

Universidad de Sevilla.

Departamento de Ciencias Sociosanitarias.

Facultad de Medicina.

TD
P/123

**ACCIDENTES DE TRAFICO, ALCOHOL
Y DROGAS.
RESULTADO DE UN ESTUDIO DE
CASOS Y CONTROLES.**

Tesis presentada por:

Yolanda Puente Crespo, para optar al
grado de Doctora en Medicina y Cirugía.

Bajo la dirección de los profesores:

Dr. Gili Miner,
Dr. Murillo Cabezas.

V

R. 25547

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

185

164

Sevilla de de 19

78. P/Dr

Don Miguel Gili Miner, Profesor Titular del Departamento de Ciencias Sociosanitarias de la Universidad de Sevilla y Don Francisco Murillo Cabezas, Profesor Asociado al Departamento de Medicina Interna de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla ,



CERTIFICAN:

Que Doña Yolanda Puente Crespo ha realizado, bajo nuestra dirección, el presente trabajo, denominado: "Accidentes de Tráfico, Alcohol y Drogas. Resultado de un Estudio de Casos y Controles", que presenta como Tesis Doctoral y que reúne las condiciones exigibles para optar al grado de Doctor.

Fdo: Prof. Dr. M. Gili Miner.

Fdo: Prof. F. Murillo Cabezas.

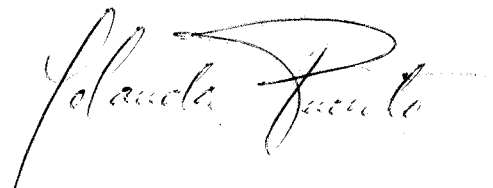
Un trabajo de investigación, aunque vaya firmado por un solo autor, es, en realidad, fruto de la colaboración de muchas personas. El presente estudio debe mucho al Prof. Dr. D. Miguel Gili Miner, que día tras día, aportó el rigor metodológico necesario en toda investigación científica; al Dr. D. Francisco Murillo Cabezas y a la Dra. Dña. M^a Angeles Muñoz; a la Dra. Dña Maribel Peralvo Rodriguez; al Dr. D. Manuel Conde; al Dr. Serrera; y al Dr. D. Antonio Fornelino.

Y finalmente, mi agradecimiento a todos los compañeros del Departamento de Análisis Clínicos y del Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias, del Hospital Universitario "Virgen del Rocío" de Sevilla, que han hecho posible la realización de este trabajo, colaborando generosamente en el desarrollo del mismo.

A mis padres.

**Accidentes de tráfico, alcohol y
drogas.**

**Resultados de un estudio de casos y
controles.**



Fdo. Yolanda Puente Crespo

Sevilla, 1996

INDICE

1. INTRODUCCION.	7
1.1. Conceptos.	10
1.1.1. Concepto de droga de abuso.	10
1.1.2. Concepto de toxicomanía.	12
1.1.3. Concepto de toxicómano.	13
1.1.4. Concepto de alcoholismo.	14
1.2. Antecedentes históricos.	16
1.3. Clasificación de las sustancias empleadas como drogas de abuso.	27
1.4. Consideraciones y principios farmacológicos relacionados con el alcohol y otras drogas de abuso, que han sido analizados.	30
1.4.1. Alcohol etílico.	30
1.4.1.1. Acciones farmacológicas.	30
1.4.1.2. Características farmacocinéticas.	31
1.4.1.3. Características del abuso.	33
1.4.1.4. Tolerancia y dependencia.	33
1.4.1.5. Marcadores bioquímicos de alcoholismo.	34
1.4.1.6. Problemas relacionados con el alcohol.	36
1.4.2. Anfetaminas.	52
1.4.2.1. Acciones farmacológicas.	52
1.4.2.2. Características farmacocinéticas.	53
1.4.2.3. Características del abuso.	54
1.4.2.4. Tolerancia y dependencia.	55

1.4.3. Benzodiacepinas.	56
1.4.3.1. Acciones farmacológicas.	56
1.4.3.2. Características farmacocinéticas.	58
1.4.3.3. Clasificación.	60
1.4.3.4. Características del abuso.	61
1.4.3.5. Tolerancia y dependencia.	61
1.4.4. Cannabinoides.	62
1.4.4.1. Acciones farmacológicas.	62
1.4.4.2. Características farmacocinéticas.	63
1.4.4.3. Características del abuso.	65
1.4.4.4. Tolerancia y dependencia.	67
1.4.5. Cocaína.	68
1.4.5.1. Acciones farmacológicas.	68
1.4.5.2. Características farmacocinéticas.	70
1.4.5.3. Características del abuso.	72
1.4.5.4. Tolerancia y dependencia.	72
1.4.6. Metadona.	73
1.4.6.1. Acciones farmacológicas.	73
1.4.6.2. Características farmacocinéticas.	74
1.4.6.3. Tolerancia y dependencia.	75

1.4.7. Opiáceos.	76
1.4.7.1. Acciones farmacológicas.	76
1.4.7.2. Características farmacocinéticas.	77
1.4.7.3. Características del abuso.	79
1.4.7.4. Tolerancia y dependencia.	80
1.5. Epidemiología de las drogodependencias en Andalucía.	81
2. OBJETIVOS.	95
3. MATERIAL Y METODO.	97
3.1. Explicación de las técnicas de observación empleadas.	98
3.1.1. Los estudios de casos y testigos.	98
3.1.2. Análisis de los resultados.	100
3.1.3. Ventajas e inconvenientes de los estudios de casos y testigos.	102
3.1.4. Análisis estadístico.	102
3.1.5. Ambito del estudio.	103
3.2. Descripción de la población estudiada.	105
3.3. Métodos de análisis del alcohol y otras drogas de abuso.	106
3.3.1. Bases farmacocinéticas para el screening de las drogas de abuso.	106
3.3.2. Detección y cuantificación de alcohol y otras drogas de abuso en sangre y orina.	109
3.3.3. Características de la muestra biológica a investigar.	110

3.3.4. Importancia y características de los métodos de "screening".	114
3.3.5. Principios bioquímicos de la determinación de alcohol y otras drogas de abuso.	117
3.3.5.1. Alcohol etílico.	120
3.3.5.2. Anfetaminas.	125
3.3.5.3. Benzodiazepinas.	131
3.3.5.4. Cannabinoides.	135
3.3.5.5. Cocaína.	138
3.3.5.6. Metadona.	141
3.3.5.7. Opiáceos.	144
3.3.6. Implicaciones médico-jurídicas y bioéticas.	148
3.3.6.1. Aspectos jurídicos.	149
3.3.6.2. Aspectos deontológicos.	150
3.3.6.3. Consideraciones acerca de la difusión del resultado.	151
4. RESULTADOS.	152
5. DISCUSION.	176
6. CONCLUSIONES.	189
7. BIBLIOGRAFIA.	192

1. INTRODUCCION.

Los accidentes de tráfico constituyen un importante problema sociosanitario en nuestro país, siendo la cuarta causa de muerte tras los accidentes cerebrovasculares, las enfermedades cardiovasculares y el cáncer [1]. A pesar de que se ha constatado un descenso tanto en la incidencia como en la mortalidad en el transcurso de los cinco últimos años, no hay que olvidar, que sólo en 1994 el total de personas traumatizadas en accidentes de tráfico ascendió a un total de 119.331, de las que desgraciadamente fallecerían 5.615, a consecuencia de los 78.474 accidentes registrados en ese período de tiempo, según datos de la Dirección General de Tráfico [2].

En una encuesta realizada en Sevilla, por Díez, un 1.3% de los bebedores confesaron que habían sufrido al menos un accidente de tráfico a lo largo de su vida relacionado con un consumo excesivo de alcohol [3].

En España, se considera que el consumo de alcohol es el principal factor de riesgo implicado en los accidentes de tráfico [4]. Respecto al consumo de otras drogas de abuso, bien sea simultáneo, o no, con alcohol u otras sustancias psicotrópicas, y su influencia sobre los accidentes de vehículos a motor, actualmente, se desconoce.

Existe menos información en lo que respecta al consumo de otras drogas y su relación con los accidentes viarios. Algunos estudios, como el de Saylor, sobre pacientes, que resultaron traumatizados a consecuencia de accidentes con vehículos de motor, muestran que la influencia de otras drogas de abuso, excluyendo el alcohol, sería el principal factor de riesgo en Estados Unidos [5]. Por otra parte, en algunos hospitales traumatológicos de este país, Brookoff observó que, en algunos grupos de edad, la mayoría de los pacientes atendidos presentaban resultados positivos en los tests de screening de drogas de abuso ilícitas en mayor proporción que en el caso del alcohol [6]. Algunas de estas drogas de abuso se consumían simultáneamente con alcohol y/o con otras sustancias.

El propósito de este estudio fué determinar la alcoholemia y la presencia de otras drogas psicotrópicas de abuso en la orina de aquellos pacientes, atendidos en urgencias del hospital de Rehabilitación y Traumatología, haciendo comparaciones entre los que estuvieron envueltos activamente en accidentes de tráfico, es decir, conductores y peatones, por un lado, y los que se vieron implicados de forma pasiva, los pasajeros junto con una muestra de pacientes, que fueron atendidos en dicho hospital sin causa externa, por otro.

1.1 CONCEPTOS.

1.1.1. Concepto de drogas de abuso.:

Se pueden definir como aquellas sustancias que actúan sobre el sistema nervioso central, tienen un efecto placentero para el individuo y motivan un consumo habitual del que resulta en mayor o menor grado difícil prescindir.

La OMS define la droga como: "Toda sustancia que introducida en un organismo vivo puede modificar una o varias de sus funciones y es susceptible de crear dependencia, y que puede a la vez provocar tolerancia" [7].

Hay, sin embargo, que considerar que desde el momento en que nuestra sociedad acepta como legales algunas drogas y como ilícitas a otras, es muy difícil formular una definición correcta del concepto de drogas de abuso.

Siguiendo el diccionario, por droga se entiende una serie de "sustancias naturales o de síntesis con propiedades estupefacientes, alucinógenas o excitantes que provocan en diversa medida el fenómeno de la drogodependencia".

En 1952, la OMS definió la drogodependencia como "un estado de intoxicación crónica o esporádica, negativa para el individuo y para la sociedad, producto de la ingesta repetida de sustancias farmacológicamente activas", entre cuyas principales características estarían:

1. Un deseo irrefrenable de continuar ingiriendo la sustancia y de obtenerla por cualquier medio.
2. Una tendencia a incrementar la dosis .
3. Una dependencia psicológica y a veces física a los efectos de la sustancia.

En el mismo documento, la OMS definía el concepto de "drug habituation" como un estado en el que está presente el "deseo de ingerir repetidamente la sustancia sin que aparezcan las características negativas mostradas por la toxicomanía ni los efectos deteriorantes para el individuo y la sociedad".

En 1973, la OMS amplió el concepto y recomendó el término de fármacodependencia, en cuanto a " estado psíquico y a veces físico causado por la acción recíproca entre un organismo vivo y un fármaco", que se caracterizaría por " modificaciones del comportamiento y por otras reacciones que comprenden un impulso irreprimible de tomar el fármaco o la droga de forma continuada o periódica, a fin de experimentar sus efectos psíquicos y, a veces, para evitar el malestar producido por la privación" . En el mismo

documento, definiría como droga o fármaco a "toda sustancia que introducida en un organismo vivo puede modificar una o más funciones de éste"[7,8].

1.1.2. Concepto de toxicomanía.:

Por toxicomanía se entiende el consumo no terapéutico de una sustancia siempre y cuando aporte inconvenientes de mayor o menor entidad al propio individuo, al resto de la sociedad o a ambos.

El concepto de toxicomanía se basa fundamentalmente en el poder tóxico de la droga y en la capacidad de ésta de crear dependencia física en el individuo que la consume.

Las sustancias objeto de este tipo de consumo se conocen habitualmente como drogas. Gran variedad de sustancias han sido utilizadas con estos propósitos, desde drogas clásicas como el alcohol y la heroína, a medicamentos de uso terapéutico, o sustancias de uso doméstico o industrial como pegamentos y aerosoles [8].

1.1.3. Concepto de toxicómano:

Podría definirse como aquella persona que, por diversos motivos, consume uno o varios tipos de drogas de abuso y sufre sus efectos nocivos. El toxicómano puede ser un individuo que por su profesión tiene acceso a ciertas drogas con las que satisface sus necesidades. Por otra parte, también se trata de individuos cuyos primeros contactos con la droga han sido meramente casuales y ajenos a su voluntad, como la utilización de morfina como analgésico en pacientes o la utilización de anfetaminas por parte de pilotos en guerra [9].

Por otra parte ,determinadas drogas han sido revestidas de una idea de liberación siendo consumidas por grupos que hallan en ellas una forma de contestación frente al modelo social vigente.

Por lo que respecta a los derivados del cáñamo, algunos grupos, muchos de ellos marginales, no reconocen que su consumo sea considerado ilícito, altamente pernicioso y mal visto cuando por otra parte la sociedad y el sistema acepta sin ninguna acritud el libre uso y abuso de otras drogas como son el tabaco y el alcohol[10,11].

Hay personas que padecen algún tipo de patología mental de base buscan

alivio abusando de la droga que les fue administrada terapéuticamente, siendo frecuente que la droga aplicada sea un ansiolítico, un barbitúrico, o un analgésico, todas ellas sustancias de uso terapéutico corriente[9].

1.1.4. Concepto de Alcoholismo.

Si bien han sido muchos los autores que han tratado el tema a lo largo de la historia, es de destacar a Jellinek, que en su obra "The Disease Concept of the Alcoholism" , publicada en los años sesenta, establecía un modelo médico del alcoholismo. Se puede considerar que su principal contribución ha sido el concepto de alcoholismo como enfermedad, considerándolo " todo uso o abuso del alcohol que origina perjuicio para el individuo, su familia o la sociedad [9].

No obstante, posteriormente llegó a desistir de esta definición por considerarla poco operativa, y estructuró sus cinco tipos de alcoholismo, a los que denomina por las cinco primeras letras del alfabeto griego, concluyendo que sólo consideraría realmente alcohólicos a los individuos encajados en las categorías gamma y delta.

Para este autor, el alcoholismo implicaría la presencia de tolerancia, dependencia física y pérdida de control e incapacidad de soportar abstinencia.

En 1976, Edwards estableció criterios respecto al síndrome de dependencia a alcohol, manteniendo algunos conceptos de Jellinek, aunque este autor permitía fenómenos tanto biológicos como dependientes del aprendizaje y definiría criterios más operativos para el diagnóstico, también eliminaría el término "alcohólico", por las connotaciones peyorativas que la historia le ha otorgado[7].

1.2 ANTECEDENTES HISTORICOS.

El consumo de sustancias capaces de actuar sobre el estado de ánimo, el comportamiento, la percepción de la realidad e incluso el pensamiento, es tan antiguo como la historia de la humanidad pues en todas las épocas, entornos culturales, religiosos y comunidades humanas, las drogas han sido consumidas durante el curso de actos socioculturales de todo tipo, ceremonias religiosas, durante reuniones sociales o "drug parties", habiendo sido objeto de juicios morales en función del contexto social de la época.

El alcohol es probablemente la sustancia psicotrópica más antigua y más difundida en el planeta. Aunque desgraciadamente no existen datos arqueológicos, es posible, que en el transcurso del Paleolítico, se descubrieran accidentalmente los efectos de la miel fermentada.

En el Neolítico y con el surgimiento de la cerámica, se pudieron almacenar el grano y conservar los jugos azucarados extraídos de diversos vegetales, que, por fermentación, pudieron producir bebidas alcohólicas con acciones psicoactivas.

Por otra parte, han sido descubiertos indicios de opiofagia en poblados lacustres de algunos lagos suizos y del norte de Italia, fechables hacia el s.XXV a. de J.C., donde aparece la variedad de adormidera cultivada tipo Somniferum, así como vestigios de

cultivo de esta planta en épocas muy anteriores [12].

Por otro lado, desde tiempos pretéritos, en latinoamérica, los indígenas andinos masticaban hojas de coca con objeto de incrementar su resistencia física a la fatiga y de igual modo, algunas tribus de "nativos americanos" usaban el peyote, un hongo alucinógeno, en rituales de índole mágico-religiosa.

También puede leerse en el papiro de Ebers del siglo XVII a. de J.C., la cita escrita más antigua acerca de medicamentos y venenos, con referencias al plomo, antimonio, cobre, cáñamo índico y papaver [13].

Hay constancia que 4000 años a. de J.C. la cerveza era conocida en Summer, existiendo en Babilonia una diosa dedicada a esta bebida llamada Nidaba [14]. Su consumo en un principio sacralizado, se extendería posteriormente llegando a ser necesaria la promulgación de reglas que se recogerían en el código de Hammurabi, que data del 1793 al 1750 a de J.C.

En Egipto, la cerveza era también consumida, así Hathor, diosa que exigía sacrificios cruentos con objeto de asegurar su fertilidad, se dice que fue engañada por el dios Ra con la influencia de esta bebida alcohólica [15]. Además, ha sido constatado su consumo por estas fechas en Egipto en gran número de ocasiones, circunstancias y actos sociales [16].

Los opiáceos son sustancias extraídas de la *Papaver Somniferum*, una planta endémica de algunas regiones del Medio y Extremo Oriente, usada desde tiempos antiquísimos. Así, fueron encontradas cáscaras de esta planta entre los restos de palafitos. Pero, la primera referencia escrita aparecería en la obra de Teofrasto (Siglo III a. de J.C.), que usa el término "opion" ,en griego, "zumo de papaver".

En lo que respecta a la época grecorromana, aparte del opio, las cervezas y los vinos, se ha llegado a saber, con bastante certeza, que los griegos conocieron y usaron el cáñamo, el beleño y la mandrágora.

En la literatura clásica, se hace referencia al vino, tanto en la *Odisea* como en la *Ilíada* de Homero, se describen situaciones en las que los personajes sufren los efectos embriagadores del alcohol. La embriaguez estaba ligada al culto de Dionisio, confundiéndose estas ceremonias con los orígenes del teatro. Tales orgías iban acompañadas de tal cúmulo de excesos que se llegaron a legislar medidas al respecto, unos dos siglos a. de J.C.

Así mismo, Hipócrates en su obra titulada "Sobre los aires, aguas y lugares", hizo mención de los excesos en la bebida, en lo que respecta al estudio de los factores que condicionan a los enfermos.

Etruria y posteriormente, Roma asimilaron la tradición y la cultura helenística y con ello el empleo y consumo de drogas de abuso, llegando hasta nuestros días los ecos

de los grandes festines, orgías y bacanales que organizaban algunos emperadores romanos.

Y es más, por Galeno, se ha podido llegar a conocer que no era infrecuente ofrecer flores de cáñamo hembra, es decir, de marihuana, en las reuniones sociales de la Antigua Roma para incitar a la hilaridad y al disfrute [12].

En el siglo VIII d. de J.C. la destilación del vino sería descubierta por Geber, con lo que aparecerían bebidas con mayor graduación. Pero este hallazgo no alcanzaría una difusión e implantación definitiva hasta los albores del siglo XVII [17].

A finales del 800, en muchos países orientales, la opiofagia y el fumar opio, provocaron devastadores efectos en la sociedad, favoreciendo, en algunos casos, la caída de imperios como fue el caso del imperio chino.

La *papaver somniferum* también llegaría a ser conocida por los médicos árabes, que la utilizarían sabiamente por sus propiedades antidiarreicas. Siglos más tarde, uno de los más prominentes médicos árabes, Avicena (980-1037), nacido en Persia y conocido como el "Príncipe de los Médicos", dedicaría el libro V de su *Canón de Medicina* a las drogas y sus prescripciones [13].

Pero el nacimiento de una farmacología que asimile las prácticas clásicas de los hallazgos "negros" producidos durante el medievo es obra de Paracelso, que viviría

del 1493 al 1541, que junto a sus discípulos mostraría, entre otras muchas cosas, la posibilidad de emplear grandes cantidades de opio puro como anestésico en cirugía. Abriendo también camino a diversas preparaciones, con esta droga, muy distintas en finalidad y composición a las antiguas triacas (96). Es así como el opio se redescubrió e reintrodujo en Europa, por parte de Paracelso, siendo, posteriormente, a finales del siglo XVII cuando la droga, en cuestión, sería bien apreciada y utilizada por sus propiedades analgésicas.

En lo que respecta al Descubrimiento de América, allá por el año 1492, es de destacar que la importación de nuevas especies botánicas por parte de los conquistadores supuso una expansión en el uso y consumo de estas sustancias [12].

Los conquistadores españoles difundieron ampliamente el consumo de la droga distribuyéndola entre los esclavos que podían de este modo trabajar durante más de un día sin alimento ni descanso, también en altitudes elevadas.

Posteriormente en el siglo XVII, el inglés Thomas Sydenham, que vivió del 1624 al 1689, llegó a decir que sus fármacos cabrían en el pomo de su bastón, ocupado en sus tres cuartas partes por opio, droga que consideraba "el primero de todos los cardíacos que se encuentran en la naturaleza y el principal recurso de la profesión médica", llegando a afirmar que jamás habría sido médico sin opio, que su falta dejaría a la medicina "manca y coja", y con una sentencia célebre declaró en 1680 algo en lo que coincidía con sus colegas de los Países Bajos:

"Entre los remedios que el Todopoderoso tuvo a bien conceder al hombre para el alivio de sus sufrimientos, ninguno es tan universal y eficaz" [12,18].

Según Forne [18], antes de la Revolución Francesa, 1789, el vino propiamente dicho tenía un uso muy limitado bien con fines eucarísticos, bien en fiestas y eventos sociales, no existían pues, reservas en las alacenas de las casas, salvo que éstas pertenecieran a personajes de la aristocracia. Este hecho cambió radicalmente, generalizándose a clases populares.

El mundo occidental, sin embargo, en lo que al opio se refiere, estaba poco interesado por esta forma de abuso hasta que se inventó la aguja hipodérmica y se utilizaron de forma generosa los morfínicos sobre el campo de batalla, lo cual indujo dependencia. Se hablaba a tal propósito de la "enfermedad del soldado". En el año 1806 Serturmer aisló del extracto bruto el primer principio activo, al que llamó "morfina" en honor de Morfeo, el dios griego del sueño. Sucesivamente se fueron aislando otras dos sustancias dotadas de efectos estupefacientes, la codeína y la tebaína, junto a más de una veintena de otros alcaloides privados de acciones psicotrópicas.

En el siglo XIX, se produciría el descubrimiento de fármacos puros, en una sucesión de alcaloides que comienza con la morfina (1805), como se mencionó anteriormente; la cafeína (1841); la cocaína (1860); la heroína (1874); la mescalina (1888); y los barbitúricos (1903).



Y sería hacia mediados de este siglo cuando se pondrían de manifiesto las excepcionales virtudes analgésicas de la morfina, cuando el médico A. Wood desarrolló un modo más directo de calmar los dolores de su esposa inventando la aguja hipodérmica; aquejada de cáncer, esta dama sería el primer adicto de aguja y la primera persona fallecida de sobredosis por semejante medio [12].

La Erythroxyton Coca fue importada en Europa en el pasado siglo y sería un profesor de química de Göttingen, A. Niemann, quien aisló en 1859 el principal alcaloide con un procedimiento donde empleaba básicamente alcohol, ácido sulfúrico, bicarbonato sódico y éter. Las drogas, recogidas de ejemplares de al menos dos años de edad, son generalmente sometidas a desecación y transformadas en un homogeneizado (pasta de coca). Bajo esta forma, la cocaína llega a ser pronto popular como droga de efecto anorexígeno, tónico y euforizante; es sometida sucesivamente a la atención del mundo científico. Y sería un médico parisino, Ch. Fauvel, uno de los primeros en servirse de la sustancia para diversas finalidades, especialmente problemas de garganta en profesionales del "bel canto", pues la consideraba el tensor por excelencia de las cuerdas vocales.

Una década más tarde el "British Medical Journal" consideraría que la cocaína era una novedad incitante, prediciendo que el uso de preparados cocaínicos por parte de las mujeres las conferiría vitalidad y hermosura, mientras el "Dictionnaire Encyclopédique des sciences médicales" sugeriría su empleo a los medios militares e industriales. Por esas fechas, en Estados Unidos, la "Detroit Therapeutic Gazette"

publicaría unas dieciocho comunicaciones científicas de médicos que preconizaban el uso de cocaína para curar hábitos de opio, morfina y alcohol, y al mismo tiempo, se descubrirían aplicaciones que multiplicarían el prestigio de esta droga en aquella época.

El cirujano W. H. Halsted (1852-1922), uno de los primeros cocainómanos de aguja, descubrió la anestesia troncular. Y pocos meses después el vienés K. Koller descubriría la posibilidad de operar la córnea gracias a la cocaína. Pero J.L. Corning, que fué el primero en aplicar anestesia local en lugares distintos, llegó a comentar que esa sustancia no solo había revolucionado la odontología, la oftalmología y la cirugía menor, sino que era lo más eficaz para tratar los estados de agotamiento o irritación del sistemas nervioso central, abriendo el camino a la monografía " Uber Coca " de S. Freud, aparecida en el verano de 1884, este autor consideró gran número de utilidades terapéuticas: como estimulante, para trastornos gástricos, para la caquexia, para curar morfinómanos y alcohólicos, para el tratamiento del asma, como afrodisíaco y en aplicaciones locales por Sigmund Freud, que la utilizó como alternativa desafortunada en la deshabitación de los morfinómanos. En Enero de 1885 publicaría un segundo artículo, "Contribución al conocimiento de los efectos de la cocaína", que algunos consideran el primer estudio de psicofarmacología en sentido moderno.

También pueden encontrarse referencias a la cocaína en la literatura de la época, de la mano de A. Conan Doyle, generoso consumidor, que hizo de su personaje

Sherlock Holmes un usuario crónico de la droga por vía intravenosa. El principio activo también es utilizado en varias preparaciones comerciales: entre las más difundidas, recordemos el "Vin Mariani" (vino de coca) y el prototipo de la "Coca Cola" (cocaína y cafeína en vehículo almibarado), originariamente empleado en el tratamiento de la cefalea. Resulta anecdótico que la "Coca Cola" estuviese compuesta originalmente de un jarabe a base de coca [12,18].

Y finalmente aparecerían las anfetaminas, extractos sintéticos de una conífera, la *ephedra vulgaris*, usada durante milenios por los herbolarios chinos como antiasmático. La anfetamina fue sintetizada en 1887 por Edeleano; años después llegó a ser descubierta la principal actividad farmacológica de esta molécula. En 1932 fue comercializada como descongestionante nasal, y en 1937 se registraron nuevos compuestos de anfetaminas como fármacos broncodilatadores, anorexígenos y antidepresivos. La producción y comercialización de la primera anfetamina comienza en Estados Unidos hacia 1930, cuando todavía está en vigor la "Ley Seca", para mantener despiertos a sujetos sobredosificados de hipnóticos o sedantes. Según datos oficiales del Ministry of Supply, el ejército inglés habría repartido ya unos ochenta millones de comprimidos en 1942, especialmente entre aviadores, aunque también para las tropas del norte de África; el criterio establecido para su empleo era no superar los 10 mg. cada 12 horas, cantidad que equivale a 1/4 ó 1/5 de gramo de cocaína. Los pilotos japoneses, especialmente los "KamiKazes", fueron grandes adictos a metanfetamina. Además, las anfetaminas inaugurarían el *dopping* deportivo. Destacar, por último, que a pesar de las repetidas muestras de advertencia de la

peligrosidad de esta molécula, hasta 1971 no se retiraría del comercio de los Estados Unidos el último descongestionante, a base de anfetamina, que podía ser adquirido sin receta médica.

La I.G. Farbenindustrie descubrió, curiosamente también durante el curso de la Segunda Guerra Mundial, la metadona, un fármaco cinco a diez veces más activo que la petidina, cuya fórmula consiguieron obtener los químicos norteamericanos por medio de su servicio secreto, aunque el ejército alemán finalmente acabó renunciando al nuevo fármaco por considerarlo demasiado tóxico.

A mediados de los años cuarenta, la metadona fué introducida a gran escala en la práctica médica como analgésico y antitusivo. Poco después se comprobaría, en Lexington, que tenía tanto poder adictivo como la heroína, aunque gustaba bastante menos a los *junkies*. En 1954, la producción americana es de media tonelada, aunque crecería vertiginosamente aproximándose a la decena a finales de ese mismo año. Desde entonces se distribuyó bajo unas sesenta denominaciones en todo el mundo. En 1953 una cuarta parte de los drogadictos alemanes usaba metadona [12].

Posteriormente, surgieron las benzodiazepinas, precedidas por el clordiazepóxido, cuya naturaleza adictiva se puso de manifiesto en 1961, después de tratar con la droga a 36 enfermos psiquiátricos durante un período de uno a siete meses. Poco después apareció el producto que sería hegemónico en el mercado mundial, el diazepam. Al llegar 1970, las benzodiazepinas logran la proeza de desbancar a nivel

mundial las ventas de barbitúricos [12].

En nuestros días, en Oriente Medio, y debido a la implantación del islamismo se admite el uso de sustancias psicotrópicas como el hachís, mientras que el alcohol está severamente prohibido. Por otra parte, en la civilización occidental de hoy en día, se considera legal el uso de la cafeína, la nicotina del tabaco y el consumo de bebidas alcohólicas.

1.3. CLASIFICACION DE LAS SUSTANCIAS EMPLEADAS COMO DROGAS DE ABUSO.

Los intentos de clasificación de las sustancias objeto de abuso y dependencia han sido múltiples y nunca del todo satisfactorios, desde que Lewin, en 1924, dió a conocer una de las primeras clasificaciones - *euphorica*, *phantastica*, *inebrantia*, *hypnotica* y *exitantia* - intentando agrupar las distintas sustancias en función de los efectos psicopatológicos que generaban

La clasificación utilizada por J.L. Laporte en su monografía "Les Drogues" agrupa estas sustancias en función de sus efectos sobre el sistema nervioso central en [19]:

Drogas depresoras:

- Opio y derivados.
- Hipnóticos, sedantes y tranquilizantes.
- Alcohol.

Drogas estimulantes:

- Coca y cocaína.
- Cafeína y bebidas que contengan xantinas.
- Anfetaminas y derivados.
- Tabaco.

Drogas psicodélicas:

- Dietilamida del ácido lisérgico (LSD).
- Peyote y mescalina.
- Hongos alucinógenos.
- Alucinógenos sintéticos diversos (DMT,DET,DPT,STP).
- Cáñamo y derivados.

También se han empleado otras clasificaciones, como aquello que lo hace según su origen, dividiéndolas en naturales y sintéticas.

Una de las clasificaciones más operativas es la que efectúa el DSM-III-R [20].

Este distingue nueve clases de sustancias asociadas a abusos y dependencia:

1. Alcohol.
2. Alucinógenos.
3. Anfetaminas y simpaticométricos de acción similar.
4. Cannabis.
5. Cocaína.
6. Fenciclidina (PCP) y sustancias de acción similar.
7. Inhalantes.
8. Opiáceos.
9. Sedantes.

La clasificación de 1987 del Real Colegio de Psiquiatras Británico es, deliberadamente, una clasificación muy simple basada en el hecho de que es posible agrupar todas las drogas en cinco grandes grupos [21]:

- I. Opiáceos.
- II. Depresores.
- III. Tranquilizantes.
- IV. Estimulantes.
- V. Alucinógenos.

1.4. CONSIDERACIONES Y PRINCIPIOS FARMACOLOGICOS RELACIONADOS CON EL ALCOHOL Y OTRAS DROGAS DE ABUSO QUE HAN SIDO ANALIZADAS.

1.4.1. Alcohol.

1.4.1.1. Acciones farmacológicas.

El mecanismo bioquímico por el cual el alcohol ejerce sus efectos farmacodinámicos parece ser que se basa, fundamentalmente, en una interrupción generalizada de los mecanismos celulares. Asimismo, no se ha llegado a aislar ningún receptor celular para esta sustancia, como ocurre con otras drogas (p.e. opiáceos). Se piensa que el etanol actuaría en la membrana celular, transformando estructuras de la bicapa lipídica, como podrían ser algunas proteínas, ionóforos y receptores neuronales. Otros autores como Lieber sostienen que un exceso de NADH procedente de la oxidación del alcohol sería el responsable de los trastornos metabólicos que produce [22].

