

# Farmacoterapia de las drogodependencias

Punto Farmacológico

## SUMARIO

### **I. Justificación**

### **II. Introducción: aspectos epidemiológicos**

### **III. Aspectos clínicos y etiopatogenia**

### **IV. Terapéuticas de los trastornos por uso de sustancias**

- Trastorno por uso de tabaco
- Trastorno por uso de alcohol
- Trastorno por uso de opioides
- Trastorno por uso de cocaína
- Trastorno por uso de cannabis

### **V. El papel asistencial del farmacéutico**

### **VI. Bibliografía**

## JUSTIFICACIÓN

El domingo 26 de junio se celebra en todo el mundo el **Día Internacional de la Lucha contra el Uso Indebido y el Tráfico Ilícito de Drogas**, que busca sensibilizar a la sociedad sobre esta cuestión e impulsar la lucha contra la distribución y el uso ilegal de sustancias psicoactivas. Esta efeméride se celebra desde 1987, año en que fue instituida por la Asamblea General de Naciones Unidas a través de la Resolución 42/1121, aprobada el 7 de diciembre. En el pasado 2021 tomó por lema "*Hablemos de drogas, la información salva vidas*", que refleja la necesidad de cerrar la brecha entre percepción y realidad para educar a los jóvenes y salvaguardar la salud pública, a fin de cumplir los objetivos de esta celebración, que es apoyada cada año por instituciones y organizaciones de todo el mundo.

Si bien el término *droga* se emplea en ocasiones en el campo de la biomedicina referido a toda sustancia con potencial para prevenir o curar una enfermedad, su uso comúnmente aceptado se refiere en mayor medida a aquellas sustancias psicoactivas sin fines terapéuticos, autoadministradas y con potencial de abuso o dependencia. Pero no solo las drogas ilegales entrarían dentro de este concepto de abuso nocivo para la salud, sino también otras sustancias con potencial adictivo a pesar de tener una amplia aceptación social y regulación legal, como el tabaco y el alcohol.

La *Oficina contra la Droga y el Delito* de la Organización de Naciones Unidas (ONU) ha divulgado recientemente el *World Drug Report* de 2021, que apunta a que en torno a 275 millones de personas en todo el mundo usaron drogas el año pasado, mientras que más de 36 millones de personas sufrían trastornos pato-

lógicos relacionados con su uso. En conjunto, las adicciones a las drogas y su tráfico ilícito constituyen un problema de salud pública de primer orden, por su carga sanitaria y económica, que ha traspasado fronteras y afecta a la seguridad y al desarrollo sostenible de muchos países, involucrando a todos los sectores de la sociedad –de manera especial a la población joven– tanto en sus causas como en sus consecuencias y en las medidas y acciones para combatirlas. Además del componente económico que impacta directamente sobre la persona que sufre la drogadicción y su familia, esta problemática tiene otras consecuencias no tan fácilmente medibles, tales como el distanciamiento familiar y social, la acentuación de las conductas antisociales (que determinan un bajo rendimiento escolar/laboral y la pérdida de trabajos), pérdida de interés en otras actividades o actitudes de violencia y delincuencia, entre otras.

Para contribuir al fin de crear conciencia sobre el importante problema en salud y bienestar que representan las drogas ilícitas para las personas con adicción y sus familias, en pro de conseguir una sociedad libre de su consumo, el Consejo General de Colegios Farmacéuticos quiere unirse a la celebración del Día Internacional con la publicación del presente Punto Farmacológico, un informe técnico que aborda aspectos relativos a la epidemiología de las drogodependencias y su farmacoterapia. Centra el foco, por último, en el papel que el farmacéutico puede jugar desde sus distintos ámbitos de actuación profesional, bajo el prisma de la prevención y el tratamiento y otros cuidados que necesitan estos pacientes.

## INTRODUCCIÓN: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Si se parte de la definición de **droga** –más amplia que la usada en diversas áreas de la biomedicina, referida a aquellas sustancias con potencial para prevenir o curar una enfermedad– que abarcaría a todas aquellas sustancias psicoactivas sin fines terapéuticos, autoadministradas y con potencial de abuso o dependencia, existe consenso en la comunidad científica en considerar los trastornos por consumo de dichas sustancias como alteraciones psiquiátricas.

Los expertos diferencian entre los conceptos de:

- > **abuso** de sustancias: ocurre cuando, durante al menos 1 año, la persona que consume tiene actitudes debidas al consumo como incapacidad de cumplir sus obligaciones (laborales, educacionales, etc.), consume las sustancias en condiciones de riesgo físico, tiene problemas legales recurrentes motivadas por el uso de sustancias o sigue consumiendo a pesar de perpetuarse los problemas de tipo social o interpersonal.
- > **dependencia** de sustancias: ocurre cuando, durante al menos 1 año, que la persona experimenta la necesidad de consumir mayor cantidad para lograr el mismo efecto, padece abstinencia (síntomas subsiguientes a la privación brusca del consumo), intenta disminuir el consumo sin éxito, o bien consume más de lo que quisiera y deja de hacer actividades importantes por ello; la dependencia se considera instaurada cuando la persona sigue consumiendo pese a padecer un problema físico o psicológico persistente que se exacerbaba.

*Grosso modo*, se pueden identificar tres grandes grupos de drogas o sustancias que generan distintos efectos sobre el sistema nervioso, alterando el rendimiento físico, la percepción, el estado anímico y/o la conducta. Estos serían: i) sustancias depresoras: bloquean las funciones del cerebro y provocan desinhibición, reducción de la ansiedad o sensación de relajación, como por ejemplo, los opiáceos (heroína, morfina, codeína, metadona, etc.), el cannabis o las benzodiazepinas y barbitúricos, entre otros; ii) perturbadoras: sustancias que alteran el

cerebro y su funcionamiento, causando distorsiones perceptivas, alucinaciones y otras alteraciones de la conducta, tales como el LSD o los hongos alucinógenos (mescalina, peyote, etc); y iii) estimulantes: aquellas que activan el funcionamiento del cerebro mediante sensaciones de excitación y furia, que pueden derivar en problemas de hiperactivación, ataques de ansiedad y/o taquicardia, como la cocaína, las anfetaminas, la nicotina o el éxtasis.

El NIDA (*National Institute on Drug Abuse*) de los EE.UU., agencia de referencia a nivel internacional en el estudio y tratamiento de las adicciones, denomina adicción a la forma más grave del trastorno por consumo de drogas. La **adicción** es definida por esta institución como un *trastorno cerebral crónico condicionado por factores biopsicosociales (Figura 1), con un impacto muy negativo para las personas afectadas y la sociedad*. Al igual que en otras patologías de este tipo, solo cuando las adicciones fueron reconocidas como trastornos cerebrales es cuando comienza la historia del tratamiento científico y farmacológico de estos trastornos, que hasta entonces fueron considerados como un problema moral o de falta de voluntad.

No obstante, se debe subrayar que la inmensa mayoría de las personas que consumen sustancias potencialmente adictivas no desarrollan un trastorno por su uso, sino que solo el 10% de los individuos que las consumen desarrollarán el fenotipo más grave de la adicción (Volkow *et al.*, 2018). Esto indica claramente que hay personas vulnerables a desarrollar conductas problemáticas y/o adictivas, y otros individuos que son resilientes. En otras palabras, puede elegirse usar sustancias psicoactivas, tanto legales (tabaco, alcohol, etc.) o ilegales (cannabis, cocaína, opioides, etc.), pero la adicción no se elige en tal modo: el libre albedrío cuenta para consumir sustancias, pero no para desarrollar una adicción. Esta vulnerabilidad viene condicionada por factores genéticos, neurobiológicos y medioambientales.

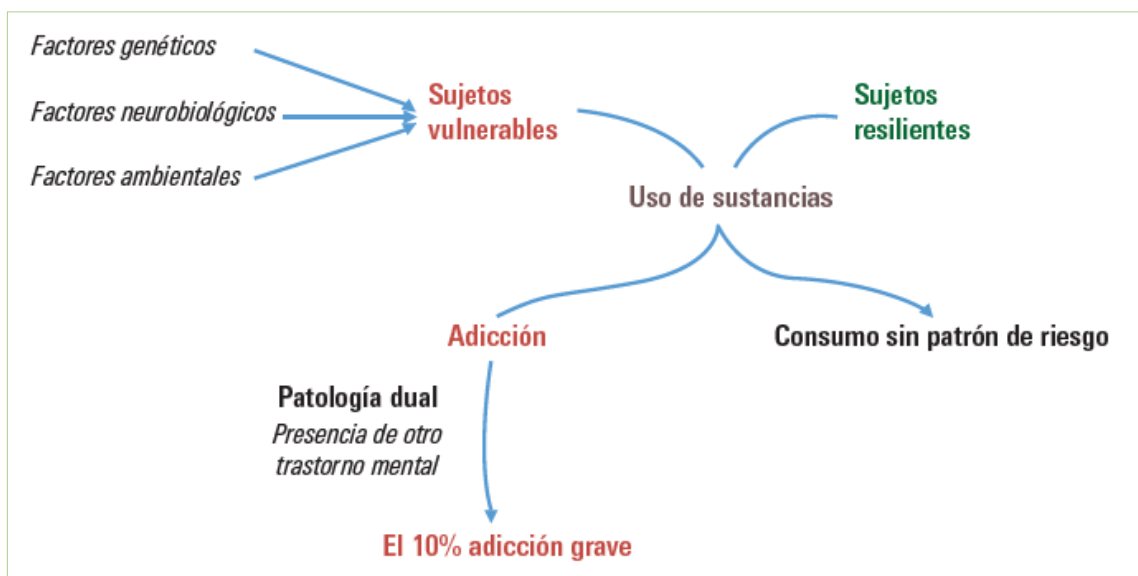


Figura 1. Susceptibilidad a las adicciones en el uso de sustancias. Tomada de (Szerman *et al.*, 2019).

La expresión *patología dual* se refiere a aquellos sujetos que sufren, de forma simultánea o secuencial a lo largo del ciclo vital, una adicción –ya sea a sustancias o comportamental– y otro trastorno mental (ansiedad, trastornos del estado de ánimo, psicosis, trastorno por déficit de atención e hiperactividad o trastorno de la personalidad).

El consumo y la distribución de drogas ilegales constituye actualmente una problemática global, con graves repercusiones en la salud y bienestar de las personas. A nivel mundial la incursión de las drogas ilegales ha logrado traspasar fronteras con niveles alarmantes, afectando a la seguridad y el desarrollo sostenible de las naciones. La lucha contra este flagelo cuenta con el amplio apoyo de organizaciones de países a nivel internacional, instituciones y autoridades sanitarias, y persiste desde hace tiempo.

De hecho, los inicios de la cooperación internacional en la lucha contra las drogadicciones se remontan a principios del siglo XX, cuando comenzó a considerarse un problema global que requería una solución a gran escala. En 1909 se celebró una *conferencia internacional sobre estupefacientes en Shanghái* y, desde entonces, se desarrolló un sistema multilateral entre países para tratar de controlar la producción, el tráfico y el abuso de drogas. En esa línea, se celebraron numerosas reuniones que desembocaron en la firma de tres tratados bajo el paraguas de la Or-

ganización de Naciones Unidas (ONU), en los años 1961, 1971 y 1988, con una adherencia casi universal por parte de todos los países. Antes, en 1946, el Consejo Económico y Social de la ONU (ECOSOC) había creado una Comisión de Estupefacientes que pretendía supervisar la aplicación de los acuerdos alcanzados en los tratados internacionales y que aún hoy se reúne periódicamente en sesiones temáticas.

Entre otros hitos históricos de esta comisión sobresale la publicación en 2009, tras una serie de sesiones en Viena, de una *Declaración Política y Plan de Acción sobre Cooperación Internacional hacia una Estrategia Integral y Equilibrada para contrarrestar el Problema Mundial de las Drogas*<sup>1</sup>, en que se definieron las medidas a tomar y los objetivos a cumplir por los Estados Miembros para antes de 2019. Más tarde, en abril de 2016, la Asamblea General de la ONU mantuvo un periodo extraordinario de sesiones dedicado a las drogas y propuso recomendaciones para reducir la oferta y la demanda, así como para mejorar el acceso a medicamentos controlados y restringir su desvío al mercado ilegal. A nivel nacional, el Ministerio de Sanidad incluye una Delegación del

<sup>1</sup> Documento disponible en: [https://www.unodc.org/documents/commissions/CND/Political\\_Declaration/Political\\_Declaration\\_2009/Political-Declaration2009\\_V0984966\\_S.pdf](https://www.unodc.org/documents/commissions/CND/Political_Declaration/Political_Declaration_2009/Political-Declaration2009_V0984966_S.pdf).

Gobierno para el *Plan Nacional sobre Drogas*<sup>2</sup>, que se encarga en nuestros días de coordinar las distintas iniciativas que se desarrollan en España en el marco de esa coordinación internacional.

Sea como fuere, pese a los grandes esfuerzos realizados por los distintos agentes políticos y sociales el problema de la droga sigue poniendo en peligro la salud de muchas personas, sobre todo de niños y jóvenes. Y las cifras de consumo de esas sustancias y de incidencia de drogadicciones no aportan una visión nada halagüeña sobre la magnitud del problema.

En 2021, la *Oficina contra la Droga y el Delito* de la ONU ha divulgado el último *World Drug Report* o *Informe Mundial sobre Drogas*, que apunta a que en torno a 275 millones de personas en todo el mundo consumieron drogas en el último año (alrededor del 5,5% de la población de entre 15 y 64 años), mientras que más de 36 millones de personas –es decir, el 13% del total de personas que consumen drogas– sufrieron trastornos patológicos relacionados con su uso.

Otras conclusiones del informe son las siguientes:

- > En la última década (2010-2019) el número de personas que consumen drogas se ha incrementado en un 22%, debido en parte al crecimiento de la población mundial. En base a los cambios demográficos, las proyecciones actuales sugieren un aumento del 11% en el número de personas que consumen drogas en todo el mundo para 2030, y un marcado aumento del 40% en África, debido al rápido crecimiento de su población joven.
- > Se estima que más de 11 millones de personas se inyectan drogas a nivel mundial, la mitad de las cuales padecen hepatitis C. Sin embargo, los opiáceos siguen representando la mayor carga de enfermedad atribuida al consumo de drogas, pese a que los tratamientos más usados frente a esos trastornos –

metadona y buprenorfina– son cada vez más accesibles<sup>3</sup>.

- > El mercado negro de drogas por internet alcanza en la actualidad valores muy elevados, por la existencia de páginas webs que tienen valores superiores a los 315 millones de dólares en ventas anuales, si bien esto es solo una fracción de las ventas totales de drogas. La tendencia se mantiene claramente ascendente, con un aumento de 4 veces entre 2011 y 2017 y desde 2017 a 2020. La rápida innovación tecnológica y la adaptación de los usuarios hacen prever un mayor y más rápido acceso a las drogas en un futuro, con nefastas consecuencias para la salud pública.
- > La mayoría de los países han informado de un aumento del consumo de cannabis durante la pandemia. El Informe destaca que los mercados de la droga en general han reanudado rápidamente sus operaciones tras su interrupción al comienzo de la pandemia, acelerándose los envíos cada vez mayores de drogas ilícitas, un aumento de la frecuencia de las rutas terrestres y fluviales, un mayor uso de aviones privados para el tráfico de drogas y un aumento del uso de métodos sin contacto para entregar las drogas a los consumidores finales. La resistencia de estos mercados ha probado nuevamente la capacidad de los traficantes para adaptarse a los cambios de entorno y circunstancias.
- > El número de nuevas sustancias psicoactivas que aparece en el mercado mundial se redujo de 163 en 2013 a 71 en 2019; cifras que sugieren que los sistemas de control nacionales e internacionales han logrado limitar la propagación de estas nuevas sustancias en los países de altos ingresos.

