

Este informe recoge la opinión colectiva de un grupo internacional de especialistas y no representa necesariamente el criterio ni la política de la Organización Mundial de la Salud.

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD
SERIE DE INFORMES TECNICOS

Nº 287

EVALUACION DE LAS DROGAS QUE CAUSAN DEPENDENCIA

Informe de un Grupo Científico de la OMS

	Páginas
1. Introducción	3
2. Terminología: concepto de la dependencia	4
3. Métodos de evaluación de la dependencia.	8
3.1 Morfina y sustancias de efectos morfínicos	8
3.1.1 Pruebas de tolerancia y de dependencia física	8
3.1.2 Pruebas de dependencia psíquica	17
3.2 Barbitúricos y otros sedantes	19
3.2.1 Pruebas de tolerancia y de dependencia física	19
3.2.2 Pruebas de dependencia psíquica	22
3.3 Anfetaminas	22
3.4 Cocaína	23
3.5 Alucinógenos: sustancias análogas a la dietilamida del ácido lisérgico (LSD)	24
3.6 Cannabis sativa (marihuana)	24
4. Notas finales	25
Anexo. Procedimiento para la evaluación controlada de las nuevas drogas	27

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

GINEBRA

1964

**GRUPO CIENTIFICO DE LA OMS SOBRE EVALUACION
DE LAS DROGAS QUE CAUSAN DEPENDENCIA**

Ginebra, 9-14 de diciembre de 1963

Miembros :

Dr. N. B. Eddy, Consultant on Narcotics, National Institutes of Health,
Bethesda, Md., Estados Unidos de América (*Presidente*)

Dr. H. F. Fraser, Department of Pharmacology, Indiana University Medical
School, Indianápolis, Ind., Estados Unidos de América (*Relator*)

Dr. H. Friebel, Profesor de Farmacología de la Universidad de Heidelberg,
Alemania

Dr. L. Goldberg, Profesor de Investigaciones sobre el Alcohol y los Anal-
gésicos, Karolinska Institutet, Estocolmo, Suecia

Profesor J. La Barre, Directeur du Laboratoire de Pharmacodynamie et de
Thérapeutique de la Faculté de Médecine et de Pharmacie, Universidad
Libre de Bruselas, Bélgica

Dr. J. Mardones, Profesor de Farmacología, Universidad de Chile, Santiago,
Chile

Dr. M. H. Seevers, Profesor of Pharmacology, University of Michigan Medical
School, Ann Arbor, Mich., Estados Unidos de América (*Vicepresidente*)

Secretaría :

Dr. H. Halbach, Jefe del Servicio de Drogas Toxicomanígenas, OMS (*Secre-
tario*)

© Organización Mundial de la Salud, 1965

Las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derecho de Autor. Ello no obstante, los organismos gubernamentales, las sociedades culturales y científicas y las asociaciones profesionales pueden reproducir ilustraciones, datos o extractos de esas publicaciones sin necesidad de pedir autorización a la Organización Mundial de la Salud.

Las entidades interesadas en reproducir o traducir íntegramente alguna publicación de la OMS deberán solicitar la oportuna autorización de la División de Servicios de Edición y de Documentación, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza. La Organización Mundial de la Salud dará a esas solicitudes consideración muy favorable.

PRINTED IN SWITZERLAND

EVALUACION DE LAS DROGAS QUE CAUSAN DEPENDENCIA

Informe de un Grupo Científico de la OMS

El Grupo Científico de la OMS sobre Evaluación de las Drogas que Causan Dependencia se reunió en Ginebra del 9 al 14 de diciembre de 1963. En nombre del Director General de la Organización Mundial de la Salud, el Dr. O. V. Baroyan, Subdirector General, declaró abierta la reunión exponiendo que los motivos por los que se había convocado eran el cumplimiento adecuado de las actividades de la Organización en virtud de ciertos tratados internacionales sobre la fiscalización de estupefacientes y, además, el programa que había sido redactado poco tiempo antes en relación con la seguridad y eficacia en el empleo de las drogas en general.

Fue elegido Presidente el Dr. N. B. Eddy, Vicepresidente el Dr. M. H. Seevers y Relator el Dr. H. F. Fraser.

1. INTRODUCCION

Entre las funciones constitucionales de la OMS figura la definición de las clases a que pertenecen cada una de las drogas a que se refieren los tratados internacionales sobre fiscalización de estupefacientes. Teniendo en cuenta este objetivo, es pertinente, pues, el estudio de los efectos terapéuticos específicos de esas sustancias, su capacidad para causar dependencia y los riesgos que para la salud pública puede representar su empleo con fines terapéuticos o el uso abusivo de ellas. Evidentemente, estos estudios dependen de la eficacia y de los criterios de evaluación de los métodos aplicados para determinar las propiedades terapéuticas provechosas y la clase y grado de dependencia que el empleo de la droga puede causar. En tiempos pasados sólo servía de criterio la impresión general que procuraba una larga experiencia clínica y, en tales circunstancias, transcurría un periodo muy largo antes de poder llegar a una evaluación suficientemente

aproximada. Más recientemente se ha enfocado el problema con la ayuda de técnicas experimentales aplicadas tanto al hombre como a varias especies de animales; al mismo tiempo el aumento del número de agentes diversos con capacidad potencial para engendrar un uso abusivo, ha creado problemas de evaluación más complejos.

Será oportuno, por lo tanto, aprovechar la ocasión para estudiar los métodos en uso y enjuiciar su adecuación o sus deficiencias para determinar la dependencia y su validez para prever lo que pueda suceder en el caso de que un agente específico pueda ser fácilmente objeto de uso o de empleo abusivo. Ha de considerarse en particular si estos métodos de evaluación de la dependencia son prácticos, exactos y dan siempre los mismos resultados en igualdad de condiciones.

2. TERMINOLOGIA : CONCEPTO DE LA DEPENDENCIA

Se descubren continuamente nuevas drogas cuyos efectos se acercan a los de las drogas toxicomanígenas sin que por ello encajen plenamente en las definiciones corrientes de la toxicomanía. Por desgracia, no se establece siempre en la práctica una distinción clara entre toxicomanía y hábito. Ambos términos se emplean uno por otro y muchas veces con impropiedad. Tanto en el lenguaje corriente como en los textos jurídicos, es frecuente el empleo del vocablo toxicomanía para definir el uso indebido de una droga con fines no médicos, dando a entender que de él se derivan peligros serios para el individuo y para la sociedad que en muchos casos justifican una intervención de las autoridades. La toxicomanía se presta a una definición médica y farmacológica y el empleo del término debe limitarse a los casos que se ajustan a esta definición. Un empleo más amplio, cual el que se acaba de señalar, sólo puede ser causa de confusión y equívocos cuando se estudia el uso indebido de drogas desde distintos puntos de vista. Para designar el abuso de las drogas urge adoptar un término general, fácilmente comprensivo, de carácter médico y científico, libre de consideraciones economicosociales y de alusiones a la necesidad de una fiscalización. El denominador común para todas las formas del abuso de drogas parece ser la dependencia. Se ha elegido, por lo tanto, el término *dependencia*, después de detenida consideración, completado con una mención que precise su naturaleza y permita diferenciar los diversos tipos de dependencia, según la droga que los determine.

La dependencia puede definirse como el estado originado por la absorción periódica o continuamente repetida de una determinada droga. Aunque sus características varían según la naturaleza del agente, el término « dependencia » tiene carácter general y se ha elegido por ser aplicable a cualquier tipo de empleo abusivo de drogas y porque no prejuzga en modo

alguno la gravedad del riesgo de ese abuso para la salud pública o la necesidad de un determinado régimen de fiscalización.

El Comité de Expertos de la OMS en Drogas Toxicomanígenas recomendó la sustitución de las palabras « toxicomanía » y « hábito » por « dependencia ».¹ El Grupo Científico ha hecho suya esta recomendación del Comité de Expertos, y ha tratado de definir a grandes rasgos las características de la dependencia con el fin de facilitar la evaluación de los métodos de determinación de dependencia en todas sus formas.

La naturaleza y el alcance del abuso de drogas pueden ser considerados desde dos puntos de vista : el del individuo y el de la sociedad. El primero justifica el término de dependencia, caracterizado por la interacción entre los efectos farmacodinámicos de la droga y la personalidad del individuo. El segundo punto de vista, a saber, el de las relaciones entre el abuso de las drogas y la sociedad, abarca una serie de factores que se dejarán de lado en esta expresión, limitada a las bases biológicas de la dependencia, uno de los factores de importancia esencial para evaluar las consecuencias sociológicas y epidemiológicas del abuso de las drogas.