1.4.1.2. Características farmacocinéticas.

Cuando se ingiere una bebida alcohólica, ésta se disuelve en los jugos gástricos, así como, en menores cantidades, en la saliva de la boca. El alcohol, principalmente etanol, no necesita ningún tipo de digestión o biotransformación para ser absorbido por el organismo. Una pequeña parte del alcohol ingerido se absorbe desde la mucosa del estómago; sin embargo, la mayor parte de esta bebida pasa a través del píloro al intestino delgado desde donde se absorbe con rapidez, pasando al torrente circulatorio [23].

La velocidad de absorción del alcohol varía en función de la bebida ingerida y del estado del estómago. Así, una bebida de alto contenido alcohólico tomada con el estómago vacío podría provocar un espasmo pilórico lo que conllevaría a un retraso en el vaciado gástrico y su consiguiente paso al intestino delgado, trayendo como consecuencia una disminución en la velocidad de absorción. También, la presencia de alimentos en el estómago, especialmente si son grasos, retrasaría la absorción. Por otro lado, el alcohol tomado junto a bebidas carbonatadas se absorbe, habitualmente, más rápidamente. Incluso los estados emocionales podrían variar la velocidad de absorción[24,25].

Una vez absorbido, el alcohol se distribuye rápidamente por todo el organismo. Su difusión se realiza en proporción al contenido en agua de los

distintos órganos y tejidos, apareciendo en mayor concentración en sangre y cerebro, y en menor, en tejido graso y músculo.

Más del 90% del alcohol absorbido se metaboliza en el hígado principalmente; el resto se elimina sin transformarse a través de los pulmones y riñones, el metabolismo o la biotransformación del alcohol se desarrolla principalmente en el hígado, constituido por una serie de oxidaciones sucesivas que lo transforman inicialmente en acetaldehído; después en ácido acético, para terminar en CO_2 y H_2O . Durante este proceso, como es sabido, se desprenden 7,2 calorías por gramo de alcohol. Las reacciones de oxidación del alcohol se ven catalizados por enzimas, denominadas alcoholdehidrogenasas, que se encuentran en una gran proporción en el hígado[23,26,27].

Se ha demostrado que el proceso oxidativo del alcohol tiene lugar siguiendo una velocidad uniforme, y que es independiente del trabajo muscular, del ambiente frío e incluso de la concentración del alcohol en tejidos y fluidos biológicos.

Otro aspecto estaría constituido por las diferencias existentes entre sexos, en lo que a la farmacocinética del alcohol respecta. Parece ser, que las mujeres tendrían una inactivación gástrica menos eficaz del alcohol que los hombres, y en consecuencia alcanzarían niveles plasmáticos mayores y a mayor velocidad que éstos. Algunos autores postulan que este hecho podría ser

debido en una menor cantidad de enzimas del tipo alcohol deshidrogenasa en la mucosa gástrica de las mujeres, como apunta Frezza [28].

1.4.1.3. Características del abuso.

En la actualidad, en la sociedad occidental, son muchos los estudios que demuestran la estrecha relación entre el consumo abusivo de esta bebida y diversas enfermedades, entre las que ocupan un lugar destacado la cirrosis hepática, la hipertensión arterial, lesiones neurológicas, varios tipos de cánceres, malformaciones fetales, y los accidentes de tráfico y los laborales [22,29,30,31,32].

1.4.1.4. Tolerancia y dependencia.

El alcohol es una sustancia que se caracteriza, entre otras cosas, por tener capacidad de producir tolerancia, dependencia física y psíquica. En nuestro medio la dependencia del alcohol es la más extendida [11] y la que provoca, por tanto, un mayor coste humano y material, por su morbilidad y mortalidad. Algunos autores como Lieber consideran que es la droga de abuso más extendida y consumida en el planeta [22]

1.4.1.5. Marcadores bioquímicos asociados a alcoholismo.

Las pruebas de laboratorio más empleadas como indicadores de alcoholismo son el volumen corpuscular medio (VCM), la enzima gammaglutamiltranspeptidasa (γ GGT) y las transaminasas (GOT y GPT) [33].

No obstante, algunos autores han cuestionado el empleo de estos marcadores bioquímicos, basándose en que el consumo de bebidas alcohólicas no es, ni mucho menos, el único factor que altera estos parámetros analíticos [34,35,36]. Otros, sin embargo, se han apoyado en otro tipo de argumentaciones, fundamentadas en el hecho de que unos valores aparentemente normales no podrían excluir, en términos absolutos, un consumo abusivo de alcohol [37].

En algunos estudios, como el de Nilssen, con alcohólicos crónicos a los que se les determinaron estos parámetros bioquímicos, en suero, mostraron que se podría obtener una alta sensibilidad para estos marcadores, en lo que respecta al diagnóstico de alcoholismo, oscilan de entre el 82 a el 91%, siempre y cuando, éstos se considerasen conjuntamente, esto es, GGT ,VCM y GOT [38].

No obstante, las elevaciones de gamma-glutamyl-transpeptidasa (GGT) han

sido empleadas como indicador biológico de trastornos hepáticos precoces asociados al consumo nocivo de alcohol, encontrándose resultados anormales en el 60%-80% de pacientes hospitalarios. En algunos estudios, sólo ha identificado a la mitad de los que declaraban un consumo superior a 80 grs diarios de alcohol en el medio laboral, aunque la especificidad fue del 85% [39]. En otro, sólo identificó una tercera parte de los alcohólicos estudiados en personas de mediana edad en atención primaria [40]. Esta prueba tiene muchos falsos positivos por hepatopatías no alcohólicas, otras enfermedades, diversos fármacos y tóxicos industriales, por lo que en estudios de pacientes hospitalarios su especificidad puede ser muy baja. En atención primaria, aún cuando hay menores tasas de falsas positividades, las menores prevalencias de consumo nocivo hacen que su valor predictivo positivo sea bajo. La elevación de los niveles suele normalizarse rápidamente a partir de dos días de abstinencia.

El aumento del volumen corpuscular medio (VCM) de los hematies sin anemia y que no se corrige con el aporte de ácido fólico, es un hallazgo frecuente entre los grandes bebedores, y se utiliza como indicador de consumo nocivo. En un estudio previamente citado, sólo identificó hasta un 32% de los que declaraban un consumo superior a 80 grs diarios de alcohol en el medio laboral, pero en este caso, la especificidad fué del 95% [39].

Estas limitaciones desaconsejan la utilización de la GGT y el VCM como única

prueba diagnóstica, y por lo general se emplean conjuntamente con cuestionarios y otros datos clínicos.

En los últimos años se ha introducido la determinación sérica de transferrina deficiente en carbohidratos como nuevo marcador biológico, produciéndose elevaciones en los bebedores de 50-80 grs etanol/día al cabo de una semana y que perduran dos semanas [41]. En algunos estudios, una sensibilidad del 74%-83% y una especificidad del 95%-100% [42], pero no es una prueba diagnóstica fácilmente disponible en todos los laboratorios como la GGT y el VCM.

1.4.1.6. Problemas relacionados con el alcohol.

Los problemas relacionados con esta sustancia han sido descritos desde hace miles de años y, posiblemente surgieron desde el inicio del consumo de las primeras bebidas alcohólicas, conseguidas a través de la fermentación de frutas y semillas, en la Prehistoria.

A lo largo de todas las épocas, los seres humanos han consumido bebidas alcohólicas con las finalidades más diversas. No existe ninguna otra droga a la que se le hayan atribuido tantos efectos y que presente tal variedad de usos según las circunstancias. Ello es debido probablemente a la longevidad del

alcohol como droga integrada socialmente en la cultura occidental, a unas facilidades de acceso amplias y un costo barato, y a la generalizada tolerancia hacia su consumo y efectos, los cuáles durante siglos han sido sistemáticamente considerado como triviales.

Los problemas relacionados con el alcohol constituyen un conjunto heterogéneo de problemas asociados al consumo excesivo de alcohol, tanto de forma ocasional como regular. Un consumo excesivo ocasional puede tener un impacto sanitario, social y económico tan elevado o mayor que el producido entre los grandes bebedores que lo consumen regularmente, aún cuando estos últimos, y entre ellos los alcohólicos, han ocupado el punto de mira de la mayor parte de los estudios de las últimas décadas.

Si bien los problemas relacionados con el alcohol aparecen con más frecuencia en los "grandes bebedores" y "alcohólicos", también se presentan en bebedores habitualmente moderados, que ocasionalmente hacen un consumo puntual excesivo. Análogamente a otras enfermedades no transmisibles, se puede considerar al alcohol como un factor de riesgo, y puede decirse que el consumo de alcohol y sus problemas asociados constituyen un continuo desde un consumo mínimo con menor riesgo de problemas hasta un consumo abusivo con un elevado riesgo de presentarlos.

Consumo de alcohol y prevalencia de problemas.

Aparecen marcadas diferencias en el consumo internacional de bebidas alcohólicas y en la prevalencia de problemas relacionados con el alcohol, estableciéndose mayores niveles de consumo y, por tanto, mayor prevalencia de problemas relacionados con el alcohol en las zonas de mayor desarrollo socioeconómico del planeta: Europa, América del Norte, Australia y Nueva Zelanda [43].

Ledermann propuso la hipótesis de que el consumo de alcohol en una población dada presentaría una distribución logarítmico-normal, en la que la mayoría de los bebedores consumiría cantidades pequeñas o moderadas de alcohol, mientras que proporciones cada vez menores de bebedores consumen cantidades crecientes de alcohol asociadas a riesgos progresivamente mayores de problemas; según su hipótesis, cuanto mayor sea el consumo medio de alcohol mayor será la proporción de grandes bebedores y de problemas relacionados con el alcohol. Este modelo teórico no sería aplicables a todos los casos. De este modelo podría deducirse que la reducción del consumo *per cápita* de etanol disminuiría la problemática [44].

A lo largo del período comprendido entre 1950 y 1985 se produjo un notorio auge de la producción y consumo de bebidas alcohólicas en la mayor parte

de Europa. En España, por ejemplo, la producción se duplicó desde 7 a más de 14 litros de etanol puro por habitante y año. Esta tendencia se reflejaría en el incremento en la morbilidad y mortalidad atribuibles al consumo de alcohol en estos países.

Sin embargo, a mediados de los noventa la producción de bebidas alcohólicas había descendido a menos de 10 litros de etanol puro por habitante en España. Varios factores podrían haber contribuido a este descenso, entre los que destacan la promulgación de diversas medidas legislativas.

Otro aspecto a considerar es que los grandes productores de bebidas alcohólicas tienden a ser también los mayores consumidores. La disponibilidad y accesibilidad es un factor determinante en el consumo de alcohol y drogas de abuso. Esto justificaría que el alcohol y el tabaco, las drogas legales, sean las más consumidas por la población.

Pero la disponibilidad del alcohol y sus patrones de consumo dependen de diversos factores: la legislación, que sería el más importante, comprendería: la tasación fiscal de las bebidas alcohólicas, las restricciones horarias para su consumo, la prohibición de su venta a menores, la restricción de los lugares públicos donde pueda consumirse, el control de la publicidad de bebidas alcohólicas, las medidas que estimulen la sustitución del cultivo de vid por

otros alternativos, la penalización de alcoholemias peligrosas en los conductores de vehículos a motor, y otras.

Los factores geográficos son también interesantes. El clima y la agricultura de la zona hacen que predomine la producción y consumo de determinadas bebidas alcohólicas, y también las circunstancias de su consumo, así, en Cantabria es muy importante el consumo en el propio domicilio y en Sevilla predomina el consumo en lugares públicos. La cercanía geográfica y la calidad de las comunicaciones y el comercio con zonas productoras es otro factor importante. En las zonas más frías de España predomina el consumo de vino y destilados (Cantabria, Euskadi, Galicia, Castilla la Vieja) y en cambio en las zonas más cálidas predomina el consumo de cerveza, vinos rebajados con gaseosas y vinos de Jerez (Andalucía). Esto influye, a su vez, en la cantidad total de alcohol consumida por habitante y año, por eso, en las zonas más frías suele haber mayor consumo de alcohol que en las más cálidas.

Los factores culturales influyen también en los patrones de consumo de bebidas alcohólicas. La permisividad hacia el consumo entre niños y adolescentes, el grado de utilización del alcohol como facilitador de actividades socioculturales, las creencias sobre sus hipotéticos efectos beneficiosos sobre la nutrición, como antianoréxico infantil, como analgésico de dolores menstruales, no son sino algunos ejemplos de la abigarrada

variedad de mitos y creencias arraigadas en algunas comunidades.

Los factores socioeconómicos, que a su vez están interrelacionados con los anteriores, son asimismo determinantes de los patrones de consumo y de su distribución en la población. El consumo depende en gran medida del precio relativo del alcohol: el costo medio de un litro de etanol puro a partir de la bebida alcohólica más barata del mercado teniendo en cuenta la renta media de la población. En países en los que el precio relativo del alcohol tiende a ser bajo, como en España, Portugal y Alemania, el consumo de alcohol es mucho mayor entre las clases sociales más bajas. De hecho, en España y debido al espectacular aumento de la renta durante el período 1960-1990 el precio relativo del alcohol descendió notablemente, y este fenómeno se pretende corregir gracias a la implantación de severas medidas legislativas desde 1988.

Diversos estudios indican que en todos los países existen unas marcadas diferencias sexuales en los patrones de consumo, que tienden a ser menores cuanto mayor es su nivel de desarrollo económico y social. En España, la frecuencia y cantidad de consumo es mayor entre los varones que entre las mujeres. En un estudio hecho en Sevilla se encontró que un 82,5% de los varones son bebedores habituales, esto es, consumen alguna bebida alcohólica por lo menos una vez a la semana, sin embargo en las mujeres este porcentaje se reduce al 46,6% [45].

Los principales motivos aducidos por la población para consumir bebidas alcohólicas son los socioculturales, sólo porcentaje muy pequeño de la población aduce la búsqueda de los efectos psicoactivos del alcohol, pero este último grupo es el que consume mayor cantidad de alcohol y tiene mayor número de problemas relacionados con el alcohol. Los problemas son más frecuentes entre los varones y guardan una relación estrecha con la cantidad de etanol consumida. Existe una asociación entre el consumo de tabaco y alcohol, y entre ambos y el consumo de drogas ilegales.

Principales problemas relacionados con el alcohol.

Los problemas relacionados con el alcohol pueden dividirse en dos grupos: los asociados al consumo excesivo puntual, y los asociados al consumo excesivo prolongado o crónico [44,46].

Estos problemas tienen un notable impacto sobre la morbilidad y mortalidad, y probablemente estas estimaciones son conservadoras, ya que internacionalmente hay un subregistro del alcohol como causa de defunción en los certificados de defunción [47].

Un rasgo diferencial con el resto de drogas es que el etanol es una fuente potencial de energía, con 7,1 kcal por gramo. En los grandes bebedores y alcohólicos, el etanol puede representar un 50% de la ingesta calórica total,

y ello se produce inevitablemente a costa de otros nutrientes, lo que produce malnutrición, incluyendo déficits de folatos, tiamina y otras vitaminas. También se presenta malnutrición secundaria por malabsorción ocasionada por complicaciones gastrointestinales, como la insuficiencia pancreática y el metabolismo hepático defectuoso de los nutrientes.

El abuso de alcohol, tanto puntual como crónico, producen inmunodepresión y facilitan la aparición y agravamiento de diversas infecciones [47] . Este efecto se ha descrito en la mayor incidencia de infecciones entre los traumatizados con alcoholemias elevadas en el momento del ingreso [48].

El consumo abusivo de alcohol puede llegar a producir gastritis erosiva aguda [22] . La diarrea es frecuente entre los alcohólicos por diversos motivos, incluyendo los trastornos en la secreción biliar y pancreática, la malabsorción intestinal de grasas y la exacerbación de los déficits de lactasa.

La evidencia de la asociación causal entre el consumo de alcohol y la cirrosis hepática se basa en los resultados de estudios ecológicos, estudios de casos y controles, y estudios de cohortes. Los estudios ecológicos han mostrado una correlación directa entre el consumo de alcohol y las tasas de mortalidad por cirrosis hepática, tanto si se correlacionan entre diferentes países como si se comparan distintos niveles de consumo dentro de un mismo país a lo largo del tiempo. Las tasas de mortalidad por cirrosis hepática descienden

muy rápidamente cuando se producen restricciones en la disponibilidad de bebidas alcohólicas. Ello ha ocurrido en algunos países mediante la aplicación de medidas legislativas, como la "Ley Seca" en los EEUU, durante cuya vigencia se produjo una notable disminución de la mortalidad por cirrosis hepática. Un fenómeno similar se apreció en la ciudad de París durante las dos guerras mundiales, en las que hubo grandes problemas de abastecimiento de bebidas alcohólicas [49]. En otros casos, la disminución de la disponibilidad ha sido indirecta, a través de una política impositiva que incrementa el precio de las bebidas alcohólicas, y restringe las facilidades a su acceso, pero ha presentado unos efectos análogos: a mayor costo y más difícil acceso de las bebidas alcohólicas menor consumo de éstas y menor tasa de mortalidad por cirrosis hepática. Los descensos a corto plazo son atribuibles a la disminución de la letalidad: los cirróticos, al tener mayores problemas de abastecimiento de alcohol, tienen menores probabilidades de descompensar su enfermedad, y alargan su supervivencia. A largo plazo, el mantenimiento de las medidas restrictivas disminuye la incidencia de la enfermedad.

Los estudios de casos y controles indican que el riesgo de padecer cirrosis hepática es más elevado en los varones que consumen más de 40 grs de etanol/día y en las mujeres que consumen más de 20 grs de etanol/día, durante muchos años [50]. La menor secreción de deshidrogenasa alcohólica gástrica en las mujeres explica que el alcohol tenga efectos más graves sobre

su organismo a menores dosis que en los varones [28]. También en estos estudios y en otros de cohortes se ha demostrado una relación dosis-efecto entre el nivel de consumo de alcohol, (duración e intensidad) y el riesgo de padecer cirrosis, y se ha comprobado que el único factor causal presente en las distintas bebidas alcohólicas es la cantidad de etanol consumida, no encontrándose diferencias de riesgo entre los distintos tipos de bebidas [51]. Sólo un 10-15% de los bebedores excesivos desarrolla una cirrosis hepática [22].

El consumo puntual excesivo de alcohol favorece el desencadenamiento de crisis convulsivas en los epilépticos, y el abuso crónico origina problemas de interacción con la medicación de estos enfermos [52].

Entre grandes bebedores crónicos pueden producirse dos enfermedades que afectan al corazón: la cardiomiopatía alcohólica, con hipertrofia miocárdica y fibrosis, y la cardiomiopatía del beri-beri, por déficit de tiamina. Esta última complicación es bastante infrecuente en los países desarrollados.

Varios estudios epidemiológicos han demostrado que una ingesta ligera o moderada de alcohol, está asociada con una menor mortalidad por cardiopatía isquémica cuando se la compara con la de las personas abstemias que nunca han bebido [22,53,54].

El consumo puntual de dosis elevadas de alcohol puede producir impotencia o un pobre rendimiento sexual. El consumo prolongado y abusivo de etanol ocasiona pérdida de la libido, menor actividad sexual y esterilidad masculina por atrofia testicular, o esterilidad femenina por anovulación y amenorréa.

El acetaldehído producido por la metabolización del alcohol atraviesa la placenta y puede inhibir la metilación del ADN fetal [55]. El consumo moderado de alcohol durante el embarazo está asociado a un mayor riesgo de aborto espontáneo, mortalidad perinatal, bajo peso al nacer y lesiones fetales.

El consumo abusivo de alcohol, está asociados a diversos trastornos familiares y sociales. Los problemas laborales se manifiestan en absentismo, ineficiencia, dejar que otros hagan su trabajo y otras situaciones desagradables, que a mediano plazo acaban con la pérdida del empleo, y que se repiten de forma consecutiva llevando al desempleo. La delincuencia, el fraude, las deudas y los problemas con la justicia son muy frecuentes entre los grandes bebedores. Los embarazos no deseados, los fracasos terapéuticos por mal seguimiento de las pautas terapéuticas y los problemas de interacción del etanol con los medicamentos son otras complicaciones frecuentes en los bebedores abusivos [44].

Entre las asociaciones causales demostradas definitivamente están el cáncer de cavidad bucal, el cáncer de orofaringe e hipofaringe, el cáncer de laringe y el cáncer de esófago. Un consumo elevado de alcohol multiplica por tres el riesgo de padecer cáncer de cavidad bucal y faringe, y se estima que el alcohol es el responsable del 50% de las defunciones por estas neoplasias entre los varones, y de un 40% de las de las mujeres. El riesgo de presentar cáncer de laringe supraglótica es diez veces mayor entre los que consumen 120 o más grs de etanol/día que entre quienes consumen 20 grs o menos, y se estima que el alcohol es el responsable de por lo menos un 50% de las defunciones por estos tumores. El alcohol es un factor de riesgo definitivo del cáncer de esófago, y un 75% de las defunciones por estos tumores son atribuibles a su consumo abusivo [56]. Uno de cada nueve casos de cirrosis hepática alcohólica llegan a degenerar en cáncer hepatocelular primario. Algunos estudios, como el de Rosemberg, apoyan la hipótesis de que el consumo de alcohol es una causa probable de cáncer de mama [57].

Uno de los motivos aducidos para el consumo de alcohol es para aliviar sensaciones desagradables, tales como la ansiedad y la depresión. Los sentimientos de baja autoestima son muy frecuentes entre los grandes bebedores, que combinados con sentimientos de ansiedad, depresión y culpabilidad, contribuyen al mayor riesgo de suicidio que aparece en este grupo. La amnesia "del día siguiente" es frecuente en consumos abusivos puntuales, pero se agrava en intensidad entre los bebedores crónicos, quienes

a largo plazo presentan diversos trastornos en su personalidad y en su capacidad de aprendizaje y raciocinio. Un fenómeno universal es la mayor prevalencia de abuso de tabaco y otras drogas entre grandes bebedores, fenómeno que también se ha detectado en algunos estudios en España [9,58]

Uno de los trastornos psiquiátricos más graves que puede aparecer entre los grandes bebedores, es el síndrome de dependencia del alcohol. Los elementos esenciales del síndrome, descritos por Edwards [59] como un estado psicobiológico caracterizado por la reorientación de la vida alrededor del alcohol, el conocimiento subjetivo de la compulsión de beber, y el seguir bebiendo para evitar el síndrome de abstinencia, se acompañan de graves complicaciones de índole social, psicológica y médica, y de una elevada mortalidad. En la aparición de este síndrome influyen factores genéticos, pero es necesaria su interacción con diversos factores ambientales. La incidencia de este síndrome guarda una relación directa con la prevalencia de bebedores excesivos y, por lo tanto, está muy ligada al consumo *per capita* de etanol de cada comunidad.

El alcohol tiene un efecto depresor sobre el Sistema Nervioso Central. En personas con escasa tolerancia al alcohol, los efectos sobre su capacidad de raciocinio y sobre su capacidad para realizar actividades complejas aprendidas recientemente aparecen con alcoholemias tan bajas como 0,25 grs/litro. Cuando los niveles de alcoholemia ascienden a 0,4 - 0,5 grs/litro se

produce una pérdida brusca, aunque muchas veces inadvertida, de importantes capacidades sensoriales, motoras y de raciocinio, con una disminución significativa del campo visual, de la capacidad de acomodación y de convergencia, de los reflejos óculo-motores y audio-motores, y en muchas ocasiones de un aumento de la osadía y agresividad en situaciones potencialmente peligrosas.

Estos efectos se traducen en un elevado riesgo de presentar mayor número de todo tipo de accidentes, de que éstos sean más graves y de que haya mayor mortalidad. En un estudio, casi un 80% de las personas atendidas por accidentes en un servicio de urgencias, había consumido alcohol ese día, y un 43% de los lesionados por accidentes de vehículo de motor presentaban alcoholemias superiores a 0,8 gr/l [60]. En más del 50% de las caídas hay un consumo previo de alcohol, un tercio de los accidentes domésticos están relacionados con el consumo excesivo de etanol, y los grandes bebedores presentan el triple de riesgo de sufrir un accidente laboral que el resto de trabajadores [44]. En Gran Bretaña, el abuso de alcohol es el factor de riesgo más importante de muerte por ahogamiento, caídas e incendios [61]. Cerca de un 30% de los pilotos de aeronaves implicados en accidentes aéreos han presentado niveles de alcohol medibles en sangre y en tejidos al hacer los estudios post-mortem, y la mitad de ellos tenían alcoholemias superiores a 1 gr/litro [62]. Varios estudios atribuyen al abuso de etanol un 40%-50% de todas las defunciones producidas en accidentes de tráfico, [1,2,63] y un 16%-

67% de las acaecidas en accidentes domésticos, recreativos y laborales [64].

El consumo excesivo de alcohol es un importante factor de riesgo en todo tipo de agresiones, homicidios y suicidios; en un 50% de los homicidios se ha encontrado que el agresor o el agredido habían hecho un consumo previo excesivo de etanol, y en un 50% de casos de suicidio también se detecta este consumo previo abusivo [65].

Muchos varones han experimentado los efectos de la intoxicación aguda por alcohol, pero la ingesta de dosis masivas puede ocasionar un envenenamiento agudo con depresión respiratoria e inhalación de vómitos que pueden producir la muerte. El consumo habitual de alcohol puede desarrollar una tolerancia frente a estos efectos, y el riesgo de envenenamiento es mayor en bebedores noveles, sobre todo en los adolescentes y, entre ellos, las chicas [28].

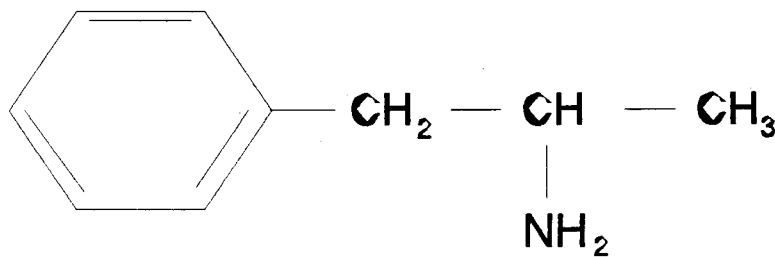
Respecto a los factores socioeconómicos que influyen en el consumo, como señala Schioler, en la mayoría de países, el valor impositivo sobre las bebidas alcohólicas es proporcional al volumen de alcohol absoluto de cada bebida, aunque con grandes diferencias entre países [67]. Además las limitaciones en los horarios de ventas también influyen, como demostró Davies en su estudio sobre los problemas relacionados con el alcohol y su control [68]. Por otra parte, también influye la edad autorizada para el consumo de bebidas alcohólicas [69,70]. Algunas organizaciones, estudiando todos estos aspectos,

han llegado a estimar el consumo diario de etanol puro, que puede considerarse como peligroso [72,73]. Diversos autores, como Wallace, Babor, Kristenson y otros desarrollaron diversos cuestionarios como indicadores de consumo de alcohol[74,75,76,77]. Con estos estudios se pretende realizar intervenciones para disminuir el consumo de alcohol, e investigar la eficacia de las mismas[78].

1.4.2 Anfetamina.

1.4.2.1 Acciones farmacológicas

La acción farmacológica más importante es debida al poder estimulante sobre el SNC y receptores alfa y beta adrenérgicos, con acción simpaticomimética, esto es, aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión sistólica y diastólica, mejoría en el estado de ánimo, de la resistencia a la fatiga física y mental, e incremento de autoestima. Por su capacidad de reducir el apetito, se ha empleado como anorexígeno en el tratamiento de la obesidad [23,79].



Anfetamina

1.4.2.2 Características farmacocinéticas.

La anfetamina y la metanfetamina se presentan generalmente como sales de azufre y cloro, teniendo el aspecto de polvos blancos e inodoros, y solubles en agua y alcohol. Respecto a las posibles vías de administración, si bien la oral es la más utilizada, También se ha llegado a emplear la intravenosa, la inhalatoria pues se fumaba y la aspiración por la nariz [80]. La anfetamina es una base relativamente débil (pK 9,7-9,9) y se absorbe mejor a nivel intestinal que a nivel gástrico. La absorción se completa, normalmente, alrededor de 4-6 horas después de la ingesta [23,79].

La concentración en sangre tras la administración de dosis terapéuticas, es baja a causa de la débil unión a las proteínas plasmáticas (16%) y del gran volumen de distribución (3,2-5,6 l/Kg). No hay una correlación definida entre la concentración plasmática y el efecto psicotrópico .

Se metaboliza en el hígado, principalmente por desaminación en un 25%, excretándose bajo la forma de fenil-acetona, ácido benzoico y ácido hipúrico. Por hidroxilación, se obtienen 4-hidroxianfetamina, 4-hidroxinodopinefrina, en un 10% de la dosis. Alrededor del 30% de la dosis se excreta sin modificar con la orina. La metanfetamina se transforma parcialmente en anfetamina [80,81].

1.4.2.3. Características del abuso.

Se habitúan a ellas estudiantes que han iniciado su consumo en vistas a la preparación de exámenes y, mujeres obesas, que las tomaron inicialmente en curas de adelgazamiento [9]. La anfetamina produce sensación de aumento de actividad psíquica, hace desaparecer la sensación de fatiga, sueño y hambre. Su administración suele efectuarse vía oral aunque rara vez intravenosa [23].

Los principales trastornos psicopatológicos derivados de su consumo incluyen:

- Cuadros delirantes con características paranoides, es el que se presenta con mayor frecuencia.
- Psicosis crónicas, es controvertida la etiopatogenia de esta patología, en cuanto a si es una consecuencia de la propia anfetamina, o si existía ya una personalidad premórbida, y esta droga desencadena el cuadro...
- Síndrome deficitario de Deniker, que se manifiesta al suprimirse

el consumo de la droga, y se caracteriza por la aparición de un cuadro de inhibición del sistema nervioso central, con apatía, inhibición psicomotora y síntomas de la esfera depresiva [9].

Por sus propiedades estimulantes, las anfetaminas también han sido usadas típicamente por camioneros y atletas que querían mejorar sus rendimientos y resistencias a la fatiga. La disponibilidad de fármacos nuevos y más seguros ha deslegitimado el uso de la anfetamina para el tratamiento de la obesidad y de la depresión. Otros compuestos, comúnmente llamados "drogas de diseño" y entre los que destaca el "éxtasis", que es un tipo de metanfetamina, son las preferidas por los consumidores y han invadido el mercado de las anfetaminas [10,11].

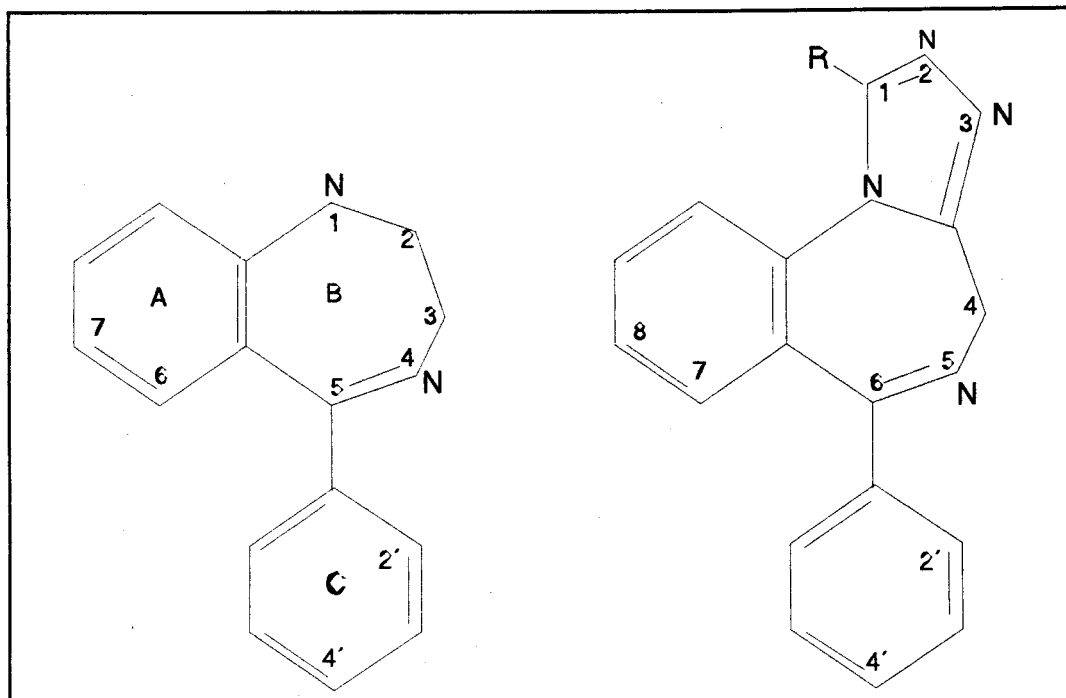
1.4.2.4 Tolerancia y Dependencia.