En líneas generales, se pueden destacar una serie de consecuencias sociales de gran impacto epidemiológico debidas al abuso indiscriminado de drogas ilegales, que son aún más marcadas en población infantil y juvenil, grupos especialmente vulnerables al consumo y tráfico de drogas (riesgo al menos duplicado respecto a otros grupos etarios):

---

<sup>2</sup> En el siguiente enlace <https://pnsd.sanidad.gob.es/delegacionGobiernoPNSD/relacionesInternacionales/ONU/documentosONU.htm>, el Plan Nacional sobre Drogas resume todas las acciones que se van tomando a nivel internacional en la lucha contra el tráfico y abuso de drogas.

---

<sup>3</sup> La cantidad disponible para uso médico de metadona y buprenorfina se ha multiplicado por 6 desde 1999, pasando de 557 millones de dosis diarias a 3.317 millones en 2019.

- Distanciamiento familiar y de relaciones sociales: los consumidores habituales se ven afectados por el aislamiento o pérdida de nexos familiares, amistades y relaciones laborales.
- Acentuación de conductas antisociales: se afecta el desempeño de actividades habituales como estudios y trabajo (despidos, bajo rendimiento y deserción escolar), asociándose en ocasiones con delincuencia.
- Pérdida de interés en aficiones y otras actividades.
- Inseguridad, violencia, corrupción de las instituciones y proliferación del mercado ilegal.

En los siguientes apartados de este artículo nos centraremos en las sustancias susceptibles de abuso más frecuentes y en aquellas en que la terapéutica farmacológica tiene mayores posibilidades.

Previamente conviene recordar que, en el año 2013, la nueva Clasificación de los Trastornos Mentales de la Asociación Americana de Psiquiatría *DSM-5*, aún vigente con algunas revisiones<sup>4</sup>, modificó la denominación de las antes llamadas *drogodependencias* para pasar a designarlos como *trastornos relacionados con sustancias y adicciones*. Este cambio de nombre se relaciona con el avance progresivo del conocimiento en el campo de las neurociencias, que apunta a que se trata de trastornos mentales y, por tanto, del cerebro humano. Se incluyen en el mismo capítulo los trastornos adictivos sin sustancias, como el trastorno por juego (hasta ese momento llamado *juego patológico* y clasificado como trastorno impulsivo), poniendo de manifiesto que estas conductas comparten mecanismos y circuitos cerebrales comunes. Ciertos comportamientos compulsivos también pueden llegar a clasificarse como adictivos (por ejemplo, los trastornos por uso de videojuegos, algunos trastornos de la conducta alimentaria, sexual, etc.). En resumen, el manual diagnóstico *DSM-5* divide los trastornos relacionados con sustancias en dos grupos: trastorno por uso de sustancias y trastorno inducido por sustancias; es la primera categoría la que demanda la mayor atención.

---

<sup>4</sup> Disponible en: [https://dsm.psychiatryonline.org/pb-assets/dsm/update/DSM5Update\\_febrero2020\\_es-1582293248103.pdf](https://dsm.psychiatryonline.org/pb-assets/dsm/update/DSM5Update_febrero2020_es-1582293248103.pdf).

## ASPECTOS CLÍNICOS Y ETIOPATOGENIA

Existen multitud de drogas que producen efectos alucinógenos y de otros tipos en el sistema nervioso, generando graves consecuencias en la salud de los consumidores habituales; cada una da lugar a adicciones con distintas manifestaciones clínicas, pero el grueso de las mismas es compartido. El consumo frecuente de estas sustancias está catalogado como uno de los 20 factores de riesgo para la salud a nivel mundial, e incide en la proliferación de otras patologías, como la infección por VIH/SIDA, hepatitis C, tuberculosis y enfermedades cardiovasculares.

A grandes rasgos, la característica principal que comparten los trastornos por consumo de sustancias es la asociación de síntomas cognitivos, comportamentales y fisiológicos que hacen que una persona siga consumiendo a pesar de los problemas significativos que se relacionan con la sustancia. El consumo produce una serie de cambios en los circuitos cerebrales que se mantienen a pesar de la abstinencia persistente, lo cual explica la rápida reproducción del patrón anterior de consumo en las recaídas, incluso cuando se producen tras un periodo de abstinencia prolongado.

Los efectos clínicos más destacados en el desarrollo de los trastornos por uso de sustancias son la interrupción de la capacidad del individuo

para priorizar comportamientos que resultan en beneficios en salud a largo plazo sobre aquellos que brindan recompensas emocionales a corto plazo, y la creciente dificultad de ejercer control sobre tales comportamientos, incluso cuando están asociados con consecuencias catastróficas.

Globalmente, 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 un riesgo para la salud y los llamados *síntomas farmacológicos*: **tolerancia** y **abstinencia**. El conjunto de estos síntomas se ha recogido en el DSM-5 para constituir los 11 criterios diagnósticos generales aplicables a cada una de las sustancias en particular (adaptados en la **Tabla 1**). El diagnóstico se establecería por el cumplimiento de dos o más criterios en un periodo de 12 meses; por tanto, se puede entender que, según se vayan sumando criterios, el trastorno será leve (2-3 criterios), moderado (4-5 criterios) o grave (si se cumplen  $\geq 6$  criterios diagnósticos). En esa dimensionalidad, son los dos criterios citados los que se relacionan con la dependencia fisiológica. En todo caso, se trata de criterios posibles, pero no obligatorios para el diagnóstico.

**Tabla 1.** Dimensiones sintomáticas y criterios diagnósticos generales para el trastorno por uso de sustancias en el DSM-5.

DIMENSIÓN	CRITERIO
Control deficitario	1. Consumo en grandes cantidades o durante un tiempo mayor al deseado
	2. A pesar de un deseo de abandono o regulación del consumo, los intentos son fallidos
	3. Se invierte gran parte del tiempo en conseguir la sustancia, consumirla y recuperarse del consumo
	4. Deseo intenso de consumo manifestado por "ansia" y urgencia de consumo
Deterioro social	5. Incumplimiento de deberes y obligaciones por el consumo
	6. Se mantiene el consumo a pesar de problemas sociales o interpersonales recurrentes o persistentes
	7. Se reducen o abandonan otras actividades sociales, ocupacionales o recreativas
Riesgo para la salud	8. Consumo en situaciones de riesgo físico
	9. Se mantiene el consumo a pesar de sufrir un deterioro físico o psicológico
Criterios farmacológicos	10. Tolerancia: aumento de la dosis necesaria para conseguir los efectos deseados
	11. Abstinencia: síndrome que ocurre cuando se disminuye o interrumpe el consumo. Es probable que se consuma de nuevo para aliviar los síntomas



Si bien la muerte por sobredosis constituye el mayor riesgo agudo de una adicción a drogas, el consumo prolongado o crónico de estas puede asociarse con un vasto espectro de alteraciones orgánicas, que pueden ir desde el desarrollo de problemas respiratorios y cardiovasculares (se puede afectar la presión arterial o el funcionamiento normal de vasos sanguíneos, corazón y pulmones), disfunción eréctil y abstinencia sexual prolongada, debilidad del sistema inmunitario y la consecuente vulnerabilidad a infecciones, hasta la aparición de alteraciones bruscas de los estados de humor, ansiedad y trastornos del sueño (como insomnio o pesadillas) o psiquiátricos (sobre todo, esquizofrenia, trastornos paranoides y brotes psicóticos). Durante el embarazo, el consumo de drogas deteriora notablemente la salud de la madre y el feto, pudiendo ser causa de prematuridad y problemas de aprendizaje y de comportamiento en los niños.

Desde el punto de vista de la etiopatogenia, la investigación neurocientífica más reciente sobre las drogadicciones ha evolucionado<sup>5</sup> hasta reflejar el hecho de que el uso compulsivo de sustancias va más allá del simple mecanismo reforzante producido por ellas o por cualquier recompensa natural (comida, sexo, etc.). Esta nueva línea de investigación intenta identificar los mecanismos y endofenotipos que predisponen a los individuos al uso compulsivo de sustancias con propiedades adictivas (Belin *et al.*, 2016), y apoya el concepto de **patología dual**, es decir, una adicción y otro trastorno mental: los trastornos adictivos ocurren con otros trastornos mentales (como ansiedad, psicosis, trastornos del estado de ánimo, de la personalidad, o trastorno por déficit de atención e hiperactividad) que se presentan de forma simultánea o, lo que es más importante desde el punto de vista conceptual, de forma secuencial a lo largo del ciclo vital (Szerman *et al.*, 2017) (Figura 1).

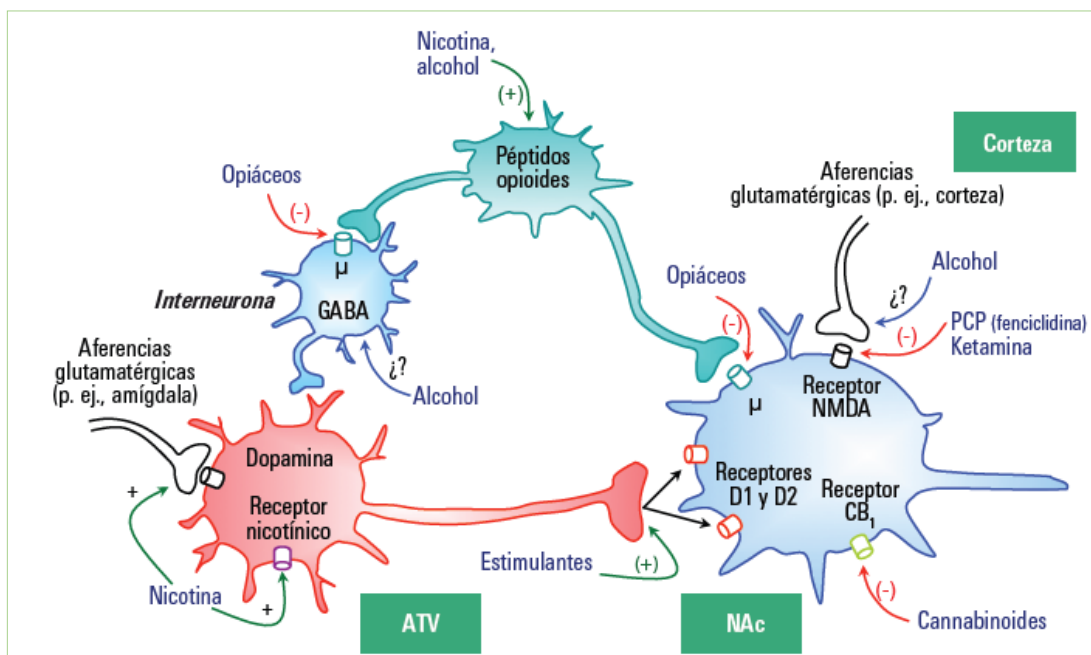
---

<sup>5</sup> La comprensión del *trastorno por consumo de sustancias* ha avanzado significativamente en las últimas 3 décadas debido en parte al gran progreso de la investigación genética y la neurología y al desarrollo de nuevas tecnologías, que incluyen herramientas para analizar cambios moleculares en poblaciones neuronales específicas (en modelos animales). Del mismo modo, han sido muy relevantes los estudios de neuroimagen para evaluar la función cerebral y neuroquímica en humanos, que han aportado luz sobre los procesos biológicos a través de los cuales los factores biológicos y socioculturales contribuyen a la resiliencia o la vulnerabilidad frente al consumo de drogas y la adicción.

Se ha comenzado a explicar cómo los rasgos de personalidad, las emociones y los comportamientos están codificados en el cerebro; los factores ambientales influyen en la predisposición de los circuitos cerebrales y en el comportamiento posterior. De este modo, la genética y la epigenética determinan el desarrollo y funcionamiento del cerebro, siendo muy relevantes para definir el riesgo de adicción y la resiliencia a sufrir trastornos mentales (Volkow *et al.*, 2018). Es preciso subrayar que las alteraciones cerebrales comienzan mucho antes que los trastornos mentales como, por ejemplo, las adicciones. Sin embargo, existen importantes dificultades para categorizar rasgos conductuales previos al inicio del uso compulsivo de las sustancias; de hecho, la adicción se presenta siempre junto con otros trastornos psicopatológicos, conductuales y cognitivos, que es cuando reciben en conjunto la denominación de **patología dual**.

Como recoge el DSM-5, las sustancias con potencial de generar los trastornos a los que se refiere este artículo actúan sobre una vía final común: el **sistema de recompensa cerebral** (SRC), cuyo sustrato neuroquímico es el sistema dopaminérgico mesocorticolímbico. Ciertos individuos podrían sufrir alteraciones y disfunciones previas de estos mecanismos cerebrales, que los convertirían en personas vulnerables (Figura 2).

El SRC implica tres estructuras encefálicas: el área tegmental ventral (ATV), el núcleo *accumbens* (NAc) –que integran el sistema dopaminérgico mesocorticolímbico– y la corteza prefrontal cerebral. Las neuronas del ATV se proyectan sobre el NAc, y ambas áreas están a su vez moduladas por la actividad de las interneuronas. Las neuronas dopaminérgicas del ATV están inhibidas de manera tónica por interneuronas GABAérgicas que expresan receptores opioides  $\mu$ , y estas a su vez por neuronas del sistema opioide endógeno, que ejercen un efecto estimulante tanto sobre la interneurona GABAérgica como sobre las del NAc.



**Figura 2.** Representación esquemática del sistema de recompensa cerebral y lugares de acción sobre el mismo de diferentes sustancias de abuso. Tomada de (Szerman et al., 2019). Se ha hipotetizado que las alteraciones cerebrales existirían mucho antes de que se manifiesten los trastornos por uso de sustancias u otros trastornos mentales.

ATV: área tegmental ventral; CB1: receptores cannabinoides tipo 1; D1 y D2: receptor de dopamina D1 y D2; GABA: ácido γ-aminobutírico; NAc: núcleo accumbens; NMDA: N-metil-D-aspartato.

La administración de opiáceos de forma aguda inhibe estas interneuronas, y así desinhiben las proyecciones dopaminérgicas que liberan dopamina en el NAc y otras regiones terminales. La estimulación por los opiáceos de los receptores μ que se expresan en las neuronas del NAc y estriado dorsal es responsable del efecto reforzante, de forma dopamina-independiente. La nicotina, por su parte, actúa sobre receptores colinérgicos nicotínicos en el ATV y produce la liberación de dopamina. El alcohol actúa sobre receptores GABA<sub>A</sub> en el ATV y también libera dopamina. La fenciclidina<sup>6</sup> (PCP, por sus siglas en inglés) bloquea receptores de glutamato NMDA, mientras que los cannabinoides actúan sobre receptores CB1 del ATV y también aumentan la concentración de dopamina en el NAc. Los cannabinoides, el alcohol y la PCP pueden igualmente actuar directamente sobre el NAc.

Durante décadas se ha creído que las personas que sufren conductas adictivas serían más sensibles a los efectos de recompensa del uso de las sustancias, lo que se reflejaría en un elevado nivel de dopamina en el SRC (núcleo accumbens y estriado dorsal), a diferencia de los individuos que no sufren adicciones. Esta hipótesis no ha sido respaldada por la investigación neurobiológica, que, por el contrario, tanto en animales como en humanos, ha demostrado que, en las personas con trastornos por consumo de sustancias, cuando consumen, los niveles de dopamina son mucho menores que en los controles (Volkow et al., 2016). Esta liberación atenuada de dopamina hace que el SRC sea menos sensible a la estimulación por sustancias. Se cree que estos cambios son previos al comienzo del uso de sustancias y no pueden revertirse de forma inmediata a través de la simple abstinencia, lo cual explica la repetición en los patrones de consumo con las recaídas.