La dependencia puede manifestarse respecto de una gran variedad de sustancias químicas que abarcan la gama completa de los efectos farmacodinámicos, desde los estimulantes a los depresivos. Pero todas ellas tienen un rasgo común : la capacidad de suscitar en ciertas personas un estado que llamaremos de dependencia psíquica. Se trata en este caso de un impulso psíquico a tomar, periódica o continuamente, la droga para procurarse un placer o disipar un estado de malestar. Es, en efecto, el más poderoso de los factores de intoxicación crónica por drogas psicotrópicas y en el caso de ciertas drogas puede ser el factor único, incluso cuando es más intenso el deseo y más completo el estado de sujeción al abuso continuo.

Algunas drogas causan también dependencia física. Esta consiste en un estado de adaptación caracterizado por intensos trastornos físicos cuando se suspende la administración de la droga o se contraría su acción mediante un antagonista específico. Estos trastornos, a los que se da el nombre de síndrome de abstinencia, presentan un espectro específico de síntomas y signos de naturaleza psíquica y física distinto para cada tipo de droga. Se pone remedio a ese estado administrando de nuevo la misma droga, u otra del mismo tipo y de efectos farmacológicos semejantes. La administración regular de dosis adecuadas evitará las manifestaciones evidentes de dependencia física. En ciertos tipos de dependencia, especialmente los debidos a sustancias morfínicas, la dependencia física viene a reforzar poderosamente la dependencia psíquica.

Muchas de estas drogas causan también tolerancia. Esta consiste en un estado de adaptación caracterizado por una respuesta atenuada a la

¹ *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1964, 273.

misma cantidad de droga, o por la necesidad de aumentar la dosis para obtener el mismo efecto farmacodinámico. La dependencia y el abuso pueden no ir acompañados de tolerancia. Cuando aparece ésta las dosis pueden aumentar sensiblemente sin que aumenten en proporción ciertas respuestas farmacodinámicas, situación que permite el rápido desarrollo de otros procesos de adaptación, en particular de los relacionados con la inducción de dependencia física.

Todas las drogas capaces de causar dependencia, administradas en dosis muy altas, pueden originar también efectos psicotóxicos que son, a su vez, causa de importantes trastornos del comportamiento. Tales efectos pueden aparecer a consecuencia de una sola dosis elevada, o en el transcurso de la administración continua de la droga, o pueden desencadenarse por la supresión repentina de la droga después de un periodo de administración prolongado. Las anomalías del comportamiento presentan, hasta cierto punto, rasgos característicos para cada tipo de droga ; pero las reacciones individuales son extremadamente variadas y dependen, entre otras cosas, del estado psíquico anterior de la persona.

Las características de la dependencia varían mucho entre un grupo de sustancias y otro. Ello obliga a delimitar claramente las características de cada grupo. Aunque hay variaciones entre las diferentes sustancias, el cuadro general de los efectos farmacodinámicos de cada grupo es lo suficientemente uniforme para permitir una delimitación precisa de cada uno de los siguientes grupos : morfina ; barbitúricos ; alcohol ; cocaína ; anfetamina ; alucinógenos y cannabis.

A título de modelo se describe a continuación la dependencia de tipo morfínico y se recomienda la preparación de descripciones semejantes para todos los demás tipos de dependencia, incluso la dependencia respecto del alcohol, que ya ha sido objeto de un informe técnico de la OMS.¹

La dependencia respecto de la morfina ofrece como características distintivas y relevantes que los tres efectos principales — dependencia física, dependencia psíquica y tolerancia — pueden aparecer por la administración repetida de la droga, incluso en pequeñas dosis, y que su intensidad aumenta a medida que la dosis aumenta también. Esto significa que la posología corrientemente prescrita con fines terapéuticos basta para causar dependencia.

Las características de la dependencia de tipo morfínico son :

- a) fuerte dependencia psíquica, que se manifiesta como un impulso avasallador a seguir tomando la droga y obtenerla por cualquier medio para procurarse un placer o para evitar sensaciones de malestar ;
- b) aparición de tolerancia y necesidad consiguiente de aumentar la dosis para mantener el efecto farmacodinámico inicial ;

¹ Véase *Org. mund. Salud Ser Inf. técn.*, 1955, 94.

c) aparición temprana de dependencia física, cuya intensidad aumenta con el aumento de la dosis. Hay que seguir administrando la droga en este caso para evitar la aparición de síntomas y signos de abstinencia ; la supresión de la droga o la administración de un antagonista específico precipita un síndrome de abstinencia característico y bien determinado que se atenúa por sí mismo.

En el caso de la morfina, el síndrome de abstinencia aparece al cabo de pocas horas después de tomar la última dosis, alcanza su intensidad máxima entre las 24 y las 48 horas y desaparece espontáneamente, por lo común en el plazo de diez días. En el momento de la aparición, la intensidad máxima y la duración del síndrome varían con el grado de dependencia y con las características farmacodinámicas de la sustancia. La administración de un antagonista específico suscita un síndrome de abstinencia más intenso, que aparece bruscamente y dura sólo algunas horas.

El síndrome de abstinencia se distingue por las alteraciones que provoca en todos los aspectos importantes de la actividad nerviosa : modificaciones del comportamiento, excitación simultánea de ambas partes del sistema nervioso autónomo y trastornos somáticos. Los síntomas y signos son : angustia, desasosiego, dolores generales e insomnio ; bostezos, lagrimeo, rinorrea, sudoración, midriasis, sofocos, náuseas, vómitos, diarrea ; aumento de la temperatura, aceleración del ritmo respiratorio, aumento de la tensión arterial sistólica ; calambres abdominales o de otros músculos ; deshidratación y pérdida de peso.

Los compuestos morfínicos para los cuales la morfina es la sustancia de referencia, comprenden productos de constitución química muy diversa y de actividad variable, baja en ciertos casos y en otros mil veces superior a la de la morfina.

En términos generales, todas las sustancias de esta clase son capaces en grado variable de causar dependencia física y son intercambiables para mantener la tolerancia o la dependencia física y para evitar la aparición del síndrome de abstinencia. Pero es variable, en cambio, la capacidad de los compuestos morfínicos activos para causar dependencia psíquica.

Existen también compuestos dentro de esta categoría que poseen, *grosso modo*, caracteres farmacodinámicos semejantes a los de la morfina, y que, por lo tanto, administrados en dosis suficientes, son capaces de causar dependencia física. Estos compuestos, aunque capaces de causar una ligera dependencia física tomados a dosis terapéuticas, no son substitutos adecuados de la morfina. Contrariamente a lo que sucede con ésta, sus efectos subjetivos no suelen ser suficientes para producir una dependencia psíquica apreciable. La codeína es la sustancia de referencia que generalmente se toma para este grupo.

3. METODOS DE EVALUACION DE LA DEPENDENCIA

3.1 Morfina y sustancias de efectos morfínicos¹

3.1.1 Pruebas de tolerancia y de dependencia física

Dadas las restricciones que, en general, es preciso imponer a las pruebas en el hombre, se ha tratado mediante el empleo de animales de laboratorio, preferentemente pequeños, de idear métodos cuyos resultados se relacionan con las reacciones del hombre y permiten, en consecuencia, prever esas reacciones. El Grupo procedió a un examen de esos métodos y los principios en que se inspiran se describen a continuación. En todo lo posible se ha procurado evaluar su aplicabilidad y en estas evaluaciones las referencias a la clasificación y al valor indicativo de la acción en el hombre han de entenderse, por supuesto, como relativas a su utilidad en una fase inicial de preparación y comparación de las drogas y no en las pruebas o experiencias que eventualmente puedan practicarse en el hombre. A pesar de ser distintos los efectos de una droga según la especie animal a que se aplique y pese también a las dificultades de utilizar los datos obtenidos en una especie para prever los posibles efectos en otra, los ensayos efectuados en animales parecen tener, en muchos casos, valor indicativo para el hombre.

a) Ratón

Se ha observado que, en cierto número de drogas de efectos morfínicos, aparece una clara correlación entre los distintos grados del « Índice de Straub » (relación entre letalidad y reacción de Straub en los ratones, o sea $DL_{50} : DE_{50}$) y la capacidad de inducir dependencia física en el hombre. Se ha observado una correlación semejante en la razón entre letalidad y acción analgésica ($DL_{50} : DE_{50}$). Las drogas estudiadas de esta forma no bastan, ni de lejos, para pensar que el método permita predecir la capacidad de las nuevas sustancias para causar dependencia física en el hombre. Además, el índice de Straub es muy elevado para la apomorfina, sustancia que no es capaz de causar dependencia física a juzgar por los experimentos realizados en el mono y en el hombre.