La tolerancia se establece rápidamente, por mecanismos todavía desconocidos, con mayor frecuencia frente a los efectos euforizantes y cardiovasculares. Esta tolerancia es cruzada para todos los compuestos del grupo. Crea una importante dependencia psíquica, pudiendo a llegar a ser totalmente invencible para el que la consume. Pero la dependencia física por anfetamina es un tema controvertido [9]. Recientemente, se ha demostrado, de forma experimental, trastornos bioeléctricos y enzimáticos a nivel de placa neuromuscular.

1.4.3. Benzodiazepinas.

1.4.3.1 Acciones farmacológicas.

El nombre de "benzodiazepina" hace referencia a la estructura que se origina por la fusión de un núcleo benzénico con un anillo diazepínico y se caracteriza por su efecto selectivo sobre el sistema nervioso central. Como fármaco hipnótico-sedante, produce una depresión neurológica difusa [23]. Poseen propiedades tranquilizantes, hipnóticas, miorelajantes, ansiolíticas y anticonvulsionantes. A continuación se representan a la derecha la fórmula estructural de las benzodiazepinas clásicas y a la izquierda, de las de nueva generación.



Fórmula estructural de las benzodiazepinas clásicas y de nueva generación.



En 1961 se sintetizó la molécula original, llamada clordiazepóxido, que sería la molécula prototipo de cerca de 2000 productos diferentes [12]. El éxito de estos compuestos, obedece, entre otros, a su cómoda administración (por vía oral, intravenosa o intramuscular). Entre los efectos más importantes se encuentran:

- Sedación, tanto disminución de la actividad motora espontánea y de la ideación, como del control de la ansiedad.
- Desinhibición.
- Inducción del sueño (efecto hipnótico).
- Control de las convulsiones.
- Amnesia anterógrada.
- Otros, así, potencian los efectos de otras sustancias depresoras del SNC, como el alcohol[24].

Los efectos ansiolíticos euforizantes de las benzodiazepinas favorecen el abuso. La administración prolongada se acompaña de una especie de tolerancia o "acostumbramiento", más que de una verdadera dependencia farmacológica.

Algunos de estos compuestos se utilizan fundamentalmente como hipnóticos debido a su reducida vida media de eliminación (p. ej., triazolam). Las benzodiazepinas se utilizan ampliamente en terapéutica, desde el tratamiento del insomnio, pasando por los estados de ansiedad, espasmos musculares y terminando en las convulsiones epilépticas [24,81]. Algunos estudios han llegado a relacionar su consumo con los accidentes de tráfico [82] y , en una encuesta realizada a hospitales traumatológicos de Estados Unidos, por Carl et al., el 87,6% de los centros realizaba de manera sistemática cribado o "sceenuig" de estas sustancias [83].

1.4.3.2 Características farmacocinéticas.

La absorción de las benzodiazepinas orales es bastante rápida, sobre todo de aquellas con una elevada liposolubilidad como diazepam y triazolam. El grado de liposolubilidad también determina, aunque de manera inversamente proporcional, la duración de los efectos: las moléculas poco solubles muestran un menor aclaramiento plasmático y menor volumen de distribución, es decir, una vida media más prolongada [23].

Se metabolizan fundamentalmente en hígado a través de tres mecanismos:

- El primero, por dealquilación, es propio de las benzodiazepinas "clásicas" y da lugar a la aparición de metabolitos farmacológicamente activos.
- El segundo es la hidroxilación, reacción en la que se forman metabolitos con una acción intermedia.
- Por último, la conjugación con el ácido glucurónico permite una rápida eliminación, por vía renal o biliar, debido a la hidrosolubilidad del conjugado glucurónico.

1.4.3.3 Clasificación.

Si bien existen multitud de clasificaciones de las benzodiazepinas, quizá una de las más prácticas es la siguiente, donde se han dividido los medicamentos de la Tabla 1 en acción larga y corta, en función de que su semivida plasmática eficaz sea superior o inferior a 12 horas [84].

Acción Larga	Principio Activo.	Acción Corta
Flurazepam*		Temazepam
Clorazepato dipotásico		Alprazolam
Quazepam		Lorazepam
Diazepam		Lormetazepam*
Prazepam		Oxazepam
Medazepam		Clotiazepam

Tabla 1 - Principales Benzodiazepinas.

* Comercializadas como hipnóticos.

** Comercializadas como sedante preanestésico vía parenteral.

1.4.3.4 Características del abuso.

Como consecuencia de la prescripción terapéutica frecuente de estos preparados, se observa cierta tendencia al abuso, se busca en estos fármacos una manera de reducir la tensión cotidiana y de disfrutar del reposo nocturno [23].

El diazepam, comúnmente conocido como valium, suele ser el compuesto benzodiazepínico del que más se abusa por su facilidad de administración, absorción óptima por vía oral, y por su capacidad para inducir una discreta euforia y sensación de autocomplacencia, sobre todo si se combina con el alcohol [24].

1.4.3.5 Tolerancia y dependencia.

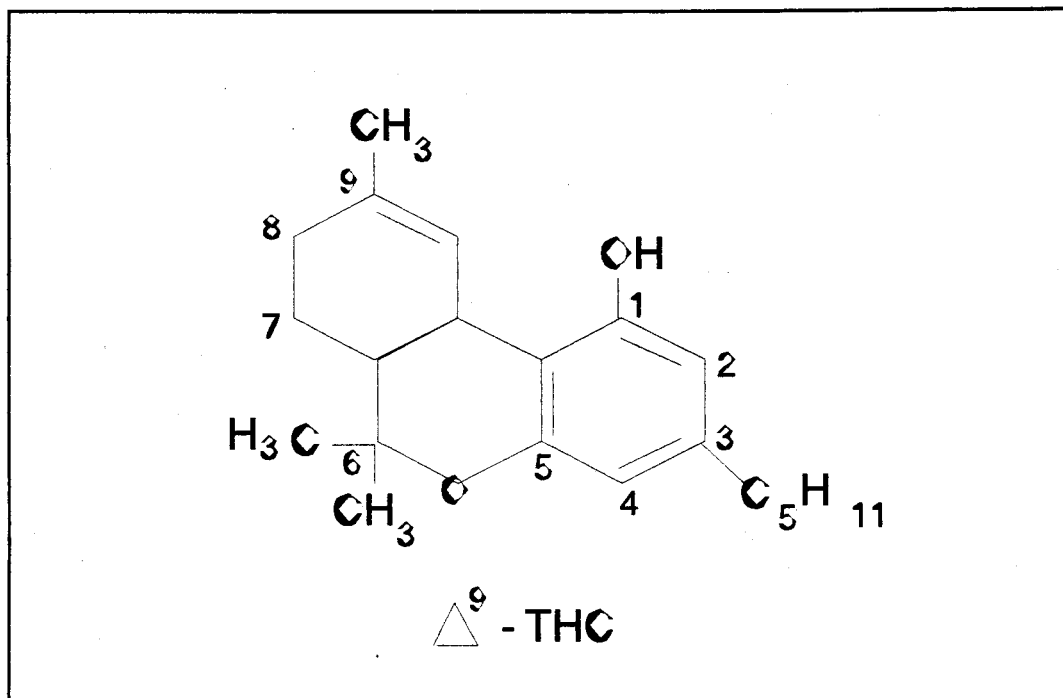
Son consideradas hipnóticas, sedantes y tranquilizantes, se desarrolla dependencia psicológica, física y tolerancia y su supresión brusca da lugar a un síndrome de abstinencia con inquietud, excitación del sistema nervioso central, náuseas, vómitos, e incluso pudiendo aparecer convulsiones [81].

1.4.4. Cannabinoides

1.4.4.1 Acciones farmacológicas.

Algunas plantas han sido empleadas desde la antigüedad con objeto de beneficiarse de sus efectos sobre la sensoperfección. Se emplearon la belladona, el estramonio y otras plantas solanáceas. Los cannabinoides se consideran drogas psicodélicas menores [9].

La *Cannabis sativa* contiene como principio activo, el Δ^9 -tetrahidrocannabinol, que confiere su actividad. En la siguiente figura se muestra su estructura molecular:



Estructura molecular del Δ^9 -THC.

En su libro "Hachís y enfermedad mental", publicado en 1845, Moreau daba una clara descripción de los efectos psicológicos de la Cannabis Sativa: "El hachís da a todo aquel que se encuentra bajo su influencia el poder de experimentar las desviaciones de la enfermedad mental, o al menos los principales desórdenes que se encuentran en toda clase de problemas mentales".

Actualmente, se describen sus efectos como una sensación de euforia, relajación, somnolencia, moderadas alteraciones de la percepción y un alterado sentido del paso del tiempo más bien que como una desagradable experiencia psicótica, favoreciendo su consumo, como parece demostrar Moskowitz, los accidentes de tráfico [85].

1.4.4.2 Características farmacocinéticas.

La vía de administración puede ser o bien el cigarrillo comúnmente llamado "*porro*" o bien la vía oral. los efectos psíquicos suelen ser moderados, con sensación de bienestar. La percepción del tiempo y el espacio también pueden verse modificadas [24].

La rápida bajada inicial de la concentración de THC en el plasma es debida al metabolismo y a la captación por parte de los tejidos, ya que, el THC es

altamente liposoluble y tiene una gran afinidad por los mismos tejidos [86].

El factor limitante en la eliminación del THC es el lento retorno de esta sustancia de los tejidos al plasma; en efecto , la mayoría de los trabajos indican una vida media de 20 horas o más . A causa de esto el THC se acumula en el plasma de los consumidores habituales. Esto explica la presencia de concentraciones medibles de THC muchas horas y también muchos días después de la última ingestión [87].

Bastianni señala que el período de tiempo en que los metabolitos son medibles en la orina, por medio de un método inmunoquímico, depende tanto de la sensibilidad del test como del tipo de consumidor. En su experiencia, usando un test con un "cut-off" o punto de corte de 20 ng/ml, se podía identificar un consumidor habitual hasta 25 días después de la última dosis, mientras que un consumidor irregular resultaba positivo sólo hasta el quinto día [88]. Por esta razón, en el presente estudio se ha empleado un "cutoff" o punto de corte de 100 ng/ml.

1.4.4.3 Características del abuso.

La Cannabis Sativa ha sido usada durante siglos por diversas sociedades. Se usa en forma de marihuana y de hachís ; la primera constituida por hojas e inflorescencias secas, mientras el hachís es la resina obtenida de las inflorescencias mediante diversos procedimientos. El constituyente psicoactivo principal, de ambas preparaciones, es el Δ^9 -THC, presente, sin embargo, en diversas concentraciones en los dos preparados. Mientras la marihuana contiene del 1-7% de THC, el porcentaje medio presente en el hachís es muy superior, pudiendo llegar en el caso del aceite de hachís, hasta el 60% de principio activo [9].

La marihuana y el hachís tienen un alto potencial de abuso; la vía de ingestión más común es el humo, aunque está documentada también la ingestión por vía oral. Mediante el humo, la concentración plasmática de THC alcanza el pico entre 15-20 minutos y aparece una sensación subjetiva de euforia. Tanto el cannabis como su resina pertenecen a los estupefacientes, que tienen prohibido su producción, fabricación, exportación e importación , comercio, posesión o uso en España [89].

La marihuana y el hachís se fuman, con frecuencia, en situaciones sociales en que no todos los presentes fuman la droga. Algunos investigadores han presentado la hipótesis de que los no fumadores pueden inhalar pasivamente THC, determinando su presencia o la de sus metabolitos en sangre, plasma y orina. Esta tesis puede explicar algunos casos de respuesta positiva en individuos que no han hecho uso de Cannabis. Solo en situaciones extremas es posible alcanzar valores relevantes con los métodos inmunoquímicos. Como ejemplo Law y colaboradores han estudiado seis voluntarios que fumaban marihuana en una pequeña estancia en presencia de cuatro no fumadores. A estos últimos les fueron extraídas muestras de sangre después de 1,2,3 y 6 horas del inicio de la exposición al humo. Las muestras fueron analizadas haciendo uso de un valor de corte o "cutoff" de 2 ng/ml. No se midió ningún cannabinoide en las muestras del plasma de ninguno de estos sujetos. Por el contrario la orina mostraba concentraciones bajas de cannabinoides; la máxima concentración era de 6,6 ng/ml. Ninguno de los no fumadores había advertido los efectos subjetivos al uso de la marihuana [90].

Los cannabinoides se transforman rápidamente en gran número de metabolitos. Entre los metabolitos producidos por el hígado y en particular por el citocromo P₄₅₀, mencionamos los derivados monohidroxilados, que son ulteriormente transformados en derivados polihidroxilados y, sucesivamente, en cetonas, aldehidos y ácidos carboxílicos. Halldin mediante estudios in vitro con hígados humanos y en vivo con voluntarios sanos ha demostrado que el metabolito producido, en mayor cantidad, por el hígado humano, es el 11-hidroxi-THC. De cualquier modo, el principal metabolito encontrado en el plasma y en la orina es el ácido 11-nor-THC-carboxílico [91].

1.4.4.4 Tolerancia y Dependencia.

Producen cierta dependencia psicológica, no habiendo sido descrita ni dependencia física, ni síndrome de abstinencia, por supresión de dicha sustancia [9,23]. La mayoría de los autores sostienen que el cannabis, no es capaz de inducir, por sí mismo, una dependencia física, siendo éste, el motivo de que en el DSM-III-R, no aparezcan criterios diagnósticos para el síndrome de abstinencia a cannabis[20].

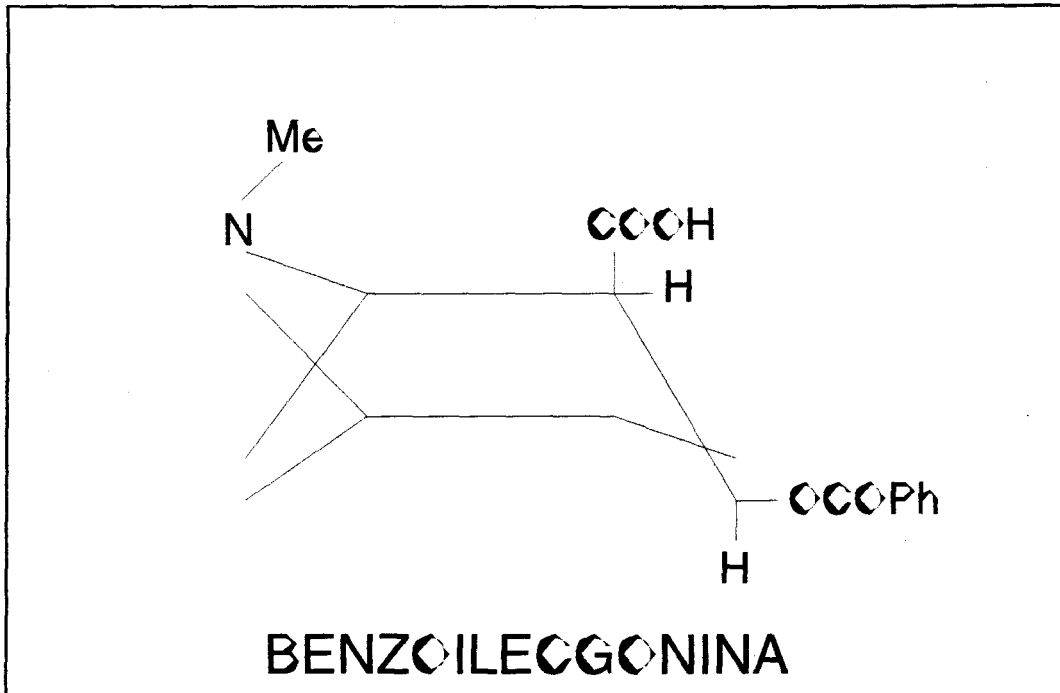
1.4.5. Cocaína.

1.4.5.1 Acciones farmacológicas.

Las hojas de la planta de la coca, llamada "Erythroxylon coca" se han empleado desde antiguo, por los indios andinos, con objeto de anular la sensación de fatiga [12]. La cocaína es una alcaloide procedente de dichas hojas y llegó a ser la droga de moda a principios de siglo.

La cocaína es un derivado del ácido benzoico (éster benzoico del aminoalcohol ecgonina). Químicamente, tiene pues la estructura de una base azoada, análoga a la atropína, presentando efectos farmacológicos completamente distintos [23]. La cocaína tiene la facultad de atravesar la barrera hematoencefálica y, en consecuencia, puede modificar el funcionamiento neuronal cerebral, llegando, en ocasiones, a lesionarlo. Los mecanismos de actuación de esta droga no son bien conocidos, aunque parecen ligados a su capacidad de estimulación de los centros de refuerzo de las vías dopaminérgicas del Sistema Nervioso Central.

En la siguiente figura se representa la estructura molecular del principal metabolito de la cocaína en la orina humana, bencilecgonina, que es el que se determinó bioquímicamente en este estudio.



Estructura molecular.

La base del efecto anestésico potencial, obtenible mediante suministro a dosis bajas, es el bloqueo del flujo de sodio a través de la membrana neuronal, con la consiguiente elevación del umbral de excitación celular. Los efectos principales son: la estimulación de la liberación de adrenalina y noradrenalina y el bloqueo de su "re-uptake" post-sináptico [23].

Entre sus efectos están la producción de un estado de euforia y excitación, con conductas agresivas, aumento de apetito sexual, ausencia de hambre, sed, frío y fatiga.

La cocaína es el principal alcaloide de la Erythroxilón Coca, planta de tallo medio (hasta 2,50m de altura) con una difusión amplia de la América meridional (Cordillera Andina), Africa, India e Indonesia.

1.4.5.2 Características farmacocinéticas.

La concentración de droga, obtenida de una planta única, sería en proporción inversa a su ritmo de crecimiento: los ejemplares más ricos en alcaloides son aquellos de menores dimensiones o bien aquellos que han crecido más allá de los 500 metros de altitud. La cocaína puede ser ingerida por varias vías: inhalada; inyectada, por vía intravenosa, (habitualmente mezclada con heroína); o bien fumada [92,93,95].

Se hace, generalmente, bajo forma de nitrocloruro salino, un polvo blanquecino que contiene cerca del 25% de principio activo, habitualmente, "portada" con azúcares (manitol, lactosa, sucrosa), sustancias psicotrópicas (cafeína, efedrina) o anestésicos (lidocaína, procaína) [95].

El llamado "crack" es un producto de la precipitación de la sustancia activa después del calentamiento del cloruro de cocaína en presencia de bicarbonato o amoníaco; la droga se coagula en "ladrillos" que pueden ser desmenuzados en cristales y fumados. La combustión produce un característico crujido "crackling", que da el nombre a la preparación. El rápido y enérgico efecto

euforizante es la base del abuso de la cocaína.

Las curvas de absorción y eliminación son semejantes después de la ingestión con humo o por vía endovenosa, dado que, en ambos casos las concentraciones en sangre alcanzan la fase de pico después de 5 minutos; sin embargo, la biodisponibilidad de la sustancia fumada es solamente del 57%, y esto explica por que los fumadores de cocaína toman la droga en dosis mucho mayores que las habituales para los consumidores por vía endovenosa. Después del consumo intranasal, la máxima concentración plasmática es alcanzada solo después de unos 45 minutos [96].

Después de la administración intranasal, el pico hemático se alcanza con más retraso y se mantiene estable durante cerca de cuatro horas, mientras que en el caso de la administración endovenosa o mediante el humo, la cinética de formación de metabolitos es mucho más rápida.

Los tres principales metabolitos de la cocaína son la benzoilecgonina, la metilecgonina éster y la norcocaína (cuyo nitrato tiene acción hepatotóxica). Los enzimas (esterificados) que catalizan la escisión del compuesto son, preponderantemente, difundidos en el plasma y en el hígado; los enzimas parecen tener menor afinidad por la cocaína, pero mas rápida cinética de reacción [95,96,97].

Según la modalidad de consumo, insuflada en la cavidad nasal, fumada, por vía intravenosa, la droga presenta características farmacocinéticas diferentes [23,94].

1.4.5.3 Características del abuso.

La acción psicoestimulante de la cocaína era ya conocida y disfrutada por los antiguos incas y, por otro lado, hicieron un uso rígidamente circunscrito a la esfera ritual (ceremonias religiosas): las hojas se masticaban junto a una cierta cantidad de álcali (cal o cenizas) que liberaban el alcaloide (básico) haciéndolo fácilmente absorbible a través de la cavidad oral. La administración se efectúa preferentemente por aspiración nasal, siendo la perforación de dicho tabique frecuente, aunque también se ha usado la vía intravenosa [23].

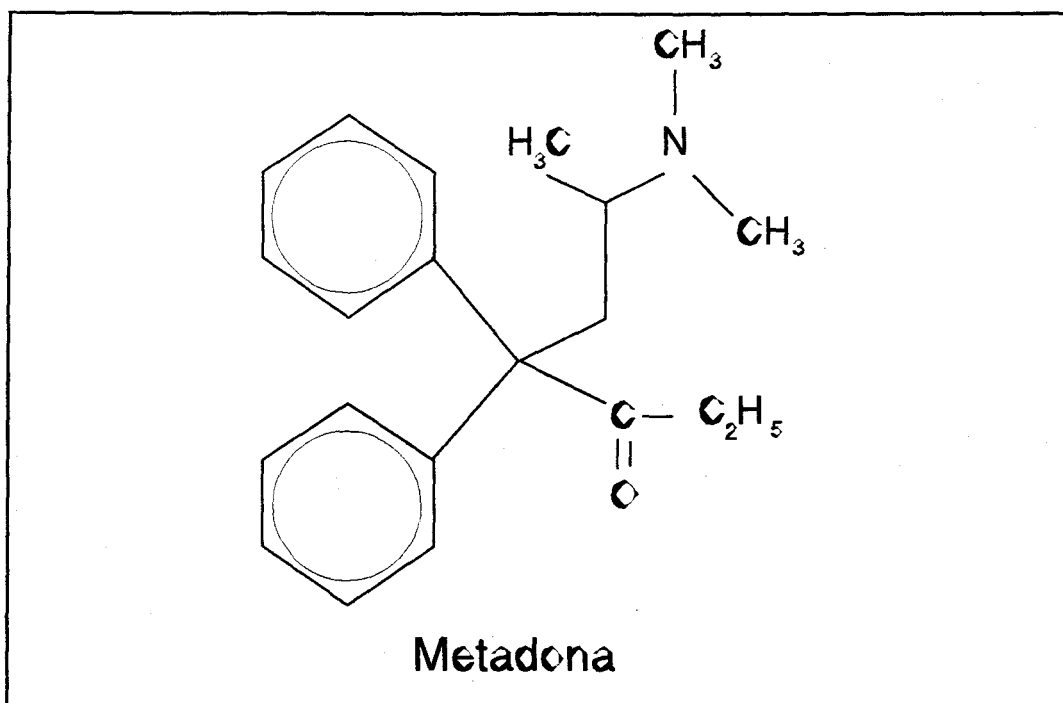
1.4.5.4 Tolerancia y Dependencia.

Su uso desarrolla tolerancia intensa, así como, dependencia psicológica. No hay, al parecer, ni dependencia física ni síndrome de abstinencia por supresión [9]. La posibilidad, de que la cocaína produzca dependencia física, es extremadamente controvertida, ya que el síndrome de abstinencia, en caso de producirse, no es tan claro, como en el caso del alcohol o de la heroína.

1.4.6. Metadona.

1.4.6.1 Acciones farmacológicas.

Se caracteriza por ser un opioide de origen sintético, que se emplea principalmente en el tratamiento de la dependencia a heroína, y cuya estructura química se refleja en el siguiente cuadro:



Estructura molecular de la Metadona.

Desde el punto de vista de su mecanismo de acción, se considera un agonista opioide puro. Es el fármaco que más se utiliza en el tratamiento de la dependencia a opiáceos. La metadona sustituye eficazmente a la mayoría de los opioides [98,99], se absorbe bien cuando se administra por vía oral, y su acción es más prolongada que la del resto de estos fármacos. Además, presenta la ventaja de que el síndrome de abstinencia a metadona es menos grave que el que se ocasiona por la utilización de heroína o morfina [23].

De cualquier modo, aunque los programas con mantenimiento de metadona, junto a los consejos y apoyos psicológicos del personal facultativo, parecen tener más éxito a la vista de las tasas decrecientes de recaídas, no se debe olvidar que todavía muchos pacientes a menudo vuelven al uso de opioides ilícitos [100].

1.4.6.2 Características farmacocinéticas.

La vía de administración preferente de la metadona es la oral, ya que este fármaco presenta una biodisponibilidad oral cercana al 90%. Por otro lado, la vida media del mismo, viene a ser de aproximadamente 23 horas, que contrasta, si se compara con las dos horas de vida media de la morfina [101]. Este hecho se debe principalmente al hecho de que empleando dosis terapéuticas de metadona, aproximadamente un 90% de esta droga se fija a

proteínas plasmáticas.

Además, la metadona, al igual que la mayoría de los otros fármacos, una vez que llega al torrente circulatorio, sufre biotransformación hepática en el organismo. Siendo esta sustancia sometida en el hepatocito a reacciones de N-demetilación y ciclación, para formar pirrolidinas y pirrolina.

Los metabolitos, resultantes de la biotransformación hepática de la metadona, junto a pequeñas cantidades de esta droga no alterada, son finalmente excretados, y así, eliminados del organismo a través de la orina y la bilis.

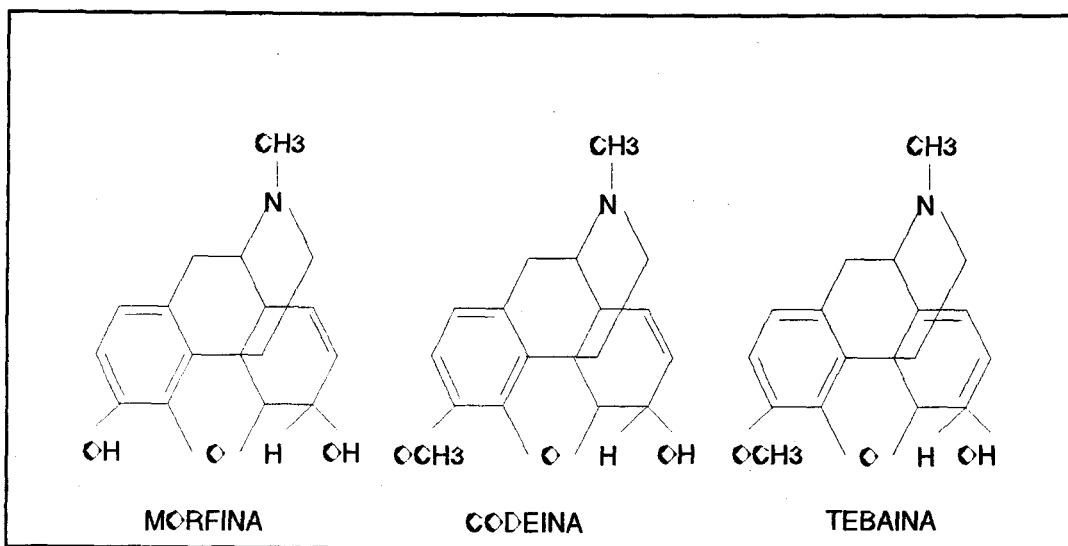
1.4.6.3. Tolerancia y Dependencia.

La retirada brusca de la administración de la metadona produce un cuadro clínico cualitativamente similar al síndrome de abstinencia de la morfina, pero presenta ciertas peculiaridades, así, se desarrolla de manera más lenta, su duración es más prolongada, pero, al mismo tiempo, su sintomatología es menos intensa.

1.4.7. Opiáceos.

1.4.7.1 Acciones farmacológicas.

El opio y sus alcaloides, como morfina, y sus productos semisintéticos como la heroína, así como los sustitutos mórficos como la meperidina, metadona, pentazocina, están incluidos en el grupo de drogas depresoras del sistema nervioso. Son sustancias extraídas de una planta conocida como la *Papaver Somniferum*. En la siguiente figura se encuentran representadas las estructuras moleculares de la morfina, la codeína y la tebaína, tres de los opiáceos más importantes.



Estructuras moleculares.

Los efectos de los opiáceos comprenden principalmente: acción analgésica y un estado de satisfacción global, con supresión de cualquier tipo de necesidad, sintiéndose el individuo que los consume tranquilo y apaciguado [23,102].

El consumo de opiáceos se complica y agrava por una serie de factores, entre los que destacan:

- Tendencia a sufrir accidentes de todo tipo.
- Mortalidad por sobredosificación.
- Riesgo de contraer infecciones por uso de una misma jeringuilla.
- Conductas delictivas motivadas por la carencia de droga.

1.4.7.2 Características farmacocinéticas.

La vía de administración es variable, el opio suele ser fumado aunque también puede consumirse vía oral. La heroína se administra por vía intravenosa.

Se absorben rápidamente por vía oral, a través de la mucosa nasal, el humo, la inyección subcutánea, intramuscular y endovenosa. La administración oral

determina efectos más modestos a causa de un efecto variable de primer pasa hepático.

A concentraciones terapéuticas, cerca de 1/3 de la morfina se encuentra ligada a las proteínas plasmáticas; la parte libre se distribuye rápidamente por los tejidos, en primer lugar por el hígado, riñón, bazo, músculos y cerebro. Este último se ve más rápida y masivamente interesado en el caso de la administración de heroína, que a causa de la mayor liposolubilidad, atraviesa más fácilmente la barrera hematoencefálica [102].

El metabolismo de la morfina se lleva a cabo, principalmente, a nivel hepático a través de conjugación con el ácido glucurónico.

Se excreta por la orina en forma de morfina-3-glucurónico. Más del 90% de la excreción total de morfina se realiza en las 24 horas siguientes a la administración; se pueden encontrar trazas de morfina en la orina varios días después de la última administración. Probablemente en relación con la cantidad de morfina excretada por la bilis (cerca del 7-10%) y sujeta a la recirculación entero-hepática. La heroína se hidroliza en primer lugar a monoacetilmorfina y morfina.

1.4.7.3 Características del abuso.

El estudio de la adicción a los estados mórficos condujo al descubrimiento de los receptores opiáceos. Si tales receptores existían, parecía claro que no sería con la finalidad de estar esperando la exposición a opiáceos, buscando la función fisiológica de estos receptores, se descubrieron los opiáceos endógenos, sustancias sintetizadas por el propio organismo, que poseen efectos analgésicos. Este hecho podría explicar en parte la fisiopatología de la adicción. Los analgésicos narcóticos actúan sobre receptores específicos del sistema nervioso central [103,104].

La morfina, junto con la diacetilmorfina o heroína y los otros opiáceos similares a la morfina, son capaces de producir potentes efectos sobre el SNC, el tubo digestivo, y otros muchos órganos y aparatos. Los síntomas mas frecuentes asociados a su administración comprenden analgesia, somnolencia, cambios en el estado del carácter, y depresión respiratoria; esta última representa la principal causa de muerte en los casos de sobredosificación.