<sup>6</sup> La fenciclidina (contracción del nombre químico fenilciclohexilpiperidina), es una droga disociativa usada como agente anestésico que posee efectos alucinógenos y neurotóxicos. Se le conoce comúnmente como *polvo de ángel*, *píldora de la paz* o *hierba mala* (en este caso cuando es consumida en combinación con marihuana).

tal ventral, núcleo *accumbens* y corteza prefrontal), amígdala, estriado e hipocampo; se incluyen varios circuitos de neurotransmisión, fundamentalmente el GABAérgico, glutamatérgico, opioide (neuropéptidos), colinérgico/nicotínico, endocannabinoide y, finalmente, el dopaminérgico. Los estudios con modelos animales han probado que el sistema dopaminérgico mesolímbico se activa por la administración aguda de opioides, etanol, nicotina, delta-9-tetrahidrocannabinol y cocaína. Así, la investigación *in vivo* se ha basado hasta hace poco tiempo en el sistema dopaminérgico mesocorticolímbico, pero hoy se conoce que el SRC es la vía final común de cualquier recompensa.

La identificación de las alteraciones que acontecen, entre otros, en los sistemas cerebrales endógenos como el sistema opioide, el sistema endocannabinoide o el sistema colinérgico/nicotínico, tanto por causas genéticas como medioambientales, han permitido comprender que se encuentran en la génesis de los trastornos por uso de sustancias. Por ello, se acepta que las sustancias con capacidad de generar adicción son solo aquellas que tienen un correlato cerebral endógeno, esto es, que impactan en los sistemas y circuitos cerebrales endógenos descritos (Szerman *et al.*, 2019).

## TERAPÉUTICA DE LOS TRASTORNOS POR USO DE SUSTANCIAS

Todos los avances científicos en la comprensión del desarrollo cerebral, del papel de los genes y el medio ambiente en la estructura y función del cerebro, y de los circuitos cerebrales –esenciales para la supervivencia– que son disfuncionales en personas con adicciones y trastornos mentales han construido una base sobre la cual desarrollar herramientas más efectivas para prevenir y tratar los trastornos por uso de sustancias. En otras palabras, el mejor entendimiento del procesamiento emocional ha sido la base teórica para identificar nuevos objetivos terapéuticos frente a los comportamientos aberrantes mostrados por las personas con adicciones. Se aborda a continuación el tratamiento de los trastornos por uso de sustancias más comunes, sin profundizar en el tratamiento de los síntomas de la dependencia fisiológica (la abstinencia aguda).

### TRASTORNO POR USO DE TABACO

Todos los avances científicos en la comprensión del desarrollo cerebral, del papel de los genes y el medio ambiente en la estructura y función del cerebro, y de los circuitos cerebrales –esenciales para la supervivencia– que son disfuncionales en personas con adicciones y trastornos mentales han construido una base sobre la cual desarrollar herramientas más efectivas para prevenir y tratar los trastornos por uso de sustancias. En otras palabras, el mejor entendimiento del pro-

cesamiento emocional ha sido la base teórica para identificar nuevos objetivos terapéuticos frente a los comportamientos aberrantes mostrados por las personas con adicciones. Se aborda a continuación el tratamiento de los trastornos por uso de sustancias más comunes, sin profundizar en el tratamiento de los síntomas de la dependencia fisiológica (la abstinencia aguda).

Pese a ser un producto legalmente autorizado, las cifras de consumo reflejan el gran problema de salud pública que representa. Entendiendo como fumador –definición de la OMS– a todo individuo que fume a diario durante el último mes al menos un cigarrillo, los datos del Instituto Nacional de Estadística<sup>7</sup> estiman que en España fuma diariamente un 16,4% de mujeres y un 23,3% de hombres. Pese a que la tendencia es decreciente, el consumo de tabaco resulta ser la **principal causa aislada de mortalidad prematura y evitable** en los países industrializados: provoca en todo el mundo más de 4 millones de muertes al año (> 60.000 en España) y es el principal factor patogénico ligado a las enfermedades cancerosas, siendo considerado como responsable de al menos un 30% de los cánceres en su conjunto y de una amplia mayoría (90%) de carcinomas

<sup>7</sup> Disponibles en:

[https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es\\_ES&c=INESeccion\\_C&cid=1259926698156&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios%2FPYSLayout](https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259926698156&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios%2FPYSLayout).

pulmonares. Hay que subrayar que no hay un grado de consumo sin riesgo y que incluso el tabaquismo pasivo por exposición al humo del tabaco es un notable factor de riesgo<sup>8</sup> (Mateos *et al.*, 2019).

El trastorno de adicción al tabaco o tabaquismo se debe principalmente a las propiedades adictivas de la nicotina, que derivan de sus efectos presinápticos, los cuales influyen sobre la liberación de diversos neurotransmisores, como nora-drenalina y, sobre todo, dopamina, en el sistema de recompensa del *nucleus accumbens* del sistema mesolímbico cerebral (la misma región cerebral donde actúan la cocaína o la morfina). La estimulación de dicha región por la nicotina produce efectos placenteros, estimulantes y ansiolíticos: un refuerzo positivo que facilita la continuación del consumo de tabaco. En base a ello, el tabaquismo produce rápidamente dependencia tanto física como psíquica. La capacidad adictiva de la nicotina ha sido comparada a la de la heroína, hasta el punto de que bastan 3 semanas de consumo continuado para provocar un **síndrome de abstinencia**, caracterizado por trastornos del estado de ánimo (generalmente, depresión), insomnio, irritabilidad, ansiedad y, frecuentemente, bradicardia y aumento del apetito. El cuadro es provocado por el cese repentino del aporte de nicotina y su intensidad depende proporcionalmente del nivel de consumo de tabaco.

Además de que la adicción al tabaco tiene una repercusión negativa sobre la función pulmonar, cardiovascular y reproductiva, y se asocia a la aparición de diferentes tipos de cáncer, reduciendo la esperanza de vida del sujeto, se presenta con frecuencia asociada a otras patologías mentales. Con respecto a la población general, se ha identificado una elevada prevalencia de trastorno por uso de tabaco especialmente entre

---

<sup>8</sup> Se ha descrito que el exceso de riesgo de cáncer en los fumadores (y de otras patologías y muerte cardiovascular) aumenta con el consumo de cigarrillos de forma directamente proporcional y disminuye también proporcionalmente cuanto más tiempo ha pasado desde que se ha dejado de fumar. Así, por ejemplo, estudios epidemiológicos han sugerido que los fumadores que consumen entre 1 y 14 cigarrillos/día tienen hasta 8 veces mayor riesgo de cáncer de pulmón a lo largo de su vida; si el consumo es superior a 25 cigarrillos/día, el riesgo aumenta hasta 25 veces. Tras 10 años de haber dejado de fumar, el riesgo de aparición de un cáncer broncopulmonar desciende a la mitad y casi en un 90% tras haber transcurrido 15 años. También parece probado que las personas que han dejado de estar expuestas de forma pasiva al humo del tabaco presentan una reducción progresiva del riesgo de cáncer de pulmón.

personas con los siguientes trastornos mentales: esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión mayor, trastorno por déficit de atención e 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–).

Según se ha sugerido, la disfuncionalidad del sistema colinérgico/nicotínico está involucrada en el desarrollo de la adicción al tabaco. Existen evidencias sustanciales que apuntan a que ciertas variantes genéticas y polimorfismos del receptor colinérgico/nicotínico influyen en el riesgo de adicción y la probabilidad de que algunos individuos fumadores tengan abstinencia fisiológica (Pintarelli *et al.*, 2017); por ejemplo, variantes asociadas al receptor alfa-5 colinérgico/nicotínico (CHRNA5) predicen que determinados individuos desarrollen una adicción al tabaco. También polimorfismos genéticos del citocromo CYP2A6 determinan una metabolización rápida de la nicotina, influyendo en el desarrollo de una adicción al tabaco al mismo tiempo que sobre la respuesta terapéutica al tratamiento sustitutivo.

En la actualidad se dispone de cuatro opciones de tratamiento farmacológico para tratar de conseguir la deshabitación del hábito tabáquico, que buscan desensibilizar el sistema nervioso frente a los efectos de la nicotina, sustituyendo gradualmente su aporte para minimizar el riesgo de síndrome de abstinencia. Son las siguientes (Tabla 2, Figura 3):

> **Bupropión:** es un fármaco antidepresivo inhibidor de la recaptación de serotonina y dopamina, comercializado bajo nombres diferentes de medicamentos –según sea su utilización en deshabitación tabáquica (Zyntabac®) o como antidepresivo–, que permite el mantenimiento de mayores niveles dopaminérgicos en el sistema límbico y asegura la estimulación de las áreas de respuesta incluso en ausencia de nicotina. Se suele considerar que su eficacia es menor que la de otras opciones farmacológicas disponibles.

Formulado en comprimidos de liberación prolongada, el bupropión se debe utilizar exclusivamente en sujetos con elevada motivación y alta dependencia de la nicotina. Duran-

te la primera semana de administración, el paciente puede seguir fumando, pero se debe fijar una fecha de abandono del tabaco dentro de las dos primeras semanas de tratamiento. La duración total del mismo no debe superar las 9 semanas.

El efecto adverso más relevante asociado al tratamiento con bupropión es la posible aparición de convulsiones, que aparece con una incidencia de aproximadamente 1 de cada 1.000 pacientes tratados, mayoritariamente en quienes presentan uno o más factores de riesgo para el desarrollo de un episodio convulsivo. Esto fue motivo de una comunicación de seguridad de la AEMPS, que recomendaba el ajuste de la pauta de administración diaria<sup>9</sup>. Además, a las contraindicaciones que figuraban anteriormente (hipersensibilidad al producto, pacientes con trastorno convulsivo actual o previo, diagnóstico actual o previo de bulimia o anorexia nerviosa, cirrosis hepática o enfermedad maniaco-depresiva, tratamiento concomitante con antidepresivos IMAO), se añadieron como contraindicaciones absolutas: pacientes con tumor en el sistema nervioso central, y pacientes que estén en proceso de deshabitación alcohólica o de retirada de benzodiazepinas. En definitiva, todo paciente susceptible de ser tratado con bupropión debe ser evaluado previamente para descartar posibles factores de riesgo que predispongan a la aparición de convulsiones; si pese a todo se decide iniciar el tratamiento en un paciente con factores de riesgo identificados (insuficiencia renal o hepática, diabetes mellitus tratada con hipoglucemiantes o insulina, uso de estimulantes o productos anorexígenos, uso excesivo de alcohol), no se sobrepasará la dosis de 150 mg/día durante toda la duración de la terapia. Conviene recordar que la administración concomitante de fármacos que disminuyen el umbral convulsivo también supone un factor de riesgo para la aparición de convulsiones; entre ellos se encuentran los antipsicóticos, antidepresivos, teofilina, esteroides sistémicos, antimaláricos, tramadol, antibióticos quinolónicos y antihistamínicos sedantes.

---

<sup>9</sup> Se actualiza la recomendación de dosis a: 150 mg durante 6 días, pudiendo aumentarse a partir del 7º día hasta un máximo de 300 mg repartidos en 2 tomas de 150 mg, debiendo transcurrir como mínimo 8 horas entre dosis sucesivas.

> **Terapia sustitutiva de nicotina (TSN):** la nicotina es, obviamente, un agonista completo del sistema colinérgico/nicotínico, que puede usarse en fumadores con dependencia moderada o alta (no en aquellos que fumen < 10 cigarrillos diarios), y siempre que estén debidamente motivados para el abandono del hábito. Se pretende dosificar parte de la dosis de nicotina procedente del consumo de cigarrillos con el objetivo de anular la necesidad de fumarlos. Permite reducir el síndrome de abstinencia y consigue hacer desaparecer los comportamientos sensoriales placenteros asociados. Si se administra una TSN, se recomienda evitar el consumo de tabaco puesto que puede darse una sobredosis de nicotina, la cual cursa con náuseas, aumento de la salivación, dolor abdominal, diarrea, sudoración, cefalea, mareo, hipertensión, alteraciones auditivas, alteraciones de la vista y debilidad marcada.

En cuanto a la eficacia a largo plazo de la TSN (por encima de 1 año de abstinencia), los porcentajes de cesación tabáquica están en torno al 15-25% con los parches de nicotina (eventualmente apoyados con chicles), frente a menos del 10% con placebo. No se han demostrado diferencias significativas en función de la vía de administración de la nicotina, ni tampoco entre el uso de parches durante 16 h frente a los de 24 h o entre las pautas de chicles de manera reglada. Tratamientos de 8 semanas de duración son tan eficaces como los de 16 semanas y no es necesario reducir paulatinamente las dosis. Algunas revisiones han puesto de manifiesto que una mayor dosis de nicotina administrada incrementa las tasas de abstinencia y aporta una mayor disminución de los síntomas a corto plazo; así, los chicles de 4 mg son más eficaces que los de 2 mg en fumadores altamente dependientes, pero no existen evidencias que aconsejen el uso de más de 21 mg/día en parches (Mateos *et al.*, 2019).

> **Vareniclina** (Champix®): es un agonista parcial colinérgico, que se une de forma selectiva a los receptores  $\alpha 4\beta 2$  del sistema colinérgico/nicotínico, sustrato principal de la recompensa a la nicotina, donde produce un estímulo de menor intensidad que la nicotina, pero con una mayor afinidad por el receptor que esta. Al impedir el acceso de la nicotina al re-

ceptor y, en consecuencia, impedir la activación del sistema mesolímbico dopaminérgico cerebral (inhibe la liberación de noradrenalina y, especialmente, dopamina en el *nucleus accumbens*), tiene un doble efecto: bloqueo de la reacción placentera que el sujeto experimenta al fumar (efecto antagonista) y, al mismo tiempo, alivio de los síntomas de la abstinencia nicotínica (efecto agonista). Ese efecto agonista, aunque débil, sugiere un cierto potencial de dependencia, debido a sus propiedades “reforzantes” del comportamiento de autosatisfacción, aunque el riesgo es menor que el de la nicotina; de hecho, se ha observado en algunos pacientes un aumento de la irritabilidad, ansias de fumar y/o insomnio tras finalizar el tratamiento de deshabituación con vareniclina, pero los datos disponibles no sugieren ningún potencial de abuso de este fármaco.

La vareniclina fue desarrollada sobre bases racionales y preclínicas que apuntaban a una eficacia en personas con adicción al tabaco: ciertos estudios clínicos revelaron que es muy segura y más efectiva<sup>10</sup> que el bupropión e incluso que la TSN. Sin embargo, su uso ha sido hasta ahora menor del que cabría esperar, posiblemente por la advertencia de que puede dar lugar a efectos adversos neuropsiquiátricos, como depresión o ideación suicida. A este respecto, la AEMPS emitió una nota indicando que “*debe tenerse especial precaución en pacientes con alteraciones psiquiátricas subyacentes. Existe la posibilidad de que cualquier paciente desarrolle síntomas depresivos y debe de informarse a los pacientes en tratamiento a este respecto. En el caso de que en un paciente en tratamiento con Champix® aparezcan ideación o comportamiento suicidas, debe suspenderse el tratamiento inmediatamente*”. No obstante, se han realizado posteriormente estudios que han demostrado su seguridad en pacientes psiquiátricos.

