



# ACTUALIZACIÓN

## EFFECTOS TOXICOLÓGICOS Y NEUROPSIQUIÁTRICOS PRODUCIDOS POR CONSUMO DE COCAÍNA

Jairo Téllez Mosquera<sup>1</sup>, Miguel Cote Menéndez<sup>2</sup>

1. Profesor Asociado, Especialista en Salud Ocupacional y farmacodependencia, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia Bogotá.
2. Profesor Asociado, MD Psiquiatra, MSc Terapia Familiar, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia Bogotá

\* Correspondencia: jatell@latinmail.com

### Resumen

Este artículo realiza una revisión sobre la historia, la cultura, los aspectos clínico toxicológicos y los efectos en el comportamiento producidos por el uso agudo y crónico de la cocaína. La cocaína como sustancia psicoactiva sin importar su forma de consumo, una vez dentro del organismo sigue las mismas vías metabólicas, produciendo efecto sobre los diferentes órganos. La toxicidad de la cocaína es debida a su metabolito el benzoilecgonina un potente agonista adrenérgico directo. Los efectos sobre el sistema nervioso central producen la alteración de los sistemas dopaminérgico, serotoninérgico y noradrenérgico. También se analiza la diferencia de los efectos por intoxicación aguda y crónica, para entender y explicar las diferentes fases del síndrome de abstinencia y las propuestas farmacológicas para su manejo. Se resumen algunos aspectos de los análisis *post-mortem*.

**Palabras clave:** drogas de abuso, cocaína,

toxicología, toxicidad aguda, toxicidad crónica.

### Summary

We made a review about history, cultural background, clinical toxicological aspects and neuropsychiatric effects of acute and chronic use of cocaine. Once cocaine is in the body its metabolic pathway is the same no matter the way cocaine get into the body. Cocaine toxicity is mediated by benzoilecgonine a potent adrenergic direct agonist; its effects in the central nervous system are done by modification in neurotransmitters pathways in dopaminergic, serotonergic and noradrenergic systems. We discussed the differences between acute and chronic intoxication, its relationship with cocaine withdrawal syndrome and proposed pharmacological therapeutic for them. We review some *post-mortem* finding in different organs.

**Key Words:** abuse drugs, cocaine, toxicology, acute toxicity, chronic toxicity.

## Introducción

La cocaína conocida como la benzoilmetilecgonina, es una sustancia alcaloide obtenida de las hojas del arbusto *Erythroxylon coca*. La planta es originaria de los países de la región andina de América. Su nombre proviene de una de las culturas más desarrolladas del Alto Perú, la aimará, en donde se le llamaba KkoKa, que significa arbusto (1). Las hojas de coca contienen varios componentes entre los que se encuentran taninos, aceites esenciales y múltiples alcaloides. Los alcaloides que contiene la hoja de coca, se dividen en dos grupos: **derivados de la tropinona** (cocaína, truxilina, tropacocaína y la cinamilcocaína) **y derivados del pirrol** (higrina y cuskigrina) (2). Hay varias especies de *Erythroxylon* que pueden contener trazas de cocaína, pero la mayor fuente es la del *Erythroxylon coca* con 0.5%-1% del alcaloide (Figura 1).

Se estima que su cultivo y consumo en el nuevo mundo data de 3000 años a.C, y que 500 años a.C. ya se usaba masivamente por pobladores de Colombia y Perú. En toda la región andina desde el norte de Chile hasta la sierra nevada de Santa Marta, la coca jugó un papel importante en las culturas nativas y se involucró en ritos y tradiciones indígenas (3-5). Aunque los cultivos de coca fueron descritos por primera vez por el sacerdote español Tomás Ortiz en 1499 en las costas de América del Sur, en 1530 a la llegada de Francisco Pizarro a las costas del Perú, se encontró con un gran comercio de la hoja de coca, la cual era considerada sagrada por los incas y su uso estaba restringido a los nobles, los demás solo tenían acceso a ella en caso de guerra o de trabajos muy duros (6). Las culturas indígenas precolombinas masticaban las hojas de coca formando un bolo que mantenían en la boca al que le añadían cal y ceniza para obtener el alcaloide. A esta práctica se le conoce como mambeo, todavía practicado por la mayo-



**Figura 1.** Hojas de coca y sales de cocaína. Fuente: National Institute on Drugs Abuse. USA

ría de nuestros indígenas y era utilizado para resistir el hambre y la fatiga (7).