1.4.7.4 Tolerancia y Dependencia.

Se desarrolla dependencia psicológica y física, convirtiendo al individuo en un ser que vive por y para la droga. También se desarrolla tolerancia que implica aumento progresivo de la dosis, pero se pierde tras un período de abstinencia, por lo que si el individuo no tiene en cuenta este hecho, al recomenzar su hábito, es fácil que sea víctima de sobredosificación [105].

La suspensión brusca del opiáceo conlleva la aparición de un síndrome de abstinencia, que empieza a manifestarse a las 8 o 10 horas de la última toma, caracterizado por ansiedad importante, insomnio, sudoraciones, vómitos, dificultad respiratoria, calambre, diarrea, rinorrea, lagrimeo.

1.5 EPIDEMIOLOGIA DE LAS DROGODEPENDENCIAS EN ANDALUCIA.

A lo largo de la última década el fenómeno del consumo de alcohol y otras drogas de abuso ha sufrido una serie de variaciones que aún sin cambiar la situación de una forma radical, sí han ido modificando una serie de rasgos, algunos de ellos de cierta importancia, que pudieran estar apuntando a un cierto cambio de tendencias.

En el caso del alcohol se ha pasado de las bebidas de baja graduación, como el vino a las destiladas de alto contenido en alcohol. Además, los mayores bebedores se encuentran entre los jóvenes, por otra parte, las mujeres tienden a consumir mayor cantidad de bebidas alcohólicas que en el pasado. Un fenómeno sociológico constituye la proliferación de locales en los que se consumen estas bebidas, así como de las llamadas "rutas del bacalao".

Se ha observado descenso de cierto tipo de drogas, como los inhalables o alucinógenos, una estabilización del consumo de cannabis, así como un estancamiento seguido de descenso de la heroína. Por el contrario, la cocaína y las drogas de diseño son dos sustancias en las que aumenta el uso, aunque afortunadamente es un consumo más esporádico o menos habitual que el observado en los opiáceos o incluso en determinados psicotrópicos, como los tranquilizantes y los hipnóticos. En lo que respecta a las edades, se aprecia un cierto envejecimiento

de los usuarios de la heroína [11,106].



ALCOHOL

En las estadísticas de 1992 se observó un descenso del consumo excesivo de alcohol en la población general, exceptuando a los más jóvenes. En los datos referentes a los últimos seis meses de 1994 se podía apreciar que frente a un 54,3% de individuos que no tomaron ninguna bebida, había un 45,7% que si lo hizo, de los que el 36,2% bebieron de modo ligero o moderado. A la vez que aproximadamente uno de cada diez , el 9,5%, tomaron más de 75 ml de alcohol por día [11].

Se apreció un descenso de casi un punto respecto a 1992 y de unos tres respecto a las estadísticas de 1989, confirmándose un descenso del consumo de alcohol por encima de los 75 ml de alcohol por día. Así frente a un consumo medio de 22,8 ml día en 1992 se pudo apreciar un incremento en la cantidad media de alcohol en la población, la cual consumió 24,1 ml.

Así mismo, es de destacar la distribución por días de la semana. Se observó que la media de consumo más alto aparecía los viernes y sábados con 60,23 ml por día, pero lo que realmente llamaría la atención sería el hecho de que esta media diaria en el fin de semana sería mayor entre los individuos de edades comprendidas entre los 16 y los 20 años, alcanzando los 68,06 ml y entre los 21 a 24 años fue de 76,75 ml [11].

En lo que respecta a la relación entre el consumo de alcohol con la edad y el sexo, pudo observarse, que mientras un 64,4% de mujeres que no consumían alcohol, tampoco lo hacían el 43,6 de hombres. Por edades, los que más bebían eran los de 21 a 24 años con un 17,3%.

EL CONSUMO DE ALCOHOL POR SEXOS

	Total General	Hombre	Mujer
Abstinente	54,3	43,6	64,4
ligero	19,8	17,5	21,9
Moderado	16,4	22,5	10,5
Alto	3,9	6,4	1,5
Excesivo	2,7	4,8	0,9
Gran riesgo	2,9	5,2	0,8
Total	2.500	1.220	1.281
Media en ml. de alcohol.	24,12	36,54	12,30

Tabla 1. El consumo de alcohol por sexos.

A continuación, se representa el consumo de alcohol por edades, observándose como los patrones de consumo de "gran riesgo" y "excesivo" predominan en jóvenes, principalmente, entre 21 y 24 años. Respecto a todos los grupos de edad, el 54,3% está representado por los abstemios, seguidos en segundo lugar, por los que realizan un consumo ligero. En el grupo de los 21 a los 24 años, frente a un 45,8 de abstinentes, se encuentra en segundo lugar, un consumo moderado de un 23,1%, y un 13,8 de consumo ligero, seguido a continuación de un 6,2% de consumo de "gran riesgo".

EL CONSUMO DE ALCOHOL POR EDADES								
	Total	12-13	14-15	16-20	21-24	25-34	35-44	>44
	General	años	años	años	años	años	años	años
Abstinente	54,3	96,5	82,8	61,5	45,8	42,0	42,1	55,5
ligero	19,8	1,7	8,6	14,0	13,8	21,1	24,4	24,0
Moderado	16,4	1,7	6,0	13,7	23,1	23,4	19,0	14,5
Alto	3,9	0,0	1,7	3,0	5,8	6,0	7,2	2,3
Excesivo	2,7	0,0	0,0	3,0	5,3	3,2	3,2	2,3
Gran riesgo	2,9	0,0	0,9	4,7	6,2	4,2	3,2	1,4
Total	2.500	115	116	299	225	431	347	967
Media en ml.								
de alcohol.	24,12	1,56	7,61	25,44	38,64	34,35	29,43	18,54

Tabla 2. El consumo de alcohol por edades.

CANNABIS

El uso de cannabis, en cualquiera de sus presentaciones, en los últimos seis meses de 1994 alcanzó un 5,6% de la población andaluza de doce años en adelante. En términos comparativos se observó un cierto aumento respecto a estudios anteriores [106].

En lo que se refiere al perfil de los usuarios de cannabis en estos últimos seis meses, la base muestral permitió describir con bastante precisión sus características: se trataba principalmente de hombres, un 8,6%, y un 2,8% de mujeres, de edades comprendidas entre los 16 y 34 años, alcanzando el punto máximo entre los 21-24 con el 16,4%; y sobre todo en núcleos urbanos, tal como se aprecia en el siguiente cuadro:

CARACTERÍSTICAS DE LOS CONSUMIDORES. (en los últimos seis meses de 1994)	
Demográficas	%
Sevilla	5,3
Hombres	8,6
Mujeres	2,8
16-20 años	8,4
21-24	16,4
25-34	12,7

Tabla 1. Características de los consumidores de cannabis.

ANFETAMINAS

Un 1,3% de la población andaluza mayor de doce años tomó anfetaminas en los últimos seis meses de 1994. Comparativamente, el uso descendió de 2,9 en 1989 a 1,5% en 1992.

En la siguiente tabla se muestran los rasgos característicos de los usuarios de anfetaminas en estos últimos seis meses fueron los siguientes: hombres y mujeres casi por igual, de 21 a 24 años, pero sobre todo de 25 a 34 con un 3,7% de los mismos, y especialmente en núcleos urbanos [11,106].

CARACTERÍSTICAS DE LOS CONSUMIDORES. (en los últimos seis meses de 1994)	
Demográficas	%
Sevilla	1,6
Hombres	1,4
Mujeres	1,3
21-24	1,8
25-34	3,7

Tabla 1. Características de los consumidores de anfetaminas.

DROGAS DE DISEÑO

Este tipo de drogas fué introducido recientemente en los estudios epidemiológicos, por lo que no podremos establecer comparaciones de su uso en Andalucía. El uso observado en los últimos seis meses de 1994 es del 1,3%. La única fuente de comparación reciente que se puede establecer es con la encuesta sobre Drogas del Plan Nacional [10], entre población de 16 años en adelante, en la que un 2,1% de los españoles indicó haberla consumido alguna vez.

A continuación se muestra una tabla que incluye las características de los que usaron drogas de diseño en esos últimos seis meses fueron las siguientes: hombres en una proporción de 4 a 1 sobre las mujeres; de 16 a 34 años; especialmente de 21 a 24 con el 5,3% [11,106].

CARACTERISTICAS DE LOS CONSUMIDORES. (en los últimos seis meses de 1994)	
Demográficas	%
Sevilla	1,6
Poblaciones de 50-100.000 hab.	2,1
100-250.000	2,3
y más de 250.000	1,8
Hombres	2,1
Mujeres	0,5
16-20 años	2,7
21-24	5,3
25-34	2,5

Tabla 1. Características de los consumidores de drogas de diseño.

COCAINA

La cocaína ha sido usada en los últimos años de un modo lentamente progresivo. En los últimos años la secuencia de consumo observada fué la siguiente: 2,7% en 1989, 2,9% en 1992 y 3,1% en 1994 [11,106].

Un 18,9% de los que usan cocaína también consumieron heroína en 1994. Aquellos que en los últimos seis meses de dicho año usaron cocaína presentaron el siguiente perfil: diversos tipos de poblaciones a partir de los 10.000 habitantes, especialmente en las más grandes; hombres con un 5,4% frente a un 0,9% de mujeres; entre los 16 y 34 años, especialmente en los de 25 a 30 años con un 7,9%. Estos datos quedan claramente reflejados en la siguiente tabla:

CARACTERÍSTICAS DE LOS CONSUMIDORES. (en los últimos seis meses de 1994)	
Demográficas	%
Sevilla	3,3
Poblaciones de 10-50.000 hab.	1,9
50-100.000	2,1
100-250.000	8,5
y más de 250.000	5,0
Hombres	5,4
Mujeres	0,9
16-20 años	3,7
21-24	4,9
25-34	7,9

Tabla 1. Características de los consumidores de cocaína.

HEROINA

Los datos epidemiológicos parecen apuntar a un cierto descenso del consumo de heroína en todos los períodos y frecuencias; en los últimos seis meses del año 1994 se pudo encontrar que la emplearon, aunque fuera sólo una vez, un 1,6% , en contraste con el 1,8% en 1992 [106].

Al igual que se señala en el grupo de los que usaban cocaína y consumían heroína (el 18,9%), visto desde el colectivo que consume heroína y además cocaína, el porcentaje es del 35,8%.

Ciertamente son las mismas personas unos y otros, pero lo que esto indica, es que el colectivo de los que usan heroína es algo más politoxicómano que los de la cocaína.

En lo que se refiere al perfil de los que los últimos seis meses de 1994 usaron heroína, fué posible ver lo siguiente: en diversas poblaciones a partir de los 50.000 habitantes, los hombres en una proporción de cuatro y medio a uno respecto a las mujeres; principalmente entre los 21 y 34 años, tal como se refleja en la siguiente tabla:

CARACTERÍSTICAS DE LOS CONSUMIDORES.
(en los últimos seis meses de 1994)

Demográficas	%
Sevilla	2,8
Poblaciones de 50-100.000 hab.	2,1
100-250.000	3,1
y más de 250.000	2,9
Hombres	2,7
Mujeres	0,6
21-24 años	5,8
25-34	5,3

Tabla 1. Características de los consumidores de heroína.

TRANQUILIZANTES

El consumo de sustancias tranquilizantes en los últimos seis meses de 1994 se situó en un 7,0% de la población andaluza de doce años en adelante, y dos o tres décimas más en la de 14 años y más. Dado que en 1992 el uso observado entre este último grupo de población fue del 7,5%, nos encontramos con un ligero descenso dentro de una cierta estabilización en el uso de estos productos [106].

Las características demográficas de los que tomaron tranquilizantes en los últimos seis meses de ese año fueron las siguientes: en todo tipo de poblaciones a partir de

los 10.000 habitantes; algo más las mujeres que los hombres, 7,6% y 6,5% respectivamente, principalmente a partir de los 44 años con el 10,2% pero también entre los 25 y 44, como puede comprenderse en esta tabla [11]:

CARACTERÍSTICAS DE LOS CONSUMIDORES. (en los últimos seis meses de 1994)	
Demográficas	%
Sevilla	8,2
Poblaciones de 10-50.000 hab.	8,3
100-250.000	9,3
y más de 250.000	8,2
Hombres	6,5
Mujeres	7,6
25-34 años	9,5
35-44	5,5
Más de 44	10,2

Tabla 1. Características de los consumidores de tranquilizantes.

HIPNOTICOS

El consumo de hipnóticos en los últimos seis meses de 1994 fue prácticamente el mismo que el observado en el estudio anterior, el 2,8% en 1994 y el 2,9% en 1992; de este modo parece que se estabiliza el uso de este producto después del aumento experimentado respecto a 1989.

En la siguiente tabla puede observarse el perfil de los usuarios de hipnóticos esos últimos seis meses fue el siguiente: hombres un 3,5% y mujeres un 2,1%; de 25 a 34 años y de 44 en adelante [11,106].

CARACTERISTICAS DE LOS CONSUMIDORES. (en los últimos seis meses de 1994)	
Demográficas	%
Sevilla	2,1
Poblaciones de 50-100.000 hab.	3,8
100-250.000	8,5
y más de 250.000	2,7
Hombres	3,5
Mujeres	2,1
25-34 años	3,9
y más de 44	3,9

Tabla 1. Características de los consumidores de hipnóticos.

ANALGESICOS MORFINICOS Y OTROS OPIACEOS.

En 1994 se observó un consumo en los últimos seis meses del 1,6%, algo mayor que el de 1992, en el que fue del 1,2%. La explicación, de este incremento de los analgésicos morfínicos y otros opiáceos, probablemente se relacione con la disminución observada en el uso de la heroína, ya que algunos de estos productos se usan de forma sustitutoria de la misma; este sería el caso de la metadona.

El perfil de estos individuos sería de jóvenes de 21 a 24 y 25 a 35 años, algunos consumidores también o exconsumidores de heroína (el 37,1% de los que en los últimos seis meses han usado morfínicos u otros opiáceos, también consumieron heroína).

Por otra parte, se encontraron también personas de 45 años en adelante, jubilados o pensionistas, sin relación de grupo, católicos y de centro ideológicamente; el uso de estos productos va asociados a razones de enfermedad o dolor [11,106].

A continuación se muestran, en una tabla, las características de los consumidores de analgésicos morfínicos u otros opiáceos, en los últimos seis meses de 1994. En lo que respecta al sexo, frente a un 1,9% de hombres, un 1,4% de consumidores de estas sustancias eran mujeres.

CARACTERÍSTICAS DE LOS CONSUMIDORES.
(en los últimos seis meses de 1994)

Demográficas	%
Poblaciones de 5-10.000 hab. y más de 250.000	3,2 1,5
Hombres	1,9
Mujeres	1,4
21-24 años	4,0
25-34	2,8
y más de 44	1,7

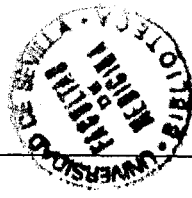
Tabla 1. Características de los consumidores de analgésicos morfínicos y otros opiáceos.

2. OBJETIVOS.

El principal objetivo de este estudio es determinar las posibles asociaciones causales entre el consumo de alcohol y de otras drogas de abuso, tales como anfetaminas, benzodiazepinas, cocaína, cannabis, metadona y opiáceos, y los accidentes de tráfico en pacientes atendidos en el Servicio de Urgencias del Hospital de Rehabilitación y Traumatología, perteneciente al complejo sanitario "Virgen del Rocío" de Sevilla.

Para ello, se compararon dos grupos de personas, uno de "casos" y otro que desempeñaría el papel de "control" o testigo, dependiendo del carácter, activo o pasivo, de su participación en los accidentes de tráfico. Se consideró, siguiendo esta pauta, como "casos", a los conductores de los vehículos involucrados, ya fuesen éstos de dos o cuatro ruedas, además del conjunto de los peatones, que habían sufrido traumatismos por atropello. Por otra parte, se constituyó el grupo de "controles", con pacientes que ingresaron en ese mismo servicio, pero sin causa externa y con los pasajeros de los vehículos que habían estado involucrados en los accidentes". Determinando la alcoholemia y la presencia de estas drogas de abuso en la orina de los participantes en el estudio mediante técnicas bioquímicas ampliamente extendidas en España y otros países, que se detallarán con detenimiento en el apartado de material y métodos.

3. MATERIAL Y METODO.



3.1. EXPLICACION DE LAS TECNICAS DE OBSERVACION EMPLEADAS.

3.1.1. Los estudios de "casos" y "controles" o "testigos".

Se han considerado, en primer lugar, un grupo de personas, "casos", que se caracterizaban por haber estado involucrados activamente en un accidente de tráfico, esto es, conductores y peatones, y otro grupo de personas, "controles" que, o bien, habrían intervenido pasivamente, los pasajeros, o bien, habrían sido admitidos y atendidos en el mismo servicio de urgencias aunque sin causa externa. Realizándose, posteriormente, el análisis de la relación entre estos grupos y la presencia de alcohol y otras drogas de abuso en el organismo de estos pacientes [107,108].

Fue necesario, para ello, la identificación correcta de las personas para establecer un grupo de testigos, que no hubiese estado activamente involucrado en accidentes con vehículos de motor, para poder hacer una comparación con los "casos".

Los estudios de "casos" se suelen utilizar con relativa frecuencia en la investigación de situaciones en las que se solicita asistencia médica, como

sucede en el presente estudio, en el que todos los participantes habían acudido al servicio de urgencias del hospital de Rehabilitación y Traumatología.

En este estudio se pretendió, por un lado, conocer la prevalencia de exposición a determinadas drogas de abuso en "casos" y "testigos", y por otra parte, investigar también la existencia de hipotéticas relaciones causales entre estas variables de exposición y los accidentes de tráfico.

En lo referido a la siempre difícil selección del grupo "testigo", no se olvidó que representa uno de los pilares más importantes que cabe adoptar en la etapa de diseño. Se definió como grupo "testigo", a aquel cuya frecuencia de exposición a los hipotéticos factores causales, en este caso, el alcohol y otras drogas de abuso, fuera la que encontraríamos entre los "casos" si no existiese asociación causal entre estas variables de exposición y los accidentes de tráfico. En consecuencia, fué preciso elegir un grupo "testigo" lo más comparable posible al de "casos". Los "controles" debían ser una muestra de personas que habrían acudido en busca de asistencia médica a los servicios de urgencia del mismo centro donde se diagnosticaron y trataron los casos, pero no podrían estar involucrados directamente en los accidentes de tráfico. Por este motivo se escogieron como grupo "control" a las personas que fueron admitidos sin causa externa y a los pasajeros de los vehículos accidentados [109].

3.1.2. Análisis de los resultados.

Pudimos, una vez establecidos los grupos de "casos" y "testigos", determinar las medidas de asociación causal entre las variables de exposición, alcohol y drogas de abuso, y los accidentes de tráfico, habiendo sido establecidos tres parámetros: la significación estadística, la magnitud y la precisión de la asociación causal [110,111].

Significación estadística:

El cálculo de significación estadística de la asociación pretende cuantificar la probabilidad de que los resultados sean debidos al azar y que no haya asociación causal real.

La magnitud de la asociación causal:

En primer lugar, cabe recordar que Cornfield propuso un estimador de magnitud de riesgo relativo que denominó "odds ratio" [109], un estimador considerado válido para riesgo relativo [112], y por otra parte, se ha postulado su empleo como un estimador de magnitud de la asociación causal en los estudios de cohortes, de forma simultánea con el riesgo relativo [113].

Respecto a interpretación de los resultados obtenidos de la "odds ratio", se considera que un valor de 1.0 indica que la magnitud de la asociación causal es nula, ya que no hay diferencias de riesgo de la enfermedad entre los individuos expuestos y los no expuestos a la variables de exposición. Cuando la "odds ratio" es superior a 1 se interpreta en el sentido de que la variable de exposición es factor de riesgo de la enfermedad, ya que la incidencia de ésta es mayor en los expuestos que en los no expuestos. En el supuesto caso de una "odds ratio" inferior a 1.0, la interpretación sería que la variable de exposición es un factor de protección de la enfermedad, ya que los expuestos a ella presentan incidencias más bajas que los no expuestos [109].

la precisión de la asociación causal:

Este parámetro tiene como finalidad última el cálculo de los límites de confianza de la "odds ratio".

3.1.3. Ventajas e inconvenientes de los estudios de casos y testigos.

Presentan ventajas evidentes sobre los estudios de cohortes, desde el punto de vista económico, son mucho menos costosos y además son menos complejos. Una vez expuestas las posibles ventajas, cabe mencionar los inconvenientes, como el hecho de que en muchos de ellos no se dispone de datos de incidencia, pudiendo llegar a resultar difícil verificar la relación temporal causa-efecto entre la variable de exposición y la enfermedad y desgraciadamente la posibilidad de introducir sesgos es mucho mayor en este tipo de estudios.

3.1.4. Análisis estadístico.

La diferencia de medias entre los grupos fueron analizados mediante la t de Student para datos no apareados y la t de Newman-Keules para varianzas desiguales. La asociación entre variables categóricas y accidentes se realizó mediante la prueba de la chi-cuadrado. El análisis estratificado fue llevado a cabo mediante el método de Mantel y Haenszel para la estimación de la Odds Ratio ajustada y las pruebas. Por otra parte, se calculó mediante el método recomendado por Cornfield [115], un límite de confianza del 95% para la Odds Ratio.

Mediante análisis de regresión logística incondicional se determinó la independencia estadística entre las variables, que mostraron una asociación con los accidentes de tráfico. Todos los análisis estadísticos se realizaron con los paquetes de software estadístico EPI-INFO y BMDP [114].

Por último, reseñar que el protocolo de trabajo de este estudio fue aprobado por la Comisión de Investigación del complejo hospitalario universitario "Virgen del Rocío".

3.1.5. Ambito del estudio.

El estudio se realizó, como se mencionó anteriormente, en el complejo hospitalario universitario "Virgen del Rocío" de Sevilla. Este centro es el más importante de Andalucía, tal como se puede apreciar en las siguientes tablas, donde se refleja la evolución de la actividad del área de urgencias tanto en el Hospital General como en el Hospital de Rehabilitación y Traumatología, ambos pertenecientes al complejo "Virgen del Rocío" [116].

AREA DE URGENCIAS	1990	1991	1992	1993
N° de urgencias atendidas	83.161	83.701	81.871	85.892
N° de urgencias ingresadas	11.514	9.332	7.128	5.761
N° de urgencias/día	228	229	224	235
% de urgencias ingresadas/atendidas	14	11	9	7
Frecuentación de urgencias	1.314	1.322	1.293	1.357

1. Urgencias en el Hospital General.

AREA DE URGENCIAS	1990	1991	1992	1993
N° de urgencias atendidas	67.449	65.442	65.789	65.104
N° de urgencias ingresadas	3.879	4.071	4.181	4.072
N° de urgencias/día	185	179	180	178
% de urgencias ingresadas/atendidas	6	6	6	6
Frecuentación de urgencias	1.066	1.034	1.039	1.028

2. Urgencias en el Hospital de Rehabilitación y Traumatología.

3.2. DESCRIPCION DE LA POBLACION INVESTIGADA.

Se incluyó en el estudio una muestra, tomada al azar que comprendían 276 pacientes, de quince o más años de edad, los cuales habían sido atendidos en el servicio de Urgencias del hospital de Rehabilitación y Traumatología, a lo largo de unos catorce meses, concretamente en el período comprendido entre marzo de 1994 y mayo de 1995.

El complejo hospitalario "Virgen del Rocío" tiene una capacidad de 1650 camas, y funciona tanto como centro de referencia del resto de Andalucía Occidental, como de hospital de primera línea asistencial [116].

Las diferentes patologías y causas externas se codificaron según dicta la Clasificación Internacional de Enfermedades, en su novena revisión [117].

De estos pacientes se obtuvieron una muestra de sangre y de orina, para las determinaciones cuantitativas de alcohol etílico y cualitativas de otras drogas de abuso que se incluyeron en el estudio: anfetaminas, benzodiazepinas, opiáceos, cocaína, metadona y cannabinoides. La obtención, manejo y procesamiento de estas muestras se llevó a cabo según una serie de protocolos que se detallan posteriormente.

3.3. METODOS DE ANALISIS DE ALCOHOL Y DE OTRAS DROGAS DE ABUSO.

3.3.1. Bases farmacocinéticas para el screening de las drogas de abuso.

Vía de administración:

Puede realizarse por inyección intravenosa o subcutánea, por inhalación de humo o polvo, por ingestión o por absorción sublingual. Además, en la mayoría de los casos, la vía de administración influye directamente sobre la absorción de drogas y la permanencia de sus metabolitos en los fluidos biológicos.

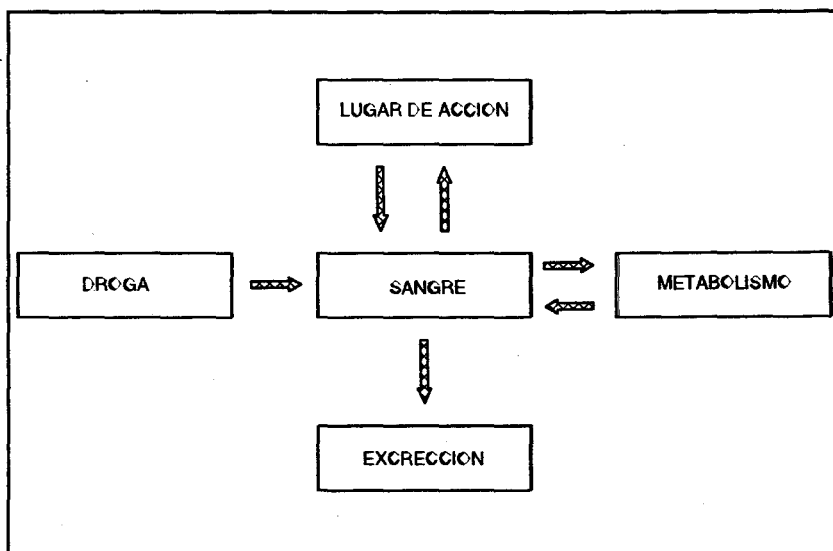
Absorción:

Cualquiera que sea la vía de administración utilizada, resulta necesario que el principio activo alcance la circulación sanguínea para que produzca un efecto farmacológico. La vía endovenosa, incorpora la droga de forma inmediata al torrente sanguíneo. El "sniffing" , el humo y la administración sublingual provocan una rápida absorción. En el caso de la vía oral, la absorción puede verse influenciada por múltiples factores: el pH gástrico, la ingesta simultánea de alimentos, las características físico-químicas de la droga y el estado de anatomofisiológico del aparato gastrointestinal [23,118].

Más lenta es la absorción que sigue a la administración subcutánea o rectal, que además están influenciadas por la edad, el sexo, el peso corporal y el estado de salud general del sujeto.

Distribución:

La droga se distribuye a los distintos tejidos a través de la sangre. Cada sustancia estupefaciente se une en distinta medida a las proteínas plasmáticas, principalmente la albúmina, y están dotadas de una mayor o menor afinidad por las grasas o el agua, características que determinan a su vez una mayor o menor tendencia de cada droga a distribuirse por los tejidos, a permanecer en la circulación y a ser metabolizada o excretada, tal como se aprecia en la siguiente figura:



Farmacocinética.

Metabolismo:

El organismo tiende a metabolizar las drogas a compuestos más hidrosolubles, con objeto de eliminarlas a través de la orina. La mayoría de las drogas sufren biotransformación, principalmente hepática, dando lugar a metabolitos.

La permanencia en la circulación sanguínea de estos metabolitos, a veces dotados de actividad farmacológica, está influenciada por la edad, el sexo, hepatopatía, hábito tabáquico, alcoholismo, y el consumo concomitante de otras drogas o fármacos que interaccionen.

Eliminación:

La vía de excreción por excelencia para la gran mayoría de estos metabolitos es la renal. Por lo tanto, sería lógico considerar la orina como la muestra de elección idónea en el cribado o "screening" para la detección de las drogas de abuso [118].

También el hígado elimina una pequeña parte a través de la bilis y las heces; además se eliminan trazas de metabolito a través de la saliva, leche materna, cabello y pulmones.

3.3.2. Detección y cuantificación de drogas de abuso en orina:

Problemática y finalidad.

Se ha empleado orina como muestra de análisis para el cribado o "screening" de las drogas de abuso, pues presenta aspectos ventajosos. La orina representa un producto normal del organismo, que puede recogerse de forma sencilla y no invasiva. Además, las drogas y sus metabolitos se detectan fácilmente en vehículos acuosos y se encuentran en la orina en mayor cantidad que en la sangre. Para el alcohol, sin embargo, la muestra de elección es sangre, como se explicará posteriormente.

Por otra parte, la orina contiene muchas sustancias que potencialmente pueden interferir. No se debe olvidar que desgraciadamente, en la fase de recogida, puede ser fácilmente adulterada por el drogodependiente. Dado que en este estudio las muestras de orinas procedían de personas atendidas en urgencias, y eran manipuladas por el personal de enfermería, la posibilidad de una posible manipulación fué descartada.

Sin embargo, la concentración urinaria de un determinado metabolito no está directamente relacionada con la concentración del mismo en el suero, dado que la concentración urinaria de una determinada sustancia está enormemente influenciada por el volumen urinario, que a su vez depende de la cantidad de agua ingerida, de la actividad física desarrollada, y de las condiciones

climáticas. Al variar la cantidad de agua excretada cambiará también la concentración de la droga. Esto explica que sea difícil para el laboratorio evaluar el tiempo transcurrido desde la última administración y la dosis consumida por el sujeto. Por eso, un resultado positivo obtenido con un método cualitativo indica que el sujeto ha consumido una cierta cantidad de droga en un rango de tiempo variable y que podría ir desde algunas horas hasta un mes o más, en relación al tipo de droga consumida, la vía de la administración usada, la edad, el sexo, el peso corporal, la funcionalidad de los órganos excretores , eventualmente la administración concomitante de fármacos o de otros estupefacientes y el tiempo que lleva consumiendo la sustancia [87,119].

3.3.3. Características de la muestra biológica a investigar

Actualmente se considera que la orina es la muestra biológica ideal para la realización de cribados o "screenings" analíticos de la mayoría de drogas de abuso, exceptuando el alcohol, por las siguientes razones:

- es un producto de fácil recolección, no es cruento, no suponiendo ningún tipo de agresión al paciente.
- mejora en gran medida la posibilidad de detección frente a otras muestras biológicas, en lo que respecta al efecto de concentración .

-
- pueden detectarse pequeñas cantidades del producto libre, y lo que es más importante, grandes cantidades del producto conjugado, y de sus metabolitos.
 - los productos seleccionados en el presente estudio para su detección: cannabis, anfetaminas, benzodiazepinas, metadona, opiáceos y cocaína son fácilmente detectables en orina, por las técnicas de enzimoinmunoanálisis.

En la figura 1 se representa la normativa empleada, en este estudio, para realizar la petición de analítica, es decir, los datos del paciente que como mínimo se debían de incluir en la petición de analítica, que llegaba al laboratorio de urgencias, junto con la muestra biológica a investigar, y en la figura 2, se muestra el protocolo exigido en la extracción de muestras, ya fueran de sangre o de orina, tal como se explicó y presentó al personal especializado de urgencias del hospital. En primer lugar, para ambos tipos de muestras, se pedía la identificación de los tubos con tinta indeleble, posteriormente, se detallaban las normas para que las extracciones se hiciesen correctamente.



Datos que como mínimo debe incluir la petición de analítica:

Fecha:

Nombre completo del paciente:

Médico prescriptor:

Hora de la extracción:

Enviar muestras de sangre y orina por el tubo neumático al Laboratorio de Urgencias de Bioquímica, extensión 3, dirigido al Laboratorio de Monitorización de Fármacos.

La recepción de muestras es de 24 horas al día en el Laboratorio de Urgencias.

Figura 1 - Petición de Analítica.

NORMAS PARA LA EXTRACCION DE MUESTRAS.