Según otros estudios, la administración continua de morfina (base) en forma de comprimidos de aplicación subcutánea parece facilitar la aparición de tolerancia y de dependencia física en el ratón. Los síntomas de abstinencia provocados por la nalorfina no fueron bastante claros y constantes, sin embargo, para justificar el empleo de este método en la clasificación de los compuestos.

¹ Sobre los métodos clínicos y de laboratorio véase : Halbach, H. & Eddy, N. B. (1963) *Bull. Wld Hlth Org.*, **28**, 139.

b) Rata

Se ha demostrado que la administración de dosis únicas de sustancias de efectos morfínicos va seguida en las ratas de efectos farmacodinámicos característicos, que la nalorfina y otros antagonistas específicos pueden anular. Una respuesta de este tipo, y la demostración consiguiente de un antagonismo característico, podría servir de prueba preliminar para identificar el carácter morfínico de una sustancia. Semejante hasta cierto punto es la correlación significativa observada entre la actividad de una droga — según el método de la agitación del rabo en la reacción nociceptiva — y su capacidad para causar dependencia física en el hombre (analgesia), cuando el compuesto sea muy activo. Por otra parte, la correlación es pobre cuando se utilizan compuestos de baja actividad u otros métodos empleados para medir la «analgesia», por ejemplo, la platina caliente.

Diversos investigadores han demostrado que las ratas responden siempre de la misma manera a la administración regular y prolongada de drogas de efectos morfínicos, es decir, con reacciones de tolerancia y dependencia física. Los síntomas de abstinencia que aparecen después de una supresión repentina, o de la administración de un antagonista específico revelan, por lo numerosos y distintos entre sí, diferencias significativas entre grupos de compuestos. Para llegar a resultados óptimos debe administrarse la droga sin interrupción a intervalos regulares y en dosis calculadas de modo que no produzcan pérdidas de peso apreciables en las ratas en pleno crecimiento. La rata es quizás el animal pequeño que mejor se presta a las pruebas iniciales de una serie de drogas de tipo morfínico y el Grupo estima que conviene darle preferencia, en particular porque permite evaluar en una misma especie animal las propiedades analgésicas de un compuesto y la capacidad de dependencia física.

Se ha demostrado que administrando repetidamente a las ratas morfina o sustancias de efectos morfínicos aparece un cuadro de alteraciones en la temperatura rectal indicador de la presencia de tolerancia respecto de la droga, con tolerancia cruzada entre drogas diferentes e inversión de los efectos (signo de dependencia física) cuando se administra nalorfina. Se ha observado, para cada uno de los 20 compuestos examinados, una correlación entre la respuesta térmica a la droga y su capacidad para causar dependencia física en el hombre. Este descubrimiento debiera animar a proseguir tales experimentos.

c) Cobayo

En los experimentos con morfina y codeína en el cobayo las reacciones de tolerancia y de dependencia física han sido semejantes a las observadas en la rata; por lo tanto, el cobayo podría servir también para la clasificación de sustancias. Sin embargo, las dosis relativamente elevadas que al

principio son necesarias para producir en esta especie un aumento del tiempo de reacción (pruebas analgésicas) con drogas de tipo morfínico, podrían constituir una dificultad.

d) Perro

Dosis únicas : Lo mismo que en la rata, las drogas de tipo morfínico han producido en el perro efectos farmacodinámicos característicos, la mayoría de los cuales pueden contrarrestarse con la nalorfina. Este cuadro general justifica la presunción de que un compuesto podría producir dependencia física de tipo morfínico.

Perfusión prolongada : Al administrar morfina por perfusión a ritmo constante durante varias horas, aparece progresivamente la tolerancia de sus efectos depresivos. Si al cabo de algunas horas se administra nalorfina el comportamiento del animal se asemeja pronto al síndrome de abstinencia producido por nalorfina en un animal morfínico crónicamente. Cabe preguntarse si los síntomas demuestran la presencia de dependencia física aguda o son la revelación de efectos estimulantes directos de la morfina. Además no ha quedado establecido que los mismos fenómenos hayan de aparecer durante la perfusión prolongada de otros agentes de tipo morfínico.

Administración regular prolongada : Las pruebas son de tres tipos. En el perro intacto la tolerancia y la dependencia física aparecen con rasgos característicos y con bastante rapidez cuando se administra cotidianamente una dosis única o una cantidad total menor fraccionada en varias dosis. La administración de nalorfina o la supresión brusca de la morfina provocan un síndrome característico de abstinencia. Se han comprobado fenómenos similares con muchos agentes de tipo morfínico y la existencia de una buena correlación con lo que ocurre en el hombre.

En el perro espinal (perro al que se ha seccionado la médula en la región cervical inferior o en la región dorsal superior) se han observado respuestas características respecto de la morfina, sobre todo en relación con la actividad refleja que normalmente pasa por los nervios seccionados con aparición de tolerancia y síndrome de abstinencia. Mantenido el perro espinal permanentemente bajo el efecto de la morfina, ha sido posible utilizarlo para pruebas de sustitución a intervalos semanales. Los resultados obtenidos han sido satisfactorios, pero las dificultades técnicas que presenta la preparación y conservación del animal espinal constituyen un obstáculo grave para el empleo más generalizado de esta técnica.

En el animal intacto, una vez establecida la dependencia física mediante dosis de morfina progresivamente aumentadas, la privación repentina provocó un aumento apreciable y relativamente regular de la actividad motriz (todos los movimientos en 24 horas). El número de movimientos

en el segundo periodo de 24 horas después de la privación fue varias veces mayor que el nivel de actividad estabilizado durante el periodo de administración de la morfina al animal. Después de administrada una dosis normal de morfina al principio del segundo periodo de 24 horas, el número de los movimientos no fue superior al de los registrados antes de la supresión. En consecuencia, una droga de prueba con efectos semejantes cuando se administra en forma análoga se considerará como de tipo morfínico.

No se dispone de datos respecto de la actividad motora o del efecto de las drogas sobre ella, excepto para periodos de 24 horas. Contrariamente a la práctica usual en otras técnicas, no se ha administrado nalorfina para determinar si su efecto es comparable al de la privación repentina. Se han comparado con la morfina solamente unas pocas drogas para estudiar la supresión de la hiperactividad en la fase de abstinencia o para comprobar si su aparición es un fenómeno de abstinencia que se presenta después de administrar habitualmente la droga. Además, cualquier agente que reduzca la actividad espontánea en el perro puede tener capacidad para producir, durante la abstinencia, un efecto semejante al de la morfina. El largo periodo de estabilización necesario antes de realizar la prueba es otra de las dificultades de este método. Pero el registro de la actividad motora es automático y, por consiguiente, perfectamente objetivo. Esta circunstancia aconseja que el método siga siendo objeto de estudio.

e) Mono (Macaca mulatta)

El principio de las pruebas empleadas para localizar la dependencia física en el mono es análogo al de las pruebas en el hombre : las drogas de tipo morfínico originan un cuadro característico de efectos farmacodinámicos cuando se administran en dosis únicas a monos que no manifiestan tolerancia ; suprimen en los monos dependientes los signos de abstinencia causados por una interrupción repentina de la administración de morfina y cuando se administran en dosis crecientes durante largos periodos causan tolerancia y dependencia física característica, con un síndrome de abstinencia semejante al que puede observarse en el hombre.

Administración de dosis únicas para determinar efectos morfínicos. Cuando se les administra una dosis única reducida, la respuesta de los monos es semejante a la del hombre, excepto que se les dilata la pupila. El efecto más manifiesto es la depresión del sistema nervioso central, caracterizada por una merma de la conciencia y una atenuación de las respuestas a los estímulos del medio. Pese a una considerable sedación, la ataxia permanece moderada. La respiración se hace más lenta. Con estas dosis no hay efectos cardiovasculares importantes ni respuesta postural hipotensiva. Todos los efectos depresivos son eficazmente contrarrestados por la nalorfina. A dosis más fuertes la morfina provoca espasmos.