Se le atribuye a Albert Nieman el aislamiento de la cocaína y su reconocimiento formal en 1859, posteriormente adquirió notoriedad como “sustancia inofensiva para curar la tristeza” y “alimento para los nervios”. En 1863 el francés Angelo Mariani, mezcló vino de Bordeaux con hoja de coca, produciendo un vino que fue reconocido durante más de 20 años como una excelente bebida tonificante para el cuerpo y el cerebro. Hacia 1890 existían ya numerosas bebidas con extractos de coca o cocaína entre ellas los licores Mariani y el french wine of coca (coca-cola) registrado y comercializado en Georgia (E.U.) en el año 1885 (8).

En 1882 el médico alemán Sigmund Freud y el oftalmólogo austríaco Karl Koller describieron las propiedades anestésicas de la cocaína y a partir de 1884 Freud utilizó la cocaína como terapia para los morfinómanos. Poco tiempo después aparecieron las primeras descripciones sobre toxicidad por cocaína en la revista British Medical Journal, relacionadas con el uso de cocaína como anestésico en cirugía oftalmológica. En 1886 se reportaron los primeros casos fatales

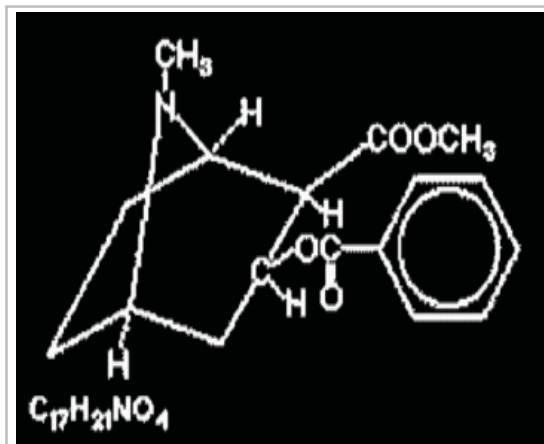


Figura 2. Estructura química de cocaína

relacionados con arritmias cardíacas. La primera descripción de anatomía patológica relacionada con muerte por consumo de cocaína, la realizó el médico italiano Bravetta, quien reportó hiperemia cerebral, de pulmones y glándulas adrenales, en un hombre de 28 años que estuvo “aspirando” cocaína durante varios meses antes de su muerte.

### Aspectos químicos y epidemiológicos

Popular y comercialmente, se da el nombre de cocaína a las sales de la cocaína, (clorhidrato de cocaína y sulfato de cocaína), que son los dos productos más puros en el proceso de refinación de la coca (Figura 2). Las sales de cocaína son termorresistentes, poco volátiles y su punto de fusión se alcanza a los 190°C (3). También se conoce la cocaína con los nombres de “talco”, “nieve”, “snow”, “blow”, “lady”, “flake”. En Colombia y otros países del mundo, en el círculo de consumidores se denomina “perico” o “perica” a las sales de la cocaína con concentraciones “rebajadas” de la misma .

Por otra parte se denomina basuco a una sustancia blanca o parduzca, semi sólida o sólida, que se obtiene como producto intermedio de la refinación de sales de cocaína y que contiene múltiples impurezas como metanol, éter, acetona,

permanganato de potasio, otros alcaloides de la coca, ácido benzoico, querosene, sustancias alcalinas, ácido sulfúrico o ácido clorhídrico y otro tipo de sustancias muy variables que se adicionan con el objeto de aumentar peso. Al basuco también se le conoce como “Crack”, “Rock” y “freebase”. Se puede afirmar que el basuco es un remanente que queda en el proceso de producción de sales de cocaína. En el segundo paso de pasta de coca a cocaína base se produce lo que comúnmente se conoce con el nombre de basuco; éste proceso es realizado mediante métodos sencillos. En el comercio se puede encontrar como pasta blanca o lavada y como pasta parda o bruta (1,7). En razón a las impurezas del producto y a las sustancias agregadas, el basuco tiene un menor costo que el clorhidrato de cocaína y por ello su consumo se encuentra más extendido en grupos económicos menos favorecidos.

En 1993, la National Household Survey on Drug Abuse reveló que 4.5 millones de personas consumían cocaína en E.U. Alrededor de 1.3 millones (0.6% de la población total) afirmaban autoadministrarse cocaína con una frecuencia mensual.