En primer lugar, identificar los tubos con tinta indeleble.

SANGRE:

La extracción ha de ser lo antes posible.
Emplear Vacutainer SST-GEL 4ml (tapón amarillo).

ADVERTENCIA:

Nunca utilice ni alcohol ni otros desinfectantes volátiles cuando este tomando o almacenando muestras de sangre.

Use Zephiran acuoso (cloruro de Benzoilo), yodo (Betadine) u otros desinfectantes acuosos adecuados. También puede obtenerse de vía.

Procurar llenar el tubo de sangre hasta arriba, no abrirlo en ningún momento.

ORINA:

1. Las muestras deben recogerse lo antes posible (primera micción después del ingreso)
2. Las muestras de orina pueden recogerse en envases de plástico (prolopropileno, policarbonato, polietileno) o de vidrio, sirven los de 10 ml, que habitualmente se mandan al Laboratorio de Bioquímica de Urgencias.
3. Llenar completamente el frasco para evitar la evaporación.

MUY IMPORTANTE: Anotar hora de extracción.

Figura 2. Normas para la extracción de sangre.

Determinando la alcoholemia y la presencia de estas drogas de abuso en la orina de los participantes en el estudio, mediante técnicas bioquímicas ampliamente extendidas en España y otros países, que se detallarán con detenimiento en el apartado de material y métodos.

Las determinaciones Emit (Enzyme multiplied immunoassay technique) pueden detectar niveles muy bajos de las drogas a identificar en orina humana [118]. Están caracterizados por ser análisis cualitativos, es decir, que indican la presencia o ausencia de la droga a detectar, y los resultados no se cuantificarán entre otras razones porque las concentraciones no están definidas legalmente, excepto en el caso del alcohol.

3.3.4. Importancia y características de los métodos de cribado, detección o "screening" de las drogas de abuso.

Considerando que la mayoría de la población no consume ningún tipo de droga, los métodos de cribado o "screening" por enzimoimmunoanálisis [13], permiten la ejecución rápida de análisis para un panel completo de drogas de abuso; hecho de especial interés en nuestro país, donde una cantidad de drogodependientes consumen de forma concomitante más de una sustancia [11].

Además, la buena automatización de los métodos de screening y la simplicidad de su uso se traducen en un ahorro notable de tiempo y trabajo, minimizando además el grado de manipulación y con ello los consiguientes riesgos de errores humanos. Por tanto, los métodos de screening han sido recomendados, llegando el Colegio Americano de Cirujanos a considerarlos esenciales en los hospitales traumatológicos [83].

El valor umbral (Cutoff):

El valor umbral de una prueba establece que la concentración de la droga debe estar presente antes de que la muestra sea señalada como positiva por el sistema. Esto significa que una muestra considerada negativa, en realidad puede contener droga, pero con una concentración inferior al "cutoff". El valor umbral debe mantenerse por encima del valor de sensibilidad declarado, como se hizo en este estudio.

A continuación se presentan los "cutoff" o concentraciones de corte considerados en el presente estudio, teniendo en cuenta las siguientes referencias bibliográficas [87,120,121,122].

CANNABIS.....	100 ng/ml.....	0.1 microg/ml
METADONA.....	300 ng/ml.....	0.3 microg/ml
ANFETAMINA.....	1000 ng/ml.....	1.0 microg/ml
BENZODIACEPINA.....	200 ng/ml.....	0.2 microg/ml
COCAINA.....	300 ng/ml.....	0.3 microg/ml
OPIACEOS.....	300 ng/ml.....	0.3 microg/ml

El control de calidad.

El control de calidad se puede definir como un programa destinado a la validación de la exactitud y precisión de los análisis que se realizan en el laboratorio. Estos programas tienen por objeto controlar la fiabilidad del laboratorio en la valoración cualitativa y cuantitativa de los estupefacientes en los líquidos biológicos. Pese a las dificultades operativas y económicas, los programas de control de calidad se emplean como métodos válidos para verificar y mejorar constantemente la calidad de los resultados [118]. Se utilizaron, en este estudio, controles externos DOA "Liquid Drugs of Abuse

Controls". Niveles 1,2,3 y 4. Estos controles contienen concentraciones conocidas de drogas de abuso, y se preparan con orina humana libre de cualquier tipo de droga. Están fabricados por "Medical Analysis Systems, Inc. Camarillo, CA 93012 USA".

3.3.5. Principios bioquímicos de la determinación de drogas de abuso por enzimoimmunoanálisis.

El análisis Emit es una técnica, de inmunoanálisis enzimático homogéneo, utilizada para determinar la presencia de determinadas sustancias químicas, como algunos fármacos en sangre o drogas de abuso en la orina humana [118]. En un estudio realizado por Frings et al., llegaron a la conclusión que el enzimoimmunoanálisis enzimático EMIT era la técnica más empleada para la realización de cribados de drogas de abuso, siendo usado de un 87,1% a un 90,4%, dependiendo de la droga analizada, en los Estados Unidos [123].

Su fundamento reside en la competencia entre la droga presente en la orina y la droga marcada con la enzima glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa para los lugares de unión al anticuerpo. La actividad disminuye cuando la enzima se une al anticuerpo, de manera que la concentración de droga en la muestra de orina se puede determinar en función de la actividad enzimática. Esta enzima activa transforma la nicotinamida-adenin-di-nucleótido NAD^+ en NADH , produciendo un cambio de observancia que puede medirse espectrofotométricamente a una longitud de onda de 340 nm [118,121].

Llegados a este punto, resulta interesante señalar que la enzima glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa sérica endógena, no interfiere la determinación, dado que la coenzima, que interviene en esta reacción, funciona sólo con la enzima bacteriana de *Leuconostoc mesenteroides*, que se emplea en el análisis bioquímico del método [120,124].

En la siguiente tabla se recogen las concentraciones de los calibradores, en ng/ml, diseñados para usarse en los análisis de drogas de abuso EMIT d.a.u. [120]. EL análisis está diseñado para que sean usados tres calibradores: Nivel "0", "Medio", que corresponde al punto de corte o "cutoff", y "Alto". El calibrador Nivel "0" EMIT no contiene anfetaminas, oxacepam, opiáceos, benzoleicgonina, metadona, o cannabinoides. Estos calibradores son elaborados a partir de orina humana [120,121,122]. Sólo las muestras que resultaron positivas dos veces consecutivas, en dos baterías diferentes de procesamiento de muestras,

se consideraron verdaderamente positivas, este sistema de control de calidad ha sido también utilizado por otros autores como Brookoof [87].

Tabla - Concentraciones de calibradores Medio y Alto empleados en el análisis de drogas de abuso.

Compuesto	Calibrador Medio Cut-off (ng/mL)	Calibrador Alto (ng/mL)
Anfetamina/Metanfetamina monoclonal	1000	3000
Oxacepán	200	1000
Morfina	300	1000
Benzoilecgonina	300	3000
Metadona	300	100
Cannabinoide	100	200

Para efectuar estos análisis bioquímicos se empleó el analizador de drogas automático "Syva Solaris System", diseñado para los análisis Syva Emit.

Este aparato contiene todas las funciones necesarias para producir estas determinaciones, siendo capaz de medir y mezclar muestras, reactivo y buffer automáticamente, realizando las lecturas de las determinaciones en su cubeta (flowcell) a intervalos. Asimismo, ante posibles interacciones, el sistema responde con mensajes de alerta, tanto mostrándolos en pantalla como

imprimiéndolos. Además dispone de un computador que procesa los datos, interpreta los resultados y los imprime.

3.3.5.1. Análisis de alcohol etílico.

Este análisis de alcohol etílico está destinado a usarse en el análisis cuantitativo del alcohol etílico (etanol) en suero humano [26].

La determinación de etanol es el análisis forense más frecuentemente realizado . Además de encontrarse en bebidas, esta sustancia existe en cantidades significativas en productos como enjuagues bucales, colonias y preparaciones farmacológicas.

Hay abundantes pruebas sobre los efectos perjudiciales del alcohol. Se ha vinculado con defectos congénitos, problemas cardíacos, hipertensión, hepatopatías y deterioro mental. Además, el comportamiento de los individuos alcoholizados es un factor implicado en gran número de accidentes de tráfico, como señala Brewer [125], asesinatos y otros actos delictivos.

Las mediciones de las concentraciones de alcohol se utilizan con multitud de fines: para propósitos forenses, en la determinación legal del menoscabo para el diagnóstico y tratamiento de la dependencia del alcohol, y en situaciones de

emergencia, para detectar intoxicaciones. Por ejemplo, Zador realizó un estudio en el que relacionaba la alcolemia con otros factores, tales como el sexo, la edad, la hora a la que ocurría el accidente[126].

Una hora después de su ingestión , el alcohol ha sido absorbido en todos los tejidos del organismo, en proporción al contenido de agua de éstos. En el estómago se absorbe algo de alcohol, aunque su sitio principal de absorción es la porción superior del intestino delgado. La velocidad de absorción depende de la del vaciamiento gástrico, que a su vez depende de diversos factores [23].

Aproximadamente un 95% de la eliminación del alcohol del organismo se produce a través de su metabolismo hepático. El resto se excreta intacto a través del aire espirado, la orina y las heces. El alcohol es metabolizado rápidamente y una dosis moderada se eliminará de la sangre en aproximadamente una hora.

[24,25,26,27].

Este análisis bioquímico se basa en una reacción enzimática[27]. La deshidrogenasa alcohólica (ADH) cataliza la oxidación del etanol a acetaldehído, a la vez que el coenzima nicotinamida adenin dinucleótido NAD se reduce a NADH. El aumento de la absorbencia a 340 nm es proporcional a la concentración de alcohol en la muestra [26,120].

El significado de la concentración de alcohol varia de acuerdo con el individuo y

depende de ciertos factores como edad, peso, sexo, adiposidad, presencia concomitante de otras drogas, contenido del estómago, presencia de hipoglucemia y grado de tolerancia [126]. Las concentraciones de alcohol están directamente relacionadas con el tiempo transcurrido desde la ingesta y el tipo de muestra. Los resultados deben interpretarse de acuerdo a los síntomas y signos clínicos [24]. Así, unos 350 ml de cerveza ó 150 ml de vino contienen entre 14 y 15 gramos de etanol puro y, en una persona de 70 kgs de peso, la ingesta de estas cantidades produce una alcoholemia 0,2 a 0,4 grs/litro, dependiendo de la velocidad de ingestión, de los niveles de alcoholdehidrogenasa gástrica (ADH) y de la velocidad de absorción.

El análisis de etanol Emit mide cuantitativamente, y con exactitud las concentraciones de alcohol en suero humano que contengan de 10 a 600 mg/dl, esto es 0,1 a 6,0 g/l de esta sustancia. La dosis letal para los niños se ha establecido en 3,0 g/Kg de peso, pero una cantidad menor puede resultar fatal en presencia de hipoglucemia o interacciones con otras drogas. Se han observado casos de adultos tolerantes al alcohol que sobrevivieron a concentraciones sanguíneas de 1500 mg/dl, o sea, 1,5 g/l [24] .

Sensibilidad:

La sensibilidad del análisis de alcohol etílico ETS Plus Emit es de 10 mg/dl para el suero [120].

Especificidad:

Este análisis está diseñado para detectar sólo etanol y no otros alcoholes como el isopropanol o el metanol. No se ha observado reactividad alguna con compuestos sin relación estructural al etanol.

Para examinar la especificidad del ensayo, se realizaron estudios con los compuestos indicadores la siguiente Tabla. Se utilizó una matriz acuosa libre de alcohol. Los compuestos se examinaron en concentraciones mucho mayores a las fisiológicas.

Compuesto	Concentración examinada mg/dL	Etanol medido mg/dL	%Reactividad*
Acetaldehido	1950	-4,20	< 1,0
Acetona	1940	1,25	< 1,0
Butanol	1990	32,70	1,6
Etilénglicol	1970	1,89	< 1,0
Isopropanol	1950	5,74	< 1,0
Metanol	1940	2,28	< 1,0
Propanol	1950	186,30	9,6

* % Reactividad = (100 x etanol medido) / compuesto analizado.

Sustancias endógenas:

No se observaron interferencias clínicamente significativas en muestras de suero a las que se añadieron 1000 mg/dl de Hemoglobina, 1000 mg/dl de Triglicéridos o 40 mg/dl de bilirrubina para simular muestras hemolíticas, lipémicas o ictericas.

Precisión:

La precisión intraensayo se determinó con los controles bajo y alto para alcohol etílico Emit y el calibrador de 100 mg/dl Emit.

La precisión interensayo se determinó con los datos de los controles bajo y alto para alcohol etílico Emit y el calibrador de 100 mg/dl durante un período de once días.

Exactitud:

Las muestras de suero que contenían etanol se analizaron con el procedimiento para alcohol etílico ETS Plus Emit y por cromatografía de gases, y se compararon los resultados, siendo el coeficiente de correlación 0,998.

3.3.5.2. Análisis monoclonal de anfetamina/metanfetamina.

El análisis monoclonal de anfetamina/metanfetamina es un inmunoanálisis enzimático homogéneo destinado a usarse en análisis cualitativo de anfetamina en orina humana. El test de confirmación para este análisis es la cromatografía de gases asociada a espectrofotometría de masas [127]. No obstante, según Frings, frente a un 87.1 de laboratorios que realizaban cribado por el método EMIT, sólo un 58.1% realizaba GC/MS [123]. En este estudio se utiliza un nivel límite de 1000 ng/ml para distinguir las muestras positivas de las negativas.

Las anfetaminas son estimulantes del sistema nervioso central, que producen vigilia, agudeza mental, mayor energía, reducción del apetito y sensación general de bienestar [79,121].

El término "anfetamina" incluye varias drogas, pero la d-anfetamina, la d-metanfetamina (el derivado N-metilado de la anfetamina) y la d,l-anfetamina son las más corrientes [79]. Las anfetaminas pueden consumirse por vía oral, intravenosa, y por inhalación si se fuman o aspiran por la nariz [23]. Las anfetaminas se absorben rápidamente desde el sistema gastrointestinal y luego se biotransforman en hígado o se eliminan intactas en orina. La anfetamina se metaboliza hasta convertirse en metabolitos diseminados (ácidos hipúricos y benzoicos) e hidroxilados. La metanfetamina se convierte parcialmente en anfetamina, su principal metabolito activo [121].

Las anfetaminas aparecen en la orina, aproximadamente, unas tres horas después de su administración a través de cualquier vía [128] y pueden detectarse con el análisis Emit hasta 24 ó 48 horas después de la última dosis [120].

El análisis monoclonal de anfetamina/metanfetamina Emit d.a.u. utiliza un valor límite o "cutoff" de 1000 ng/ml de d-metanfetamina, que coincide con la concentración recomendada por las pautas del "National Institute on Drug Abuse" (NIDA, Instituto Nacional para Drogas de Abuso de Estados Unidos) establecidas para exámenes de anfetaminas [121,122].

El análisis detecta también las siguientes sustancias: d-anfetamina, d,l-anfetamina, metilendioxfanfetamina (MDA) y metilendioximetanfetamina (MDMA), comúnmente conocida como éxtasis, en orina humana.

Ya que este análisis contiene anticuerpos monoclonales, es menos susceptible a las interferencias por compuestos similares a las anfetaminas que los análisis que contiene anticuerpos policlonales.

Especificidad.

El Análisis monoclonal de anfetamina/metanfetamina Emit d.a.u. detecta compuestos de anfetamina en la orina humana, como se refirió anteriormente.

En la Tabla 1 se muestran los compuestos de anfetamina que dieron un resultado positivo en concentraciones iguales o superiores a las indicadas.

Tabla 1 - Concentración de compuestos de anfetamina que dieron un resultado positivo.

Compuesto	Concentración(ng/mL)
d-Anfetamina	< 400
d,l-Anfetamina	1000
d-Metanfetamina	1000
Metiléndioxianfetamina(MDA)	1000
Metiléndioximetanfetamina(MDMA)	1000

En la Tabla 2 se indican los compuestos de anfetamina que dieron un resultado negativo a concentraciones inferiores a las que se muestran. En concentraciones superiores a las establecidas, estos compuestos pueden producir resultados positivos.

Tabla 2 - Concentraciones de compuestos de anfetamina que dieron un resultado negativo (en concentraciones superiores pueden dar resultado positivo).

Compuesto	Concentración(ng/mL)
d-Anfetamina	< 2000*
l-Metanfetamina	< 7000*

* En la literatura se han publicado concentraciones de 1600 ng/mL de l-anfetamina (60) y 3160 ng/mL de l-metanfetamina(61) (concentración máxima promedio).

En la Tabla 3 se indican las concentraciones de compuestos similares a la anfetamina que dieron un resultado negativo. Las concentraciones superiores a las que se indican pueden producir resultados positivos y encontrarse en situaciones terapéuticas.

Tabla 3 - Concentraciones de compuestos similares a la anfetamina que dieron resultado negativo.

Compuesto	Concentración analizada($\mu\text{g}/\text{mL}$)
I-Efedrina	50
Fendimetracina	100
Fenetilamina	10
Fenfluramina	10
Fenilefrina	200
Fenilpropanolamina	75
Fenmetracina	100
Mefentermina	10
Propilhexedrina	2
Pseudoefedrina	100
nor-Pseudoefedrina	250
3-OH-Tiramina	200



En la Tabla 4 se presenta una lista de las concentraciones de compuestos sin relación estructural a la anfetamina que se analizaron y dieron un resultado negativo [120].

Tabla 4 - Concentraciones de compuestos que dieron un resultado negativo.

Compuesto	Concentración analizada($\mu\text{g/mL}$)
Benzoilecgonina	1000
Dextrometorfán	1000
Dietilpropión	750
Fenciclidina	500
Labetalol	750
Metadona	1000
Morfina	1000
Oxacepán	1000
Propoxifeno	1000
Secobarbital	1000

Ciertas dosis terapéuticas de las siguientes drogas pueden dar resultados positivos con este análisis : cloroquina, clorpromacina, metoxifenamina, quinacrina, fentermina, ranitidina, procainamida y su metabolito, N-acetilprocainamida (NAPA). Ya que la benzofetamina se metaboliza a anfetamina y a metanfetamina, es posible que las dosis terapéuticas de esta droga también produzcan un resultado positivo . No obstante, en España este principio activo no se comercializa [84].

En la Tabla 5 se muestra una lista de las concentraciones de compuestos de los que se analizó al menos un lote, y dieron un resultadoS negativos.

Tabla 5 - Concentraciones de compuestos de los que se analizó al menos un lote y que dieron un resultado negativo.

Compuesto	Concentración analizada($\mu\text{g/mL}$)
Acido Itálico	1000
Amitriptilina	1000
Desipramina	1000
Escopolamina	500
Fenelcina	100
Imipramina	1000
Isomethepteno	100
d,l-Isoproterenol	1000
Isoxsuprina	500
Metilfenidato	1000
Nicotina	250
Nilidrina	750
Nortriptilina	1000
Tiramina	100
Trifluoperacina	500
Trimetropim	500

3.3.5.3. Análisis de benzodiazepinas.

Las benzodiazepinas se consideran drogas sedativas hipnóticas que tienen estructuras similares, e incluyen drogas usadas en terapéutica como el clordiazepóxido, el diazepam, el oxazepam y otros.

Las velocidades de absorción de las diversas benzodiazepinas son diferentes, y el tiempo para que se produzcan sus efectos psicoactivos varían de acuerdo a su velocidad de absorción. Las benzodiazepinas se toman generalmente de forma oral, siendo metabolizadas en hígado. Algunos de los metabolitos de las benzodiazepinas tienen actividad farmacológica (47). Las benzodiazepinas potencian el efecto de otros depresores del sistema nervioso central, como el etanol [24].

El análisis de benzodiazepina Emit d.a.u. , que es una técnica de inmunoanálisis enzimático detecta las benzodiazepinas y sus metabolitos en la orina humana. No se han obtenido resultados positivos en muestras que contenían otros compuestos sin relación estructural con las benzodiazepinas. El nivel límite para distinguir las muestras positivas de las negativas fue de 200 ng/ml.

Los inmunoanálisis enzimáticos homogéneos Emit se usan ampliamente para controlar drogas terapéuticas y analizar drogas de abuso. Estos análisis no son radioactivos y no requieren procedimientos de extracción. Los ensayos Emit d.a.u.,

diseñados con fines de detección proporcionan resultados cualitativos equivalentes a otros métodos para la detección de drogas.

Especificidad.

El sistema Emit d.a.u. detecta benzodiazepinas y sus metabolitos en la orina humana. En la Tabla 1 se muestran los compuestos detectados con este análisis y las concentraciones a las que estos producen una respuesta casi equivalente a la del calibrador límite (calibrador A "Nivel 1"). Estas concentraciones de compuestos o metabolitos se encuentran dentro de los límites hallados en la orina después del uso del compuesto. Cada concentración representa el nivel de reactividad para el compuesto indicado cuando éste se añade a una muestra negativa de orina. Si una muestra contiene más de un compuesto detectado por el análisis, es posible que estos compuestos tengan un efecto combinado tal que a concentraciones más bajas de las que se indican a continuación podría producirse una velocidad aproximadamente equivalente o mayor que la del calibrador límite [120].

Tabla 1 - Concentraciones de compuestos que producen resultados aproximadamente equivalentes al calibrador A Nivel 1 (límite de 200ng/mL) o el calibrador B Nivel 1 (límite de 300ng/mL).

Compuesto	Concentración (ng/mL) al límite de 200ng/mL	Concentración (ng/mL) al límite de 300ng/mL
Oxacepán	200	300
Alprazolán	50	100
Bromacepán	400	550
Cetazolán	50	100
Cloracepato	*	*
Clordiacepóxido	500	1400
Clobazán	100	270
Clonacepán	500	640
Clotiacepán	100	250
Demoxepán	900	1000
Diacepán	40	80
Flunitracepán	100	230
Fluracepán	100	130
Halacepán	80	160
O-Hidroxialprazolán	60	100
O-Hidroxitriazolán	100	140
Loracepán	1000	1300
Lormetacepán	200	260
Medacepán	100	140
Midazolán	120	180
N-Desalquilfluracepán	100	180
1-N-hidroexilfluracepán	60	100
Nitracepán	200	260
Norclordiacepóxido	1800	1800
Nordiacepán	60	100
Pracepán	80	100
Temacepán	70	190
Tetracepán	100	100
Tricepán	70	110

* En el ácido gástrico, el cloracepato se degrada rápidamente a nordiacepán. El nordiacepán se hidroxila a oxacepán, que se detecta con el análisis a 200ng/mL .

En la Tabla 2 se indican los compuestos que no se detectan con el análisis de benzodiazepinas Emit d.a.u. Las concentraciones que se analizaron son muy superiores a los niveles hallados habitualmente en la orina [120].

Tabla 2 - Concentraciones de compuestos que dan resultados negativos.

Compuesto	Concentración (ng/mL) al límite de 200ng/mL	Concentración (ng/mL) al límite de 300ng/mL
Anfetamina	1000	1000
Benzoilecgonina	1000	1000
Clorpromacina	12	12
Dextrometorfán	1000	1000
Fenciclidina	1000	1000
Fenopropén	1000	1000
Ibuprofén	1000	1000
Metacualona	1000	1000
Morfina	1000	1000
Naproxén	1000	1000
Propoxifeno	1000	1000
Secobarbital	1000	1000

3.3.5.4. Cannabinoides:

El análisis de sustancias cannabinoides se determinó mediante un inmunoanálisis enzimático homogéneo diseñado para la determinación cualitativa de cannabinoides en la orina humana, utilizando un nivel límite de 100 ng/ml para diferenciar muestras positivas de negativas . Este mismo nivel o cutoff ha sido empleado por otros investigadores, como Brookoff [87], por ser el recomendado por la NIDA [121,122].

La marihuana es una mezcla de hojas secas y de extremos de tallos floridos de la planta "Cannabis sativa". Los extractos de marihuana que causan efectos alucinógenos y biológicos se denominan cannabinoides. El cannabinoide Δ^9 -tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC) es el ingrediente psicoactivo principal de la marihuana y del hachís. El compuesto Δ^9 -THC es absorbido rápida y eficazmente por inhalación y, también, por vía oral [6], siendo metabolizado casi completamente por las enzimas hepáticas [24].

Los niveles plasmáticos máximos de Δ^9 -THC aparecen dentro de los 10 minutos después de la inhalación y aproximadamente una hora tras la ingesta [23]. Las concentraciones séricas dependen de la cantidad total de THC absorbido, la frecuencia del abuso, la velocidad de liberación de los adipocitos, y del momento de obtención de la muestra en relación a su administración. En los usuarios crónicos,

el THC puede acumularse en tejido adiposo, pudiéndose detectar esta sustancia en el análisis de orina de estas personas durante mucho más tiempo respecto a usuarios ocasionales de esta droga de abuso [87,129,130].

El análisis de Cannabinoide de 100 ng Emit detecta el ácido 11 nor THC 9 carboxílico, metabolito principal del Δ^9 -THC en la orina humana y otros metabolitos del THC. No se han obtenido resultados positivos con muestras que contenían otros compuestos sin relación estructural con los cannabinoides.

Especificidad.

El Análisis de carabinoides de 100 ng Emit d.a.u. detecta los metabolitos principales del delta-9-TCH en la orina (2).

En la Tabla 1 se muestran las concentraciones de compuestos que dan resultados positivos [120].

Tabla 1 - Concentraciones de compuestos que dan resultados positivos.

Compuesto	Concentración(ng/mL)
Acido 11-nor-delta-9-THC-9-carboxílico	100
8- β -11-dihidroxi-delta-9-THC	300
8- β -hidroxi-delta-9-THC	200
11-hidroxi-delta-8-THC	200
11-hidroxi-delta-9-THC	200

En la Tabla 2 se muestran las concentraciones de compuestos que se analizaron y dieron un resultado negativo. No se observaron resultados positivos en muestras que contenían otros compuestos sin relación estructural con los cannabinoides.

Tabla 2 - Concentraciones de compuestos que muestran un resultado negativo.

Compuesto	Concentración analizada($\mu\text{g/mL}$)
Acido Acetilsalicílico	1000
Amitriptilina	50
Anfetamina	100
Benzoilecgonina	400
Clorpromacina	12
Fenciclidina	750
Meperidina	500
Metadona	500
Metacualona	100
Morfina	200
Oxacepán	100
Prometacina	125
Propoxifeno	100
Secobarbital	100

3.3.5.5. Cocaína: Análisis del metabolito de la cocaína.

El análisis del metabolito de la cocaína Emit d.a.u. es un inmunoanálisis enzimático homogéneo destinado a usarse en el análisis cualitativo de la benzoilecgonina, que es el principal metabolito de la cocaína en la orina humana. Este análisis emplea un valor límite de 300 ng/ml para distinguir las muestras positivas de las negativas, también empleado por otros autores, como Brookoff [87] y, también recomendado por la NIDA [121,122].

La cocaína es un estimulante del SNC que se extrae de una planta, la coca, usada como droga de abuso, la cocaína se toma por inhalación, y rara vez a través de inyección intravenosa. Su forma básica puede fumarse, en la forma comúnmente conocida como "crack".

La cocaína se absorbe rápidamente, especialmente cuando se fuma. Aunque todas las formas pueden causar adicción, el "crack" tiene altas probabilidades de causar dependencias debido a su efecto más rápido e intenso sobre el organismo [25].

La cocaína se metaboliza casi completamente, principalmente en hígado, sólo el 1% se excreta intacta en la orina. Esto implica que la cocaína se elimina mayoritariamente en forma de benzoilecgonina, que es el metabolito principal de la cocaína. Aunque también se excreta en una menor proporción en forma de ecgonina y su éster

metílico. Estos metabolitos son detectables en orina hasta dos días después de consumir la droga. Así se sabe que la benzoilecgonina puede detectarse en la orina hasta cuatro horas después de la inhalación de la cocaína permaneciendo detectable en concentraciones superiores a los 1000 ng/ml durante 48 horas (48-51). Esa es la razón por la que el análisis del metabolito de la cocaína Emit d.a.u. detecta la benzoilecgonina, que es el metabolito principal de la cocaína en la orina humana. Los patrones de velocidad de excreción varían con el modo de administración y de una persona a otra [119].

No se han obtenido resultados positivos en muestras que contienen otros compuestos sin relación estructural con la benzoilecgonina.

Las concentraciones límite para distinguir entre muestras positivas y negativas son de 300 ng/ml. La concentración límite recomendada por NIDA es igualmente de 300 ng/ml y empleada por otros autores e investigadores [87,121].

Especificidad.

El Análisis del metabolito de la cocaína Emit d.a.u. detecta la benzoilecgonina, que es el metabolito principal de la cocaína en la orina. Las concentraciones de cocaína y ecgonina que equivalen al límite de 150 ng/ml son 100 y 8 ug/ml, respectivamente. Las concentraciones de cocaína y ecgonina que equivalen al límite de 300 ng/ml son 200 y 20 ug/ml, respectivamente. Estas concentraciones son mucho mayores que las que se encuentran normalmente en la

orina de las personas que usan cocaína [26].

La Tabla 1 presenta las concentraciones de compuestos que se analizaron y dieron resultados negativos . No se han observado resultados positivos en muestras que contengan otros compuestos sin relación estructural con la benzoilecgonina.

Tabla 1 - Concentraciones de compuestos que dan resultados negativos.

Compuesto	Concentración analizada($\mu\text{g/mL}$)
Acetaminofén (Paracetamol)	1000
Acido acetilsalicílico	1000
Acido p-aminobenzoico	1000
Amitriptilina	100
Anfetamina	500
Clorpromacina	12*
Codeína	500
Dextrometorfán	175
Fenciclidina	750
Metacualona	100
Metadona	500
Monoetilglicinxilidida	1000
Morfina	200
Oxacepán	250
Procainamida	1000
Propoxifeno	500
Secobarbital	1000

* Se examinó la reactividad cruzada de la clorpromacina en su límite de solubilidad bajo las condiciones de ensayo. No se observó reactividad cruzada.

3.3.5.6. Análisis de metadona.

El análisis de metadona Emit d.a.u. es un inmunoanálisis enzimático homogéneo diseñado para usarse en el análisis cualitativo de metadona en orina humana. Se utiliza un nivel límite o "cutoff" de 300 ng/ml para diferenciar las muestras positivas de las negativas. Este valor es el recomendado por la NIDA [121,122].

La metadona es una droga narcótica y analgésica sintética administrada vía oral o IV. Se usa a menudo en programas de mantenimiento durante el tratamiento de rehabilitación de drogas, para sustituir la heroína u otros opioides de abuso, porque permite que el sujeto participe con éxito en el tratamiento [98,99].

La metadona se metaboliza en hígado, pero con dosis superiores a los 50 mg/dl, los riñones se convierten en una de las rutas principales de excreción de esta droga. Los niveles en orina en pacientes bajo tratamiento de mantenimiento con metadona varían de 1 a 5 microg/ml después de 24 h de tomar una dosis de metadona [98].

El análisis de metadona Emit d,a.u detecta la metadona en orina humana, y también detecta el antihistamínico doxilamina en altas concentraciones (Doxilamina es un antihistamínico con importante acción hipnótica. DORMIDINA®, UNISOM®, ambas especialidades farmacéuticas publicitarias [84]. Pero no se han observado resultados positivos para muestras que contienen otros compuestos sin relación estructural con

metadona.

Especificidad.

El Análisis de metadona Emit d.a.u. detecta esta sustancia en la orina. También detecta el antihistamínico doxilamina en altas concentraciones. El análisis no detecta los metabolitos del 1-Ó-acetilmetadol (LAAM), que es una metadona de acción prolongada, cuando éstos se encuentran en la orina en concentraciones que son típicas para los pacientes bajo terapia LAAM [120].

En la Tabla 1 se muestran las concentraciones de los compuestos que producen un resultado positivo.

Tabla 1 - Concentraciones de compuestos que producen resultados positivos.

Compuesto	Concentración(ng/mL)
Metadona	1000

En la tabla 2 se presenta las concentraciones de compuestos que se analizaron y dieron resultados negativos. No se han obtenido resultados positivos en muestras que contienen otros compuestos sin relación estructural con la metadona.