Determinación de la capacidad de causar dependencia física (supresión por una dosis única del síndrome de abstinencia de tipo morfinico). Ciertos experimentos realizados en los animales y en el hombre en épocas pasadas indican que cualquier sustancia capaz de suprimir completamente los signos específicos de la abstinencia de morfina causa dependencia física al ser administrada habitualmente. En la prueba de dosis única se consiguió mantener un estado de dependencia física por administración subcutánea de una dosis de sulfato de morfina de 3 mg/kg cada seis horas sin interrupción. Después de un periodo de estabilización no inferior a 60 días los monos son utilizables para pruebas a intervalos semanales. Se empezó por administrar sustancias identificadas únicamente por un número de clave a sólo dos monos y a dosis eficaces contra el dolor, la tos, etc. En las pruebas subsiguientes (determinación de los efectos de las diversas dosis) se aumentó o disminuyó la dosis hasta conseguir un equivalente aproximado de la dosis normal de morfina (3 mg/kg) empleada para eliminar los signos de abstinencia, o hasta la aparición de reacciones tóxicas que obligaban a interrumpir el experimento. Las sustancias que dieron resultados en las pruebas preliminares se sometieron después a pruebas suplementarias por el método del cuadrado latino, con cruzamiento, para las cuales se utilizaron la dosis normal de morfina, un placebo, una dosis de la sustancia de prueba considerada equivalente a la dosis normal de morfina, y otras dos dosis de la sustancia de prueba equivalentes a la mitad y al doble de la dosis normal de morfina. El día de la prueba se suspendieron por un periodo de 12 a 14 horas las inyecciones normales de morfina hasta la aparición de signos de abstinencia de intensidad media. Se administró luego una dosis única de prueba y se mantuvo al mono en observación durante seis horas. Se recogió en un diagrama la intensidad de los signos de abstinencia para cada medicación y se determinó por interpolación la dosis de la sustancia estudiada cuyo efecto, para la eliminación de los fenómenos de abstinencia, era equivalente al de 3 mg de morfina.

Prueba de dependencia directa. En ciertos casos, se administró regularmente la sustancia empleada en la prueba para completar los resultados conseguidos con la dosis única. Se administró sin interrupción la droga a intervalos regulares (en general cada seis horas) en dosis crecientes según lo permitía la tolerancia. Al cabo de 14 y de 28 días se administraron dosis de prueba de nalorfina y al final del mes se interrumpió bruscamente la administración de la droga. Se compararon entonces los signos de abstinencia por la administración de la nalorfina y por la privación repentina de la droga.

Se han evaluado muchos compuestos (más de 400) para determinar su capacidad para causar dependencia física, o más bien su poder de supresión de la reacción de abstinencia con la administración de una dosis única. Pero sólo algunos fueron evaluados mediante una prueba de depen-

dencia directa. La comprobación se hizo según el método de doble clave. Se estudiaron, además de sustancias de actividad muy variable, cuyo carácter morfínico se había manifestado en otras pruebas, otros agentes de actividad farmacológica distinta y algunos más con fines de comprobación únicamente.

Las estimaciones cualitativas de la capacidad de dependencia física en el mono han concordado con las observaciones realizadas en el hombre; cuantitativamente, en cambio, se han observado ciertas divergencias. El mono ha demostrado ser excepcionalmente sensible a los efectos de las sustancias de tipo petidínico y, en comparación con el hombre, relativamente insensible a los benzomorfanos. Esta diferencia entre el hombre y el mono no se ha juzgado que fuera de gran importancia puesto que ambas especies han dado siempre una respuesta positiva a toda una serie de derivados de la petidina y de los benzomorfanos. Sólo una droga (la normorfina) ha provocado una respuesta negativa en el mono y una respuesta positiva en el hombre en las pruebas de supresión de los signos de abstinencia. Pero incluso en este caso aparecieron en el mono signos de dependencia física al administrarle el compuesto durante algún tiempo.

f) *Hombre*

Pruebas en el Centro de Investigaciones sobre la Toxicomanía, Lexington, Ky., Estados Unidos de América. El Comité de Toxicomanía y Estupefacientes de la Academia de Ciencias y el Centro Nacional de Investigaciones es el órgano encargado de referir al Centro las drogas que hayan de estudiarse. Proceden éstas principalmente de laboratorios farmacéuticos del mundo entero y el Comité las selecciona por su adecuación a las pruebas en el hombre. Las condiciones que el Comité exige son: eficacia clínica y haber sido objeto de un estudio farmacológico concienzudo (véase Anexo).

Se realizan pruebas de cuatro tipos generales: i) evaluación de los efectos de dosis únicas administradas por una o más vías; ii) pruebas de sustitución en pacientes con dependencia respecto de la morfina; iii) estudios de dependencia directa; y iv) pruebas de corta duración para determinar las preferencias de los pacientes respecto de las drogas administradas por vía intravenosa.

El Centro de Investigaciones sobre la Toxicomanía estudia los casos de presos con una larga historia de dependencia respecto de los estupefacientes y que se prestan voluntariamente a esos experimentos. Han de tener por lo menos 26 años y abundantes antecedentes penales por delitos sin relación con los estupefacientes. Muchos habían sido ya hospitalizados en varias ocasiones y el pronóstico para todos ellos era desfavorable. Antes de iniciarse los ensayos habían estado privados de drogas durante

periodos variables, de algunas semanas o un año o más, y quedan excluidos del experimento por lo menos ocho meses antes de salir de la cárcel.

i) *Administración de dosis únicas para conseguir efectos morfínicos.* Incluso cuando se conoce la dosis eficaz desde el punto de vista clínico se empieza por administrar una dosis subclínica a un solo paciente, se le observa a intervalos de una hora y se le hace llenar un cuestionario especial concebido para determinar el cuadro general de efectos subjetivos (notas del paciente). Un observador rellena un cuestionario paralelo para anotar las alteraciones evidentes del comportamiento (notas del observador). Si no aparecen efectos se aumenta gradualmente la dosis en otros pacientes hasta obtener una respuesta definida. Estos estudios preliminares se efectúan según el método de « una sola clave », es decir, que cuando se está determinando la dosis subcutánea del nuevo agente equivalente a una cantidad de 20 a 30 mg de sulfato de morfina sólo el observador conoce la naturaleza y los efectos generales de la droga. Más tarde se realizan experimentos según el método de « doble clave », en general con dosis diferentes de la nueva sustancia y una droga de referencia, morfina, codeína, dextropropoxifeno o un placebo, que se seleccionan según la actividad de la droga objeto de estudio. Estos experimentos son siempre de tipo cruzado. Se observa al paciente después de administrarle cada una de las dos sustancias, la nueva y la de referencia.

ii) *Sustitución de la morfina.* Se administra a los pacientes sulfato de morfina en dosis crecientes hasta alcanzar al cabo de 18 ó 20 días una dosis diaria de 240 mg repartida en cuatro dosis subcutáneas de 60 mg cada una. Al cabo de seis semanas de estabilización con esta dosis se suspende repentinamente la administración de morfina sustituyéndola durante las 24 horas siguientes por la droga estudiada a dosis fijadas teniendo en cuenta la actividad y la duración del efecto previamente observadas. Se trata también en este caso de experiencias cruzadas empleando para la comparación un placebo o la misma droga de referencia que en los estudios con dosis únicas. Una droga con efectos de tipo morfínico suprime todos los signos de abstinencia, mientras el placebo provoca un síndrome de abstinencia de gravedad creciente. Las observaciones de la intensidad de la reacción de abstinencia se efectúan a intervalos de una hora a partir de las horas 11^a y 24^a.

iii) *Prueba de dependencia directa.* Se trata en este caso de simular la situación de abuso que se presentaría si se permitiera al paciente tomar por su propia cuenta una nueva droga ; dicho de otro modo se administran las dosis máximas que el paciente puede tolerar sin peligro durante periodos de una semana a varios meses. Se efectúan observaciones diarias para determinar si el cuadro de los efectos es semejante

al de la morfina y en particular para ver si el paciente toma la droga de buena gana y pide que se aumente la dosis. Para empezar el experimento se lleva a cabo con un solo individuo para cerciorarse de que la dosis no es excesiva. En pruebas sucesivas los pacientes son cinco o más. Durante periodos de intoxicación breves (de 7 a 25 días) se efectúan observaciones cruzadas con una droga de referencia como la morfina, la codeína o el dextropropoxifeno, elegida también en este caso teniendo en cuenta la actividad del nuevo agente. Mientras dura el experimento puede tratarse de obtener una reacción de abstinencia administrando nalorfina. Más tarde se interrumpe repentinamente la administración de la sustancia, y se la sustituye inmediatamente por un placebo, de forma que ni el sujeto ni el observador puedan darse cuenta del momento en que se opera el cambio. Durante diez días prosiguen las observaciones de la intensidad del síndrome de abstinencia acompañadas de observaciones paralelas con la droga corriente.