En el informe mundial sobre las drogas entregado por la ONU en 1997, se estableció que en el mundo, 191 millones de personas consumían algún tipo de droga ilícita, siendo la marihuana la droga más consumida con un 73.3%, le siguen las drogas sintéticas en un 15.7%, cocaína en un 6.8% y heroína en un 4.1% (9). En el informe del año 2003 de la oficina de drogas y criminalidad de la ONU, se mostró que en el período 1998-2000 un 4.3% de la población mundial mayor de 15 años consumía drogas ilegales, aumentando moderadamente este porcentaje a 4.7% para el período 2000-2001. Según este informe la droga ilegal más utilizada es la marihuana con un número entre 150 y 160 millones de usuarios,

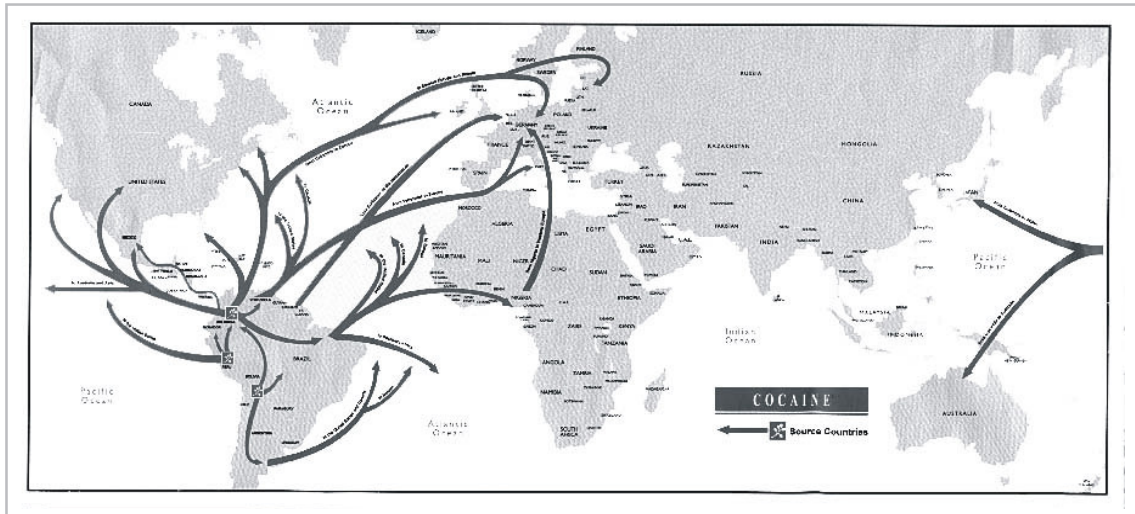


Figura 3. Fuentes mundiales de suministro de cocaína. Fuente Ref. 11

seguida por las anfetaminas con 34 millones de usuarios, los opiáceos con 15 millones de usuarios y la cocaína con 14 millones de usuarios. Con relación a las drogas legales, el alcohol es la sustancia más consumida con un número de usuarios estimado en 60% de la población mundial, seguido del tabaco con un 40% de la población mundial como usuarios (10).

En el informe mundial sobre drogas emitido por la ONU en 2004 sobre las tendencias de consumo en el mundo, se mostró que las cifras anteriores no han variado sustancialmente en los últimos siete años. El informe mostró que alrededor del 5% de la población mundial (aproximadamente 225 millones de personas) hizo uso indebido de drogas ilegales en los últimos 12 meses; la sustancia más consumida continuó siendo la marihuana con cerca de 150 millones de personas, seguida por los estimulantes anfetamínicos con 38 millones de consumidores (de estos, ocho millones son consumidores de éxtasis), los opiáceos con 15 millones de consumidores y cocaína con 13 millones de consumidores (11) (Figura 3). La Organización de Naciones Unidas ha estimado que las principales fuentes de suministro de cocaína en el mundo se en-

cuentran en Sudamérica y especialmente en Colombia, de donde se estima que se surte más del 60% del mercado mundial de la cocaína.

Sobre la situación en Colombia, en general la tendencia en el país entre 1992 y 1996 para las sustancias psicoactivas legales alcohol y tabaco fue a la disminución, tendencia que se modificó radicalmente en los estudios posteriores. En el estudio realizado por la Dirección Nacional de Estupefacientes en 1996 se mostró un aumento de la prevalencia particularmente para las sustancias psicoactivas ilegales, especialmente de marihuana; es llamativo el aumento del consumo de basuco, inhalables y cocaína (12).

En el informe del año 2001 el programa presidencial “RUMBOS”, estableció que en Colombia se registraron para ese año 4.523 pacientes que seguían tratamientos especializados de rehabilitación para adictos. De éstos 84.2% se registraron en la ciudad de Bogotá. También se estableció que el 56% era de sexo masculino y que 67.3% de los casos se encontraban en un rango de edad entre 10 a 19 años (13).