Tabla 2 - Concentraciones de compuestos que dan resultados negativos.

Compuesto	Concentración analizada($\mu\text{g/mL}$)
Acetaminofén	1000
1- α -Acetil-N,N-dinormetadol (dinor LAAM)	25
Acido acetilsalicílico	1000
Amitriptilina	50
Anfetamina	500
Benzoilecgonina	400
Clorpromacina	12
Codeína	500
Dextrometorfán	300
Difenhidramina	100
Fenciclidina	500
Meperidina	200
Metacualona	100
Morfina	200
Naloxona	500
Noracetilmetadol (nor LAAM)	5
Oxacepán	250
Prometacina	75
Propoxifeno	300
Secobarbital	100

3.3.5.7. Análisis de opiáceos.

EL análisis de opiáceos Emit d.a.u. es un enzimoimmunoanálisis enzimático homogéneo diseñado para usarse en el análisis cualitativo de opiáceos en orina humana. Utiliza un nivel límite de 300 ng/ml para diferenciar muestras positivas de negativas. En un estudio realizado por Frings, esta técnica era empleada por el 90.3% de los laboratorios americanos para la realización de cribados, junto a un 67.8% que usaban cromatografía de gases asociada a espectrofotometría de masas como método de confirmación [123].

Los opiáceos son compuestos que incluyen morfina, codeína y heroína. La morfina y la codeína son alcaloides naturales del opio, sustancia exudada de la cápsula madura de la amapola del opio, conocida como "Papaver somniferum". La heroína es un derivado semisintético de la morfina [24,25].

La morfina es un analgésico potente. La codeína se utiliza en preparaciones analgésicas y como antitusígeno. La heroína es un analgésico aún más potente que la morfina. La morfina y la codeína son fármacos usados en terapéutica pero la heroína es una droga de abuso que puede inhalarse, fumarse, o disolverse e inyectarse de forma subcutánea o intravenosa, considerada ilegal en nuestro país. Tanto la heroína como la acetorfina, desomorfina y etorfina pertenecen a los estupefacientes, que tienen prohibido su producción, fabricación, exportación e

importación , comercio, posesión o uso en España [89].

Los opiáceos se absorben rápidamente. La heroína se convierte casi inmediatamente en morfina que se excreta en orina, bien inalterada o bien como el metabolito glucuronidado. La excreción ocurre durante un par de días. La codeína se excreta en orina en forma de conjugado glucuronidado, como norcodeína libre y conjugada, y también en forma de morfina. Por tanto, la presencia de opiáceos en orina indica que se ha consumido heroína, morfina y/o codeína [23,102].

El análisis de opiáceos Emit d.a.u. detecta la morfina, su glucurónido y la codeína en orina humana, dando resultados positivos si está presente cualquiera de estos opiáceos [120].

También detecta opiáceos sintéticos relacionados con la morfina, tales como la hidromorfona, y altas concentraciones del analgésico meperidina, así como del antagonista de narcóticos nalorfina. No se han obtenido resultados positivos en muestras que contenían otros compuestos sin relación estructural con los opiáceos.

Especificidad.

El Análisis de opiáceos Emit d. a. u. detecta la morfina y su glucurónido, que son los metabolitos principales de la heroína en la orina. También detecta la codeína y la hidromorfona, y altas concentraciones del analgésico meperidina así como del

antagonista de narcóticos nalorfina. La floxina puede interferir con el análisis a concentraciones superiores a los 226 ug/ml. Aunque esta sustancia no se comercializa en nuestro país.

La tabla 1 muestra las concentraciones, en ng/ml, que dan resultados positivos con este método bioquímico de determinación de opiáceos en la orina humana[120].

Tabla 1 - Concentraciones de compuestos que producen resultados positivos.

Compuesto	Concentración(ng/mL)
Codeína	1000
Floxina	226000
Hidrocodona	1000
Hidromorfona	3000
Levorfanol	3000
Morfina	300
Morfina-3-glucorónido	3000
Oxicodona	50000

En la tabla 2 se indican las concentraciones de compuestos que se analizaron y dieron resultados negativos. No se han obtenido resultados positivos en muestras que contienen otros compuestos sin relación estructural con los opiáceos, como se dijo anteriormente.

Tabla 2 - Concentraciones de compuestos que dan resultado negativo.

Compuesto	Concentración analizada($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Anfetamina	1000
Benzoilecgonina	1000
Clorpromacina	12
Dextrometorfán	100
Doxilamina	500
Fenciclidina	1000
Meperidina	20*
Metadona	500
Nalorfina	20
Naloxona	150
Oxacepán	250
Propoxifeno	1000
Secobarbital	1000

*La orina de personas que toman dosis terapéuticas de meperidina contiene concentraciones entre 1 y 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ del fármaco (62).



3.3.6. Implicaciones médico-jurídicas y bio-éticas del diagnóstico y seguimiento del consumo de drogas de abuso y sus complicaciones.

La asistencia a personas que consumen drogas de abuso en los servicios de urgencias plantea cuestiones médicas, psicológicas, jurídicas y éticas de difícil solución en la práctica clínica diaria.

Por un lado, y desde el punto de vista asistencial, se estima necesario el diagnóstico tan precoz como sea posible, además, hay que considerar que en el plano sanitario general sería interesante contar con un censo epidemiológico real, con el que poder trabajar desde el punto de vista de la prevención, sin olvidar que a nivel individual, resulta fundamental la detección precoz, con vistas a una intervención terapéutica eficaz, que puede evitar complicaciones [83].

El análisis de drogas de abuso en cuanto a diagnóstico de drogodependencia, entraña ventajas e inconvenientes. Las primeras serían que al interesado le posibilitan el tratamiento, al médico le permiten ejercer su función asistencial, y a la sociedad conocer el origen clínico de algunos problemas. Pero también conlleva inconvenientes referentes a los prejuicios y reticencias del interesado, y sus temores de que el conocimiento público de tal condición pudiera perjudicarlo.

3.3.6.1. Aspectos jurídicos:

Entre ellos, a destacar en primer lugar el contenido del Artículo 43 de la Constitución Española en el que se reconoce el derecho a la protección de la salud.

Otros principios normativos establecen que cualquier ciudadano tiene garantizado el derecho al honor, a la intimidad y a la propia imagen, tanto constitucionalmente lo expresado en los artículos 18 y 53, como legalmente lo indicado en la Ley Orgánica de 5 de Mayo de 1982.

Por otra parte, cualquier ciudadano, dice el Artículo 52.2 de la Constitución Española, podrá recabar la tutela de las libertades y derechos reconocidos en el Artículo 14, referente a la igualdad ante la ley de todos los españoles, y en la Sección Primera del Capítulo Segundo ante los Tribunales Ordinarios, de acuerdo con la Ley de 26 de Diciembre del 78 sobre Protección Judicial de los Derechos de la Persona, y en su caso, a través del Recurso de Amparo ante el Tribunal Constitucional.

Por último, el médico tiene a veces que decidir, con arreglo al Código Deontológico, o bien de acuerdo con su propia conciencia profesional, y en definitiva, en función de su ética personal aplicada a la profesión.

3.3.6.2. Aspectos deontológicos.

Se puede definir la ética como el código de principios y normas de conducta que una persona, según grupo, religión o profesión, adopta y desarrolla en función de su facultad de distinción y elección entre lo adecuado y lo inadecuado.

Algunas cosas, como una intervención humana, una tecnología, una institución, o un sistema de poder, constituyen un problema ético cuando es capaz por su ejercicio u omisión, de producir beneficio o daño [131].

El Código de Ética y Deontología Médica de la Organización Médica Colegial dice en su artículo 4: La profesión médica está al servicio del hombre y de la sociedad. En consecuencia, respetar la vida humana y la dignidad de la persona y el cuidado de la salud del individuo y de la comunidad, son los deberes primordiales del médico.

3.3.6.3. Consideraciones respecto a la difusión del resultado:

En este sentido, hay que considerar que todo ciudadano tiene garantizado el derecho al honor, a la intimidad y a la propia imagen, tanto constitucional como legalmente, lo que le protege teóricamente de la transdiagnos. Pero ésto, que procura un bien individual para, en este caso, el enfermo, puede chocar frontalmente con el también referido deber preceptivo de protección colectiva.

Hay pues, un vacío legal en España, como en muchos otros países, respecto a estas situaciones que se producen cuando se llega a un encontrar la presencia de drogas de abuso en las muestras procedentes de un paciente, ya que no hay leyes ni ordenanzas específicas ,ni genéricas sobre ello.

Desde el punto de vista ético, se plantea sin embargo un problema de difícil solución. El secreto profesional queda suficientemente establecido como obligación inherente al ejercicio de la profesión en el artículo 16 del Código Deontológico, sin embargo, el propio Código admite un principio de atenuación de la obligación anterior, al establecer en el artículo 18.3 que con discrección, exclusivamente ante quien tenga que hacerlo, y en sus justos y restringidos límites, el médico revelará el secreto, aparte de otros supuestos, si con el silencio diera lugar a un perjuicio al propio paciente u otras personas, o a un peligro colectivo.

4. RESULTADOS.

Durante el transcurso del estudio, de los 132 pacientes que habían estado involucrados en accidentes de tráfico, sólo pudieron obtenerse muestras de sangre y orina en 115. De éste mismo grupo, 102 fueron identificados como conductores, o bien, como peatones. Como se mencionó anteriormente, este conjunto de pacientes fué considerado el grupo de los "casos".

Clasificación de los pacientes que constituían el grupo de los "casos", según las características del accidente:

- conductores de vehículos a motor de cuatro ruedas, que perdieron el control de la máquina.
- conductores de vehículos a motor de cuatro ruedas que habían colisionado.
- conductores de motos que perdieron el control de la máquina.
- conductores de motos que habían colisionado.
- peatones.

Se consideró como grupo "control" al formado tanto por aquellos pacientes que fueron admitidos sin causa externa, como al conjunto constituido por los pasajeros de los vehículos siniestrados. Estaría constituido por dos tipos de pacientes:

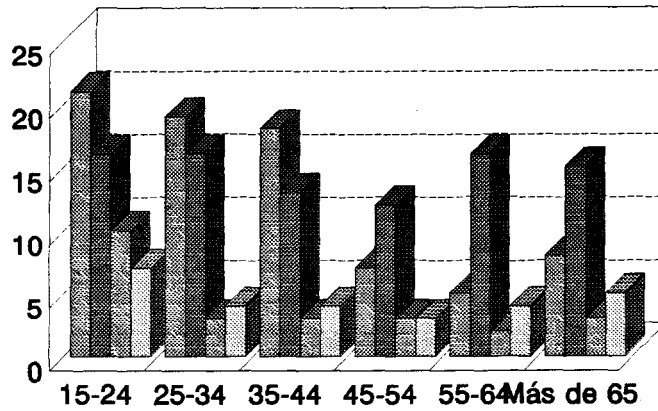
- admitidos sin causa externa.
- pasajeros.

De los 144 pacientes, que habían sido admitidos y atendidos sin causa externa, en el servicio de urgencias del hospital de Traumatología, se obtuvieron muestras de sangre y de orina de 102 personas.

Por otra parte, también fueron tomados, como "controles", el grupo de pacientes que ingresaron en el mismo hospital por traumatismos debidos a accidentes de tráfico, pero que intervinieron en los mismos de forma pasiva, pues viajaban dentro del vehículo como simples pasajeros. El número de pacientes que representaban este grupo, de los que se pudieron obtener muestras de sangre y de orina, fue de 13.

En la Figura 4.1 se puede apreciar la distribución de pacientes por grupo de edad y sexo, tanto del grupo de los "casos", como de los "controles".

Distribución de pacientes por grupo de edad y sexo en los grupos de "casos" y "control".



	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	Más de 65
Hombres "casos"	21	19	18	7	5	8
Hombres "control"	16	16	13	12	16	15
Mujeres "casos"	10	3	3	3	2	3
Mujeres "control"	7	4	4	3	4	5

Figura 4.1

En todos los grupos de edad se puede apreciar que predominan, entre las personas atendidas en el servicio de urgencias, los hombres. Entre los "casos", la edad media fué de 28,7 años para los conductores de motos, de 37,7 años para los que conducían coches y 48,5 años en el grupo de los peatones. Entre los "controles", la media de edad que se obtuvo fué de 44,4 años.

En lo que respecta a la variable sexo, la razón hombres/mujeres fué de 3/1, curiosamente tanto en el grupo de los "casos" como en el de los "controles".

La distribución porcentual de los tipos de accidentes de tráfico, en relación con los diferentes grupos de edad, en los integrantes del grupo de los "casos", queda reflejada en la Figura 4.2, donde se muestra el porcentaje de grupo de edad en las ordenadas frente a los grupos de edad en el eje de las abscisas.

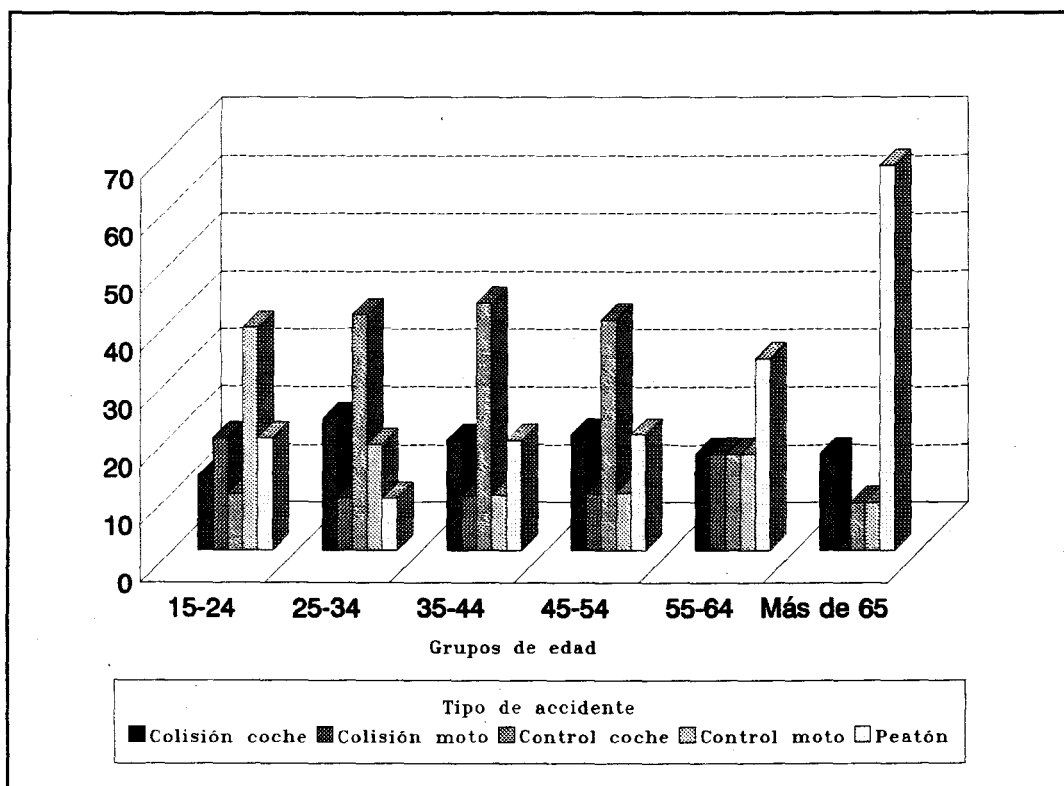


Figura 4.2

En este histograma se puede apreciar como la mayoría de los conductores de motos, que perdieron el control de su vehículo pertenecían al grupo de edad más joven, de los 15 a los 24 años. sin embargo, los conductores de vehículos de cuatro ruedas, que perdieron el control del aparato se encontraban, más frecuentemente, de los 25

a los 54 años. Por último, en el grupo de los mayores de 55 años, y sobre todo a partir de los 65, el accidente que predomina es el peatón atropellado por un vehículo.

A continuación, se reseñan porcentualmente las causas externas principales que fueron encontradas en los pacientes del grupo "casos":

- Entre los conductores de vehículos de motor de cuatro ruedas, en los cuales se encontró como causa externa que habían perdido el control de sus vehículos, se situaban el 26,5% del total de los accidentes.
- En segundo lugar quedaron los peatones con un 23,5%.
- Seguidos de los conductores de motos, que perdieron el control de sus vehículos, representando el 20,6%.
- En cuarto orden, los conductores de vehículos de cuatro ruedas que estuvieron envueltos en una colisión con un porcentaje del 17,6%.
- Y por último, los conductores de motos involucrados en una colisión con un 11,8% de los casos.

En la figura 4.3 se representan porcentualmente las causas de accidentes en el grupo de los "casos", con lo que se resume todo lo anteriormente expuesto.

CAUSAS DE ACCIDENTE

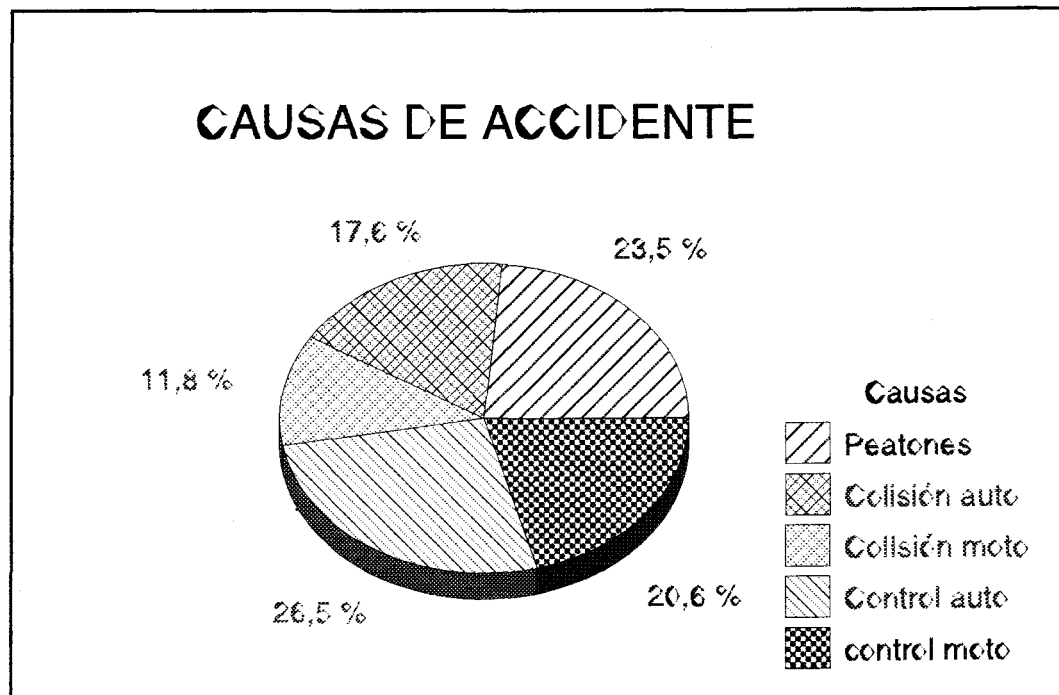


Figura 4.3

En el grupo de edad comprendido entre los 15 y 24 años, la principal causa de lesión fue la pérdida de control de la moto, con un porcentaje de 38,6.

Entre el grupo de los 25 a los 54 años, la principal causa encontrada fue la pérdida de control del vehículo a cuatro ruedas con un 40,0 a 43,0%.

En el grupo de los mayores de 55 años, los peatones representaban la mayoría de las víctimas, siendo más de las dos terceras partes, pacientes mayores de 65 años.

Los conductores de vehículos de cuatro ruedas, que habían estado involucrados en accidentes de tráfico, estuvieron representados en todos los grupos de edad, pero especialmente entre los 25 y 54 años.

Por otra parte, las edades de los conductores de motos, que estuvieron involucrados en colisiones, rondaban predominantemente de los 15 a 24 años.

El valor medio de la alcoholemia fué de 0,38 g/l en el grupo de los "casos" y de 0,067 g/l entre los "controles" para una $p=0,00003$.

Considerando, arbitrariamente, un valor de corte o "cutoff" para la alcoholemia de 0,3 g/l, se definió como "expuestos", a aquellos individuos que presentaban concentraciones iguales o superiores a esta cifra, y lógicamente, como "no expuestos" a los que tenían cifras inferiores a esta cantidad.

El hecho de elegir una cifra 0,3 g/l de alcoholemia como "cutoff", para definir la situación de exposición a los efectos del alcohol, en función de una determinada concentración en sangre, se basó en los resultados de otros estudios, que demostraban un mayor riesgo de accidente a partir de este punto de corte. Además este valor coincide con los límites más estrictos de alcoholemia con las leyes de este país.

El Reglamento General de Circulación de España establece tres límites de alcoholemias en función del tipo de vehículo que se conduzca, estos son:

- 0,3 g/l para conductores de vehículos de transporte público, autobuses escolares y ambulancias.
- 0,5 g/l para conductores de camiones.
- 0,8 g/l para conductores de automóviles de turismo y motocicletas, o sea, para la mayoría de los vehículos circulantes en las carreteras españolas.

Los resultados de las alcoholemias y de las otras drogas de abuso analizadas en el presente estudio, según edad y sexo, pueden encontrarse en la Tabla 4.1, para los "casos", y en la Tabla 4.2, para los "controles".

En la Tabla 4.1 se representa la distribución de las alcoholemias mayores o iguales a 0,3 g/l, así como la presencia de otras drogas de abuso en orina, en el grupo de los "casos", según edad y sexo. (%): porcentaje por grupo de edad.

Tabla 4.1. Alcoholemia $\geq 0,3$ gr/l y presencia de drogas en orina en el grupo de los "casos", por sexo y grupos de edad. (%) : Porcentaje por grupo de edad..

Sexo y grupos de edad	Alc $\geq 0,3$ g/l		Opiáceos		Cocaína		Cannabis		Anfetaminas		Benzodiaz.	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Hombres												
15-24 (n=21)	7	33,3	4	19,0	2	9,5	5	23,8	1	4,8	1	4,8
25-34 (n=19)	10	52,6	4	21,1	3	15,8	2	10,5	1	5,3	2	10,5
35-44 (n=18)	6	33,3	2	11,1	2	11,1	2	11,1	1	5,6	1	5,6
45-54 (n=7)	2	28,6	1	14,3	1	14,3	0	0,0	0	0,0	1	14,3
55-64 (n=5)	1	20,0	1	20,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	20,0
65 o más (n=8)	2	25,0	3	37,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	25,0
Total (n=78)	28	35,9	15	19,2	8	10,3	9	11,5	3	3,8	8	10,3
Mujeres												
15-24 (n=10)	2	20,0	1	10,0	1	10,0	1	10,0	1	10,0	1	10,0
25-34 (n=3)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
35-44 (n=3)	0	0,0	1	33,3	0	0,0	0	0,0	1	33,3	1	33,3
45-54 (n=3)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	66,7
55-64 (n=2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	50,0
65 o más (n=3)	0	0,0	1	33,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	33,3
Total (n=24)	2	8,3	3	12,5	1	4,2	1	4,2	2	8,3	6	25,0

En la Tabla 4.2 se encuentran las alcoholemias menores de 0.3 g/l y la presencia de otras drogas de abuso en orina en el grupo de los "controles", según edad y sexo.(%): porcentaje por grupo de edad.

Tabla 4.2. Alcoholemia $\geq 0,3$ g/l y presencia de drogas en orina en el grupo "control" , por sexo y grupos de edad.

(%): Porcentaje por grupos de edad.

Sexo y grupos de edad	Alc $\geq 0,3$ g/l		Opiáceos		Cocaina		Cannabis		Anfetaminas		Benzodiaz.	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Hombres												
15-24 (n=16)	1	6,3	0	0,0	1	6,3	1	6,3	0	0,0	1	6,3
25-34 (n=16)	1	6,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	6,3
35-44 (n=13)	1	7,7	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	7,7
45-54 (n=12)	1	8,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	8,3
55-64 (n=16)	1	6,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	12,5
65 o más	1	6,7	1	6,7	0	0,0	0	0,0	0	0,0	5	33,3
(n=15)												
Total (n=88)	6	6,8	1	1,1	1	1,1	1	1,1	0	0,0	11	12,5
Mujeres												
15-24 (n=7)	0	0,0	1	14,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	28,6
25-34 (n=4)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	25,0
35-44 (n=4)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	25,0
45-54 (n=3)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
55-64 (n=4)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	25,0
65 o más	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	40,0
(n=5)												
Total (n=27)	0	0,0	1	3,7	0	0,0	0	0,0	0	0,0	7	25,9

A continuación, en la Figura 4.4, se representa la distribución porcentual de las alcoholemias, por edades, en los hombres pertenecientes al grupo de los casos. Se observa como los porcentajes mayores de alcohol se sitúan entre jóvenes, sobre todo en el grupo de edad que va de los 25 a los 34 años.

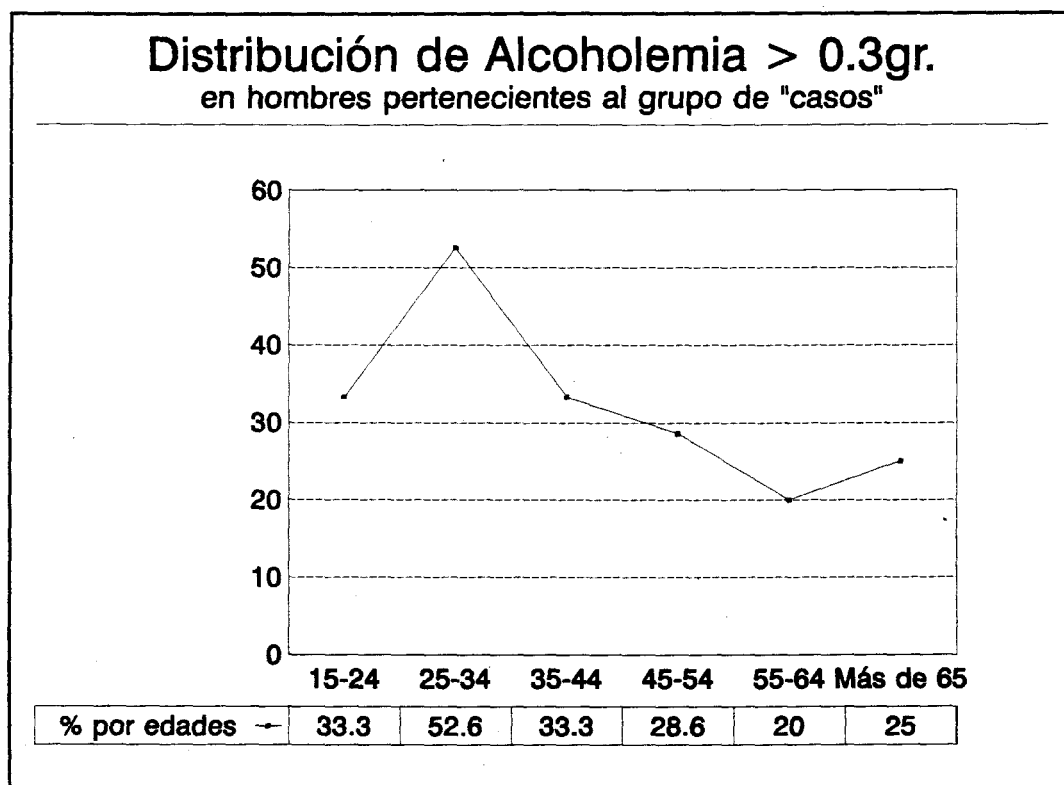
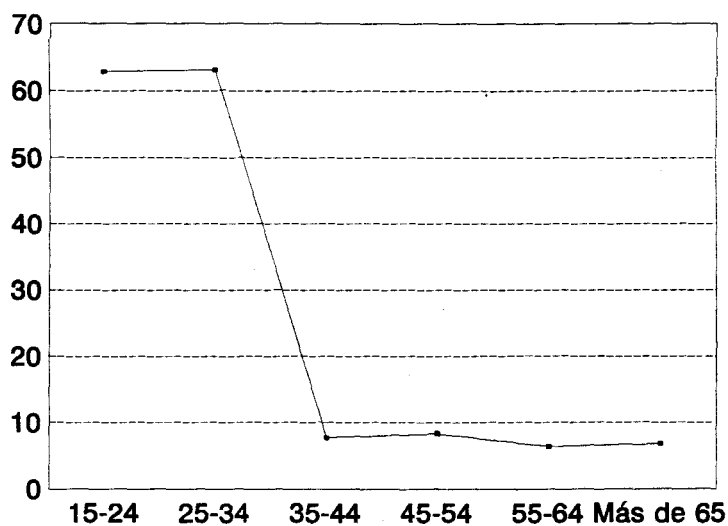


Figura 4.4

En la Figura 4.5 puede apreciarse la distribución porcentual de alcoholemias mayores a 0,3 g/l , según las edades de los hombres del grupo "control". Se observa de nuevo, que los mayores porcentajes de alcoholemias se sitúan en jóvenes.

Distribución de Alcoholemia > 0.3gr. en hombres pertenecientes al grupo de los "controles"



% por edades	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	Más de 65
	63	63	7.7	8.3	6.3	6.7

Figura 4.5

Se observó en relación a los días de la semana, que los "casos" fueron admitidos, con mayor frecuencia, los viernes, sábados y domingos, respecto a los "controles" ($p < 0,001$).

Y además, estableciendo como fines de semana, el intervalo de tiempo comprendido entre las 0:00 a.m. del viernes hasta las 24:00 p.m. del siguiente domingo, se pudo comprobar que la media de la alcoholemia de los casos, que habían sido admitidos los fines de semana, era mayor que la obtenida de los que lo hicieron de lunes a jueves. Esto es, que mientras los primeros presentaban una alcoholemia de 0,57 g/l, los segundos tenían 0,18 ($p = 0,004$).

Sin embargo, no se apreciaron diferencias significativas entre las medias de las alcoholemias cuando se compararon estos mismos resultados con los del grupo "control", con alcoholemias de 0,067 g/l durante los fines de semana y 0,066 g/l el resto de los días, con una $p=0,95$.

Sólamente tres de los "casos", dos hombres de 21 y 34 años, y una mujer de 40, presentaban metadona en orina. En el grupo de los "controles" ninguna de las muestras de orina dió positivo para esta sustancia.

A continuación en la Figura 4.6 se muestra la distribución porcentual de opiáceos respecto a las edades de los hombres integrantes del grupo de los casos. Se aprecia un pico de consumo en jóvenes de 25 a 34 años y, por otro lado, un incremento en las edades más altas, especialmente a partir de los 64 años de edad.