iv) *Prueba de corta duración para determinar las preferencias respecto de las drogas administradas por vía intravenosa.* A cada uno de los pacientes de un grupo reducido (6-8) se les administra por vía intravenosa y por orden establecido al azar dosis de muestra de una serie de drogas entre las que figura una sustancia de referencia, como por ejemplo 30 mg de morfina. El observador, pero no el paciente, conoce la naturaleza de las drogas y las dosis son equivalentes a la dosis normal de la sustancia de referencia, según anteriores estimaciones. Se pide a los pacientes que clasifiquen las drogas según sus preferencias y que decidan tomar una o más, o incluso todas, por vía intravenosa y en dosis crecientes durante siete días. Los pacientes pueden decidir también no tomar ninguna o renunciar a tomar una cualquiera de ellas en cualquier momento durante dicho periodo de prueba. Las drogas que los pacientes han elegido se administran por un orden establecido al azar. Cuando el paciente renuncia se deja de administrar la droga durante tres días y se le administra después por el mismo procedimiento otra de las drogas que ha elegido. Terminada toda la serie se pide de nuevo a cada paciente que clasifique las drogas por orden de preferencia. La nalorfina, o un placebo, se administran por vía intravenosa por el método de « doble clave » y según un orden establecido al azar, tres horas después de la última inyección experimental, al sexto o séptimo día de la prueba. Este experimento de corta duración presenta la ventaja de ser menos rígido que los ensayos de dependencia directa y permite por otra parte a los pacientes elegir entre varias drogas y determinar por sí mismos el periodo durante el cual desean que se les administre un agente antes de ensayar otro. Este sistema pone también rápidamente de manifiesto las diferencias entre las diversas drogas en lo que se refiere a la calidad de los efectos subjetivos

y las características que determinan la adecuación de una droga para ser administrada por vía intravenosa. El experimento no permite evaluar con exactitud el grado relativo de dependencia física, pero sí aporta valiosa información sobre el gusto o disgusto inmediato del paciente por una droga administrada del modo que habitualmente prefiere y, por lo tanto, sobre su inclinación o repugnancia a tomarla del mismo modo si la tuviera a su alcance.

Hasta la fecha la experiencia clínica ulterior ha confirmado siempre las previsiones de capacidad para causar dependencia formuladas por el Centro de Lexington. Sólo se presentan dificultades de evaluación con los compuestos de actividad muy baja para causar dependencia física y que no son del gusto de los antiguos toxicómanos o cuyos efectos difieren cualitativamente de los de la morfina, quizá por no ser típicamente morfínicos.

Pruebas clínicas de tolerancia y dependencia física. Con objeto de comprobar los resultados de las pruebas del Centro de Lexington y sus previsiones sobre la capacidad de ciertas drogas para causar dependencia, se han llevado a cabo estudios clínicos de evaluación directa de la tolerancia y la dependencia física bajo condiciones clínicas. La determinación por la nalorfina de signos de abstinencia en los casos de dependencia física, ha permitido verificar la existencia de esta última. Se eligieron para este fin pacientes con dolores crónicos que exigen la administración continua de un agente morfínico y se les administró, para empezar, una dosis de prueba de nalorfina para ver si presentaban o no dependencia física respecto de una medicación anterior. Se procedió después a la administración de morfina u otro analgésico de tipo morfínico y se mantuvo hasta conseguir el alivio del dolor. Durante todo el tratamiento la dosis administrada fue la más pequeña compatible con una atenuación suficiente del malestar. La necesidad de aumentar cada una de las dosis, o la dosis diaria total, durante este periodo es un signo de aparición de tolerancia. Se administró periódicamente (en general cada dos semanas) la dosis normal de prueba de nalorfina dos horas después de administrar una dosis de analgésico y se observó al paciente con el fin de comprobar la aparición eventual de signos de abstinencia. En caso afirmativo quedaba demostrada la dependencia física.

Durante la prueba la morfina o la sustancia estudiada se administraron según el método de « doble clave ». La comparación entre la naturaleza e intensidad de los signos de abstinencia debidos a la nalorfina y el tiempo transcurrido hasta su aparición después de administrar morfina o la droga objeto del experimento es una indicación de la capacidad de la nueva droga para causar dependencia física. Este procedimiento ha dado resultados semejantes a los obtenidos en Lexington con un cierto número de nuevos analgésicos muy activos administrados por vía parenteral.

Este método puede aplicarse siempre que se cuente con un grupo bastante numeroso de pacientes aquejados de dolores agudos constantes, como, por ejemplo, las personas con tumores malignos no operables. Se trata, sin embargo, de un método que exige mucho tiempo por parte de un investigador con experiencia clínica y verdaderamente interesado por la cuestión.

g) Otras técnicas

Cultivos tisulares. Hace unos treinta años algunos investigadores japoneses prepararon cultivos de fibroblastos y de tejido epitelial con objeto de demostrar la existencia de adaptación (tolerancia) ante la presencia en el medio de morfina o de sustancias afines y la aparición de cambios estructurales en el caso de suspenderse la administración de la droga. Hasta hace poco no se habían vuelto a realizar experiencias semejantes con resultados análogos. Extendiendo el método al estudio de un mayor número de drogas se obtendrían quizás informaciones complementarias sobre adaptación y adaptación cruzada de los tejidos e indicaciones valiosas sobre el mecanismo de tolerancia y de tolerancia cruzada en el animal intacto. Sin embargo, se considera hoy que la dependencia física depende de las neuronas y no es probable, por lo tanto, a menos que las neuronas puedan cultivarse, que el método arroje ninguna luz sobre el mecanismo de la dependencia física.

Catecolaminas. Se ha demostrado que, durante la aparición de tolerancia y de dependencia física en los animales, se modifica el metabolismo de las catecolaminas. Nada prueba, sin embargo, que los ensayos basados en estas observaciones puedan ser de utilidad en la evaluación de la capacidad de las drogas para causar dependencia en el hombre. Los experimentos en el hombre han sido muy limitados y aunque presentan cierto valor para interpretar los mecanismos de acción de la morfina, no se considera que sean útiles para evaluar la capacidad de causar dependencia de los nuevos agentes.

Corticosteroides. Como en el caso de las catecolaminas, la determinación de los efectos de las drogas sobre la excreción de los corticosteroides es de interés para el estudio de los mecanismos correspondientes, pero sobre la base de estas observaciones no ha sido posible idear pruebas de valor práctico real para evaluar la capacidad de causar dependencia de los nuevos agentes.

3.1.2 *Pruebas de dependencia psíquica*

a) En el animal

Varios investigadores han demostrado que, dadas ciertas condiciones, las ratas beben soluciones de estupefacientes analgésicos. Algunas

obran así por inclinación desde el primer momento y contraen dependencia respecto de la droga (« propensas a la dependencia »); otras sólo beben las soluciones cuando se les obliga a hacerlo o se les administra la droga por otra vía (« resistentes a la dependencia »). Cruzando entre sí animales propensos y haciendo otro tanto con animales resistentes se comprueba que los descendientes son, en una elevada proporción propensos o resistentes a la dependencia como sus padres respectivos.

Se ha encontrado asimismo una técnica que permite a la rata administrarse a sí misma soluciones de morfina mediante un catéter que descarga directamente en el ventrículo derecho. Esta técnica ha permitido determinar el momento en que la rata toma la droga, y la cantidad absorbida, mediante diversos sistemas de palancas que el animal ha de presionar. Se ha demostrado también con esta técnica que varía la disposición de las ratas a iniciar la autoadministración de las soluciones de estupefacientes. Han empezado, además, los ensayos de sustitución de unas drogas por otras en las experiencias de autoadministración.

Las dos técnicas descritas se han adaptado a las experiencias realizadas en el mono. Igual que las ratas, los monos mostraron desde un principio preferencia o aversión respecto de las soluciones de morfina y, también como las ratas, siguieron tomando espontáneamente la solución después de haber aparecido un estado de dependencia. Con la técnica de administración intravenosa, mediante la cual las dosis se administran en respuesta a la presión ejercida sobre una palanca por el animal, puede controlarse la operación de las cuatro maneras siguientes: i) sólo por el mono; ii) sólo por un aparato de relojería automático; iii) por un aparato de relojería si el mono no había presionado la palanca después de transcurrido un periodo determinado; y iv) por el mono, pero después de cada inyección el circuito se interrumpe automáticamente y el animal no puede tomar otra dosis antes de transcurrir un plazo predeterminado.