El aumento de la dosis de vareniclina sobre las dosis estándares aporta probablemente mejores tasas de éxito en no respondedores respecto a la dosis indicada de forma general. Además, la combinación de vareniclina con

TSN o con bupropión es más eficaz que la vareniclina en monoterapia.

- > **Citisina** (Todacitan®, sujeto a prescripción médica): autorizada el pasado año 2021 para su uso en deshabituación tabáquica de adultos, se trata de un alcaloide vegetal de estructura química similar a la de la nicotina que se encuentra, por ejemplo, en las semillas de los árboles del género *Laburnum*. Compite con la nicotina por los mismos receptores nicotínicos de la acetilcolina (tiene efecto agonista parcial principalmente sobre los del subtipo  $\alpha 4\beta 2$ ) y la desplaza gradualmente por enlazarse más fuertemente, provocando una acción farmacológica similar pero más débil; también hace que pase menos nicotina al SNC.

Su uso por vía oral permite una reducción gradual de la dependencia de la nicotina mediante el alivio de los síntomas de abstinencia, probablemente por su capacidad de prevenir la plena activación dependiente de nicotina del sistema dopaminérgico mesolímbico y aumentar moderadamente el nivel de dopamina en el cerebro. No se puede usar en mujeres embarazadas o lactantes.

La patología dual como concepto podría ayudar a mejorar los resultados de la terapéutica antitabáquica. A modo de ejemplo, la medicación específica para el TDAH, en pacientes con ese diagnóstico, aumenta la edad de inicio de la adicción al tabaco y alivia el síndrome de abstinencia. Además, se ha especulado con que la nicotina sustitutiva, el bupropión y probablemente la vareniclina mejoren los síntomas de TDAH (Van Amsterdam *et al.*, 2018).

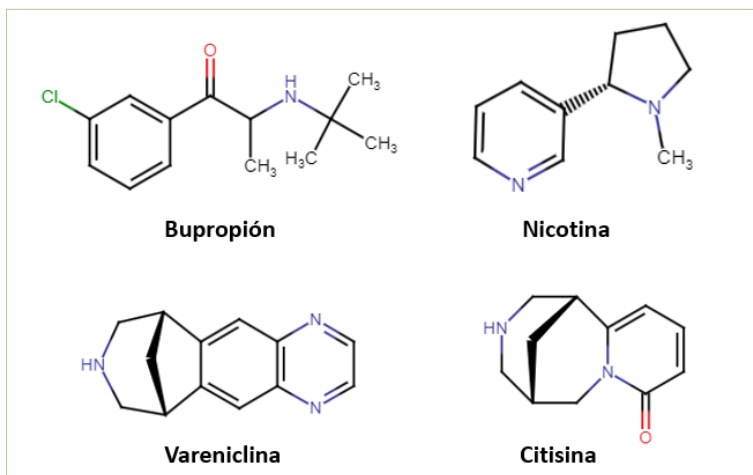


Figura 3. Estructuras químicas de los fármacos indicados en el trastorno por uso de tabaco.

<sup>10</sup> La abstinencia completa con vareniclina, comprobada a través de estudios, da lugar a una tasa de éxitos del 18-30%, frente a un 4-10% con placebo (Jordan *et al.*, 2018).

**Tabla 2.** Fármacos indicados en el trastorno por uso de tabaco.

Fármaco	Mecanismo de acción	Pauta posológica	Efectos adversos más frecuentes	Contraindicaciones
<b>Bupropión</b>	Inhibidor de la recaptación de noradrenalina y dopamina	Tratamiento máximo de 9 semanas: Inicio: 150 mg/día. Mantenimiento: 300 mg/día.	Insomnio, sequedad bucal	Riesgo de convulsiones. Hipertensión arterial.
<b>Nicotina</b>	Sustituye a la nicotina del tabaco. Mejora el <i>craving</i> o deseo de fumar	Parches: 7, 14, 21 mg. Chicles: 2-4 mg hasta 9 mg/día. Spray: 1-2 mg/hora hasta 40 mg/día.	Trastornos del sueño. Reacciones locales	Precaución 2 semanas tras un infarto de miocardio. Arritmias graves.
<b>Vareniclina</b>	Agonista parcial de receptores nicotínicos	Inicio: 0,5 mg/24 h 3 días y 0,5 mg/12 h 4 días. Mantenimiento: 1 mg/12 h.	Náuseas, estreñimiento, flatulencia	Hipersensibilidad al fármaco.
<b>Citisina</b>	Agonista parcial de receptores nicotínicos	Tratamiento de 25 días. Inicio: 1,5 mg/2 h (6 comprimidos/día). Reducción progresiva hasta 1,5-3 mg/día.	Diarrea/estreñimiento, náuseas, disgeusia, vómitos, dolor abdominal	Hipersensibilidad al fármaco Alteraciones cardiovasculares: angina, infarto, arritmias, ictus.

## TRASTORNO POR USO DE ALCOHOL

Todos los avances científicos en la comprensión del desarrollo cerebral, del papel de los genes y el medio ambiente en la estructura y función del cerebro, y de los circuitos cerebrales –esenciales para la supervivencia– que son disfuncionales en personas con adicciones y trastornos mentales han construido una base sobre la cual desarrollar herramientas más efectivas para prevenir y tratar los trastornos por uso de sustancias. En otras palabras, el mejor entendimiento del procesamiento emocional ha sido la base teórica para identificar nuevos objetivos terapéuticos frente a los comportamientos aberrantes mostrados por las personas con adicciones. Se aborda a continuación el tratamiento de los trastornos por uso de sustancias más comunes, sin profundizar en el tratamiento de los síntomas de la dependencia fisiológica (la abstinencia aguda).

Clásicamente se ha intentado clasificar el trastorno por uso de alcohol (TUA) en diferentes fenotipos: i) paciente con un *uso regular* de alcohol, que puede sufrir síntomas de dependencia fisiológica; y ii) paciente bebedor *en atracones* (grandes cantidades en poco tiempo). El trastorno *por atracción de alcohol* se define como un

fenotipo en el cual los individuos beben de forma rápida y se embriagan en cortos periodos de tiempo; este fenotipo debe identificarse adecuadamente en el diagnóstico, ya que constituye un porcentaje mayoritario de los que sufren un TUA y requiere un tratamiento diferenciado.

De forma similar a lo indicado para el tabaquismo, existe una especial asociación entre el TUA y otros trastornos mentales, como el trastorno bipolar, la depresión mayor, el trastorno por ansiedad social y el trastorno límite de la personalidad. Para comprender la fisiopatología del TUA, así como su relación con otros trastornos mentales, es crucial estudiar el sistema opioide endógeno: se conoce la sólida conexión entre este sistema, el sistema dopaminérgico de recompensa cerebral y la influencia del sistema neurobiológico del estrés (véase [Figura 2](#)).

Los fármacos aprobados por las agencias reguladoras internacionales (*Food and Drug Administration* en EE.UU. y Agencia Europea de Medicamentos en la UE) para su uso terapéutico en el TUA son: disulfiram, acamprosato, naltrexona y nalmefeno ([Tabla 3](#), [Figura 4](#)).

❖ **Disulfiram** (Antabus®): es un fármaco activo por vía oral que actúa como disuasorio del consumo de alcohol en pacientes que necesitan una ayuda en el tratamiento del alcoholismo crónico. Pese a contar con más de 50 años de existencia, su mecanismo de acción no se cree esclarecido por completo. Los ensayos controlados no han conseguido demostrar la eficacia de este fármaco, pero otros estudios abiertos que han valorado su utilización en ambientes controlados y supervisados sí demuestran su utilidad, eficacia y seguridad.

Se sabe que actúa como inhibidor irreversible de la enzima aldehído-deshidrogenasa, encargada de metabolizar el acetaldehído (producto del metabolismo del etanol tras la actuación de la alcohol deshidrogenasa) a acetato. La acumulación de acetaldehído en sangre como consecuencia de su acción contribuye a la reacción que aparece poco después (unos 10 min) de la ingesta de alcohol incluso en cantidades pequeñas en pacientes tratados con disulfiram, también conocida como *efecto Antabus*. Esta reacción se caracteriza con frecuencia por la aparición de varias de las siguientes manifestaciones: enrojecimiento, palpaciones en cabeza y cuello, cefalea, dificultad respiratoria, náuseas, vómitos, sudoración, sed, dolor torácico y disnea, taquicardia, hipotensión, síncope, notable inquietud, vértigo, visión borrosa y confusión, entre otras. El *efecto Antabus* puede aparecer incluso 10-20 días después de la retirada del disulfiram.

Uno de los metabolitos de disulfiram, el dietilditiocarbamato, también inhibe la conversión de dopamina en norepinefrina; el incremento de dopamina podría explicar sus efectos pro-psicóticos en individuos vulnerables o a dosis muy elevadas.

En última instancia, el objetivo del tratamiento con este fármaco es conseguir la abstinencia, algo que no siempre es alcanzable por las implicaciones psicosociales. El efecto de interacción con el alcohol solo explica parte de su efectividad, siendo más importante su efecto que se traduce en la manifestación del paciente de protegerse de sus deseos de beber alcohol: para ello, deben creer en el potencial del fármaco para crear una reacción adversa negativa, y el acto de la administra-

ción es parte de un acto simbólico de desear no beber y poder explorar si esto es posible (Newton-Hughes *et al.*, 2016).

Adicionalmente, se ha contemplado la utilidad del disulfiram en el tratamiento del trastorno por uso de cocaína, posiblemente por medio de la inhibición de la dopamina  $\beta$ -hidroxilasa; ensayos controlados demuestran resultados controvertidos y muy limitados. Algunos trabajos de investigación recientes también han apuntado a la actividad anticancerígena de disulfiram, por diversos mecanismos, y existen ensayos clínicos que han valorado añadir este fármaco a la quimioterapia antineoplásica (Szerman *et al.*, 2019).

❖ **Acamprosato** (Campral®): con una estructura similar a la de los aminoácidos neuromoduladores como la taurina o el GABA (incluyendo una acetilación que le permite atravesar en mayor grado la barrera hematoencefálica), posee una actividad estimulante del neurotransmisor inhibitorio GABA así como una acción antagonista de los aminoácidos excitatorios –particularmente el glutamato– sobre el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA). Administrado por vía oral, reduce los niveles de glutamato cerebral e incrementa las  $\beta$ -endorfinas, tanto en roedores como en humanos.

Está indicado como terapia de mantenimiento de la abstinencia en pacientes dependientes del alcohol, debiendo ser combinado con psicoterapia. Aunque se la considera una sustancia con efectos anti-*craving* (reduce los deseos de beber alcohol), en realidad su efecto sintomático se dirige a disminuir la ansiedad, el insomnio, el desasosiego y la disforia; además, en estudios animales, se ha probado que disminuye los síntomas de abstinencia. En esa línea, un meta-análisis (Maisel *et al.*, 2013) puso de manifiesto que el acamprosato tiene más eficacia en pacientes con TUA grave que naltrexona, lo cual podría indicar que este fármaco es de mayor utilidad en el fenotipo de alcohólicos bebedores regulares que cursan con dependencia fisiológica que en el fenotipo de bebedores por atracones<sup>11</sup>.

---

<sup>11</sup> Una reciente revisión ha concluido que, en pacientes con *trastorno por uso de alcohol en atracones*, baclofeno, nalmefeno y naltrexona



- ❖ **Naltrexona** (Tranalex EFG): ejerce su acción mediante el bloqueo de los receptores opioides  $\mu$  que participan en los circuitos de recompensa, lo cual reduce la ingesta compulsiva de alcohol y las recaídas a dicho consumo excesivo. Este mecanismo se ha demostrado inespecífico, ya que reduce también la ingesta compulsiva de comida, y quizás el juego, según algunos estudios controlados. De hecho, también se ha autorizado para su uso como coadyuvante de una dieta baja en calorías y un aumento de la actividad física para el control del peso en pacientes con sobrepeso u obesidad, e incluso para tratar el estreñimiento inducido por opioides.

La regulación de la dinámica del receptor opioide  $\mu$  se muestra muy prometedora tanto en el campo de las adicciones como en otros trastornos mentales (patología dual). Originalmente naltrexona fue aprobada para tratar pacientes con trastorno por uso de opioides, aunque la experiencia demostró mejores resultados con agonistas opioides para esta población clínica, concentrándose la atención posteriormente sobre todo en el TUA que cursa con un *efecto priming*<sup>12</sup>, y especialmente en el trastorno por uso de alcohol con atracones. Se sabe que ciertos fenotipos en pacientes con TUA podrían responder mejor, como por ejemplo la apetencia por dulces.

Actualmente su indicación es como tratamiento complementario para mantener la abstinencia en el marco de un programa terapéutico exhaustivo (incluida la orientación psicológica) de pacientes desintoxicados que han sido dependientes de opiáceos o del alcohol. Habida cuenta de que el tratamiento con naltrexona es complementario y el proceso completo de recuperación en pacientes dependientes del alcohol varía individualmente, no puede establecerse una duración estándar del tratamiento; debe considerarse un periodo inicial de 3 meses, pero puede ser necesaria una administración prolongada. En líneas generales, los estudios clínicos apuntan a una eficacia moderada de naltrexona, aun-

que si el foco no se pone en la abstinencia sino en una reducción del consumo, estos resultados mejoran sensiblemente.

- ❖ **Nalmefeno** (Selincro®): con una estructura cíclica similar a la naltrexona, es un fármaco también activo por vía oral cuyo mecanismo de acción consiste en un agonismo parcial sobre receptores opioides  $\kappa$  y antagonismo sobre receptores opioides  $\delta$  y  $\mu$ . Está aprobado en la UE con el objetivo novedoso, en lugar de la abstinencia, de reducir el consumo de alcohol en población de riesgo sin síntomas físicos de abstinencia y que no requieran una desintoxicación inmediata; se debe prescribir junto con apoyo psicosocial dirigido a incrementar la adherencia al tratamiento.

Sin indicios de que se asocie con dependencia o abuso, el fármaco reduce el consumo de alcohol posiblemente como resultado de la modulación de las funciones corticomesolímbicas. Se ha contrastado su eficacia en el TUA en diferentes meta-análisis (Mann *et al.*, 2017). Además, en dos ensayos controlados, doble ciego y multicéntricos, su utilización (a la dosis de 40 mg/día) demostró diferencias significativas frente a placebo en el tratamiento de pacientes con trastorno por juego.

Además de las anteriores, se debe citar el potencial terapéutico en el TUA de otras opciones farmacológicas. Por ejemplo, las **benzodiazepinas** se utilizan para tratar los síntomas de abstinencia en pacientes con dependencia fisiológica, aunque su tolerancia cruzada con el alcohol indica que su uso debe ser en periodos muy cortos de tratamiento, con el riesgo de generar dependencia a estos medicamentos. El **oxibato sódico**, que actúa sobre receptores GABA<sub>B</sub> y fuera de la sinapsis sobre receptores GABA<sub>A</sub> (lo cual resulta en un efecto mimético con el alcohol), solo tiene aprobación en unos pocos países (por ejemplo, Austria e Italia) para reducir los síntomas de abstinencia. Por su parte, **baclofeno** (solo aprobado en Francia) actúa como agonista del receptor GABA<sub>B</sub> y demostró un ensayo controlado que es el único fármaco seguro en pacientes con TUA e insuficiencia hepática grave (que, por otra parte, es una comorbilidad frecuente entre los pacientes con dicho trastorno).

---

fueron efectivos en reducir la ingesta de alcohol, pero no acamprosa-to (Gonzalez-Marín *et al.*, 2018).