En el estudio realizado por Cruz y Téllez (14) en



población menor de 18 años, pacientes de centros de rehabilitación para adictos, se encontraron datos coincidentes con los estudios anteriores sobre consumo, por ejemplo el 67% de los pacientes eran de sexo masculino, el 84% eran estudiantes antes de ingresar al programa de rehabilitación. El 95% de los pacientes provenía de familias en las que algún miembro de su familia consumía algún tipo de sustancia psicoactiva de forma habitual, siendo el alcohol la sustancia más consumida seguida del tabaco. También se encontró que la cocaína y el basuco se utiliza como sustancias en etapas tardías del consumo, pero muy infrecuentemente lo son como sustancias de iniciación.

### Aspectos toxicológicos

La cocaína es bien absorbida por la mayoría de las vías de administración. Las sales de cocaína son muy difusibles en agua y termolábiles; la hidrosolubilidad de las sales de cocaína permite que sean fácilmente absorbibles por las mucosas nasales (“sniffin”), pero no permite que sean fumadas, una línea típica de cocaína para aspiración nasal contiene entre 20-30 mg. Las sales de cocaína también pueden ser absorbidas por vía parenteral (15).

El basuco o base de coca es una sustancia insoluble en agua, pero soluble en lípidos y solventes orgánicos. Su composición química depende de las impurezas que lo acompañan, que son agregadas en el proceso de preparación. Tiene como vía de penetración principal la inhalatoria en forma fumada, pero no se administra de forma aspirada, ya que su absorción es muy escasa por no ser hidrosoluble. La vía parenteral tampoco es una vía de administración difundida, en razón de los inconvenientes para una absorción óptima, por los productos y sustancias que lo componen y que se adicionan en su preparación (15).

Una vez absorbida la cocaína pasa rápidamente a la sangre y se distribuye por todo el organismo, teniendo especial afinidad por el cerebro. También atraviesa la barrera hematoencefálica y la barrera feto placentaria debido a su alta liposolubilidad. La cocaína tiene un volumen de distribución de 2 l/kg. La biotransformación del principio activo se inicia rápidamente en la sangre misma debido al pH del medio acuoso, el cual es potenciado por la presencia de colinesterasas y posteriormente se completa en el hígado donde es hidrolizada por colinesterasas produciendo sus dos metabolitos principales la benzoilecgonina (BEG) y la ecgoninametiléster (EME). 15-30 minutos después de la administración aparece la benzoilecgonina (BEG), el principal metabolito del cual se pensaba que era farmacológicamente inactivo. La BEG puede detectarse en plasma hasta 24 horas después de su administración.

Ni la cocaína ni sus metabolitos se unen a proteínas plasmáticas, la vida media de sus metabolitos oscila entre 4-6 horas y es más larga que la de la cocaína libre que es de aproximadamente 60 minutos (15). La cantidad encontrada en sangre corresponde fielmente a la cantidad a la que están expuestos los receptores. En personas con sobredosis, la sustancia muestra concentraciones diferenciales importantes en cerebro y sangre, llegando a encontrarse en el primero hasta 10 veces la concentración en la sangre, tomada al mismo tiempo (Karch, 1.991). Su eliminación se efectúa por vía renal principalmente como metabolitos, los cuales pueden ser detectados hasta seis horas después del consumo y con una pequeña cantidad en forma libre.

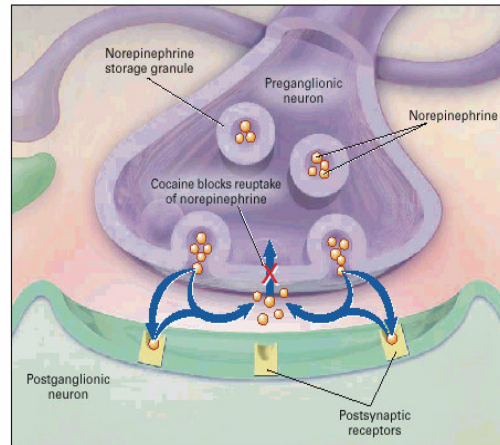
La fisiopatología de la cocaína se explica por los siguientes mecanismos de acción molecular:

**Agonista dopaminérgico directo:** en consu-

mo agudo la cocaína impide la recaptación del neurotransmisor dopamina en la célula presináptica, aumentando por lo tanto la disponibilidad de ella en la hendidura sináptica. Esta mayor disponibilidad de los neurotransmisores dopaminérgicos, va a permitir una estimulación mayor y más prolongada de los neuroreceptores D1, D2, D3, D4, D5 (16,17).