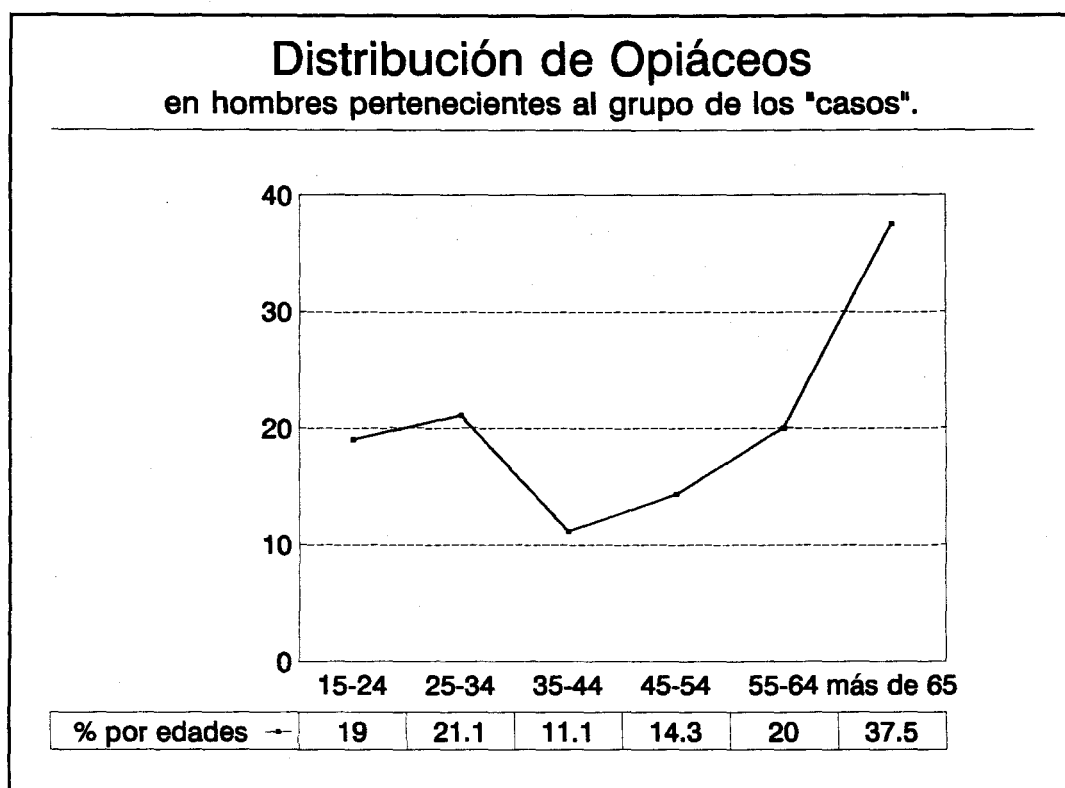


Figura 4.6

Respecto a la distribución de las benzodiazepinas, ésta puede encontrarse en la Figura 4.7, según edad, en los hombres que constituían los casos, se puede observar, en primer lugar, un pico entre los 25 y 34 años y como aumenta progresivamente a partir de la quinta década de la vida, encontrándose los mayores porcentajes en las edades más altas.

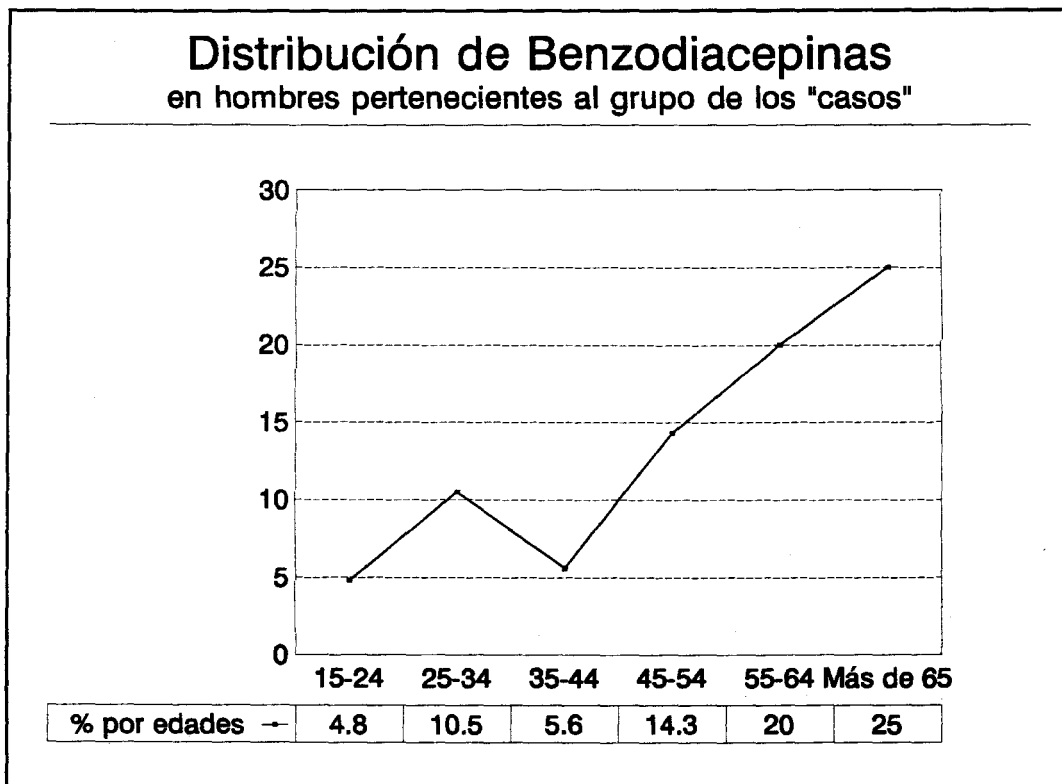
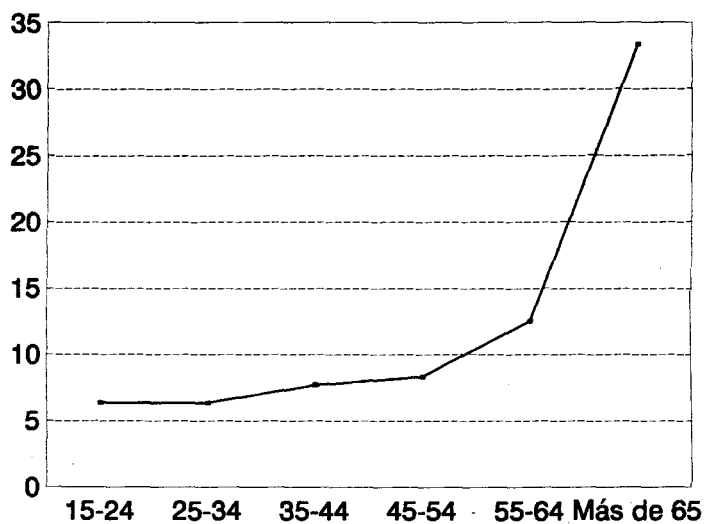


Figura 4.7

En la Figura 4.8, se aprecia la distribución porcentual de benzodiazepinas, según edades, entre los hombres del grupo control. A diferencia de los hombres de los casos no se observa ningún pico en jóvenes. Pero, sin embargo, se aprecia también un ascenso gradual a medida que iban aumentando los años, encontrándose los mayores porcentajes en las edades más altas de la vida, al igual que sucedía entre los "casos".

Distribución de Benzodiacepinas en hombres pertenecientes al grupo de los "controles"



% por edades	6.3	6.3	7.7	8.3	12.5	33.3
--------------	-----	-----	-----	-----	------	------

Figura 4.8

En la Figura 4.9 se representa la distribución de las benzodiacepinas entre las mujeres del grupo de los casos. Se observa como su consumo presenta un pico entre los 45 y 54 años, para ir luego descendiendo.

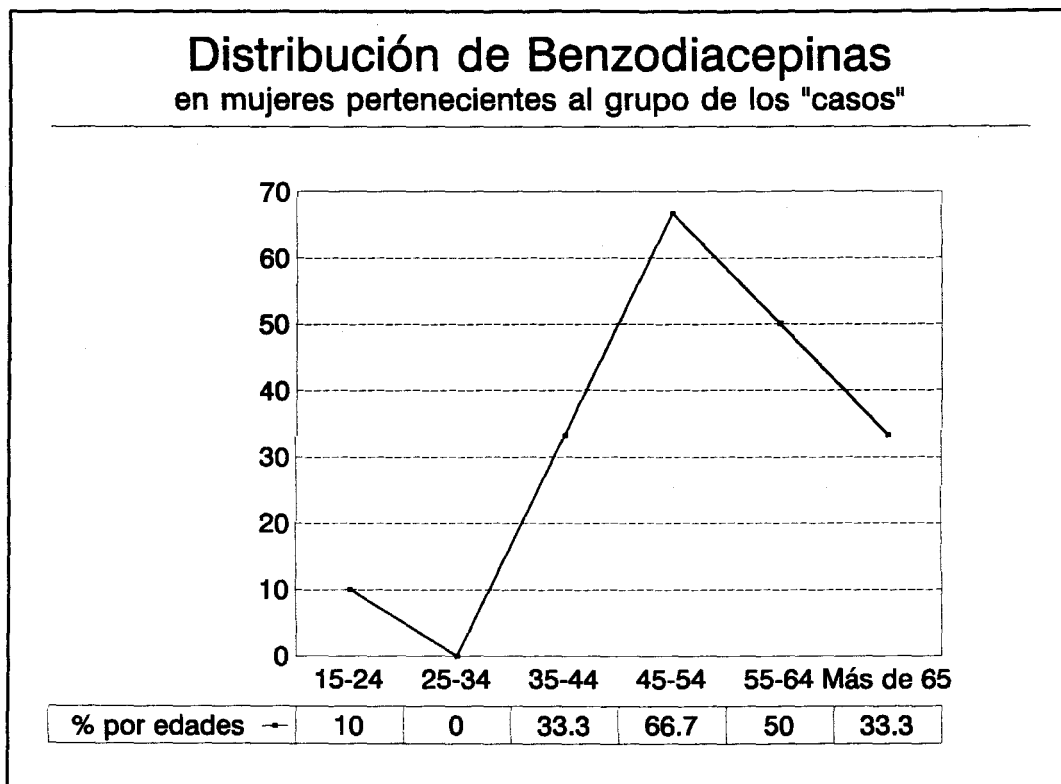


Figura 4.9

A continuación, en la Figura 4.10, se encuentra la distribución porcentual de las benzodiazepinas del grupo de los controles. Al contrario que en los casos, donde el pico de consumo se situaba entre los 45 y los 54 años, aquí es justo en estas edades donde el porcentaje es menor. Observándose, asimismo, consumos mayores en la senectud en las mujeres del grupo de los controles que en el de los casos.

Distribución de Benzodiazepinas en mujeres pertenecientes al grupo de los "controles"

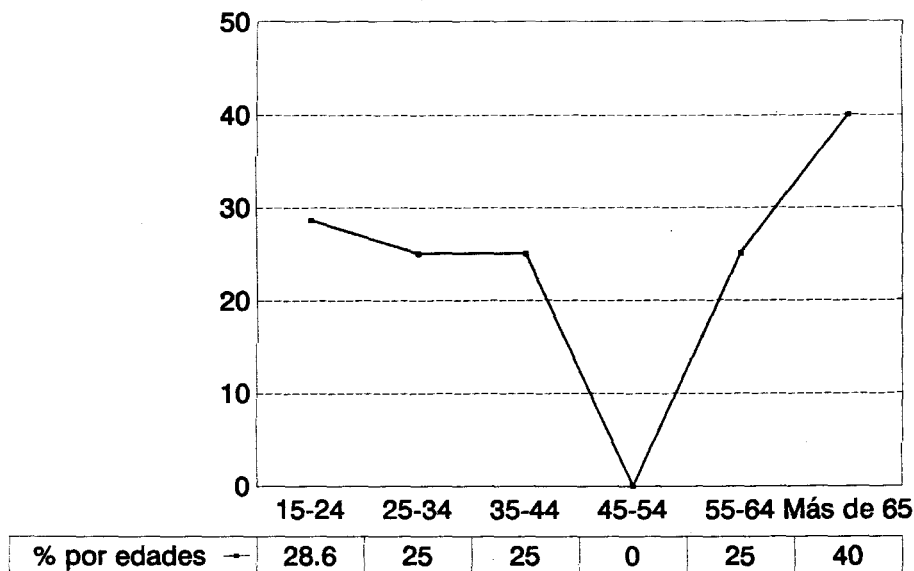


Figura 4.10

En la Figura 4.11, se encuentra la distribución porcentual de cocaína en los hombres pertenecientes a los "casos", en ella se pueden apreciar dos picos de consumo: Por un lado, sería máximo entre los 25 y 34 años de edad. Por otra parte, habría otro pico algo menor, entre los 45 y 54 años. Sin embargo, en el grupo de los mayores de 55 años no se registró consumo de cocaína.

Distribución de Cocaína en hombres pertenecientes al grupo de los "casos"

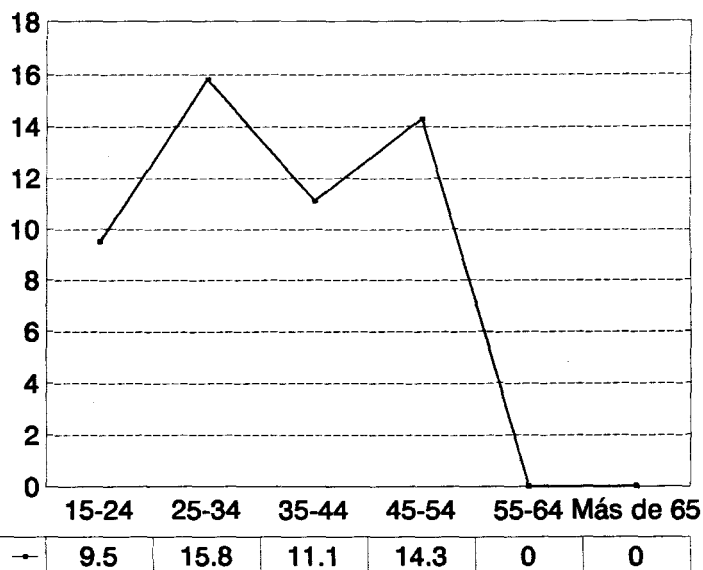
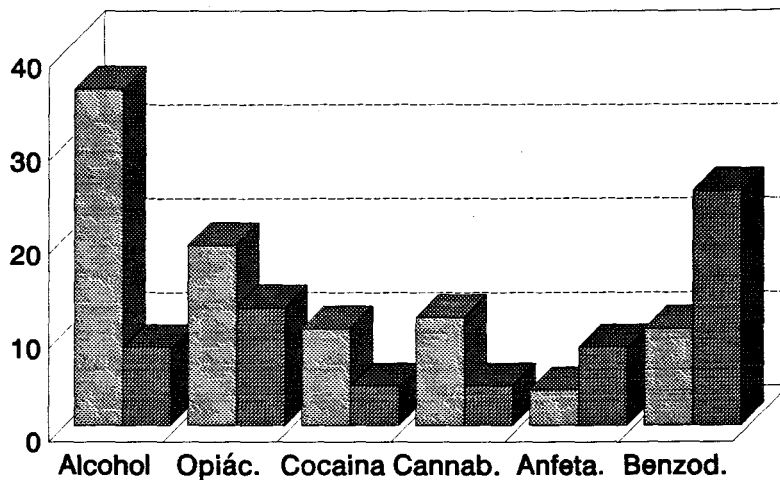


Figura 4.11

En la Figura 4.12, puede apreciarse un cuadro comparativo del consumo porcentual de alcohol y de otras drogas de abuso, en hombres y mujeres, del grupo de los "casos". Se observa como los hombres tienden a ser más propensos a consumir estas sustancias. En el caso del alcohol, esta tendencia es más acusada, siendo mucho mayor el consumo en hombres. Respecto al consumo de benzodiazepinas, las mujeres las tomaron en mayor proporción que los hombres.

Cuadro comparativo de alcohol y drogas de abuso en hombres y mujeres del grupo "casos".



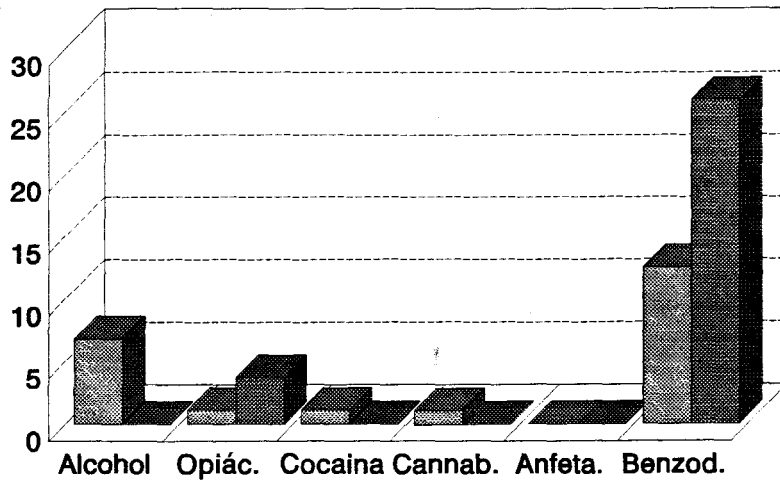
Hombres	35.9	19.2	10.3	11.5	3.8	10.3
Mujeres	8.3	12.5	4.2	4.2	8.3	25

Figura 4.12

En la Figura 4.13 se aprecia un cuadro comparativo de la distribución porcentual del alcohol y de otras drogas de abuso, en hombres y mujeres del grupo "control". Se observa como el consumo de alcohol continúa siendo mayor en hombres, aunque no tanto como los "casos". También es mayor el consumo de cocaína y cannabis en los hombres, al igual que ocurría en los "casos".



Cuadro comparativo de alcohol y drogas de abuso en hombres y mujeres del grupo "control".

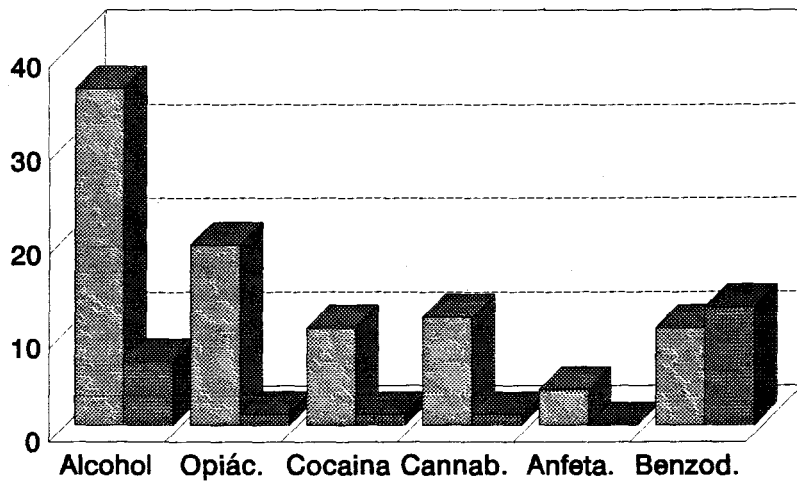


	Alcohol	Opiác.	Cocaina	Cannab.	Anfeta.	Benzod.
Hombres	6.8	1.1	1.1	1.1	0	12.5
Mujeres	0	3.7	0	0	0	25.9

Figura 4.13

En la Figura 4.14, se encuentra un cuadro comparativo de la distribución porcentual del alcohol y otras drogas de abuso, en el grupo de los "casos" y de los "controles". Se aprecia un mayor consumo en los casos de alcohol, opiáceos, cocaína, cannabis y anfetaminas, con respecto a los "controles".

**Cuadro comparativo de alcohol y drogas de abuso
en hombres del grupo "casos" y "control"**



"casos"	35.9	19.2	10.3	11.5	3.8	10.3
"control"	6.8	1.15	1.1	1.1	0	12.5

Figura 4.14

En la Tabla 4.3 se analizan la alcoholemia y la presencia de otras drogas de abuso en orina, como factores de riesgo de accidentes con vehículos a motor, mediante análisis estratificado, ajustado por edad y sexo.

Tabla 4.3. Alcoholemia $\geq 0,3$ g/l y drogas en orina como factores de riesgo en accidentes de tráfico, según edad y sexo mediante el método de Mantel y Haenszel.

Agente Psicoactivo	Odds Ratio Ponderada de Mantel-Haenszel	95% Límite de confianza (Cornfield)	p (χ^2 Mantel-Haenszel)
Alc $\geq 0,3$ gr/l	8,0	2,8 - 23,1	<0,0001
Opiáceos	13,0	3,0 - 109,7	<0,0005
Cocaína	7,7	1,1 - 190,1	0,047
Cannabis	9,7	1,1 - 201,9	0,038
Anfetaminas	-	-	0,10
Benzodiazepinas	1,1	0,4 - 2,7	0,96

Aquellas variables, a las que se encontró asociación con los accidentes de tráfico, fueron sometidas a un análisis de regresión logística incondicional como puede apreciarse en la tabla 4.4. Sólo cinco variables resultaron ser significativas:

- día de la semana.
- alcoholemia mayor o igual a 0,3 g/l.
- opiáceos.
- cocaína.
- cannabis.

Tabla 4.4. Día de la semana, alcoholemia $\geq 0,3$ g/l y drogas en orina como factores de riesgo en accidentes de tráfico, según edad y sexo mediante análisis de regresión logística incondicional.

VARIABLES	Odds Ratio Ajustada	95% Límites de confianza	p (test de Wald)
Fin de semana vs resto días	2,1	1,1 - 4,1	0,032
Alc $\geq 0,3$ gr/l	6,6	2,4 - 17,7	<0,001
Opiáceos	10,7	2,2 - 51,3	0,003
Cocaína	7,1	1,0 - 48,7	<0,05
Cannabis	9,6	1,1 - 4,4	<0,05

5. DISCUSSION.

Los sesgos de selección son inevitables en el caso de estudios desarrollados en servicios de urgencias de hospitales traumatológicos, como ya demostró Waller [115] debido en parte a que a ellos no acuden todos los individuos implicados en accidentes de tráfico, así, se podrían establecer tres grupos de personas que no entrarían en este tipo de trabajos por no acudir a urgencias por diferentes motivos:

- En primer lugar, los que no resultaron lesionados.

- En un segundo apartado, los que sí sufrieron algún traumatismo pero éste fue lo suficientemente leve, hasta tal punto que no se consideró necesario atención hospitalaria.

- Y por último, aquellos que fallecieron en el lugar del accidente.

El hospital de Rehabilitación y Traumatología del complejo hospitalario "Virgen del Rocío", en el que tuvo lugar este estudio, es tanto centro de referencia para Andalucía Occidental, como asistencial de primera línea [116]. Al ser centro de referencia, recibe mayor cantidad de pacientes, con pronóstico muy grave, con traumatismos craneoencefálicos, torácicos, abdominales, grandes quemados y politraumatizados, procedentes de otros hospitales de su área. Sin embargo, cabe reseñar, que los factores que determinan que un paciente accidentado sea enviado a nuestro hospital, o a otro menos especializado pero más cercano al lugar de los hechos, es desconocido.

Por otro lado, el objeto de este estudio no fué conocer los factores imbricados en la epidemiología de los accidentes de tráfico en una muestra poblacional, sino que fué el estudio de aquellos factores en una muestra de pacientes admitidos en un hospital traumatológico. Obviamente, hay que señalar que esta muestra de pacientes no es representativa de la población general.

Otro aspecto a considerar, lo constituyen los sesgos de información. La definición de "casos" empleada en el presente estudio podría ser un ejemplo de esto. Se definieron arbitrariamente como grupo de "casos" a los conductores de vehículos de motor, de dos y cuatro ruedas y a los peatones, aunque no se tenía información disponible sobre hasta qué punto eran estas personas directamente responsables de los accidentes en los que habían estado involucrados.

Conductores y peatones, ambos considerados como "casos", bien podrían haber sido la causa de estos accidentes, debido a alteraciones de su comportamiento. Pero, también podrían haber sido simples víctimas de una colisión con otro vehículo, cuyo conductor hubiera sido el responsable real de dicho accidente.

En cualquier caso, en muchas situaciones peligrosas, la capacidad de reacción y las habilidades psicomotoras de un conductor y/o del peatón podrían evitar un fatal desenlace final. Y estos mecanismos de defensa podrían estar atenuados debido a la exposición o consumo previo de alcohol y/u otras drogas psicotrópicas.

Otro aspecto a considerar viene dado por la elección arbitraria del "cuttoff" o punto de corte que se empleó para el alcohol, de 0,3 g/l, que se puede considerar también un sesgo de información. Otros estudios han empleado valores comprendidos desde 0,2 g/l hasta 1,0 g/l, basándose en los límites legales de sus respectivos estados [71,132]. En este estudio, consideramos que la cifra de 0,3 g/l era la más apropiada, basándonos no sólo en los resultados de investigaciones precedentes y en el entorno jurídico de nuestro país, como el Reglamento General de Circulación de España, sino que también se tuvo en consideración el hecho de que la sangre no se pudo extraer en el lugar del accidente, sino que la muestra se obtuvo después, en urgencias del hospital. El consumo de alcohol está prohibido para los pilotos de aeronaves durante las horas de trabajo, pero en el mundo occidental no suele prohibirse el consumo de alcohol en los conductores de vehículos de motor, sino que sólo se establecen unos límites permitidos de alcoholemia. Estos límites son muy variables, por ejemplo, en Europa la alcoholemia máxima tolerada en los conductores de vehículos de motor oscila entre 0,2 g/l a 0,8 g/l [67]. Sin embargo, y teniendo en cuenta que, como afirman algunos autores, como Hyman et al., el riesgo de sufrir accidentes de tráfico está directamente relacionado con la alcoholemia, sobre todo si esta supera los 0.5 g/l, es lógico pensar que, debería aplicarse el mismo nivel de exigencia a un conductor de un automóvil que puede llevar a toda su familia en el vehículo, que a un conductor de un camión de muchos toneladas de peso o al conductor de una ambulancia[71].

La muestra para la determinación de alcohol se obtuvo mediante el procedimiento descrito en el apartado de material y método, junto con las otras muestras obtenidas, por el personal de enfermería, para la primera analítica rutinaria de urgencias. Y, como es sabido, a medida que aumenta el tiempo transcurrido entre el accidente y la extracción de la muestra de sangre, disminuye la concentración en sangre de dicha sustancia.

El alcohol resultó ser la droga más consumida en los pacientes de sexo masculino, en consonancia, con los resultados de un estudio previo realizado en Sevilla, que había demostrado que los hombres, de edades comprendidas entre los 18 y 44 años presentaban, los índices más altos de consumo, tanto en frecuencia como en cantidad, y simultáneamente, los mayores índices de problemas relacionados con el alcohol [133].

A nivel internacional, el alcohol ha sido descrito como una causa importante de accidentes de tráfico [125,134,135,136,137], y los resultados de este estudio indican que tanto los conductores como los peatones, ambos constituyentes del grupo de los "casos", tenían niveles significativamente más elevados de alcohol en sangre.

Así mismo, se observó que existía un mayor riesgo de lesiones, por accidentes de tráfico, los fines de semana en Sevilla, y que una buena parte de los mismos estaban relacionados con consumo de alcohol. En un estudio realizado por el Comisionado para la Droga de la Junta de Andalucía, también se comprobó un consumo de alcohol más alto durante los fines de semana,

especialmente en hombres de 21 a 24 años[11].

El hallazgo de concentraciones de alcohol más elevadas durante los fines de semana podría orientar hacia medidas y políticas encaminadas, entre otras cosas, a la realización de screenings o controles de alcoholemias durante estos días de la semana [87,126].

La determinación de las drogas de abuso en orina por enzimoimmunoanálisis homogéneo EMIT, cuyo fundamento científico fue descrito con anterioridad, en el apartado de material y métodos, parece ser menos específico que la cromatografía de gases asociada a la espectrofotometría de masas, pero no se disponía de este procedimiento en nuestro hospital. Además, este sistema, por lo costoso y laborioso que es, no se utiliza para "screening" de drogas de abuso, sino que sólo suele usarse como método confirmatorio de los positivos dados por el enzimoimmunoanálisis. Al no ser posible utilizar este tipo de confirmación, pues el hospital no disponía de él, se consideraron como verdaderamente positivas aquellas muestras que dieron positivo en dos test consecutivos montados en baterías diferentes, sistema también usado por autores como Brookoff [87].

En un estudio realizado por Frings el al., llegaron a la conclusión de que el enzimoimmunoanálisis enzimático EMIT era la técnica más empleada para la realización de cribados de drogas de abuso, siendo usado de un 87.1% a un 90.4%, dependiendo de la droga analizada, en los Estados Unidos [123].

Por otro lado, en el caso de la determinación del alcohol por cromatografía de gases asociada a espectrofotometría de masas, y dado que este procedimiento bioquímico requiere trabajar, en el caso del alcohol, con sangre total y que las muestras, al ser de pacientes atendidos en urgencias, podían ser extraídas a cualquier hora del día y de la semana, por el personal de enfermería, y teniendo en cuenta que como sucede con otros sustratos como la glucosa, el contacto del etanol con los elementos formes de la sangre, hace que se degrade y, por tanto, pierda validez el análisis, junto con el hecho de que para congelar una muestra de estas características, además de necesitar congeladores muy potentes y costosos, no disponibles en el laboratorio de urgencias de ningún hospital y que también se requiere personal especializado para el manejo de estas muestras. Por esto, para la determinación de alcohol se utilizó un método enzimático capaz de trabajar con suero y un vacutainer con un gel separador. Así, como se mencionó anteriormente, en el apartado de material y métodos, una vez que llegaban las muestras al laboratorio de bioquímica de urgencias, éstas eran inmediatamente centrifugadas y almacenadas.

En contraste con los resultados de otros estudios desarrollados en Norte América, en España la cocaína se situaría en cuarto lugar, siendo precedida por el alcohol, los opiáceos y el cannabis. Este hecho, bien podría deberse a que en nuestro país la cocaína no había alcanzado los altos niveles de consumo de otros países, señalando incluso algunos estudios recientes, como el de Barrio et al., un descenso de su uso [137].

En el caso del cannabis, del que se analizó su presencia en la orina, cabe reseñar en lo que respecta a su farmacocinética, que los consumidores crónicos de esta sustancia pueden dar resultados positivos, incluso después de períodos de abstinencia de 48 horas, debido a que se almacena en los tejidos adiposos del organismo por su gran liposolubilidad. Este hecho, como se dijo en capítulos anteriores, debe ser tenido en cuenta a la hora de interpretar los resultados. Pero también, algunos autores señalan que estas personas podrían padecer un daño psiconerológico prolongado debido a la intoxicación crónica [87]. Por tanto, un resultado positivo de cannabis no indicaría necesariamente un consumo reciente y, llegar a conclusiones finales en lo que respecta al consumo de esta droga de abuso y los accidentes de tráfico resultaría, cuando menos, controvertido [138].

La cocaína, sin embargo, se metaboliza de forma rápida, por enzimas tipo esterases que se encuentran distribuidas en diferentes localizaciones en el organismo, tanto en plasma como en hígado y otros órganos. Este hecho presupondría que la detección de esta sustancia en la orina sería un indicador más fiable de consumo reciente que en el caso del cannabis, como señala Ambre en su estudio sobre el metabolismo y la excreción de cocaína [94].

No obstante, algunos autores como Weiss y Dackis, sostienen que los consumidores crónicos de altas dosis de cocaína y cannabis pueden excretar metabolitos días después de su última ingesta [119,130], aunque dado el perfil de estos drogadictos, es bastante probable que muestren secuelas psicofísicas por la intoxicación crónica, como señala Brookoff [87].

La correlación existente entre daño y concentraciones séricas de drogas no ha sido aún establecida, ni siquiera para el alcohol [139]. Por otra parte, la presencia de drogas de abuso, como cocaína o cannabis, en la orina indica que ha existido un consumo ilícito, de una sustancia que tiende a inducir "comportamiento peligroso" en quienes la consumen [87,140]. . Esto es, tras un estado inicial de euforia, la mayoría de los consumidores de cocaína sufren severas depresiones o bien estados de gran ansiedad, esta situación post eufórica puede llegar a durar de horas a días, en el transcurso de la misma, estas personas pueden sentir tanto somnolencia como confusión [87], siendo más propensos a sufrir accidentes de todo tipo.

Otro apartado estaría formado por aquellos pacientes que presentaron opiáceos positivos en orina. No se hicieron estudios analíticos para diferenciar entre un consumo por prescripción facultativa (p.e.codeína) o por drogodependencia (p.e. heroína). En España, en lo que respecta al uso de opiáceos por prescripción facultativa, cabe destacar la codeína, que se emplea como antitusígeno de acción central, analgésico narcótico débil y antidiarreico [84]). En la población general el consumo de codeína está ampliamente extendido, combinada o no con otros analgésicos, y también combinada con otras sustancias para aliviar la tos. En este país, el consumo de heroína y de otros opiáceos ilícitos es infrecuente en la población mayor o igual de 55 años de edad. En el presente estudio, la asociación encontrada entre la presencia de opiáceos en orina y los accidentes de tráfico, particularmente entre peatones de 55 o más años de edad, sugieren que estas sustancias, que fueron consumidas por motivos médicos, serían un factor de riesgo de padecer accidentes en las personas de este grupo de edad. En un estudio

realizado en Andalucía, sobre las características de los consumidores de análgicos morfínicos y otros opiáceos, se encontraron, por un lado, jóvenes de 21 a 35 años y , por otro, un grupo de personas mayores, jubilados y pensionistas[11].

Algunos estudios, como los de Vainio y Hanks, han demostrado que entre los usuarios crónicos de opiáceos, las habilidades en la conducción de vehículos se asemejan a las normales, siempre y cuando el tratamiento este basado en dosis estables y la supervisión del mismo sea correcta[102,141]. Esto último induce a suponer que entre los consumidores crónicos de opiáceos por prescripción facultativa, bien sea como paliativo del dolor o como antitusígeno, podría existir poca información en lo que a sus efectos depresores del sistema nervioso central se refiere, y falta de supervisión o de control del tratamiento. Este efecto depresor podría ser un factor implicado en los accidentes de tráfico, al existir mayor lentitud de reflejos y descenso en la capacidad de reacción.

No se encontró una asociación significativa, tras análisis estratificado y multivariante, entre las anfetaminas y los accidentes de tráfico. En España, el consumo de esta droga ha disminuído en la dos últimas décadas, como señala Barrio [137]. Además, nuestros resultados han mostrado que las anfetaminas fueron las sustancias menos frecuentemente detectadas de todas las analizadas en este estudio, a pesar de la introducción en el mercado de la nueva variante, denominada metilendioximetanfetamina, vulgarmente conocida como "éxtasis".

La importancia de las benzodiazepinas como factor de riesgo de padecer accidentes de tráfico resulta controvertida. Algunos estudios, como el de Binnie, han descrito una asociación positiva entre el consumo de estas sustancias y la incidencia de este tipo de accidentes [142]. Sin embargo, otros han llegado a la conclusión de que estos fármacos no serían factores de riesgo de padecerlos [143]. En este estudio, y respecto al consumo de benzodiazepinas como posible factor de riesgo de sufrir accidentes de tráfico, la comparación entre el grupo de "casos" y el de "controles" no mostró ninguna diferencia significativa entre ellos.

Cabe reseñar, que en este estudio, si bien se analizó la presencia de benzodiazepinas, no se diferenció entre consumo con fines terapéuticos o ilícitos, ésto es, abuso por sus efectos psicotrópicos, ni tampoco se pudo conocer los distintos grados de supervisión o control de la dosis prescrita con fines terapéuticos. Por ejemplo, un número excesivo de pacientes, pertenecientes al grupo de los "controles", con falta de supervisión o control incorrecto del tratamiento benzodiazepínico prescrito, podrían constituir un sesgo de información, pues conllevarían un descenso del valor del estimado de la magnitud de la asociación causal, o sea, de la Odds Ratio. Pero no hay razón para esperar estas diferencias en el control de la dosificación entre el grupo de los "casos" y el de los "controles" entre nuestros pacientes.

La presencia de otras drogas con efectos sobre el sistema nervioso central, como antihistamínicos sobre receptores H_1 , barbitúricos, tranquilizantes, antidepresivos y otros, no fue incluida en el estudio, en unas por problemas presupuestarios y, en otras por su baja frecuencia de consumo. No obstante,

la importancia de todos estos fármacos, que se pueden emplear también con fines ilícitos, como factores de riesgo, sólo o combinados con alcohol u otras drogas psicoactivas, no fué posible evaluarla en nuestro grupo de pacientes.

Aquellas patologías consideradas posibles factores de riesgo de padecer accidentes, consideradas por Waller y Hansotia, tales como diabetes mellitus, epilepsia u otras, y sus diferentes medicaciones no fueron recogidas en el estudio [52,144].

Por otra parte, las características del vehículo, que podrían influir, en mayor o menor medida, en el riesgo de accidentabilidad, tampoco pudieron ser registradas.

Los resultados de este estudio indican que el alcohol sigue siendo la sustancia más relacionada con las personas que sufren accidentes de tráfico, al igual que otros estudios, como [71,125,135,145]. Otras drogas, como los opiáceos, la marihuana y la cocaína, bien administradas solas o acompañadas de alcohol u otras sustancias psicotrópicas, constituyen también un serio problema [138].

Aunque se conocen bastante bien las potenciales complicaciones médicas de estas drogas psicotrópicas [146], el screening y determinación de alcoholemia y otras drogas de abuso no se realiza sistemáticamente a todos los enfermos que ingresan en los hospitales traumatológicos, cuando debería ser una práctica sistemática.. No obstante, nuestras impresiones son acordes con las de otros investigadores, quienes consideran que a todas las personas que se

admiten en los servicios de urgencias de Traumatología se les debería someter a este tipo de análisis [83]. Llegados a este punto, es necesario mencionar que todas determinaciones bioquímicas requieren el derecho de estar sujetas a la privacidad y a la confidencialidad de sus resultados, siempre y cuando se mantenga que lo primero es el bienestar del paciente.

La asociación encontrada entre el consumo de opiáceos y los accidentes de tráfico en las personas mayores induce a considerar que el control y seguimiento de su medicación, por médicos generales, debería ser más estrecha y rigurosa. A la vez, que resulta necesario que estos pacientes reciban mayor información de los efectos colaterales asociados a su uso.

Finalmente, resaltar que el screening sistemático a todos los pacientes admitidos en urgencias de hospitales traumatológicos por lesiones atribuibles al alcohol y/o a otras drogas de abuso es considerado, por autores como Lowenstein, una herramienta eficaz en la prevención de accidentes de tráfico [146]. Los altos índices de accidentes de tráfico, asociados con alcohol u otras drogas de abuso, detectados en este estudio, sugieren que sería recomendable la realización de estas determinaciones de manera sistemática y rutinaria a todo paciente traumatizado que ingresa en urgencias de este hospital.

6. CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio permiten obtener las conclusiones que a continuación se enumera:

- 1) Las sustancias psicoactivas, motivos de este estudio, (alcohol y drogas) están presentes en la sangre y orina de la mayoría de los pacientes involucrados activamente en accidentes de vehículos de motor y representan, como riesgo atribuible identificado, el conjunto de causas evitables con mayor potencial de prevención mediante programas específicos de salud pública.
- 2) En Sevilla, el alcohol sigue siendo el principal agente psicoactivo implicado en accidentes de vehículo de motor, a diferencia de lo que ocurre en estudios llevados a cabo durante los últimos años en otros países en los que las drogas ilegales son las predominantes.
- 3) Las alcoholemias son más elevadas durante los fines de semana e influyen significativamente en la mayor accidentabilidad durante esos días, lo que sugiere que los programas de control de alcoholemias deberían intensificarse en los fines de semana.

-
- 4) Después del alcohol, los opiáceos son el grupo de drogas psicoactivas que se detectan con mayor frecuencia entre los pacientes involucrados activamente en accidentes de vehículos de motor, y el elevado porcentaje de personas de edad avanzada de ambos sexos expuestas afectadas sugiere un uso y supervisión inadecuados de los medicamentos con opiáceos en estos grupos.
 - 5) La cocaína no ocupa el lugar, predominante como droga psicoactiva involucrada en estos accidentes, que ha alcanzado en estudios de otros países como los EEUU y Canadá.
 - 6) Los resultados de este estudio no encuentran una asociación causal entre la presencia en orina de benzodiazepinas y los accidentes de vehículo de motor.
 - 7) El elevado porcentaje de pacientes traumáticos de este estudio en los que se detecta la presencia de alcohol y drogas, y la alta tasa de complicaciones médicas y accidentes durante la anestesia atribuibles a estas sustancias psicoactivas aconseja la determinación sistemática de la alcoholemia y drogas psicoactivas en todos los pacientes ingresados en servicios traumatológicos, incluyendo los servicios de urgencias.



7. BIBLIOGRAFIA

-
- [1] Instituto Nacional de Estadística. Movimiento Natural de la Población de España. 1991. INE, Madrid. 1994.
- [2] Dirección General de Tráfico. Boletín Informativo: Accidentes 1994. Madrid, Ministerio de Justicia. 1995.
- [3] Díez F, Gili M, Giner J. (Eds). Respuesta Comunitaria frente a los Problemas Relacionados con el Alcohol. Madrid, Ministerio de Sanidad y Consumo. 1991.
- [4] Secretaría General de Salud. Alcohol y Salud Pública. Serie de Informes Técnicos No.1. Madrid, Ministerio de Sanidad y Consumo. 1994.
- [5] Saylor KE, DuPont RL, Brown H. The high way: driving under influences other than alcohol. JAMA 1992; 267: 652.
- [6] Brookoff D, Campbell EA, Shaw LM. The underreporting of cocaine-related trauma: drug abuse warning network reports vs hospital toxicology tests. Am J Public Health 1993; 83: 369-371.
- [7] Edwards G, Arif A, Hodgson R. Nomenclature and classification of drugs and alcohol-related problems: a WHO memorandum, Bull, WHO, 1981, 59, 225-42.
- [8] Kramer, J.F., y Cameron, D.C.: Manual sobre dependencia de las drogas. OMS. Ginebra, 1975.

-
- [9] Grau A. Otras toxicomanías en: Introducción a la psicopatología y la psiquiatría. 2ª ed. Salvat, 1988. pp834-45.
- [10] "Opiniones y comportamientos de los de los españoles ante el consumo de drogas, tabaco y alcohol." DGPNSD-1993, pp 17-8.
- [11] Los andaluces ante las drogas IV. Consejería de Trabajo y Asuntos Sociales, Comisionado para la Droga, Junta de Andalucía.1995.
- [12] Escotado A, Historia de las drogas, Alianza Editorial. 1989.
- [13] Repetto M, Toxicología fundamental, Editorial científico médico.1988.
- [14] Kramer, N. La historia empieza en Summmer. Ed. Ayma S.A., 1978.
- [15] Fouquet,P.: Alcohol et religions. Rev. Alcohol. T.XI,2, 81-92, 1965.
- [16] Von Bissing: Citado por Rosenstingl en "El Alcoholismo en la Prehistoria". En la Enfermedad Alcohólica. Ed Fargrat. Barcelona.1978.
- [17] Freixa, F.: Aspectos culturales y socioeconómicos del alcoholismo. En "La enfermedad alcohólica". Ed. Fargraf. Barcelona, 1978.
- [18] Forne, J: Anomie et Alcoolizacion. rev. alcohol.32,1, 44-50. 1987.

-
- [19] Laporte i Salas, J.: Les Drogues. Monografies Mèdiques. Edicions 62, Barcelona, 1976.
- [20] American Psychiatric Association: Manual diagnòstic i estadístic de los trastornos mentales. DSM-III-R (versión esp.). Masson, Barcelona, 1987.
- [21] Birley, J.L.T.: Drug Scenes. Royal College of Psychiatrists, Londres, 1987.
- [22] Lieber CS. Medical disorders of alcoholism. *New Engl J Med*, 1995; 333: 1058 - 1065.
- [23] Jaffe JH, Drug addiction and drug abuse. In: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P, eds. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 8th ed. New York: Pergamon Press 1990; 522-73
- [24] Ellenhorn MJ, Barceloux DG: Medical Toxicology New York, Elsevier Science Publishing Company. Inc. 1988. pp 675-82 y 782-96.
- [25] Wyngarrden JB. LH Jr (eds): Cecil Textbook of Medicine. Philadelphia. WB Saunders Co. 1988, pp 48-58.
- [26] Baselt RC; Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man, ed 3 Chicago, IL, Year Book Medical Publishers Inc, 1989, pp 208-213, 322-324.

-
- [27] Tietz NW(ed); Textbook of Clinical Chemistry. Philadelphia, WB Saunders Co, 1986, pp 1704-08 y 1692-94.
- [28] Frezza M, di Padova C, Pozzato G, et al. High blood alcohol levels in women. The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. *New Eng J Med* 1990; 322: 95-99.
- [29] Gili M, Lacalle JR, Nieto C, Velasco A. Epidemiología de los problemas relacionados con el alcohol. *Revisiones en Salud Pública*. 1989;1: 133-58.
- [30] Maxwell DS: Alcoholism. *Ann Intern Med*. 1984; 100: 405-416.
- [31] Salleras S. Alcohol y accidentes. *Med Clin (Barc)* 1988; 90:775-78.
- [32] Foster GR Contribution of alcohol to deaths in road traffic accidents in Tayside. 1986. *Br Med J* 1988; 296: 1430-1432.
- [33] Vives J.L., Sobre el valor de algunas pruebas de Laboratorio en la detección de alcoholismo y enfermedad hepática alcohólica. *Med. Clin. (Barc.)* ;91: 264-266. 1988.
- [34] Kristenson H, Trell E, Hood B. Serum glutamyl-transferase in screening and continuous control of heavy drinking in middle-aged men. *Amer J Epidemiol* 1982; 114: 862-872.

-
- [35] Penn R., Is serum G-glutamyl-transferase a misleading test?. Br.Med. J.; 286: 531-535, 1983.
- [36] Kesol, Comparative value of self-report and blood tests in assesing outcome amongst alcoholics. Br.J Addict.; 85:209-215, 1990.
- [37] Nilssen O: Distribution and population determinants of gamma glutamil transferase. Am J Epidemiol 1990; 132: 318-26.
- [38] Caballeria L, Montull S, Parés A.Utilidad de los marcadores biológicos para la detección de alcoholismo t para el diagnóstico de enfermedad hepática alcohólica. Med Clin 1988; 91: 244-48
- [39] Chick J, Kreitman N, Plant M. Mean cell volume and gamma-glutamyl transpeptidase as markers of drinking in working men. Lancet 1981; 1: 1249-1251.
- [40] Saunders WM, Kershaw PW. Screening tests for alcoholism - findings from a community study. Br J Addict 1980; 75: 37-41.
- [41] Kapur A, Wild G, Milford-Ward A, et al. Carbohydrate-deficient transferrin: a marker for alcohol abuse. Br Med J 1989; 299: 427-431.

-
- [42] Spies CD, Emadi A, Neumann T, et al. Relevance of Carbohydrate-deficient Transferrin as a predictor of alcoholism in Intensive Care patients following trauma. *J Trauma* 1995; 39: 742-748.
- [43] Moser J. Alcohol problems, policies and programmes in Europe. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. 1989.
- [44] WHO Regional Office for Europe. Management of drinking problems. WHO Regional Publications, European Series, No. 32. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. 1990.
- [45] Gili M, Giner J, Lacalle JR, et al. Patterns of consumption of alcohol in Seville, Spain. *Br J Addict*, 1989; 84: 277-285.
- [46] Pollock DA, Boyle CA, DeStefano F, et al. Underreporting of alcohol-related mortality on death certificates of young US Army veterans. *JAMA* 1987; 258: 345-348.
- [47] MacGregor RR. Alcohol and Immune Defense. *JAMA*, 1986; 256: 1474 - 1479.
- [48] Gentilello LM, Cobean RA, Walker A,P et al. Acute Ethanol Intoxication Increases the Risk of Infection Following Penetrating Abdominal Trauma. *J Trauma*, 1993; 34: 669 - 675.

-
- [49] Terris M. Epidemiology of cirrhosis of the liver. National mortality data. *Am J Public Health* 1967; 57: 2076-2088.
- [50] Tuyns AJ, Péquignot G. Great risk of ascitic cirrhosis in females in relation to alcohol consumption. *Int J Epidemiol* 1984; 13: 53-57.
- [51] Tuyns AJ, Estève J, Péquignot G. Ethanol is cirrhogenic, whatever the beverage. *Br J Addict* 1984; 79: 389-393.
- [52] Waller JA. Health status and motor vehicle crashes. *N Engl J Med* 1991; 324: 54-55.
- [53] Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet* 1992; 339: 1523 - 1526.
- [54] Ridker PM, Vaughan DE, Stampfer MJ, et al. Association of moderate alcohol consumption and plasma concentration of endogenous tissue-type plasminogen activator. *JAMA* 1994; 272: 929-933.
- [55] Garro AJ, McBeth DL, Lima V, et al. Ethanol consumption inhibits fetal DNA methylation in mice: implications for the fetal alcohol syndrome. *Alcohol Clin Exp Res* 1991; 15: 395-398.
- [56] Rothman KJ. The proportion of cancer attributable to alcohol consumption. *Prev Med* 1980; 9: 174-179.

-
- [57] Rosenberg L, Metzger LS, Palmer JR. Alcohol Consumption and Risk of Breast Cancer: A Review of the Epidemiologic Evidence. *Epidemiol Rev* 1993; 15: 133 - 144.
- [58] Gili M, Giner J, Lacalle JR, et al. Interrelaciones entre el consumo de tabaco y alcohol. Resultados de un estudio de base poblacional. *Comun Drog* 1989; 13: 53-61.
- [59] Edwards G, Gross MM. Alcohol dependence: provisional description of a clinical syndrome. *Br Med J*, 1976; 1: 1058 - 1061.
- [60] Parés A, Caballería J, Rodamilans M, et al. Consumo de alcohol y accidentes en Barcelona. Estudio epidemiológico. *Med Clin (Barc)*, 1988; 90: 759 - 762.
- [61] Tether P, Harrison L. Alcohol-related fires and drownings. *Br J Addict* 1986; 81: 425-431.
- [62] Modell JG, Mountz JM. Drinking and flying - the problem of alcohol use by pilots. *New Engl J Med*, 1990; 323: 455 - 461.
- [63] Council of Scientific Affairs. Alcohol and the driver. *JAMA* 1986; 255: 522-527.
- [64] Smith GS, Kraus JF. Alcohol and residential, recreational and occupational injuries: a review of the epidemiologic evidence. *Ann Rev Public Health*, 1988; 9: 99 - 121.

-
- [65] McGinnis JM, Foege WH. Actual Causes of Death in the United States. *JAMA*, 1993; 270: 2207 - 2212.
- [66] Popham RE, Schmidt W, de Lint J. The prevention of alcoholism: epidemiological studies of the effects of government control measures. *Br J Addict* 1975; 70: 125-144.
- [67] Schioler P. Alcohol-related problems for primary health workers. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. 1991.
- [68] Davies P, Walsh D. Alcohol problems and alcohol control in Europe. London: Croom Helm. 1983.
- [69] Smart RG, Goodstadt MS. Effects of reducing the legal alcohol-purchasing age on drinking problems. A review of empirical studies. *J Stud Alcohol* 1977; 38: 1313-1323.
- [70] Decker MD, Graitcer PL, Schaffner W. Reduction in motor-vehicle fatalities associated with an increase in the minimum drinking age. *JAMA* 1988; 260: 3604-3610.
- [71] Hyman MH. Accident vulnerability and blood alcohol concentration of drivers by demographic characteristic. *Q J Stud Alc* 1968: Suppl 4: 34-57

-
- [72] Pols RG, Hawks DV. Is there a safe level of daily consumption of alcohol for men and women? Recommendations regarding responsible drinking behavior. Technical Report for the National Health and Medical Research Council, Health Care Committee. Canberra: Australian Government Publishing Service, 1987.
- [73] Department of Agriculture. Dietary guidelines, nutrition and your health: dietary guidelines for Americans. 3rd ed. Washington, DC: Government Printing Office, 1990.
- [74] Wallace P, Haines A. Use of a questionnaire in general practice to increase the recognition of patients with excessive alcohol consumption. *Br Med J* 1985; 290: 1949-1953.
- [75] Babor TF, Ritson EB, Hodgson RJ. Alcohol-Related Problemas in the Primary Health Care Setting: a review of early intervention strategies. *Br J Addict* 1986; 81: 23 - 46.
- [76] Kristenson H, Trelle E. Indicators of alcohol consumption: comparison between a questionnaire (Mm-MAST), interviews and serum gamma-glutamyl transferase (GGT) in a health survey of middle-aged males. *Br J Addict* 1982; 77: 297-304.
- [77] Saunders JB, Aasland OG. WHO Collaborative Project on identification and treatment of persons with harmful alcohol consumption. Report of Phase 1. Development of a Screening Instrument. Geneva: World Health Organization, 1987.

-
- [78] Wallace P, Cutler S, Haines A. Randomized controlled trial of general practitioner intervention in patients with excessive alcohol consumption. *Br Med J* 1988; 297: 663-668.
- [79] Cox TC et al.: *Drugs and Drug Abuse*, Addiction Research Foundation, 1983, pp 153-166.
- [80] Fitzgerald RL y otros: Resolution methamphetamine stereoisomers in urine drug detection: urinary excretion of R(-)-methamphetamine following use of nasal inhalers. *J Anal Toxicol* 1988;12:225-259.
- [81] Woolf DS : CNS depressants: Other sedative hypnotics in, Bennett G, Vourakis C, Woolf DS (eds) *Sustance Abuse: Pharmacologic Development and Clinical Perspectives*. New York, John Wiley and son, 1983, pp 39-56.
- [82] Benzodiazepine/Driving Collaborative Group. Are benzodiazepines a risk factor for road accidents? *Drug Alcohol Depend* 1993; 33: 19-22.
- [83] Carl A. Alcohol and other drugs:an assesment of testing and clinical practices in US trauma centers.*The Journal of Trauma*.Vol 36, No 1.
- [84] Consejo General de Colegios Farmaceúticos. *Guía de Prescripción*. 1992.

-
- [85] Moskowitz H., " Marijuana and driving", Accident Anal. Prev., Vol. 17: 323-345, 1985.
- [86] Jones A; Analysis of the Major Metabolite of delta-9-tetrahydrocannabinol in Urine", J. Anal. Toxicol. Vol.8: 252-254, 1984.
- [87] Brookoff D. Testing reckless drivers for cocaine and marijuana. New Eng J. 1994;518-22.
- [88] Bastianni R., " Urinary Cannabinoids Excretion Patterns", The Cannabinoids: chemical, pharmacologic and therapeutic aspects, R.E.: eds. Orlando, FL: Academic Press Inc., 1984, pp. 263-280.
- [89] Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos. Estupefacientes: prescripción y dispensación. Monografía nº6 del Boletín Terapéutico Andaluz. entes 1996, pp 17.
- [90]. Law B. et al., "Passive inhalation of cannabis smoke", J. Pharm. Pharmacol., Vol. 36: 578-581, 1984.
- [91] Halldin M. et al., "Urinary Metabolites of delta-1-tetrahydrocannabinol in Man", Arzenim Forsch. Vol. 32:764-768, 1982.

-
- [92] Wilkerson P., Van Dyke c., Jatlow P., Barash P., Byck R. "Intranasal and oral cocaine Kinetics." Clin. Pharmacol. Ther. 27:386-394, 1980.
- [93] Javiad J., Musa M., Fischman M., Schurter C y Davis J. "Kinetics of cocaine in humans after intravenous and intranasal administratio" Biopharmaceutics and Drug Disp. 4:9-18, 1983.
- [94] Ambre J. The urinary excretion of cocaine and metabolites in humans: a kinetic analysis of published data. J Anal Toxicol 1985; 9: 241-245.
- [95] Pearman K: Cocaine: A review. J. Laryngol Otol, 1979; 93;1191-1199.
- [96] Stewart DJ et al: Cocaine metabolism: Cocaine and norcocaine hydrolysis by liver and serum sterases. Clin Pharmacol Ther, 1978; 25: 464-468.
- [97] Hamilton HE et al : Cocaine and benzoylecgonine excretion in humans. J Forensic Sci. Sas. 1977; 22:697-707.
- [98] Waller JA. Health status and motor vehicle crashes. N Engl J Med 1991; 324: 54-55.
- [99] Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the french paradox for coronary heart disease. Lancet 1992; 339: 1523 - 1526.

-
- [100] Milby J.B., Methadone maintenance to abstinence; how many make it?, *J.Nerv.Ment.Dis.* 176: 409, 1988.
- [101] Hoskin P.J., Hanks G.W., Aherne G.W., et al. "The bioavailability and pharmacokinetics of morfine after intravenous, oral and buccal administration in healthy volunteers." *Br.J.Clin.Pharmacol* 27: 499,505. 1989.
- [102] Hanks GW. Morphine sans Morpheus. *Lancet* 1995; 346: 652-653.
- [103] Bueno JA y Gastó C.: Bases bioquímicas y neurofisiológicas de la Adicción. En *Toxicomanías. Un enfoque multidisciplinario*. F.Freixa, P.A.Soler Insa y cols. (dirs.). Fontanella, Barcelona, 1981.
- [104] Hillar, J.M., y cols.: Distribution of stereospecific binding of the potent narcotic analgesic ethorpine in the human brain: Predominance in the Limbic System. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*,6,1052-1062, 1973.
- [105] Leong Wall, E., Glasgow, c.: Recent Development in Morphine Analgesia: Tolerance and Dependence. En *Psychopharmacology: a Generation of Progress*. M.A. Lipton y cols. (dirs.). Raven Press, Nueva York, 1978.
- [106] Los andaluces ante las drogas. Consejería de Trabajo y Asuntos Sociales, Comisionado para la droga. Junta de Andalucía. 1992

-
- [107] Schlesselman JJ. Case-control studies. Design, conduct, analysis. Nueva York, Oxford University Press, 1982.
- [108] Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research. Vol. 1. The analysis of case-control studies. IARC Scientific Publications No 32. Lyon. International Agency for Research on Cancer, 1980.
- [109] Cornfield j. A method of estimating comparative rates from clinical data. Applications to cancer of the lung, breast and cervix. J Natl Cancer Inst 1951, 11, 1269-1275.
- [110] Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. Epidemiologic Research. Principles and Quantitative Methods. Belmont. Lifetime Learning Publications, 1982.
- [111] Rothman Kj. Modern Epidemiology. Boston. Little Brown & Company, 1986.
- [112] Miettinen OS. Estimability and estimation in case-referent studies. Am J Epidemiol 1976. 103: 226-235.
- [113] Kahn HA. An introduction to epidemiologic methods. Nueva York, Oxford University Press, 1983.
- [114] Dixon WJ. (Editor). BMDP Statistical Software Manual. Berkeley: University of California Press. 1993.

-
- [115] Waller JA. Methodologic issues in hospital-based injury research. *J Trauma* 1988; 28: 1632-1636.
- [116] Hospital Universitario Virgen del Rocío. Memoria 1993.
- [117] World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problemas; 10th Revision Ginebra, 1992; 1: 1243
- [118] Pincus MR, Abraham NZ Jr. Toxicología y monitorización de medicamentos en: Henry JB: *Diagnostico y Tratamiento Clínicos por el Laboratorio*. 9ª Ed. Philadelphia. Masson-Salvat. 1993, pp 366-72.
- [119] Weiss RD, Gawin FH. Protracted elimination of cocaine metabolites in long-term high-dose cocaine abusers. *Am J Med* 1988; 85: 879-880.
- [120] Syva Co, Emit drug of abuse assay package inserts. Palo Alto, CA. 1994.
- [121] Urine Testing for Drugs of Abuse. National Institute on Drug Abuse (NIDA). Research Monograph 73, 1986.
- [122] Mandatory guidelines for federal workplace drug testing programs. *Fed Reg* April 11, 1988.

-
- [123] Frings CS, Battaglia DJ. Status of Drugs-of-Abuse Testing in Urine under Blind Conditions: an AACC study. *Clinical Chemistry*, Vol 35, pp 891-894,1989.
- [124] Syva ETS Plus System Operator's Manual, Palo Alto, CA, Syva Co.
- [125] Brewer R. The risk of dying in alcohol related automobile crashes among habitual drunk drivers. *New Eng J*.331;8:517-17.
- [126] Zador P. Alcohol-related relative risk of fatal driver injuries in relation to driver age and sex. *Journal of Studies on Alcohol*.1991;52:4:302-10
- [127] Blendford DE. Detection and identification of amphetamine and metamphetamine in urine by GC/MS. *Clin Chem* 1994; 40: 145-147
- [128] AHFS Drug Information 87, American Society of Hospital Pharmacists, Inc, 1987, pp 1105-1107.
- [129] Hawks R.L., The constituents of cannabis and disposition and metabolism of cannabinoids. En: Haws R L (ed). *The Analysis of Cannabinoides in Biological Fluids*. NIDA, Research Monography 1982, 42.

-
- [130] Dackis CA, Pottash AL, Annitto W, et al. Persistence of urinary marijuana levels after supervised abstinence. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 1196-1198.g1.(Y101)
- Moser J. Alcohol problemas, policies and programmes in Europe. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. 1989.
- [131] Reich W., Psychiatric diagnosis as an ethical problem. En: Bloch s, Chodoff p (eds). *Psychiatric Ethics*. London: Oxford University Press, 1981.
- [132] Sleet DA, Wagenaar AC, Waller PF, Drinking, driving and health promotion. *Health Educ Q.* 1989; 16:329-33.
- [133] Gili M, Giner J, Lacalle JR, et al. Patterns of consumption of alcohol in Seville, Spain. *Br J Addict* 1989; 84: 277-285.
- [134] Alcohol and accidents. Report of a WHO Working Group. Reykjavik 1-3 September, 1987. Copenhagen Regional Office for Europe, WHO, 1987.
- [135] Waller J. Injury control. A guide to the causes and prevention of trauma. Lexington; DC Health, 1985.
- [136] CDC. Blood alcohol concentration among young drivers. United States. 1982. *MMWR* 1983; 32:646-48.

-
- [137] Barrio G, de la Fuente L, Cami J. El consumo de drogas en España y su posición en el contexto europeo. *Med Clin (Barc)* 1993; 101: 344-355.
- [138] Soderstrom CA, Triffilis AL, Shankar BS, et al. Marijuana and alcohol abuse among 1023 trauma patients. *Arch Surg* 1988; 123: 733-737.
- [139] Consensus Development Panel. Drug concentrations and driving impairment. *JAMA* 1985; 254: 2618-2621.
- [140] Lundberg GD. Let's stop driving after drinking and using other psychoactive drugs. *JAMA* 1986; 255: 529-530.
- [141] Vainio A, Ollila J, Matikainen E, et al. Driving ability in cancer patients receiving long-term morphine analgesia. *Lancet* 1995; 346: 667-670.
- [142] Binnie GA. Psychotropic drugs and accidents in general practice. *Br Med J* 1983; 287: 1349-1350.
- [143] Benzodiazepine/Driving Collaborative Group. Are benzodiazepines a risk factor for road accidents? *Drug Alcohol Depend* 1993; 33: 19-22.
- [144] Hansotia P, Broste SK. The effect of epilepsy or diabetes mellitus on the risk of automobile accidents. *N Engl J Med* 1991; 324: 22-26.

[145] Pollock DA, Boyle CA. Underreporting of alcohol-related mortality on death certificates of young US army veterans. *JAMA*, July, 1987-Vol 258, No 3, pp345-48.

[146] Lowenstein SR, Weissberg MP, Terry D. Alcohol intoxication, injuries, and dangerous behaviors - and the revolving emergency department door. *J Trauma* 1990; 30: 1252-1258.

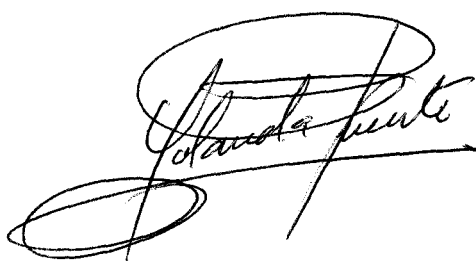
YOLANDA PUENTE CRESPO
ACCIDENTES DE TRAFICO, ALCOHOL Y DROGAS
RESULTADOS DE UN ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES.

DEPTO CUM LAUDE

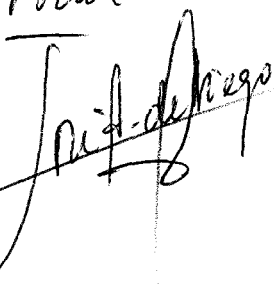
16 diciembre 96

El Excmo.

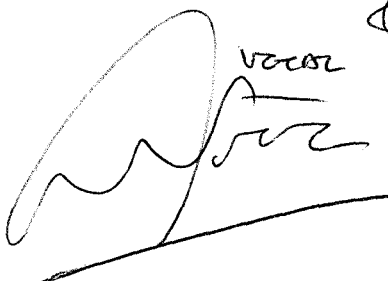
El Doctorado,



vocal



vocal



vocal