Las técnicas de autoadministración para las ratas y los monos se encuentran todavía en su etapa inicial. Aunque difíciles de establecer y de aplicar, estas técnicas permitirán sin duda recoger una abundante información sobre la dependencia tanto física como psíquica.

b) En el hombre

En los experimentos del Centro de Investigaciones sobre la Toxicomanía de Lexington se ha observado una estrecha correlación entre la facultad de los toxicómanos inveterados para identificar drogas nuevas como estupefacientes (drogas de tipo morfínico o heroínico) y la capacidad de estas drogas para causar dependencia física. Los agentes morfínicos débiles o los que producen un cuadro atípico de efectos subjetivos de carácter morfínico crean algunas dificultades. En ambos casos ha sido generalmente necesario recurrir a la administración prolongada para confirmar la impresión obtenida con dosis únicas.

En algunos casos, aunque la dosis única fuera seguida de efectos de tipo morfínico, no fue posible estudiar los resultados de una administración regular y prolongada. Algunas de las drogas ensayadas provocaron efectos secundarios, como náuseas y vómitos, nerviosismo e insomnio, que el paciente era incapaz de tolerar, o estados de sedación excesiva, desagradables para quien iba en busca del equilibrio entre sedación y estímulo que procuran la morfina o la heroína. En tales circunstancias el paciente podía renunciar a seguir tomando tal o cual sustancia de tipo morfínico cuyos efectos generales le fueran francamente desagradables.

La mayoría de estos factores subjetivos han sido evaluados en Lexington y son importantes para determinar la capacidad de una droga para inducir al abuso y causar dependencia. El número limitado de los pacientes disponibles hizo necesario adoptar para los ensayos, tanto de administración continuada como de dosis únicas, el método de ensayo cruzado en el que el paciente es al propio tiempo testigo para las comparaciones entre la nueva droga y una sustancia de referencia adecuada (morfina, codeína, dextropropoxifeno o un placebo). Ha sido importante comprobar que los toxicómanos observados en Lexington prefieren la administración por vía intravenosa porque de esta forma aumenta la intensidad de los efectos subjetivos. La actividad de la morfina, por ejemplo, es por vía intravenosa doble que por vía intramuscular, tanto si la evaluación es subjetiva (medida en que el paciente identifica la « droga ») como objetiva.

3.2 Barbitúricos y otros sedantes

3.2.1 Pruebas de tolerancia y de dependencia física

a) En el animal

Los fenómenos de tolerancia y abstinencia debidos a los barbitúricos y a los agentes análogos han sido estudiados en los ratones machos albinos, especialmente mediante el análisis de las modificaciones del umbral convulsivo aparecidas en los casos de intoxicación crónica y de privación. Las convulsiones se provocan por procedimientos eléctricos o químicos (pentetazol por vía intravenosa). Con la administración regular del sedante sube el umbral convulsivo. La privación brusca de la droga, al cabo de 14 días, va seguida de un descenso progresivo del umbral convulsivo, pero el lapso de tiempo entre la privación y el descenso del umbral varía según el agente estudiado: el intervalo fue de 4 horas para el meprobamato y de 12 horas para el fenoglicodol y en ambos casos el descenso del umbral respecto del valor de base fue del 18 % aproximadamente. Se ensayaron varias drogas de tipo barbitúrico; cuando se modifica el umbral convulsivo, la sustancia causa dependencia física en el hombre. Este método podría aplicarse con carácter general al estudio de las propiedades de los barbitúricos y de otros sedantes para causar dependencia física.

En ciertos experimentos de dependencia física respecto de los barbitúricos las ratas son difícilmente utilizables porque mueren antes de haberse alcanzado una dosis con la que pudiera demostrarse la dependencia física por la aparición de signos de abstinencia. Sin embargo, se han descrito recientemente en algunos trabajos convulsiones debidas a la interrupción del barbitúrico en ratas susceptibles de convulsiones audiógenas.

En estudios sobre la capacidad para causar dependencia física de las sustancias de tipo barbitúrico se han empleado perros que presentaban tolerancia y dependencia después de haberseles administrado durante un periodo prolongado de estabilización una dosis de barbital sódico de 100 mg/kg diarios por vía oral. A las 24 horas de administrada la última dosis empezaban a aparecer signos débiles de abstinencia que se intensificaban después hasta alcanzar el máximo entre las 72 y las 96 horas y decrecían gradualmente a partir de ese instante. El restablecimiento total se alcanzaba aproximadamente a los diez días de haberse administrado la última dosis de barbital sódico. Se reconoce a una droga de ensayo la capacidad de causar dependencia física de tipo barbitúrico si i) elimina la presencia del síndrome de abstinencia sustituyendo en una dosis única al barbital sódico a las 24 horas después de una interrupción brusca ; ii) administrada durante seis días en dosis adecuadas evita la aparición del síndrome típico de abstinencia ; y iii) interrumpida totalmente su administración como sustitutivo origina la aparición del síndrome típico de abstinencia.

Los signos de abstinencia de tipo barbitúrico en el perro se clasifican del modo siguiente :

<i>Leves</i>	<i>Intermedios</i>	<i>Graves</i>
Taquicardia (10-20 %)	Anorexia	Hipertermia (1,5-2,0°C)
Hiperpnea	Nerviosismo	Fibrilaciones
Pérdida de peso (10-15 %)	Desasosiego	Convulsiones
Temblores	Insomnio	Delirio
	Agresividad	

Las convulsiones y el delirio son los más impresionantes y específicos. Los demás signos pueden ser resultado de una serie de causas diferentes, pero cuando se asocian a la privación de una droga y van acompañados de convulsiones y delirio pueden también considerarse específicos. En la abstinencia del barbitúrico los signos menores son muy uniformes.

Los bromuros, la clorpromacina, el fenergán y las sustancias de efectos morfínicos no pueden sustituir al barbital sódico cuando se administran en dosis toleradas. El fenobarbital sódico (30 mg/kg cada 12 horas), el pentobarbital sódico (15 mg/kg cada 6 horas), el hidrato de cloral (500 mg/kg cada 12 horas) y el paraldehído (1-1,5 ml/kg cada 12 horas) son sustitutivos totalmente eficaces para mantener la dependencia física y poseen, por lo tanto, las mismas propiedades para causar dependencia física que el barbital. Son también sustitutivos eficaces del barbital sódico otros agentes depresivos del sistema nervioso central, entre ellos, la glutetimida,

el clordiacepóxido, el metiprilón, el bromisoval, el carisoprodol y el meprobamato.

En general, las propiedades de una sustancia para causar dependencia física medidas en el perro guardan estrecha relación con su actividad sedante y con las experiencias realizadas en el hombre. El carisoprodol constituye una excepción. En una prueba directa de dependencia en el hombre con este compuesto empleado y administrado durante 20 días en cantidades múltiples de la dosis terapéutica no provocó signos de abstinencia al interrumpirse bruscamente la administración de la droga. Los pacientes clasificaron siempre el carisoprodol como un placebo y cuando en efecto fue sustituido por un placebo no se dieron cuenta de ello. La técnica de sustitución en el perro exigirá ensayos de mayor amplitud antes de que sea posible una evaluación definitiva del valor cuantitativo de las drogas de tipo barbitúrico y de sus efectos.

La técnica de evaluación de la dependencia directa, tal como ha sido descrita para las drogas de tipo morfínico, puede también aplicarse a las de tipo barbitúrico. Esta técnica ha demostrado la capacidad del meprobamato, de la glutetimida y, asimismo, del barbital sódico, para causar dependencia física. Pero no ha podido demostrar dependencia para el amobarbital, barbitúrico de acción rápida. Con el secobarbital y el pentobarbital, la posología empleada sólo suscitó reacciones de abstinencia incompletas.

b) En el hombre

Los principios para evaluar la dependencia en el hombre respecto de los depresivos de tipo barbitúrico son análogos a los indicados para las sustancias de tipo morfínico, pero se presentan diferencias importantes en la sintomatología, tanto de la intoxicación como de la abstinencia. El cuadro de los efectos objetivos y subjetivos es, en este caso, semejante al del alcohol; los síntomas de intoxicación son ataxia, disartria, alteración de las funciones mentales, pérdida del control de la afectividad, confusión, capacidad de discernimiento disminuida y, a veces, psicosis tóxica; la privación se caracteriza por un síndrome de abstinencia totalmente distinto del que se observa en la privación de morfina. Los signos que se presentan más regularmente son, por orden aproximado de aparición, los siguientes: angustia, contracciones musculares involuntarias, temblor instintivo de las manos y los dedos, debilidad progresiva, desvanecimientos, trastornos visuales, náuseas, vómitos, insomnio, pérdida de peso y un descenso brusco de la presión arterial cuando el sujeto está de pie o incluso sentado. Pueden presentarse también otros síntomas peligrosos para la vida: hipertermia, convulsiones semejantes a las del « gran mal » epiléptico y un estado delirante parecido al delirium tremens de origen alcohólico.

Con los barbitúricos son posibles en el hombre los ensayos de sustitución y de dependencia directa. Sin embargo, la privación brusca de esta

clase de drogas es peligrosa por la naturaleza de los síntomas principales ya mencionados y por la dificultad de controlarlos. Además, no se conocen antagonistas específicos.

De la misma manera que un agente de tipo morfínico puede sustituir a otro para mantener la dependencia o suprimir los efectos de la abstinencia, los barbitúricos, el alcohol y algunos otros sedantes que originan dependencia física pueden intercambiarse. Los agentes de efectos morfínicos no son intercambiables con los barbitúricos, el alcohol y otros sedantes.

3.2.2 *Pruebas de dependencia psíquica*

Se han llevado a cabo en el hombre, aunque en número limitado, experimentos de dependencia psíquica. Por ejemplo, se han comparado tres dosis diferentes de pentobarbital con otras tres dosis diferentes de morfina, administrando ambas drogas en dosis únicas por vía intramuscular. El experimento se hizo en antiguos toxicómanos no tolerantes, a los cuales, siete horas después de cada medicación, se interrogó sobre su estado. Aumentando la dosis de morfina aumentaba proporcionalmente en el paciente la sensación de bienestar. Por otra parte, las dosis moderadas de pentobarbital eran del gusto de los pacientes, pero el « gusto » disminuía a medida que la dosis aumentaba.

Las sensaciones específicas y las reacciones subjetivas provocadas en antiguos toxicómanos por los barbitúricos y por las sustancias de tipo morfínico, han quedado recogidas gracias a un cuestionario de 500 puntos para recoger las sensaciones. Las respuestas de estos pacientes a la administración de pentobarbital son fáciles de distinguir específicamente.

3.3 Anfetaminas

a) En el animal

No se ha ideado todavía ningún método comparativo para medir la dependencia respecto de las sustancias del grupo de las anfetaminas y tampoco se ha determinado si son de empleo posible los procedimientos utilizados para otros agentes. Los estudios de intoxicación crónica por anfetamina han revelado que ésta suscita en los animales los siguientes síntomas: anorexia, nerviosismo, pérdida de peso, irritabilidad y, administrando la droga en dosis mayores, comportamiento alucinatorio. La tolerancia a todos estos síntomas aparece rápidamente y es necesario aumentar la dosis para mantener el efecto. Todos estos síntomas desaparecen rápidamente al suprimir la administración de la anfetamina y no se ha observado ningún síndrome específico de abstinencia.

b) En el hombre

Tampoco se han realizado en este caso pruebas comparativas para medir la dependencia. Los sujetos intoxicados crónicos con dextroanfetamina mostraron los siguientes síntomas: anorexia, nerviosismo, insomnios, temblores, irritabilidad, pérdida de peso y, si la dosis era lo bastante fuerte, psicosis de comportamiento alucinatorio. Se mencionan en la literatura médica casos en los que la interrupción repentina de la dextroanfetamina en casos de intoxicación crónica debida a la administración de dosis elevadas era seguida de repercusiones caracterizadas fundamentalmente por la sedación. Pero los datos cuantitativos de que se dispone para establecer la realidad de este fenómeno son limitados. Un estudio prolongado de enfermos acostumbrados a tomar una dosis de dextroanfetamina pero sin síntomas de anorexia, nerviosismo o insomnio, permitió comprobar que la privación de la droga no provocaba ninguna reacción de abstinencia. Observadores y pacientes coincidieron en apreciar solamente un retorno al comportamiento normal.

3.4 Cocaína*a) En el animal*

Los experimentos no han sido muchos, pero en algunos casos la administración habitual de cocaína a perros y monos ha suscitado en estos animales un comportamiento que denota gusto por la droga y gran afición a tomarla; por ejemplo, en el experimento de autoadministración por vía intravenosa de una solución diluida de cocaína, una vez que los animales habían experimentado el efecto de la primera inyección, ellos mismos volvían a inyectarse y presionaban repetidamente la palanca hasta absorber una dosis de cocaína lo bastante fuerte para provocar convulsiones. Una vez restablecidos del estado convulsivo, los animales volvían inmediatamente a presionar sobre la palanca para mantener la autointoxicación.

b) En el hombre

Aunque se ha hecho gran abuso de la cocaína han sido limitados los experimentos de evaluación para determinar hasta qué punto la intoxicación crónica puede causar dependencia física. En los casos de masticación habitual de la hoja de coca con cal, los síntomas principales de intoxicación crónica fueron: anorexia, pérdida de peso, nerviosismo y cierta debilidad. Son raros los casos de comportamiento alucinatorio cuando la droga se absorbe por vía oral. Cuando una persona se administra a intervalos cocaína por vía intravenosa en un determinado momento de abuso (uso orgiástico) y se inyecta al mismo tiempo o subsiguientemente morfina o heroína por vía intravenosa para neutralizar los efectos estimulantes

excesivos, los síntomas asociados a la toxicidad aguda de cocaína comprenden principalmente los efectos simpatomiméticos, el nerviosismo, los reflejos hiperreactivos, la sudoración, la ronquera, la aceleración del pulso y el aumento de la presión sanguínea ; con dosis mayores aparece una psicosis cuyo rasgo más peligroso es su carácter paranoide. Durante estos episodios psicóticos el sujeto intoxicado llega a confundir la identidad de las personas que le rodean, aunque se trate de amigos y a creer que intentan agredirle. Según las observaciones llevadas a cabo no parece que la cocaína pueda causar dependencia física. Por el contrario, la dependencia psíquica es tan fuerte que muchos toxicómanos de los Estados Unidos colocan la cocaína, por orden de preferencia, en segundo lugar después de la heroína.

3.5 Alucinógenos : sustancias análogas a la dietilamida del ácido lisérgico (LSD)

Para este tipo de compuesto se ha establecido una clara correlación entre su acción pirógena en los conejos y su efecto alucinógeno en el hombre. En un determinado experimento se empleó la llamada prueba de campo abierto para estudiar el comportamiento de las ratas. La prueba se basa en que el cambio de situación origina un comportamiento caracterizado por afán de explorar, « defecación emotiva » y tendencia a limpiarse. De diez drogas psicotomiméticas, ocho produjeron alteración en el comportamiento, en particular una disminución apreciable de la « defecación emotiva ». De los agentes empleados, cinco sedantes y tres estimulantes no provocaron ningún cuadro coherente de alteración del comportamiento. Estas observaciones carecen de interés a menos que la modificación de las respuestas afectivas no indique, por su semejanza entre sí, la posibilidad de una dependencia psíquica respecto de la droga.

Se han comparado los efectos subjetivos (cuestionario de 500 puntos para recoger las sensaciones) y objetivos (temperatura rectal, ritmo del pulso, presión sanguínea, dilatación de la pupila y reflejo rotuliano) que las drogas de tipo LSD producen en el hombre. La tolerancia aparece muy rápidamente y vuelve a desaparecer con la misma rapidez. Se observó así mismo tolerancia cruzada entre las diversas sustancias del grupo. Los informes sobre brotes recientes de uso abusivo de LSD no indican con claridad suficiente el grado de dependencia psíquica y tampoco existen pruebas de dependencia física.

3.6 Cannabis sativa (marihuana)

El uso de la cannabis varía según los lugares y países. Se fuma o se ingiere de diferentes modos para despertar sensaciones de placer y otros efectos subjetivos o para conseguir una pretendida exaltación (o distorsión) de

la percepción y de las capacidades. Se trata en general de una forma de abuso acompañada en mayor o menor grado de dependencia psíquica. Nada parece indicar que la cannabis produzca dependencia física.

Se ignora todavía la naturaleza exacta del principio o los principios activos de la cannabis. Se han ideado métodos para comparar ciertas propiedades farmacológicas de sustancias derivadas de la droga y de productos análogos preparados en el laboratorio, pero no ha podido establecerse con claridad ningún paralelismo o relación cuantitativa entre los resultados de estas pruebas y los efectos producidos en el hombre por la cannabis o por algunos de sus derivados.

4. NOTAS FINALES

Se han encontrado no pocos métodos para determinar las propiedades de tipo morfínico de una sustancia y su capacidad para causar tolerancia o dependencia física. Los que utilizan animales pequeños (ratón, rata, cobayo) sirven principalmente para identificar el carácter morfínico de un nuevo compuesto. En algunos casos estos experimentos pueden dar indicaciones sobre los riesgos de tolerancia y de dependencia física. Ninguno de ellos, sin embargo, puede considerarse hasta ahora como concluyente para prever la acción de la sustancia en el hombre.

Los resultados de los ensayos practicados en el perro y, particularmente, en el mono con compuestos de actividad igual o mayor a la de la morfina han demostrado, por lo general, una correspondencia bastante exacta con los resultados obtenidos ulteriormente en el hombre. Se admite, por consiguiente, que para las sustancias de una actividad de este orden las pruebas en el mono permiten prever la aparición en el hombre de dependencia física. Cuando se estudian agentes menos activos o cuando los resultados son dudosos, y siempre que se proyecte introducir una sustancia en la medicina clínica, las pruebas en el hombre son recomendables. Estas pruebas, tal como las realiza el Centro de Investigaciones sobre la Toxicomanía de Lexington, Kentucky, son definitivas y sus resultados han sido confirmados cada vez que una sustancia estudiada se ha administrado efectivamente para el tratamiento de enfermos.

Algunos de los métodos empleados para determinar la capacidad de causar tolerancia o dependencia física en los agentes de tipo morfínico son igualmente aplicables al estudio de fenómenos semejantes debidos a otros agentes. La administración regular durante periodos prolongados de barbitúricos y otros sedantes y su interrupción ofrecen un buen ejemplo. El perro parece ser el animal que mejor se presta para experimentos de este tipo. Sin embargo, no se ha llegado aún a establecer plenamente la relación cualitativa y cuantitativa entre resultados obtenidos en el perro y en

el hombre. Las pruebas para estudiar la capacidad de la morfina para causar dependencia han sido adaptadas a las pruebas preliminares para estudiar en el hombre el efecto de los barbitúricos.

Los demás agentes estudiados (excepto los compuestos de tipo morfínico, los barbitúricos y otros sedantes) pueden causar tolerancia pero no se ha demostrado que puedan causar también dependencia física. Pero todos ellos causan dependencia psíquica que en algunos casos puede ser compulsiva.

Cualquiera que sea la sustancia estudiada el reconocimiento de los signos de dependencia física es sobre todo cuestión de observación y de discernimiento cuando se trata de experimentos en el hombre. Los experimentos para valorar la dependencia psíquica en los animales y en el hombre están en sus comienzos y nada es posible decir todavía sobre las técnicas empleadas y las posibilidades de previsión que ofrecen.

Al examinar los diversos métodos se ha hecho mención de los puntos que era preciso esclarecer antes de formular un juicio de valor. Por otra parte, convendrá dar aliento a los ensayos de técnicas de autoadministración y otros procedimientos de evaluar o prever los riesgos de dependencia psíquica. Quizá el mayor defecto de los trabajos sobre la dependencia sea la escasez de los medios actualmente disponibles para investigar su evolución clínicamente. Se ha descrito ya un método aplicable a este fin pero el conocimiento de los riesgos que pueden correrse en la práctica clínica y las orientaciones que hayan de darse a los médicos se asentarían sobre bases más sólidas si se contara, para la aplicación de dicho método, con los medios y el personal necesarios.

Anexo**PROCEDIMIENTO PARA LA EVALUACION CONTROLADA
DE LAS NUEVAS DROGAS**

En relación con sus funciones consultivas, el Comité de Toxicomanía y Estupefacientes de la Academia Nacional de Ciencias y el Consejo Nacional de Investigaciones de los Estados Unidos de América han ideado un procedimiento para examinar y evaluar las nuevas drogas capaces de causar dependencia física.

Un fabricante de una nueva droga, en particular de un analgésico o un antitusivo que desee informarse sobre la capacidad de su producto para causar dependencia, puede pedir el parecer del Comité en cualquier fase de su preparación. El fabricante remite con carácter confidencial al Secretario del Comité una muestra acompañada de datos sobre la naturaleza del compuesto, su estructura y las características conocidas de sus propiedades químicas, físicas y farmacológicas. En el caso de que el compuesto se describa como analgésico el Secretario dispone la comprobación de la actividad por medio de pruebas de laboratorio y envía una parte de la muestra, identificada únicamente por un número de clave, al Departamento de Farmacología de la Universidad de Michigan para evaluar la capacidad de causar dependencia física en el mono. El Departamento de Farmacología comunica al Secretario, siempre bajo el mismo número de clave, los resultados obtenidos con el medicamento y el Secretario los transmite al fabricante. Sólo entonces, y con el asentimiento de éste, el laboratorio de Michigan y los miembros del Comité se enteran de la naturaleza del compuesto que ha sido ensayado.

A partir de este punto, se procede de distinto modo según los casos. Si las pruebas en el mono demuestran que es grande el riesgo de dependencia física y si las demás propiedades no ofrecen ventajas excepcionales, puede decidirse la suspensión de los ensayos del compuesto. Por otra parte, si los resultados obtenidos en el mono no son decisivos, puede pedirse la continuación de las pruebas, incluso en el hombre, recurriendo al Centro de Investigaciones sobre la Toxicomanía de Lexington (Kentucky). El fabricante prosigue la evaluación farmacológica y los ensayos clínicos de carácter preliminar que le permitirán dar al Centro los antecedentes básicos que éste exige: farmacología general del compuesto, en particular su toxicidad y actividad relativas; prueba de que ha sido administrado al hombre y de que puede ser un agente terapéutico útil; actividad

relativa en el hombre ; posibles efectos secundarios. Los datos sobre farmacología general deben comprender : toxicidad crónica y aguda del compuesto, actividad relativa como analgésico, acción antitusígena y astringente, inhibición de sus efectos por la nalorfina u otros antagonistas específicos, aumento de las dosis y de su frecuencia en los casos de administración prolongada para determinar la tolerancia, si el producto suscita o no síntomas de tolerancia y si hay tolerancia cruzada de la morfina.

Una vez en posesión de estos datos el Secretario remite toda la información primeramente al Centro, para que éste juzgue si hay lugar de iniciar los ensayos clínicos, y luego a los miembros del Comité. Una vez examinado el material y las posibilidades de utilidad clínica del producto, el Comité se pronuncia en favor o en contra de las pruebas de dependencia en el hombre.

Siguiendo la recomendación del Comité, el Centro de Investigaciones sobre la Toxicomanía lleva a cabo las pruebas que juzga posibles o necesarias para establecer si la nueva sustancia ¹ puede suscitar abuso e informa después al Comité y al fabricante por mediación del Secretario. A partir de este momento corresponde al fabricante completar los ensayos clínicos y obtener cualquier otro tipo de información pertinente para que se le autorice a introducir la droga en la medicina clínica. El Comité examina de nuevo la situación y puede recomendar a la Oficina de Estupefacientes de los Estados Unidos de América, por mediación del Presidente de la División de Ciencias Médicas del Consejo Nacional de Investigaciones, si a su juicio procede someter la nueva droga a fiscalización o si no considera necesario hacerlo. Si el Comité recomienda la fiscalización, se adoptan las medidas necesarias de carácter nacional y se da cuenta de la decisión a la OMS, por mediación de las NU, para que ésta adopte en el plano internacional las disposiciones que proceda.

De este modo las ventajas, la actividad y la posible capacidad de causar dependencia de una droga son establecidas y comprobadas, en todas las fases, por un organismo imparcial con el que la industria tiene confianza y con el que mantiene estrechas relaciones. Antes de que la droga se introduzca en el mercado, el médico dispone de amplia información sobre su utilidad e inocuidad, a la vez que se han tomado las oportunas medidas de fiscalización en defensa de la salud pública.

¹ Por otra parte, el Centro de Investigaciones sobre la Toxicomanía evalúa los riesgos de abuso y otras propiedades de las drogas nuevas o ya conocidas. Estos estudios se basan en criterios teóricos y de otro tipo que no guardan necesariamente relación con las consideraciones del Comité de Toxicomanía y Estupefacientes del Consejo Nacional de Investigaciones.