<sup>12</sup> El *priming* es un efecto de la memoria implícita que consiste en que la exposición a un estímulo influye en la respuesta a uno posterior, generando un efecto de facilitación que puede tener lugar incluso cuando el individuo no recuerda haber sido expuesto a dicho estímulo.

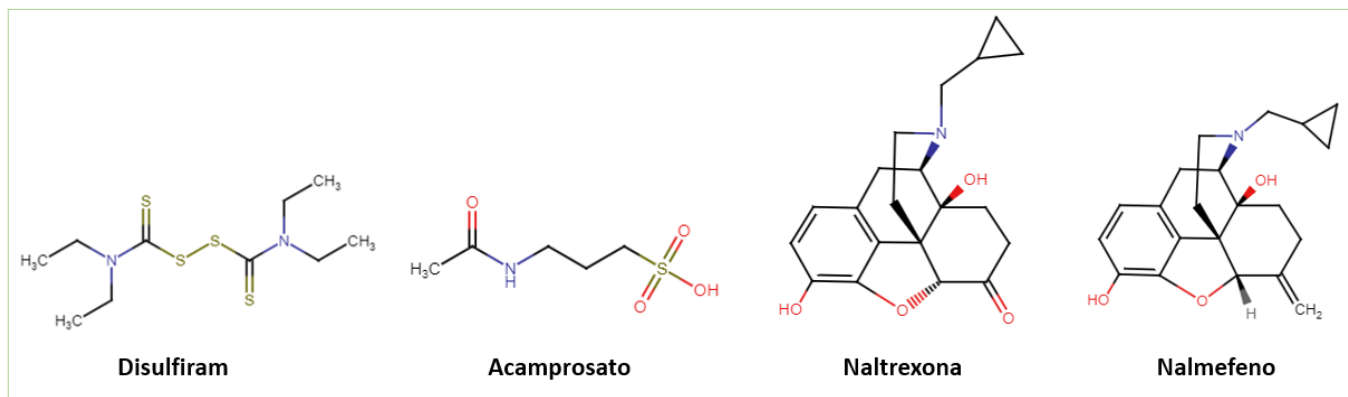


Figura 4. Estructuras químicas de los fármacos indicados en el trastorno por uso de tabaco.

Tabla 3. Principales características de los fármacos indicados en el trastorno por consumo de alcohol.

Fármaco	Mecanismo de acción	Pauta posológica	Efectos adversos más frecuentes	Contraindicaciones
<b>Disulfiram</b>	Inhíbe el metabolismo del acetaldehído y produce reacción aversiva ( <i>efecto Antabus</i> )	250 mg/día	Gusto metálico, dermatitis, fatiga	Cardiopatía Psicosis aguda
<b>Acamprosato</b>	Inhíbe la función del receptor de glutamato. Disminuye el deseo de consumir y la dependencia fisiológica	666 mg/8 h	Dolor abdominal, diarrea, cefalea	Insuficiencia renal
<b>Naltrexona</b>	Antagonista opioide $\mu$ . Reduce el efecto reforzante de los atracones de alcohol	50 mg/día (< 150 mg/día)	Náuseas, vómitos, cefalea, anorexia	Insuficiencia hepática Uso de opioides
<b>Nalmefeno</b>	Antagonista opioide $\mu$ y $\delta$ , y agonista parcial $\kappa$ . Reduce el efecto gratificante del consumo de alcohol	18 mg/día	Náuseas, vómitos, cefalea	Uso de opioides

Otros fármacos que se han sometido a ensayos controlados para hacer frente a la dependencia al alcohol han sido:

- **Topiramato:** aumenta la actividad GABAérgica e inhibe la glutamatérgica. Múltiples ensayos clínicos han evaluado su utilidad en TUA, planteándose, como hallazgo principal, que tiene eficacia en reducir el deseo de consumir alcohol en pacientes con un fenotipo de consumo compulsivo, a dosis variables entre 75 y 300 mg/día, rango en el que la tolerancia es especialmente buena. También se han divulgado resultados moderados si el consumo de alcohol se asocia a cocaína, reduciéndose también el consumo de esta última.
- **Ondansetrón:** antiemético antagonista selectivo del receptor 5-HT<sub>3B</sub>, cuya utilidad en el TUA se debería a su acción reductora de la liberación de dopamina en el sistema de recompensa cerebral. Algunos ensayos han combinado este fármaco con naltrexona y/o con topiramato con resultados positivos.
- **Gabapentina:** fármaco anticonvulsivante y analgésico ampliamente usado frente al dolor crónico de origen neuropático, que ha mostrado cierto beneficio en ensayos controlados en el tratamiento de los TUA y podría reducir el consumo de cannabis y los síntomas de abstinencia en los trastornos por consumo de cannabis. Actúa como modulador de los cana-

les de Ca<sup>2+</sup> gabaérgicos: esa actividad gabaérgica explicaría sus efectos en la reducción del deseo de consumir y de la ingesta de alcohol. Algunos estudios apuntan a que una dosis

diaria de 1.800 mg de gabapentina podría ser útil en personas con TUA, tanto en el síndrome de retirada como en el mantenimiento de estos pacientes (Szerman *et al.*, 2019).

## TRASTORNO POR USO DE OPIOIDES

El consumo de opioides sigue constituyendo la mayor carga de muertes prematuras y años de vida sana perdidos por discapacidad relacionada con las drogas. Así, en 2019 se perdieron 18 millones de años de vida sana a causa de los trastornos por consumo de drogas, y el consumo de opioides fue responsable del 70% del total. Aunque no es el único, la heroína (también denominada diacetilmorfina o dimorfina), droga ilegal, es quizás el opioide con mayor potencial adictivo y el que ha tenido un mayor impacto socio-sanitario en los países desarrollados en el último siglo. Sus principales riesgos, además de las sobredosis, han sido el contagio a través de las inyecciones de infecciones por VIH o por el virus de la hepatitis C.

En la actualidad está cobrando especial importancia el abuso de fentanilo<sup>13</sup>, un anestésico opioide casi 100 veces más potente que la morfina, que representa el fármaco de este grupo que más se incauta, en especial en América del Norte, donde se ha producido un repunte de las muertes por sobredosis de opioides desde el comienzo de la pandemia (por ejemplo, en Canadá aumentaron en un 58% en el trimestre comprendido entre los meses de abril y junio de 2020 con respecto a ese mismo periodo de 2019), probablemente debido a las medidas de aislamiento social y privaciones económicas que se han tomado. En otros lugares del mundo predominan otros opioides (codeína y tramadol). Entre 2015 y 2019, las mayores incautaciones de tramadol (86% del total mundial) se comunicaron en África Occidental y Central, mientras que la codeína se interceptó en grandes cantidades

en Asia, a menudo en forma de jarabes antitusígenos desviados del mercado legal (ONU, 2021).

El tratamiento psicofarmacológico de estos trastornos por uso de opioides (TUO) se enfoca a modular la actividad del sistema opioide endógeno, que se supone disfuncional en estos pacientes. Por tanto, la farmacoterapia se aborda con fármacos antagonistas, agonistas y agonistas parciales de los diferentes receptores identificados de este sistema:  $\mu$ ,  $\kappa$  y  $\delta$  (Tabla 4). El TUO también se asocia a la presencia de otros trastornos mentales como depresión mayor, trastorno límite de personalidad o trastorno antisocial de la personalidad.

Cabe destacar que en los últimos 20 años se ha multiplicado –hasta por 6– la disponibilidad de los fármacos opioides más usados para tratar a pacientes con TUO (metadona y buprenorfina), señal alentadora de la expansión del uso de tratamientos con base científica. Sin embargo, esa disponibilidad viene determinada por el nivel de ingresos o el número de personas con TUO, por lo que es desigual: mayor en países desarrollados (América del Norte, Europa y Oceanía) respecto a muchos países de África y Asia, donde la disponibilidad es escasa o nula (ONU, 2021).

### Antagonistas opioides

Dentro de este subgrupo se enmarcaría la **naltrexona**, ya descrita en el apartado anterior: es un antagonista opioide del receptor  $\mu$ , cuyo objetivo en el TUO es la abstinencia total de opioides legales o ilegales. Su administración por vía oral se ha relacionado con tasas de adherencia deficientes y con cifras significativas de mortalidad por sobredosis de opiáceos al suspender el tratamiento: si bien la evidencia inicial parece más favorable para la naltrexona de liberación prolongada (no comercializada en España), con pauta mensual y que tendría la ventaja de una mayor adherencia, son muy escasos los ensayos clínicos que han valorado su eficacia. En resu-

---

<sup>13</sup> Casi 50.000 personas murieron como consecuencia de sobredosis atribuidas a opioides en los EE.UU. en 2019 (vs. 8.300 en la UE), más del doble de las registradas en 2010; entre las razones de esas altas cifras figura el hecho de que la dosis letal de fentanilo es a menudo pequeña en comparación con la de otros opioides. Fentanilo y sus análogos han intervenido en más de la mitad de las muertes atribuidas a la heroína. Los opioides sintéticos también contribuyen en gran medida al incremento del número de muertes por sobredosis atribuidas a la cocaína y otros psicoestimulantes, como la metanfetamina.

men, a diferencia de lo que ocurre con su uso en el trastorno por uso de alcohol, la evidencia que respalda el beneficio con los antagonistas opioides en el TUO es débil si se compara con la del uso de agonistas.

### Agonistas opioides

Existe cierto consenso entre expertos en torno a la idea de que la farmacoterapia del TUO –como parte de un abordaje integral del paciente– debe basarse en la recomendación de agonistas opioides (Figura 5) e intervenciones psicosociales, a fin de minimizar los riesgos del uso de opiáceos ilícitos, la tasa de mortalidad por sobredosis, las tasas de infección por VIH o el virus de la hepatitis C y de mejorar los resultados sanitarios, psicológicos y sociales.

Por tanto, el acceso a la terapia con agonistas debe ser prioritario en el tratamiento de este trastorno, seleccionándose según las necesidades del individuo y las características de los medicamentos. Las recomendaciones para la elección del agonista se guían por la eficacia y la seguridad clínicas, las preferencias del paciente, los efectos secundarios, las interacciones farmacológicas, la calidad de vida, la pauta posológica y los resultados que tenga (deseo de control, consumo continuo de opiáceos u otros fármacos y comorbilidades potencialmente psiquiátricas). Los grupos especiales, como las mujeres embarazadas, los reclusos o los pacientes con problemas de salud mental tienen necesidades específicas que deben abordarse según las recomendaciones basadas en la evidencia (por ejemplo, Dematteis *et al.*, 2017).

La **metadona** (Eptadone®, Metasedin®) es el agonista opioide más utilizado para el trastorno por uso de opioides desde mediados de los años 60 del pasado siglo. El tratamiento sustitutivo con metadona por vía oral ayuda a las personas con un TUO a abstenerse o disminuir el uso de opiáceos ilegales o no médicos, cuando se administra en un programa de mantenimiento conjuntamente con otras medidas de tipo médico y psicosocial. La dosificación es muy variable y ascendente desde el inicio; a menudo, es controlada por el paciente y el prescriptor de acuerdo con las políticas y directrices locales y nacionales, aunque el rango habitual se sitúa entre 60 y 120 mg/día.

Una revisión sobre resultados del tratamiento con metadona incluyó siete ensayos controlados aleatorios y dos estudios cuasi-experimentales, y puso de manifiesto un alto nivel de evidencia del impacto positivo de la metadona en la retención del tratamiento y el uso de opiáceos ilícitos, particularmente a dosis superiores a 60 mg/día. Los hallazgos apuntan a una mejora en los comportamientos de riesgo de contraer VIH relacionados con las sustancias, la mortalidad y la criminalidad; adicionalmente, se vieron buenos resultados en el embarazo, siendo las tasas de síndrome de abstinencia neonatal similares para las madres que reciben diferentes dosis. No obstante, conviene subrayar que la terapia sustitutiva con metadona constituye un factor de riesgo para la muerte súbita al inducir depresión respiratoria y aumentar el intervalo QTc del electrocardiograma (ECG) y el riesgo de *torsades de pointes*.

Por otra parte, la **buprenorfina** (Buprex®, Feli-ben®, Transtec® y EFG) es un agonista parcial del receptor opioide  $\mu$  y antagonista de los receptores K, cuya dosis habitual se sitúa entre 4 y 24 mg/día, siendo la óptima para evitar recaídas la de 16 mg/día. El agonismo parcial  $\mu$  de la buprenorfina genera un efecto de techo que limita la posibilidad de depresión respiratoria y aumenta su seguridad en caso de sobredosis accidental o intencional, mientras que el efecto antagonista K le confiere propiedades antidepresivas y antidisfóricas. Se trata de un fármaco generalmente bien tolerado: en su perfil toxicológico destacan, entre otros efectos adversos, la ansiedad, el estreñimiento, los mareos, la somnolencia, el dolor de cabeza, las náuseas y la sedación. Además de su uso en monoterapia como analgésico, su perfil farmacocinético favorable facilita su uso en combinación con otros fármacos, como los antirretrovirales.

La asociación **buprenorfina/naloxona** (Suboxone®, EFG) tiene como objetivo disuadir de la mala utilización parenteral o intranasal de buprenorfina, ya que naloxona se activa por vía parenteral, ejerciendo su efecto antagonista sobre receptores  $\mu$ , que contrarresta el de buprenorfina, pero no es activa cuando se administra por vía oral. Esta combinación se presenta en comprimidos de administración sublingual en diferentes dosis (mayoritariamente de 2/0,5 mg, 8/2 mg y 16/4 mg). Recientemente se han desarrollado nuevas formulaciones para la adminis-

tración de buprenorfina, aunque no están aún disponibles en nuestro país, como buprenorfina/naloxona sublingual de disolución más rápida o formulaciones de liberación prolongada de buprenorfina, como el implante subdérmico de 6 meses de duración (comercializado en EE.UU. como Probuphine®).

La asociación buprenorfina/naloxona es considerada como de elección por las principales guías clínicas en el tratamiento de sustitución de la dependencia a opiáceos, siempre en el marco de un tratamiento médico, social y psicológico. Por ejemplo, una guía clínica canadiense (Bruneau *et al.*, 2018) indica los pasos a seguir en el tratamiento de los pacientes con TUO. Recomienda el uso de la citada combinación en el tratamiento de todo tipo de pacientes, incluyendo mujeres embarazadas, para reducir el riesgo de morbilidad y mortalidad (calidad de la evidencia alta, recomendación fuerte), si bien debe evitarse su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave, por el riesgo que en ellos puede tener la naloxona. Si la respuesta a la terapia anterior es pobre, podría considerarse el uso de metadona (calidad de la evidencia alta, recomendación fuerte); incluso podría iniciarse el tratamiento directamente con metadona si es la opción preferida o posible (calidad de la evidencia alta, recomendación fuerte). Se acepta también que los pacientes con buena respuesta a metadona puedan pasar a buprenorfina/naloxona si así lo desean (calidad de la evidencia moderada, recomendación fuerte). Para los pacientes con falta de respuesta a esta combinación, se puede considerar el uso de agonistas opiáceos más potentes, como la N-acetilmorfina (calidad de la evidencia moderada, recomendación fuerte).

En un estudio cualitativo que intentó seleccionar los factores de éxito al elegir un tratamiento con agonistas opiáceos, la metadona fue preferida por aquellos que buscaban sedación y deseaban continuar usando otros opiáceos, y la buprenorfina/naloxona fue más efectiva para los participantes que ya no deseaban experimentar sedación y veían la abstinencia del uso de opiáceos como un posible punto final en su recuperación (Bishop *et al.*, 2018). Esto ilustra la importancia de tener en cuenta las expectativas cambiantes de los pacientes en relación con el tratamiento al determinar la selección de la medicación, así como destaca la importancia de la información

de calidad en la selección del mejor tratamiento individualizado frente al TUO.

Otras opciones consideradas –en menor medida– en el tratamiento del TUO son la morfina oral de liberación prolongada (MST Continus® en comprimidos) o la levometadona<sup>14</sup> (Levometa-dona Molteni® en solución oral), cuyo efecto en el tratamiento de mantenimiento de la abstinencia a opiáceos se comparó con el tratamiento con metadona, no encontrando los investigadores pruebas de efectos diferentes; sin embargo, la evidencia es aún limitada e incierta como para concluir si los tratamientos son equivalentes. E incluso algunos ensayos controlados y aleatorizados han sugerido que la heroína inyectable administrada de forma supervisada puede ser efectiva en pacientes que persisten en el consumo de heroína callejera durante el tratamiento con metadona; no obstante, los ensayos controlados y aleatorizados a corto plazo tienen limitaciones para evaluar la eficacia de los tratamientos para los trastornos adictivos, que son crónicos, recurrentes y dependientes de la motivación del paciente (Szerman *et al.*, 2019).

---

<sup>14</sup> Los efectos clínicos de la levometadona en el tratamiento de la adicción a los opiáceos se basan en dos mecanismos: por un lado, actúa como agonista sintético de los receptores opiáceos y produce efectos similares a la morfina, suprimiendo los síntomas de abstinencia en sujetos con TUO; por otra parte, según la dosis y la duración del tratamiento de sustitución, su uso crónico por vía oral puede conducir a tolerancia que bloquee el efecto de los opiáceos administrados por vía parenteral, experimentada de forma subjetiva como euforizante.

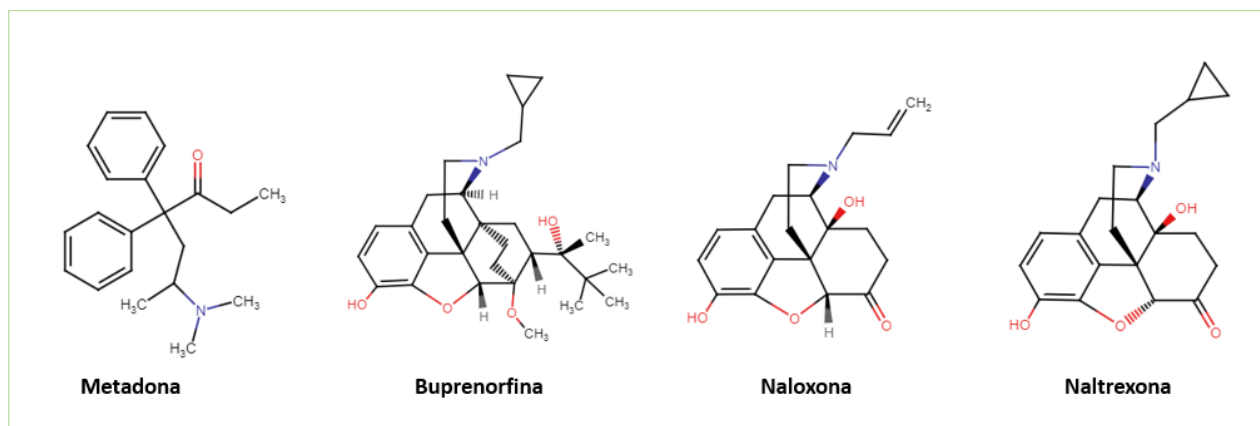


Figura 5. Estructuras químicas de los fármacos indicados en el trastorno por uso de opioides.

Tabla 4. Fármacos con indicación autorizada para el trastorno por uso de opioides.

Fármaco	Mecanismo de acción	Pauta posológica	Efectos adversos más frecuentes	Contraindicaciones
<b>Metadona</b>	Agonista opioide $\mu$	Dosis diaria entre 60 y 120 mg	Depresión respiratoria, cardiopatía, sedación	Insuficiencia respiratoria, asma agudo, íleo paralítico
<b>Buprenorfina / naloxona</b>	Agonista parcial opioide $\mu$ y antagonista $\kappa$ . La naloxona solo se activa por vía inyectable	Dosis diaria 4-24 mg	Somnolencia, náuseas, vértigo	Hipersensibilidad a alguno de los fármacos
<b>Naltrexona</b>	Antagonista opioide $\mu$ . Bloquea la acción de los opioides	Dosis diaria 50 mg. Inyectable intramuscular: 380 mg/mes	Náuseas, dolor abdominal, anorexia, mareos	Insuficiencia hepática

## TRASTORNO POR USO DE COCAÍNA

No existe ningún medicamento aprobado de forma específica para el tratamiento del trastorno por uso de cocaína, para el que se consideran factores de riesgo algunos trastornos mentales como el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y los trastornos de personalidad antisocial y narcisista.

Pese a que la cocaína tiene una evidente acción dopaminérgica, los ensayos con agonistas dopaminérgicos no han sido concluyentes. Disulfiram, que tiene una acción pro-dopaminérgica débil, ha demostrado capacidad de incrementar las tasas de abstinencia, pero otros problemas de seguridad por su interacción con la cocaína – como el alargamiento del intervalo QTc, con consecuencias cardiacas potencialmente graves–

han desaconsejado su utilización. También se ha probado el modafinilo (fármaco con indicación en narcolepsia), debido a su capacidad de incrementar los niveles de dopamina en el núcleo *accumbens*; algunos estudios han sugerido que reduce el uso de cocaína comparado con placebo.

Una revisión sistemática de la Cochrane (Castells *et al.*, 2016) apuntó al uso de agentes psicoestimulantes como las opciones más prometedoras, a expensas de la necesidad de una mayor y mejor investigación clínica. Esto se desprende del análisis de los ensayos con este tipo de fármacos que se han probado exitosos en el tratamiento sustitutivo del trastorno por uso de opioides; en concreto, se han investigado los siguientes fármacos: bupropión, dexanfetamina, lisdexanfeta-

mina, metilfenidato, modafinilo, mazindol, selegilina, metanfetamina y sales mixtas de anfetaminas. Los resultados son heterogéneos, pero demuestran que sus efectos psicoestimulantes mejoran y promueven la abstinencia en personas afectadas por un trastorno por uso de cocaína.

La promoción de una mayor investigación en este campo debería de ser una prioridad de las autoridades sanitarias internacionales, dado que la ONU advierte de la peligrosa tendencia que está tomando el consumo de cocaína. Su fabricación ha alcanzado cotas sin precedentes (incluso a pesar de la reducción en la superficie dedicada al cultivo de coca): el volumen de producción mundial se duplicó entre 2014 y 2019 hasta alcanzar la cifra estimada de 1.784 toneladas en ese último año, a expensas de una duplicación en las incautaciones. El análisis de aguas residuales ha revelado un acusado aumento de las cantidades de cocaína per cápita consumidas en Europa (ONU, 2021).

## TRASTORNO POR USO DE CANNABIS

El trastorno por uso de cannabis (TUC), que tiene mayor prevalencia en pacientes con esquizofrenia y otras psicosis, TDAH y trastornos del espectro autista, se ha asociado a su vez con un mayor riesgo de desarrollo de psicosis en adolescentes, y puede asimismo estar asociado con un mayor riesgo de trastorno bipolar, episodios de tipo maniaco y trastornos de ansiedad en personas vulnerables; se reafirma, de nuevo, el concepto de patología dual de las drogadicciones. El principal problema de este trastorno es que podría agravarse en términos de impacto epidemiológico: durante la pandemia por COVID-19 en la mayoría de los países se ha registrado un aumento del uso no médico del cannabis y otros fármacos como las benzodiazepinas, y cada vez menos jóvenes perciben esta droga y sus derivados como nocivos para la salud (solo 1 de 4 cuatro niños en edad escolar y adultos jóvenes), incluso a pesar de que en las últimas dos décadas la potencia de los productos del cannabis casi se ha cuadruplicado en EE.UU. y duplicado en Europa, como consecuencia de un contenido creciente en  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol (THC), el compuesto psicoactivo de *Cannabis sativa* responsable de su potencial adictivo (ONU, 2021).

Pese a constituir la sustancia ilegal más consumida en todo el mundo en sus distintas formas de presentación, no existe ninguna medicación aprobada por las agencias reguladoras frente al TUC. En fases de investigación se ha planteado el potencial terapéutico de la anandamida, un mediador lipídico que actúa como ligando endógeno de los receptores cannabinoides tipo 1 (CB1) del sistema cannabinoide endógeno, que es disfuncional en los pacientes adictos; esos receptores son precisamente la principal diana molecular responsable de los efectos farmacológicos del THC. También se han desarrollado estudios con agonistas exógenos del receptor CB1<sup>15</sup>, como dronabinol. Una revisión reciente que ha analizado los diferentes ensayos farmacológicos realizados con pacientes con trastorno por uso de cannabis ha sugerido que solo dos fármacos han aportado algún tipo de resultado positivo, aunque con una evidencia muy débil procedente de estudios con muchas limitaciones: N-acetilcisteína y gabapentina (Gorelick, 2016).

Finalmente, es preciso recordar que, desde el descubrimiento de la implicación del sistema endocannabinoide en el procesamiento de la memoria emocional, la manipulación farmacológica de dicha señalización se ha convertido en una posibilidad terapéutica para el tratamiento de trastornos emocionales como el motivado por estrés postraumático. Además, el cannabidiol (CBD), un componente fitocannabinoide del cannabis sin los efectos psicoactivos del THC, ha recibido especial atención por sus propiedades ansiolíticas y antipsicóticas. En la actualidad, en un contexto de profundo debate en torno a las propiedades medicinales del cannabis, se encuentran autorizados dos medicamentos con principios activos derivados de *C. sativa*: Sativex®, que contiene una mezcla de THC y CBD procedentes de la planta y está autorizado para tratar los síntomas en pacientes adultos con espasticidad moderada-grave debida a la esclerosis múltiple que no han respondido de forma adecuada a otros medicamentos y han mostrado beneficio en un periodo inicial de prueba; y Epidiolex®, que contiene CBD sintético y se indica como tratamiento complementario de las crisis

---

<sup>15</sup> Los antagonistas del mismo receptor CB1, como rimonabant, que tenían indicación en campos de la medicina distintos al de la psiquiatría (inhibición del apetito en sobrepeso y obesidad), se han retirado del mercado después de un corto periodo de comercialización debido a problemas de seguridad.

asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut, el síndrome de Dravet o con el complejo de escler-

osis tuberosa (CET) en pacientes a partir de los 2 años de edad.

### PERSPECTIVAS DE FUTURO EN EL TRATAMIENTO DE LAS ADICCIONES

Nuevas estrategias basadas en la **medicina y psiquiatría de precisión** deben dirigirse a endofenotipos asociados a las conductas adictivas; por ejemplo, el uso de potenciadores cognitivos para mejorar el control de impulsos, la planificación y la toma de decisiones, el uso de medicamentos para reducir la reactividad al estrés, la emocionalidad negativa y disforia para prevenir las recaídas.

Otra estrategia que se está potenciando consiste en “reutilizar” medicamentos ya aprobados para otras indicaciones, esto es, el **reposicionamiento terapéutico**. Algunas combinaciones de fármacos han mostrado resultados prometedores. Por ejemplo, la de buprenorfina con naltrexona comúnmente usada para el trastorno por uso de opioides no solo ha probado su capacidad de reducir el uso de heroína en mayor medida que la buprenorfina sola, sino que también parece disminuir el consumo de cocaína en individuos con doble consumo de cocaína y heroína. Otro de los múltiples ejemplos es lorcaserina, un agonista selectivo del receptor 5-HT<sub>2C</sub> aprobado en EE.UU. para la pérdida de peso, que reduce la búsqueda de opioides en modelos de roedores. E incluso algunos estudios han demostrado que modafinilo, un fármaco con propiedades estimulantes leves usado frente a la narcolepsia, es en parte beneficioso en el tratamiento de la adicción a la cocaína.

Por último, habrá que prestar especial atención a la **identificación de nuevas dianas farmacológicas y métodos terapéuticos**. Algunos ejemplos son los siguientes:

- ✓ **Oxitocina**: neuropéptido conocido por su papel en el vínculo social que resulta interesante en los trastornos por abuso de sustancias dado que las neuronas que producen oxitocina se proyectan a las regiones cerebrales implicadas en la recompensa cerebral; distintos estudios preclínicos y clínicos han puesto de manifiesto su potencial en la reducción de la búsqueda de ciertas sustancias (nicotina, estimulantes, etc.).
- ✓ **Cannabinoides**: podrían aflorar nuevos tratamientos para los trastornos por uso de cannabis mediante la identificación de moléculas dirigidas al sistema endocannabinoide (agonistas), sin producir deterioro cognitivo ni efectos gratificantes.
- ✓ **Pregnenolona**: es un modulador alostérico negativo que parece proteger contra los efectos de la intoxicación por THC y está siendo evaluado para el tratamiento del trastorno por consumo de cannabis.
- ✓ **N-acetilcisteína**: modulador glutamatérgico con cierta utilidad en trastornos por uso de sustancias, si bien limitada por una baja biodisponibilidad y permeabilidad a través de la barrera hematoencefálica. Compuestos similares con mayor potencia y biodisponibilidad, como N-acetilcisteína-amida, podrían ser una buena alternativa.
- ✓ **Estrategias inmunoterapéuticas**: se ha hipotetizado que las vacunas anti-drogas son una herramienta prometedora, alternativa a los tratamientos clásicos (muchas veces limitados). Las drogas de abuso, como la cocaína, son moléculas pequeñas e incapaces de inducir una respuesta inmunitaria por sí mismas, por lo que se conjugan con proteínas *carrier* inmunogénicas. Se están desarrollando estudios en modelos animales y clínicos con candidatos vacunales que han probado cierta capacidad de inducir la producción de anticuerpos anti-droga y prolongar el periodo de abstinencia.
- ✓ **Estimulación cerebral**: la identificación de los circuitos neuronales afectados en la adicción y otros trastornos mentales puede ser un objetivo terapéutico para estrategias como la estimulación magnética transcraneal o la estimulación cerebral profunda. Algunas dianas cerebrales pueden ser la corteza prefrontal, para mejorar la autorregulación, o las vías límbicas, para reducir la prominencia de los incentivos y mejorar los circuitos emocionales.



## EL PAPEL ASISTENCIAL DEL FARMACÉUTICO

Todos los farmacéuticos, desde sus diversos ámbitos profesionales y de competencias, contribuyen al adecuado asesoramiento y asistencia sanitaria a ciudadanos y a pacientes adictos al consumo de drogas. Aunque parte de los medicamentos empleados en el tratamiento de los trastornos por uso de sustancias son de dispensación y uso hospitalario, una amplia mayoría, entre ellos los más comúnmente usados en el tratamiento de deshabituación tabáquica, frente al abuso de alcohol o frente al trastorno por uso de opioides, están disponibles para su dispensación en la farmacia comunitaria, de modo que cobra aquí especial relevancia el papel que el farmacéutico comunitario puede jugar en pro de la Salud Pública. El componente social tiene, si cabe, mayor impacto en estas patologías, habida cuenta de que una elevada proporción de los consumidores de drogas son adolescentes o adultos jóvenes (desarrollan su vida en el ámbito comunitario, no hospitalario), lo cual determina una pérdida sustancial de años de vida saludable.

Con su integración efectiva en el primer nivel asistencial del Sistema Nacional de Salud, demostrada en distintas formas durante la pandemia por COVID-19, la farmacia comunitaria adquiere gran importancia en la lucha contra el impacto socioeconómico y sanitario de las drogadicciones. Se trata del establecimiento sanitario más accesible (sin necesidad de cita previa), ubicuo y cercano, por el que pasan diariamente más de 2 millones de personas y desde donde se ofrecen más de 182 millones de consejos sanitarios al año. Cuando no se trata de una situación de urgencia, para el paciente es más fácil, cómodo y rápido acudir a una farmacia, abierta durante un amplio horario y con guardias periódicas; todo ello, sin perjuicio de los necesarios controles médicos que cada paciente requiera. De ahí que la red española de más de 22.000 farmacias comunitarias en la que trabajan más de 55.000 farmacéuticos resulte especialmente interesante como centro de divulgación para transmitir una información científicamente rigurosa sobre las drogas y las diferentes opciones farmacológicas existentes para hacer frente a las adicciones.

La COVID-19 ha conllevado la adaptación e innovación de los servicios de prevención y tratamiento de la drogadicción a través de modelos más flexibles de prestación sanitaria. Muchos países han introducido o ampliado los servicios de telemedicina para que los consumidores de drogas puedan recibir por teléfono asesoramiento de profesionales sanitarios o evaluaciones iniciales, y utilizar sistemas electrónicos para la prescripción de medicamentos. Aún no se conoce por completo el impacto de la pandemia sobre el futuro del uso de drogas, si bien es posible que un aumento de las dificultades económicas probablemente traiga consigo un crecimiento del atractivo negocio del cultivo de drogas ilícitas –y su consumo– en determinados grupos sociales, sobre todos los más vulnerables.

Se describen, a continuación, las principales vías asistenciales de actuación del profesional farmacéutico para con los pacientes con trastornos de uso por sustancias y sus familiares.

### I. Educación sanitaria orientada a la prevención

El principal mensaje que cualquier profesional sanitario debe transmitir al paciente es que la supresión o, al menos, la reducción del uso y la dependencia de las drogas es la única vía para reducir el riesgo de mortalidad y de incidencia de otras enfermedades asociadas.

Conviene aclarar a los ciudadanos, con la sensibilidad apropiada, que los trastornos adictivos son en realidad trastornos cerebrales que cursan siempre con otras manifestaciones sintomáticas de trastornos mentales o rasgos patológicos de personalidad, todo lo cual tiene un correlato neurobiológico. Pese a que se elige de forma voluntaria consumir sustancias psicoactivas en un inicio, la conducta adictiva no se elige, sino que depende de una vulnerabilidad de cada individuo determinada por factores genéticos, neurobiológicos y ambientales.

Los postulados de las teorías aceptadas en décadas previas (focalizadas en aspectos

reforzantes positivos y negativos de las sustancias) sostenían que las sustancias adictivas activan el sistema de recompensa cerebral, causando un incremento de dopamina. Posteriormente se ha probado que este hecho, normal en una persona no adicta, no sucede en las personas con trastornos adictivos, en quienes intervienen otros sistemas endógenos que al alterarse provocan otros trastornos mentales: la patología dual. Por ello, la perspectiva terapéutica de las adicciones hoy vigente busca no solo bloquear los efectos reforzantes positivos y negativos de las drogas, sino valorar las necesidades del paciente y proporcionar tratamientos con agonistas y sustitutivos de estas sustancias. Desde este nuevo prisma, los tratamientos psicofarmacológicos y neurobiológicos deben orientarse a identificar los fenotipos individuales y tratar a la persona con un trastorno, más que a la sustancia. En otras palabras: la adicción es una enfermedad compleja pero tratable, que afecta al funcionamiento cerebral y al comportamiento de la persona.

De acuerdo con la investigación científica desarrollada desde mediados de la década de 1970, no existe un tratamiento único que sirva para todos los pacientes con trastornos adictivos, pero sí hay consenso sobre la conveniencia del acceso temprano a las terapias. La desintoxicación con ayuda clínica –posiblemente tras ingreso hospitalario por intoxicación aguda– es solo la primera etapa, tras la cual un programa eficaz de tratamiento a frente a una drogadicción a nivel ambulatorio debe contemplar todas las necesidades del paciente, incluido el abordaje de otros trastornos mentales o enfermedades infecciosas<sup>16</sup> y no solo el consumo de drogas. Cobran gran protagonismo la **orientación psicológica** y otras **terapias conductuales**, dirigidas a modificar la actitud y el comportamiento del paciente en relación con el consumo de drogas y los hábitos de vida saludable, si bien los medicamentos son también importantes en combinación con las anteriores. El plan de tratamiento debe

mantenerse todo el tiempo que sea necesario, evaluándolo con frecuencia y adaptándolo a las necesidades cambiantes de los pacientes; se debe vigilar constantemente el consumo de drogas durante el mismo. Algo esencial es que no siempre es necesario que el tratamiento sea voluntario para que sea eficaz.

Por su trato cercano con la sociedad, el farmacéutico se encuentra en una posición privilegiada para identificar a las personas con trastornos por consumos de sustancias no diagnosticadas o especialmente susceptibles de desarrollarlos. En esos casos, la **derivación al médico** para una evaluación clínica detallada es una decisión oportuna que puede contribuir a la activación de la ruta asistencial que permita ampliar las tasas de personas adecuadamente tratadas, en muchos países es deficitaria. A modo de ejemplo, una Encuesta Nacional sobre el Consumo de Drogas y la Salud desarrollada en EE.UU. en 2015 reveló que 22,5 millones de personas de  $\geq 12$  años (8,5% de la población) necesitaban tratamiento por un problema de consumo de drogas ilícitas o alcohol, pero algo menos de una quinta parte (4,2 millones) había recibido algún tipo de tratamiento para su trastorno, y solo 2,6 millones habían sido incluidos en programas de tratamiento especializados (CBHSQ, 2015).

El consejo farmacéutico puede ser clave en la transmisión de una información rigurosa sobre el consumo de determinadas sustancias. El mejor ejemplo es quizás el rol que el farmacéutico puede jugar en la **lucha contra el tabaquismo** (El Hajj *et al.*, 2022), una de las adicciones más mortales y peligrosas –si no la que más–, a pesar de su amplia aceptación social. En este sentido, preguntar al paciente en relación con el uso de tabaco ofrece una oportunidad de reforzar los mensajes antitabaco o de iniciar un proceso de concienciación y evaluación de riesgos, que le hagan plantearse la posibilidad de dejar el hábito. Debe considerarse la situación global del paciente (personal, familiar, laboral, dependencia) para recomendar el tipo de intervención idóneo (psicológica, farmacoterapéutica), valorando la motivación que tenga para abandonar el tabaco. Para ello, hay diferentes pruebas (test de Glover-Nilsson, test de Richmond, etc.) que pueden ayudar tanto al profesional sanitario como al paciente a

<sup>16</sup> Es común que a lo largo de los programas de deshabitación se hagan pruebas de detección de infecciones por VIH, hepatitis B y C, tuberculosis y otras patologías; los pacientes deben aprender las medidas posibles para reducir el riesgo de contraer esas infecciones.

valorar su situación, determinando el grado de dependencia y la motivación para iniciar el tratamiento con las mejores garantías de eficacia.

La deshabituación tabáquica se asocia a una disminución progresiva del riesgo de aparición de cáncer de pulmón y de otros tipos de tumores relacionados con el tabaco. Lo ideal sería que los fumadores abandonasen el hábito antes de los 50 años, ya que esto reduce a la mitad de riesgo de muerte en los siguientes 15 años en comparación con aquellos que continúan fumando. Pero incluso los ancianos fumadores pueden obtener beneficios con el abandono del tabaquismo, aunque sean menores cuanto más tarde se produce el cese del hábito.

De forma general, se debe recomendar a la persona fumadora una revisión global del estado de salud por parte del médico (de mayor importancia en pacientes con patologías crónicas o que afecten a las vías respiratorias, embarazadas o lactantes, o en quienes muestran conductas psicológicas compulsivas o ansiedad generalizada), ofreciéndole posteriormente seguimiento al tratamiento de la dependencia. Tanto bupropión como vareniclina y citisina se incluyen en medicamentos sujetos a prescripción médica, en tanto que las terapias de sustitución de la nicotina (TSN) no la precisan y podrían ser recomendados y dispensados por el farmacéutico. La TSN está disponible en forma de chicles medicamentosos (Nicokern®, Nicorette®, Quitt®) y de comprimidos para chupar de distintos sabores (Niquitin®, Nicotinell®), que están dosificados para aportar algo más de la mitad de la nicotina procedente del consumo de un cigarrillo, y cuyo objetivo es anular la necesidad aislada de un cigarrillo más que su utilización de forma continuada; también se formula en forma de parches transdérmicos (Nicorette Clear®, Nicotinell®, Niquitin Clear®) y de aerosol bucal (Nicorette Bucomist®).

En todos los casos, el abordaje del tabaquismo requiere que el paciente esté debidamente motivado para el abandono del hábito, y además, la TSN debe individualizarse según la dependencia de la nicotina (cantidad de consumo diario). Para ello es útil el llamado *test*

*de Fagerström*, que mide el grado de dependencia en base a 6 preguntas y cuyo resultado –que oscila entre 0 (dependencia nula) y 10 puntos (dependencia extrema)– orienta sobre el tipo de tratamiento (Tabla 5). Si su valoración es de < 6 puntos, el farmacéutico puede indicar el uso a demanda de chicles o comprimidos de nicotina para chupar, entendiéndose que se tomará uno en el momento en que aparezcan las ganas de fumar, sin esperar a la urgencia y/o deseo fuerte de fumar. Si el resultado es  $\geq 6$ , se debe preguntar si la persona padece insomnio, en cuyo caso se deberá recomendar también el uso de chicles y comprimidos, puesto que los parches pueden agravar ese insomnio (incluido entre sus reacciones adversas frecuentes); en cambio, si el paciente no sufre habitualmente insomnio, se recomendará el uso de parches. La selección del tipo de parche dependerá del tiempo transcurrido desde que se despierta hasta que fuma el primer cigarrillo: si es superior a 30 min, se recomendará el parche de 16 h, mientras que si es inferior a 30 min se recomendará el de parche de liberación de 24 h. Si se usan parches, debe evitarse el consumo de cigarrillos, por el riesgo de sobredosis de nicotina.

La dificultad para erradicar la adicción al tabaco se ilustra por el hecho de que su tratamiento es el que tiene peor índice de eficacia entre las terapias de deshabituación de drogas de abuso, como alcohol u opiáceos. El principal escollo es la aparición de un síndrome de abstinencia a la nicotina al poco tiempo de suspender el consumo de tabaco. El proceso se complica, entre otras causas, por la condición de hábito social (compartido, público, etc.) y, en algunos casos, por la preocupación sobre el aumento de peso. Para contrarrestar este punto se debe recomendar una dieta equilibrada, con reducción del consumo de grasas saturadas, incidiendo en la idea de que un aumento temporal de peso (se normaliza a los 6-12 meses) no supone ningún riesgo para la salud si se compara con el de morbilidad prematura por el uso de tabaco.

**Tabla 5.** Recomendaciones posológicas de las diferentes opciones de terapia sustitutiva de nicotina en función de la dependencia al tabaco. Tomada de (Mateos *et al.*, 2019).

OPCIONES TERAPÉUTICAS		DETERMINACIONES		
		NCD: 10-19 FTND: ≤ 3 puntos CO: < 15 ppm	NCD: 20-30 FTND: 4-6 puntos CO: 15-30 ppm	NCD: > 30 FTND: ≥ 7 puntos CO: > 30 ppm
CHICLE	Posología	8-10 chicles 2 mg/día	4 mg/ 90 minutos	4 mg/ 60 minutos
	Duración	8-10 semanas	12 semanas	12 semanas
PARCHE 24 horas	Posología	Semanas 1-4: 21 mg Semanas 5-8: 14 mg	Semanas 1-4: 21 mg Semanas 5-8: 14 mg Semanas 9-12: 7 mg	Semanas 1-4: 21 mg Semanas 5-8: 14 mg Semanas 9-12: 7 mg
	Duración	8 semanas	12 semanas	12 semanas
PARCHE 16 horas	Posología	Semanas 1-4: 15 mg Semanas 5-8: 10 mg	Semanas 1-4: 15+10 mg Semanas 5-8: 15 mg Semanas 9-12: 10 mg	Semanas 1-4: 15+10 mg Semanas 5-8: 15 mg Semanas 9-12: 10 mg
	Duración	8 semanas	12 semanas	12 semanas
AEROSOL BUCAL	Posología	Semanas 1-6: 1-2 mg en el momento que normalmente fumará. Máximo: 4 mg/h durante 16 horas. Semanas 7-9: comenzar a reducir la dosis. En la semana 9, deben aplicarse la mitad de la dosis que se usaba al principio. Semanas 10-12: reducción de dosis. En la semana 12, no se deben usar una dosis superior a 4 mg/día.		
	Duración	12 semanas		

NCD: Número de cigarrillos/día. FTND: puntuación en el test de Fagerström. CO: monóxido de carbono en aire espirado (partes por millón).

Junto con los tratamientos psicológicos y farmacológicos, existen otras alternativas cuya eficacia es difícil de establecer en términos objetivos, por la falta de estudios clínicos controlados con placebo o terapias activas de eficacia reconocida. Entre ellas, cabe citar la homeopatía y los dispositivos que imitan la forma, el sabor, el tacto o incluso el humo de los cigarrillos, tales como los cigarrillos electrónicos, vapeadores, boquillas mentoladas, dispositivos que calientan el tabaco sin combustión<sup>17</sup>, etc. Estos pueden suponer una

cierta ventaja para algunos fumadores frente al cigarrillo tradicional, aportando nicotina y evitando otros tóxicos, pero esto no significa que no tengan un efecto perjudicial sobre la salud, no existiendo evidencias suficientes para su recomendación.

En resumen, la drogadicción se puede tratar, pero no es simple. El abordaje del paciente debe ayudarle a dejar de consumir drogas y mantenerse alejado de las mismas, lo cual redundará en una mejor productividad laboral y mejora de las relaciones familiares y sociales. El tratamiento debe combinar la desintoxicación aguda, la orientación conductual, el tratamiento con medicamentos (si están disponibles), la evaluación y el tratamiento de problemas concurrentes de salud mental, y un seguimiento de paciente a largo plazo para evitar la recaída.

<sup>17</sup> Algunos estudios han demostrado que calentar el tabaco a temperaturas por debajo de la pirólisis y de la temperatura de combustión tiene el potencial de reducir o eliminar algunas sustancias tóxicas que se encuentran en el humo del tabaco cuando combustiona normalmente. Se han comercializado productos que calientan el tabaco por debajo de los 300°C (sin llegar a la combustión), que han sido diseñados para liberar nicotina, volátiles del tabaco y glicerol para formar su aerosol. Se están realizando estudios para determinar si con esta nueva técnica de consumo se evitan los efectos negativos de la combustión (cuando la Tª es > 600°C) en hasta un 80%; estaría

destinada a aquellos pacientes con adicción grave que no pueden dejar el tabaco.

En la línea del enfoque social de la Farmacia, el farmacéutico puede remitir al paciente con un trastorno adictivo a las diversas asociaciones de pacientes y organizaciones sin ánimo de lucro que existen en España con el objetivo de proporcionar apoyo multidisciplinar y respaldo social a las personas afectadas; por ejemplo, Proyecto Hombre, Alcohólicos Anónimos, la Red de Atención a las Adicciones, etc. Todas ellas se encuentran recogidas en el directorio del portal en Internet del Plan Nacional sobre Drogas del Ministerio de Sanidad, disponible en: <https://pnsd.sanidad.gob.es/pnsd/entidadesTercerSector/directorioONG/home.htm>.

## II. Optimización de la farmacoterapia

Una vez establecido el diagnóstico y prescrito un tratamiento por el médico, el farmacéutico, como profesional sanitario experto en el medicamento, debe velar por su uso racional para que los pacientes alcancen el máximo beneficio clínico. Conocerá toda la medicación que utilizan estos pacientes, no solo la prescrita frente al trastorno por uso de sustancias sino también los tratamientos para enfermedades concomitantes, medicamentos que no necesitan prescripción, el uso de complementos alimenticios, etc. A este respecto, es preciso subrayar la utilidad de la farmacoterapia en el tratamiento concurrente –y necesario– de posibles trastornos de salud mental, como la depresión o la ansiedad, que podrían estar contribuyendo a la adicción. En líneas generales, las instrucciones dadas por el médico respecto a un tratamiento deben ir siempre reforzadas con recomendaciones relativas a las medidas preventivas por parte del farmacéutico.

Según se ha indicado, a un ciudadano fumador que acuda a la farmacia comunitaria, pese a no tener patologías diagnosticadas, se le puede ofrecer –a través del Servicio de **Indicación**–, si no existe contraindicación, un tratamiento sustitutivo con nicotina; a quienes experimenten varios fracasos consecutivos con la TSN se les debe remitir a centros médicos especializados (generalmente asociados a unidades de neumología en hospitales) para una evaluación más detallada.

Por otra parte, en el momento de la **dispensación** de cualquier medicamento

prescrito frente a un trastorno por uso de sustancias, el farmacéutico comprobará que el paciente cuenta con toda la información necesaria para que el uso del mismo sea efectivo y seguro. Se debe averiguar si existe algún criterio que impida la dispensación, tal como: alergia a algún componente del medicamento, una contraindicación absoluta, interacciones con otros medicamentos (o alimentos), una duplicidad o una situación fisiológica especial (por ejemplo, embarazo o lactancia). Si es la primera vez que el paciente va a usar un medicamento, la labor se centrará en asegurar que sale de la farmacia conociendo para qué es y cuál es su correcto proceso de uso. En una dispensación de continuación, el farmacéutico evaluará si el beneficio-riesgo del medicamento sigue siendo favorable en un paciente concreto, verificando si ha habido cambios en el tratamiento (dosis, pauta, duración, adición de nuevos medicamentos, etc.) y si el paciente ha experimentado algún problema de seguridad que pudiera hacer sospechar de una reacción adversa, interacción, contraindicación, etc.

Ante el perfil de paciente adicto al uso de drogas es muy aconsejable la evaluación y **promoción de la adherencia** al tratamiento prescrito durante el proceso terapéutico, como uno de los pilares de la labor asistencial farmacéutica. Hay que cerciorarse de que el paciente se involucra decidida y voluntariamente en su tratamiento y toma la medicación de forma correcta para minimizar el grado de incumplimiento terapéutico y asegurar su efectividad. Además de la anotación de las fechas de dispensación de los medicamentos, se dispone de diversas pruebas que permiten determinar la adherencia; de entre los test autocomunicados, el más utilizado es probablemente el *cuestionario de Morisky-Green-Levine*. A partir de este tipo de pruebas, parece necesario desarrollar estrategias individualizadas, valorando las causas de no adherencia (visión subjetiva de pobre eficacia, tolerabilidad, etc.) y fomentando la confianza en los fármacos, que pueden incluir información verbal y escrita y recursos interactivos. Aunque el nivel de adherencia sea bueno en las fases iniciales del tratamiento, puede perderse a largo plazo; para evitarlo, desde la farmacia se debe reincidir en las consecuencias sobre la salud, que pueden ir desde un empeoramiento de la calidad de vida,

una falta de control de la adicción y una mayor probabilidad de complicaciones, hasta la aparición de efectos secundarios o comorbilidades. Todo ello supone ingresos hospitalarios adicionales y otras intervenciones sanitarias que implican ineficiencia del gasto farmacéutico.

Finalmente, un adecuado **seguimiento farmacoterapéutico**, ofrecido por el farmacéutico de forma rutinaria, sistematizada y registrada/documentada, con reuniones periódicas con el paciente, permitirá maximizar los beneficios en salud de la farmacoterapia, así como detectar, atenuar y resolver la posible aparición de resultados negativos y problemas relacionados con la medicación. La farmacovigilancia ante posibles reacciones adversas (con su correspondiente notificación al Sistema Nacional de Farmacovigilancia), y la identificación y prevención de interacciones farmacológicas y contraindicaciones de los medicamentos revertirá en una mejor calidad de vida de los pacientes con trastornos por uso de sustancias. Con ese objetivo, es fundamental instruir al paciente acerca de las manifestaciones de los efectos adversos más relevantes del tratamiento (y favorecer que los comunique a su médico), así como concienciarle sobre la conveniencia de evitar la automedicación. A lo largo del seguimiento, el farmacéutico puede plantear las siguientes preguntas: ¿sigue el paciente las indicaciones médicas para abandonar el abuso de sustancias?; ¿está fracasando la farmacoterapia?; ¿se ha detectado alguna incidencia personal o del entorno del paciente que haya motivado el abandono de la medicación y la recaída?

Para todo ello, complementariamente a lo especificado en este informe y a la recomendación de consultar las fichas técnicas de los medicamentos, si se tiene en consideración que la información científica se actualiza constantemente, cobran especial relevancia las bases de datos que contienen información farmacológica actualizada y pormenorizada. Es el caso, por ejemplo, de BOT PLUS (disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.a.spx>), un aplicativo informático que permite, entre otras funcionalidades, la detección de interacciones farmacológicas entre múltiples

medicamentos y/o principios activos para su evaluación a la hora de optimizar tratamientos. El riesgo de interacciones es especialmente alto, por ejemplo, en pacientes que abusan del tabaco (muchos de sus componentes son inductores enzimáticos y pueden interferir sobre el metabolismo de fármacos tan comunes como benzodiazepinas, anticoagulantes o antipsicóticos, entre otros) o del alcohol (que puede interactuar con muchos fármacos usados en trastornos psiquiátricos o del estado de ánimo, conduciendo a una mayor depresión del sistema nervioso central).

---

En España, la colaboración de la Farmacia con el *Plan Nacional sobre Drogas* se inició a mediados de los años 80. El Consejo General de Farmacéuticos viene colaborando con las autoridades sanitarias desde hace más de dos décadas para que los farmacéuticos puedan disponer de todos los medios a su alcance para contribuir a la prevención del uso de drogas. Con esta finalidad, la Farmacia se ha integrado activamente en múltiples iniciativas, en el marco de campañas de Salud Pública, para minimizar el impacto de las drogadicciones. Algunos de los casos más ilustrativos son la participación de un gran número de farmacias en los programas de intercambio de jeringuillas y provisión de material estéril de inyección para los usuarios de drogas por vía parenteral, o las campañas de dispensación de metadona para ayudar a la deshabituación del abuso de opioides y su mantenimiento. Estas últimas están activas (algunas desde finales de los años 90 del siglo pasado) en más de 6 comunidades autónomas, con datos que indican una amplia aceptación por parte de los pacientes, como se ha desprendido de otras experiencias internacionales recientes (Wu *et al.*, 2022); a modo de ejemplo, en el País Vasco, más de 300 farmacias se encuentran actualmente acreditadas y dispensando metadona a cerca de un millar de afectados por trastorno por uso de opioides.

Son también diversas las evidencias de estudios clínicos que ponen de manifiesto el beneficio de la participación de los farmacéuticos en el proceso terapéutico para la optimización de los resultados en salud, con independencia del nivel asistencial. Un pequeño ensayo no aleatorizado

y de un solo brazo (N= 71) desarrollado en EE.UU. ha demostrado, por ejemplo, que un modelo asistencial colaborativo entre médicos especialistas en el tratamiento con buprenorfina y farmacéuticos comunitarios es perfectamente factible y tiene un alto nivel de aceptación (> 90%) entre los pacientes con trastornos por uso de opioides; la transferencia de la asistencia de esos pacientes a las farmacias comunitarias (control y dispensación de la medicación) se asoció con altas tasas de adherencia al tratamiento (95%) y no se reportó ningún

evento adverso de seguridad asociado al uso de opioides (Wu *et al.*, 2021). De modo similar, otro reciente estudio llevado a cabo en Jordania (Yasin *et al.*, 2021) ha probado que la implicación del farmacéutico hospitalario en las recomendaciones a pacientes ingresados en centros de rehabilitación (N= 93) reduce sustancialmente la incidencia de problemas relacionados con la medicación y mejora la salud y la calidad del sueño tras solo 2 semanas, en comparación con un grupo control sin intervención del farmacéutico.

#### PUNTOS CLAVE

- Los tratamientos psicofarmacológicos y neurobiológicos de los trastornos por uso de sustancias deben ir orientados a identificar los fenotipos individuales y a tratar a la persona con un trastorno (patología dual), más que a la sustancia en sí.
- La vareniclina, en combinación con bupropión o terapia sustitutiva con nicotina, es el tratamiento más eficaz en el abordaje del trastorno por uso de tabaco, que debe asociarse con la predisposición del paciente a dejar de fumar. Los medicamentos dan mejores resultados cuando se combinan con terapias conductuales, tales como la terapia individual y grupal o las líneas telefónicas de ayuda para dejar el tabaco.
- En el trastorno por uso de alcohol, es importante ajustar el tratamiento (disulfiram, acamprosato, naltrexona o nalmefeno) a los diferentes fenotipos.
- No existe ninguna medicación aprobada por las agencias reguladoras para el trastorno por uso de cannabis, pese a ser la droga ilegal más consumida. La N-acetilcisteína y la gabapentina han demostrado algunos resultados positivos, pero con evidencias aún débiles.
- Tampoco existe ninguna opción farmacológica autorizada frente al trastorno por uso de cocaína. Se ha investigado el uso de estimulantes, con resultados prometedores, pero por ahora no concluyentes.
- El tratamiento psicofarmacológico del trastorno por uso de heroína y otros opioides se enfoca a modular la actividad -disfuncional- del sistema opioide endógeno. Se realiza con fármacos antagonistas, agonistas y agonistas parciales de los diferentes receptores de este sistema:  $\mu$ ,  $\kappa$  y  $\delta$ . Metadona y buprenorfina actúan en los mismos puntos del cerebro que la heroína y la morfina; eliminan los síntomas de abstinencia y reducen los deseos intensos de consumir la droga. Naltrexona bloquea los efectos de los opioides en los receptores cerebrales y se debe usar solamente en pacientes que ya han completado la fase de desintoxicación. El régimen preferido suele ser la asociación de buprenorfina con naloxona.

## BIBLIOGRAFÍA

- **Belin D, Belin-Rauscent A, Everitt BJ, Dalley JW.** In search of predictive endophenotypes in addiction: insights from pre-clinical research. *Genes, Brain and Behavior.* 2016; 15: 74-88.
- **Bishop B, Gilmour J, Deering D.** Readiness and recovery: Transferring between methadone and buprenorphine/naloxone for the treatment of opioid use disorder. *Int J Ment Health Nurs.* 2019; 28(1): 226-36. DOI: 10.1111/inm.12523.
- **Bruneau J, Ahamad K, Ève Goyer M, Poulin G, Selby P, Fischer B et al.** Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. *CMAJ.* 2018; 190(9): E247-57.
- **Castells X, Cunill R, Pérez-Mañá C, Vidal X, Capellà D.** Psychostimulant drugs for cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 9: CD007380.
- **Center for Behavioral Health Statistics and Quality (CBHQ).** 2014 National Survey on Drug Use and Health: Detailed Tables. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration. 2015.
- **Dematteis M, Auriacombe M, D'Agnone O, Somaini L, Szerman N, Littlewood R et al.** Recommendations for buprenorphine and methadone therapy in opioid use disorder: a European consensus. *Expert Opin Pharmacother.* 2017; 18(18): 1987-99. DOI: 10.1080/14656566.2017.1409722.
- **El Hajj MS, Awaisu A, Nik Mohamed MH, Saleh RA, Al Hamad NM, Kheir N et al.** Assessment of an intensive education program for pharmacists on treatment of tobacco use disorder using an objective structured clinical examination: a randomized controlled trial. *BMC Med Educ.* 2022; 22(1): 289. DOI: 10.1186/s12909-022-03331-9.
- **González-Marín MC, Lebourgeois S, Jeanblanc J, Diouf M, Naassila M.** Evaluation of alcohol use disorders pharmacotherapies in a new preclinical model of binge drinking. *Neuropharmacology.* 2018; 140: 14-24.
- **Gorelick DA.** Pharmacological Treatment of Cannabis-Related Disorders: A Narrative Review. *Curr Pharm Des.* 2016; 22(42): 6409-19.
- **Jordan CJ, Xi ZX.** Discovery and development of varenicline for smoking cessation *Expert Opin Drug Discov.* 2018; 13(7): 671-83.
- **Mann K, Torup L, Sørensen P, Gual A, Swift R, Walker B et al.** Nalmefene for the management of alcohol dependence: review on its pharmacology, mechanism of action and meta-analysis on its clinical efficacy. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016; 26(12): 1941-9.
- **Mateos Sánchez P, Espada Ibáñez I.** Deshabitación tabáquica. *Panorama Actual Med.* 2019; 43(429): 1362-70.
- **Newton-Howes G, Levack WM, McBride S, Gilmor M, Tester R.** Non-physiological mechanisms influencing disulfiram treatment of alcohol use disorder: A grounded theory study. *Drug Alcohol Depend.* 2016; 1; 165: 126-31.
- **Organización de Naciones Unidas (ONU).** World Drug Report 2021. 2021. Disponible en: <https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/wdr2021.html>.
- **Pintarelli G, Galvan A, Pozzi P, Noci S, Pasetti G, Sala F, et al.** Pharmacogenetic study of seven polymorphisms in three nicotinic acetylcholine receptor subunits in smoking-cessation therapies. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 16730.
- **Szerman N, Martínez-Raga J, Baler R, Roncero C, Vega P, Baurte I et al.** Joint statement on dual disorders: Addiction and other mental disorders. *Salud Mental.* 2017; 40(6): 245-7.
- **Szerman N, Parro-Torres C, de Matteis M.** Terapéutica de las drogodependencias. En: *Trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos.* Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2019. p. 343-61.
- **Van Amsterdam J, van der Velde B, Schulte M, van den Brink W.** Causal Factors of Increased Smoking in ADHD: A Systematic Review. *Subst Use Misuse.* 2018; 53(3): 432-45.
- **Volkow N, Boyle M.** Neuroscience of Addiction: Relevance to Prevention and Treatment. *American Journal of Psychiatry.* 2018; 175(8): 729-40.
- **Wu LT, John WS, Ghitza UE, Wahle A, Matthews AG, Lewis M et al.** Buprenorphine physician-pharmacist collaboration in the management of patients with opioid use disorder: results from a multisite study of the National Drug Abuse Treatment Clinical Trials Network. *Addiction.* 2021; 116(7): 1805-16. DOI: 10.1111/add.15353.
- **Wu LT, John WS, Morse ED, Adkins S, Pippin J, Brooner RK et al.** Opioid treatment program and community pharmacy collaboration for methadone maintenance treatment: results from a feasibility clinical trial. *Addiction.* 2022; 117(2): 444-56. DOI: 10.1111/add.15641.
- **Yasin H, Bulatova N, Wazaify M.** Pharmaceutical Care in the Treatment of Substance Use Disorders in Jordan: A Randomized Controlled Trial. *Subst Use Misuse.* 2021; 56(12): 1846-59. DOI: 10.1080/10826084.2021.1958852.