30 h / V: 9:00-14:30 h
LÍNEA DIRECTA DEL PNFC <sup>(1)</sup>		
pnfc@redfarma.org / tutoriafc@redfarma.org	91 432 81 02	L-V: 9:00-14:30 h
SECRETARÍA TÉCNICA ADMINISTRATIVA <sup>(2)</sup>		
secretariatecnicaacgcof@redfarma.org	91 432 41 00 / Fax 91 432 81 00	L-V: 9:00-14:30 h

<sup>(1)</sup> Consultas sobre contenidos técnico-científicos.

<sup>(2)</sup> Consultas sobre corrección de exámenes y certificados.

## DIRECCIONES DE INTERÉS

CUESTIONARIOS / SUGERENCIAS	Consejo General de Farmacéuticos: c/ Villanueva, 11 - 7.º 28001 Madrid
SECCIÓN DE FORMACIÓN CONTINUADA EN PORTALFARMA	<a href="http://www.portalfarma.com/inicio/formacioncontinuada">http://www.portalfarma.com/inicio/formacioncontinuada</a>
PLATAFORMA DE FORMACIÓN ONLINE	<a href="https://formacion.nodofarma.es">https://formacion.nodofarma.es</a>

## CURSOS

CALENDARIO PREVISTO DEL PLAN NACIONAL DE FORMACIÓN CONTINUADA CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACÉUTICOS			
Curso	Plazos de inscripción	Inicio	Cierre
<i>Conceptos generales de vacunas y vacunación del viajero 2ª edición</i>	Hasta el 2/9/19	9/9/19	11/10/19
<i>Vacunación antimeningocócica 2ª edición</i>	Hasta el 16/9/19	23/9/19	25/10/19
<i>Vacunación frente al rotavirus 2ª edición</i>	Hasta el 30/9/19	7/10/19	8/11/19
<i>Trastornos del aparato digestivo, metabolismo y sistema endocrino</i>	Hasta el 7/10/19	14/10/19	14/4/20
<i>Buenas prácticas de distribución farmacéutica 2ª edición</i>	Hasta el 11/9/19	16/9/19	18/11/19

ACREDITACIÓN DE LOS CURSOS DEL PLAN NACIONAL DE FORMACIÓN CONTINUADA	Créditos asignados*
<i>Buenas prácticas de distribución farmacéutica</i>	Pendiente
<i>Trastornos osteoarticulares, musculares e inmunológicos</i>	Pendiente
<i>Medicamentos biológicos: Innovadores y biosimilares</i>	Pendiente
<i>Gestión de los productos de autocuidado en la farmacia comunitaria</i>	Pendiente
<i>Conceptos generales de vacunas y vacunación del viajero</i>	Pendiente
<i>Vacunación antimeningocócica</i>	Pendiente
<i>Vacunación frente al rotavirus</i>	Pendiente

\* Acreditados por la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid.