

Farmacodependencia. Aspectos farmacológicos

Dr. Rodolfo Rodríguez Carranza
Jefe del Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina
U.N.A.M.

Desde los tiempos más remotos, y en todos los grupos étnicos, el hombre ha buscado drogas que le produzcan placer o satisfacciones, que supriman su ansiedad, o afecten su pensamiento. De tal manera que el problema de abuso de fármacos es tan antiguo como la civilización misma. Recientemente, el tema ha recobrado interés e importancia médica debido, entre otros factores, al incremento notable que se ha observado en los últimos 10 años del número de sujetos que experimentan con fármacos psicoactivos y a la disponibilidad legal e ilícita de un número cada vez mayor de fármacos poderosos y tóxicos.

Se sabe que no hay una razón única para que las personas empiecen a abusar de fármacos, que los patrones de abuso son múltiples, y que el curso individual del problema es variable. Uno de los riesgos más serios del abuso de algunos tipos de fármacos en el desarrollo de farmacodependencia. La farmacodependencia es un problema médico, científico y social muy complejo. La índole diversa de los factores que intervienen en su génesis y en su persistencia hacen necesario un análisis separado de los mismos. En este artículo se describen los factores farmacológicos relevantes en la farmacodependencia. En futuras comunicaciones se analizarán los factores psicológicos y sociológicos, y en otras se describirá la información específica sobre los fármacos de mayor abuso en nuestro medio.

Se ha señalado que la farmacodependencia, por originar modificaciones del comportamiento y otras reacciones que influyen negativamente en las relaciones personales del usuario, por provocar consecuencias físicas, sociales o económicas desfavorables, tanto

a éste como a otras personas, y por su tendencia a extenderse al resto de la población, debe considerarse como un problema de salud pública. Es un problema universal, que existe tanto en los países desarrollados como en los países en desarrollo, y que, por afectar particularmente a los jóvenes menores de 21 años, es motivo de inquietud entre los profesionales del área de la salud.

En nuestro país la magnitud del problema de abuso de fármacos no se conoce con precisión, pues hasta la fecha sólo se dispone de la información generada por investigaciones epidemiológicas limitadas. En un estudio realizado en la zona norte de la ciudad de México, que incluyó a 3,096 personas, de ambos sexos, con edad comprendida entre los 11 y los 24 años, y de diversas ocupaciones, se encontró que el 6.2 por ciento había experimentado con psicotóxicos y que el 0.7 porciento eran farmacodependientes; también se encontró que el sexo masculino es afectado cuatro veces más que el femenino. En otro estudio realizado en 7453 estudiantes de escuelas secundarias de la ciudad de México, se encontró que entre 10 a 15 por ciento de los alumnos abusaba de una o varias drogas; que de este grupo 79 por ciento fumaba marihuana, 9 por ciento ingería anfetaminas o barbitúricos, 6.5 por ciento inhalaba disolventes, 3 por ciento utilizaba anfetaminas por vía endovenosa y 2.5 por ciento consumía otras drogas. En un estudio llevado a cabo para determinar la prevalencia del consumo de drogas entre alumnos de una escuela preparatoria del Distrito Federal se encontró que de la muestra de 626 estudiantes, 59.8 por ciento utilizaba alcohol, 11.1 por ciento anfetaminas, 9.9 por ciento marihuana, 9.3 por ciento barbitúricos, 8.5 por ciento disolventes y 2.3 por ciento consumía otras drogas. Un estudio llevado

a cabo en una universidad privada de la ciudad de México, mostró que 19 por ciento de los alumnos ha usado marihuana, 14.5 por ciento anfetaminas y 15 por ciento alucinógenos.

De estos estudios se puede concluir que los fármacos de mayor abuso en nuestro medio son el alcohol, la marihuana, las anfetaminas, los disolventes orgánicos y los barbitúricos. Sin embargo, debe hacerse notar, que en la mayor parte de ellos no se investigó el abuso del alcohol y que en ninguno se consideró a fármacos de abuso más frecuente como la nicotina y la cafeína. La conclusión señalada parece confirmarse por los resultados preliminares de un estudio en gran escala que está realizando el Centro Mexicano de Estudios en Farmacodependencia, que además muestran que el abuso de disolventes está aumentando notablemente, particularmente entre los menores de 15 años, y que este grupo ocupa ya el tercer lugar en las tablas de abuso de fármacos en el Distrito Federal.

Por otro lado, debe señalarse que también se reporta que, en nuestro medio, el problema de abuso de fármacos está creciendo a un ritmo anual del 0.7 por ciento y que el 26 por ciento de los abusadores de fármacos aceptan haber invitado a otros a usar fármacos, por lo que el proselitismo puede considerarse masivo.

Es conveniente precisar ahora algunos conceptos relacionados con este tema y a los que se han dado diversas acepciones, lo que ha originado confusión a nivel científico, legal y popular. El término abuso, en su sentido más amplio, se refiere, al uso de un fármaco, generalmente por autoadministración, de tal forma que difiere de las normas médicas y/o sociales aceptadas por una determinada cultura. El término tiene por un lado un contenido sociológico importante y por otro implica el consumo de

un fármaco sin la indicación terapéutica precisa. De tal manera que el término puede aplicarse al uso injustificado de cualquier medicamento: psicofármacos, vitaminas, antibióticos, laxantes, etc.; sin embargo, sólo suele utilizarse en el caso de fármacos que producen alteraciones en el estado afectivo y en las percepciones. En 1964, el Comité de Expertos de Drogas de la Organización Mundial de la Salud recomendó abandonar los términos de "habituación" y "adicción" y más tarde definió a la farmacodependencia como "un estado psíquico, y algunas veces también físico, resultante de la interacción entre un organismo vivo y un fármaco, que se caracteriza por modificaciones del comportamiento y otras reacciones, que comprenden siempre un impulso a procurarse el fármaco en forma continua o periódica con el objeto de experimentar nuevamente sus efectos psíquicos y algunas veces para evitar el sufrimiento de su privación suscita".

La farmacodependencia incluye tres componentes distintos y probablemente independientes: tolerancia, dependencia física y dependencia psíquica. El abuso de fármacos que alteran el estado afectivo y las percepciones puede conducir a que algunos individuos eventualmente consideren que los efectos producidos por el fármaco, o las condiciones asociadas con su uso, son necesarios para mantener un estado óptimo de bienestar. En este momento, dichos individuos presentan lo que se denomina dependencia psíquica al fármaco. En otras palabras, se habla de dependencia psíquica cuando un sujeto se autoadministra un fármaco para percibir sus efectos psíquicos, disipar sufrimientos o producirse placer. La intensidad de esta dependencia puede variar desde un deseo modesto por experimentar con el fármaco, fácilmente controlable, hasta un impulso irrefrenable por

administrárselo. Esta necesidad o dependencia puede dar lugar a cambios marcados del comportamiento en donde la actividad mental y física del sujeto sólo tiene un objetivo: conseguir el fármaco y administrárselo.

El abuso compulsivo de fármacos está comúnmente asociado, aunque no necesariamente, con el desarrollo de tolerancia y dependencia física. La tolerancia se manifiesta por una disminución en la magnitud y en la duración de los efectos producidos por una misma dosis, o bien por la necesidad de aumentar la dosis del fármaco para lograr los efectos iniciales. La dependencia física se refiere a lo que vagamente se ha descrito como un estado de alteración fisiológica producida por la administración repetida del fármaco, que requiere de la administración continua del mismo para evitar la aparición de un síndrome de carencia, característico para cada fármaco. Por lo tanto, se llama síndrome de carencia al conjunto de signos y síntomas que se presentan cuando se suspende la administración de un fármaco que ha provocado dependencia física; las manifestaciones de carencia desaparecen cuando se reanuda su administración.

Los fármacos de abuso dan lugar a estos efectos en grados diversos. La marihuana es objeto de abuso compulsivo, pero no induce tolerancia ni dependencia física. La dependencia psíquica a la cocaína, la nicotina y la cafeína puede ser muy intensa; sin embargo, el grado de tolerancia y dependencia física que se desarrolla a estas substancias es muy modesta o no existe. Las anfetaminas y la dietilamida del ácido lisérgico (LSD) son objeto de abuso compulsivo y se desarrolla cierto grado de tolerancia a sus efectos; sin embargo, no se presenta dependencia física. La nalorfina, un antagonista de narcóticos, es un ejemplo de un medicamento que induce tolerancia y dependencia física, pero que no provoca dependencia psíquica. Por último, el alcohol, los barbitúricos y los opiáceos, son ejemplos de fármacos que pueden dar

lugar a los tres componentes de la farmacodependencia en un grado tan intenso que generan problemas muy severos al individuo y a la sociedad.

Con estos conceptos se pueden manejar satisfactoriamente todos los patrones conocidos de abuso de fármacos sin emplear los términos de "adicción", "habitación" y "toxicomanía". Sin embargo, en vista de que el uso del término adicción continúa muy extendido podemos definir la adicción como proponen algunos autores: es un estado de dependencia a un fármaco que conduce al individuo a un comportamiento que se aparta de las normas sociales.

Procede ahora analizar los elementos farmacológicos relevantes en la farmacodependencia. Para este análisis utilizaremos los planteamientos expresados por Seevers en 1968. Con criterio práctico y con el propósito de facilitar la explicación, clasificaremos los fármacos capaces de producir dependencia en dos grandes grupos: a) estimulantes del sistema nervioso central, y b) depresores del sistema nervioso central. En el primer grupo se incluye a los estimulantes psicomotores como las anfetaminas, la cafeína, la nicotina y la cocaína y a los alucinógenos como la dietilamida del ácido lisérgico (LSD), la cannabis (marihuana), la mescalina (peyote) y la psilocibina (hongos alucinantes); mientras que en el segundo grupo, quedan englobados los opiáceos, como la morfina, la codeína, etc., los hipnótico-sedantes barbitúricos y no barbitúricos como el pentobarbital, el alcohol, etc., los ansiolíticos como el clordiazepóxido, meprobamato, etc., los anestésicos, como el óxido nitroso, y los disolventes orgánicos como los tetracloruros de carbono, cetonas, esteres, etc. Más adelante, se señalarán las diferencias básicas entre estos dos grupos de fármacos.

Parece innecesario señalar que los individuos que no experimentan con fármacos psicoactivos nunca serán dependientes. Sin embargo, se acepta actualmente que la única forma de prevenir y eliminar totalmente la farmacodependencia de la sociedad es la

de evitar que sus miembros experimenten los efectos de estas sustancias. Una vez que una persona percibe sus efectos gratificantes, el riesgo de que se transforme en dependiente es elevado. Algunas de las sustancias de abuso son tan débiles que el daño que producen es mínimo. Otras, sin embargo, son tan poderosas, que el daño individual y social que provocan es muy elevado. Los animales de laboratorio, desde los roedores hasta los primates, una vez que han experimentado los efectos de fármacos como la cocaína y la morfina, se autoadministrarán la sustancia, sin excepción, hasta producirse la muerte. Estos hechos experimentales, bien establecidos y con estrecha relación con la situación clínica, subrayan la importancia de los efectos psíquicos producidos por los fármacos en la génesis de la dependencia.

Si en las primeras experiencias con un psicofármaco el sujeto no percibe sus efectos psíquicos gratificantes o éstos son desagradables, lo más probable es que el sujeto no lleve a cabo más experiencias y el riesgo de abuso desaparece. Si las primeras experiencias son gratificantes (reforzamientos) se repetirán las administraciones y se establecerá un patrón de comportamiento condicionado. La autoadministración repetida del fármaco con objeto de percibir sus efectos psíquicos (euforia, placidez, indiferencia a la situación personal, alucinaciones plancenteras, experiencias místicas, etc.) constituye lo que se ha definido como dependencia psíquica y que algunos autores califican de primaria. La dependencia psíquica primaria es el paso inicial que puede conducir a algunos individuos a un estado de abuso compulsivo. El grado de dependencia dependerá del fármaco abusado, la dosis, la frecuencia y la vía de administración y de las características del individuo y de su medio ambiente. La dependencia psíquica intensa no produce necesariamente un daño importante al individuo o a la sociedad. El abuso de fármacos débiles, como la cafeína y la nicotina, puede ser extremo, pero al carecer estas sustancias de efectos

psicotóxicos importantes, la autoadministración o la suspensión de la administración no crea problemas mayores al dependiente. Cuando el abuso ha sido intenso y crónico, la suspensión produce síntomas reales y molestos, pero que, comparativamente con los que se presentan durante el síndrome de carencia a narcóticos, son modestos, y muchos de ellos tienen origen psíquico más que físico. Los elementos que conducen a la dependencia a estas substancias no son distintos de aquéllos que inducen dependencia a otros fármacos más poderosos; sin embargo, el hecho de que el abuso de estas sustancias no conduzca al dependiente a una conducta antisocial, las distingue claramente del resto de los fármacos de abuso.

Un porcentaje importante de la población abusa del alcohol, un fármaco psicoactivo poderoso, hasta el grado de dependencia psíquica; sin embargo, en la fracción más importante de este grupo, el daño personal y las consecuencias sociales son modestas. Otro porcentaje pequeño de la población recibe fármacos psicoactivos poderosos bajo cuidado médico sin transformarse en farmacodependientes.

Algunos individuos "susceptibles" —para algunos países se calcula 5 por ciento de su población— abusan compulsivamente de fármacos psicoactivos poderosos. Un porcentaje de ellos se transforma en una carga para la sociedad; están física y mentalmente incapacitados para trabajar y no aceptan las normas sociales; otros, bajo el efecto de los fármacos o durante su carencia, realizan actos al margen de la ley. La dependencia de esta fracción de la población es a uno o a varios de los miembros del grupo de estimulantes o del grupo de depresores del sistema nervioso central.

El efecto farmacológico primario de los estimulantes es el aumento de las funciones físicas y mentales. En dosis apropiadas, son capaces de producir fenómenos mentales anormales, como alteraciones de la sensopercepción (alucinaciones, ilusiones), cambios en el estado de ánimo y trastornos de conducta. La diferencia más importante en-

tre los alucinógenos y los estimulantes psicomotores está relacionada con la dosis. Con los alucinógenos, la distorsión sensorial se presenta como una manifestación temprana de la curva de dosis-efecto; mientras que son necesarias dosis elevadas de los estimulantes psicomotores, y especialmente la administración endovenosa, para producir estas alteraciones. Una característica importante de los estimulantes del sistema nervioso central, que los distingue de los depresores, es que las alteraciones psíquicas que producen, y que dan lugar al comportamiento antisocial, son una manifestación de la acción directa de los fármacos y que los trastornos de conducta se presentan sin disminución de la capacidad física. De tal manera que el individuo intoxicado con estimulantes se encuentra en un estado donde no tiene control de su actividad mental y su capacidad física es completa o bien está aumentada; situación que es peligrosa para sus semejantes. Se puede considerar que los estimulantes del sistema nervioso central no producen dependencia física, ya que las manifestaciones que se presentan cuando se suspende su administración, generalmente fatiga y depresión, no tienen ni la intensidad, ni la importancia médica de las que se observan durante el estado de carencia a depresores. Si bien es cierto que los sujetos dependientes a los estimulantes pueden ser compulsivos en la búsqueda del fármaco, también es cierto que esto no está relacionado con una necesidad física, sino más bien por el deseo de los efectos reforzadores del fármaco.

El efecto predominante con los depresores del sistema nervioso central es la disminución de las funciones físicas y mentales. Ya se mencionó que los efectos agudos de dosis elevadas de estas sustancias también incluyen efectos subjetivos y trastornos de conducta, y como en el caso de los estimulantes, son resultado de acciones directas sobre el sistema nervioso central. Sin embargo, a diferencia de los estimulantes, los depresores pueden producir disminución de la actividad motora y pérdida de la con-

ciencia; por lo tanto, ejercen un cierto control sobre la autoadministración. El abuso crónico de depresores da lugar al desarrollo de tolerancia y de dependencia física. La tolerancia no se desarrolla con la misma velocidad en todos los tejidos, de tal manera que la administración de dosis crecientes origina que algunas porciones del organismo, especialmente del sistema nervioso central, queden expuestas a concentraciones cada vez más tóxicas. El contacto continuo del organismo con concentraciones elevadas de depresores del sistema nervioso central da lugar a los cambios responsables de la dependencia física, un estado de hiperexcitabilidad latente que se manifiesta en el momento de suspenderse la administración del fármaco.

Se pueden distinguir dos tipos generales de síndrome de carencia: el de tipo morfínico y el de tipo alcohol-barbitúrico. El síndrome de carencia morfínico se presenta con la suspensión de la administración de narcóticos en sujetos que han recibido crónicamente estas substancias. El síndrome es muy característico, se asocia con hiperexcitabilidad de diversos tejidos y se manifiesta por alteraciones severas del comportamiento y un aumento marcado de la actividad somática y autonómica. Todos los opiáceos pueden utilizarse para disminuir o suprimir sus manifestaciones. Otros depresores, como el alcohol, los barbitúricos, las fenotiazinas, etc., no pueden substituir a los opiáceos y sólo controlan el síndrome en dosis muy altas. El desarrollo de dependencia física a opiáceos sigue la curva clásica de dosis-efecto. No hay efecto con dosis pequeñas e infrecuentes; el efecto es marcado con dosis elevadas y frecuentes; se presenta un efecto máximo, después del cual los incrementos en la dosis no aumentan la magnitud de la dependencia. Las manifestaciones que se observan durante el síndrome de carencia pueden ser muy intensas y dramáticas, pero rara vez se produce la muerte durante el mismo.

El síndrome de carencia alcohol-barbitúrico difiere del morfínico en varios aspectos.

El desarrollo de dependencia física no sigue una curva de dosis-respuesta típica. No se produce dependencia marcada con dosis bajas y moderadas, especialmente si las administraciones son intermitentes y por vía oral. Se desarrolla claramente con el empleo de dosis elevadas administradas regularmente por períodos largos. En los animales de experimentación, la dependencia física puede lograrse en unos cuantos días si se utilizan dosis elevadas y la vía endovenosa. El síndrome de carencia a estas sustancias se caracteriza por delirio, alucinaciones, temblor, hipertermia y convulsiones. Algunos individuos pueden morir durante este periodo. El síndrome se provoca por la suspensión brusca de la administración de alcohol, disolventes hidrocarbonados, hipnótico-sedantes barbitúricos y no-barbitúricos y ansiolíticos. Cada uno de los miembros de este grupo, excepto desde luego los disolventes orgánicos, puede intercambiarse para controlar las manifestaciones de carencia producidas por algún otro, lo que sugiere un mecanismo de acción común.

Todos los sujetos con dependencia física establecida sufrirán síndrome de carencia cuando no se administren el fármaco al que son dependientes, y una vez que lo han experimentado hacen cualquier esfuerzo para evitar que se repita; de tal manera que los dependientes a depresores del sistema nervioso central abusan del fármaco con una doble intención: percibir los efectos gratificantes y evitar el síndrome de carencia. El temor a este síndrome (reforzamiento negativo) da lugar a un comportamiento condicionado (dependencia psíquica secundaria) que conduce al individuo a tratar de conseguirse el fármaco por cualquier medio: robo, prostitución, crimen, etc. En contraste con el dependiente a estimulantes, cuya conducta antisocial está asociada a los efectos directos del fármaco, el abusador de depresores es un individuo peligroso cuando tiene necesidad física del fármaco.

De todo lo anterior podemos concluir que los elementos farmacológicos directamente ligados al desarrollo y persistencia de la

farmacodependencia son:

- a) Efectos psíquicos. La dependencia psíquica primaria es el factor más importante en el abuso regular de los fármacos psicoactivos. Los fármacos capaces de inducir dependencia física dan lugar a un estado de dependencia psíquica secundaria, que se genera por el temor al sufrimiento que se presenta cuando se suspende la administración del fármaco.
- b) Tolerancia. Fenómeno que se presenta con la administración repetida de depresores del sistema nervioso central y que origina que el farmacodependiente utilice dosis cada vez más elevadas de estas sustancias y cuya consecuencia importante es la dependencia física.
- c) Dependencia física. Consecuencia del contacto continuo del organismo con concentraciones elevadas de depresores del sistema nervioso central, que se manifiesta cuando se suspende la administración del fármaco.

Referencias

- Cabildo, H. M., y cols.: Encuesta sobre uso de sustancias intoxicantes entre menores y jóvenes del D. F. XVI Salud Pública de México. *Epoca* V, 14:17, 1972.
- Collier, H. O. J.: The experimental analysis of drug-dependence. *Endeavour* 31:123, 1972.
- De la Fuente, R.: El problema de la farmacodependencia. *Gac. Méd. Méx.* 103:101, 1972.
- Farmacodependencia, Publicación Técnica No. 4. Secretaría de Salubridad y Asistencia. 1972.
- Goldstein, A., Aronow, L. y Kalman, S. M.: Drug tolerance and physical dependence. En: *Principles of Drug Action*. Eds. A. Goldstein, L. Aronow y S. Kalman, Harper and Row Publishers, Evanston y Londres, 1969.
- Jaffe, J. H.: Drug Addiction and Drug Abuse. En: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Eds. L. S. Goodman y A. Gilman, The Macmillan Co., Londres-Toronto, 1970, p. 276.
- Seavers, M. H. Deneau, G. A.: Physiological aspects of tolerance and physical dependence. En: *Physiological Pharmacology*. Eds. W. S. Rost y F. G. Hoffmann, Academic Press, Inc., Nueva York, 1963, p. 565.
- Seavers, M. H.: Psychopharmacological elements of drug dependence. *J. A. M. A.* 206: 1263, 1968.
- World Health Organization. Expert Committee on Dependence-Producing Drugs. Technical Report Series No. 273, 1964.
- World Health Organization. Expert Committee on Dependence-Producing Drugs. Technical Report Series, No. 407, 1969.