Muchos de los comportamientos producidos por la cocaína en lo mental, pueden ser atribuidos a este mecanismo de acción. También se induce un aumento de la síntesis de dopamina. En contraste con este efecto agudo, el efecto del uso crónico de cocaína es el agotamiento de la dopamina en la hendidura sináptica (Nunes, 1990). Estas vías dopaminérgicas están relacionadas con los sistemas de recompensa en el cerebro y con las conductas de auto administración y compulsión en su uso (18,19).

**Agonista adrenérgico directo:** los dos metabolitos principales de la cocaína, la benzoilecgonina (BEG) y la ecgoninametiléster (EME) actúan como agonistas adrenérgicos directos al producir un bloqueo del sistema de transporte en la membrana de la célula nerviosa, impidiendo la recaptación de los neurotransmisores norepinefrina y epinefrina en la célula presináptica, aumentando por lo tanto la disponibilidad de adrenalina y noradrenalina en la hendidura sináptica (15). Esta mayor disponibilidad de los neurotransmisores adrenérgicos, va a permitir una estimulación mayor y más prolongada de los receptores adrenérgicos  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  y  $\beta_3$  (16,17). También estimula la tiroxina hidroxilasa que ayuda a producir más norepinefrina en la neurona. La vía norepinefrínica tiene que ver con el sistema de alerta y vigilia (Cooper, 1982). También tiene que ver con la hiperactividad del sistema autónomo produciendo efectos directos sobre el sistema cardiovascular, endocrino, ocular, etc. (Figura 4).



**Figura 4.** Mecanismos de acción molecular adrenérgico de cocaína

**Aumento del catabolismo energético:** paralelamente con la descarga adrenérgica que se produce inicialmente, también se produce una estimulación de la enzima adenilciclase y por tanto un aumento del segundo mensajero AMPc a partir del adenosin trifosfato (ATP), esto genera una respuesta adrenérgica caracterizada por una aceleración general de las funciones fisiológicas.

**Agonista serotoninérgico:** la cocaína inhibe la recaptación de la serotonina y de su precursor el triptofano dentro de las neuronas serotoninérgicas. Esto lleva a la estimulación de los autoreceptores inhibitorios presinápticos aumentando la concentración de la 5-HT en la hendidura; llevando a una retroalimentación negativa que causa un agotamiento rápido de 5-HT en el cerebro. En general el efecto sobre la 5-HT es inhibitorio. Esta vía serotoninérgica estaría relacionada con los efectos alucinatorios y psicomiméticos producidos por la cocaína; esto puede explicar los cambios motores y estereotipias vistos en personas intoxicadas (20).

### Toxicidad aguda

La cocaína administrada localmente ya sea en



la forma de “mambeo”, ó como anestésico local no presenta efectos sistémicos notables y su acción es predominantemente anestésica, por estabilización de la membrana axonal y bloqueo de la conducción nerviosa periférica. La verdadera acción sistémica de la cocaína, se presenta con la administración inhalatoria y parenteral, la cual desencadena rápidamente efectos notables en el organismo.

La dosis tóxica varía ampliamente y depende de la tolerancia individual, la vía de administración y la presencia de otras drogas tanto como de otros factores. Cuando la cocaína se inyecta intravenosa produce efectos en 1-2 minutos. La inyección intravenosa rápida puede producir niveles altos transitorios en cerebro y corazón que pueden causar convulsiones o arritmias cardíacas, mientras que las mismas dosis aspiradas pueden producir sólo euforia (21). Se considera que niveles sanguíneos de cocaína entre 100 a 200 mcgr%, producen alteraciones clínicas evidentes en el individuo.

En general las alteraciones clínicas producidas por la cocaína, se presentan en tres fases, las cuales se resumen así:

**Fase I. Estimulación inicial:** las acciones primarias de la cocaína son efectos anestésicos locales, estimulación del sistema nervioso central e inhibición de la recaptación neuronal de catecolaminas.

Se ha propuesto que la euforia inducida por la cocaína se debe al bloqueo de la recaptación de dopamina inducido por la droga, pero el uso crónico de cocaína puede causar reducción de los niveles de dopamina y alteración de la función dopaminérgica cerebral.

Esta primera fase se presenta rápidamente (en absorción nasal, se inicia 1-3 minutos después

del contacto) y se caracteriza clínicamente por aumento del pulso, taquicardia, aumento de presión arterial, cefalea, inestabilidad emocional y movimientos involuntarios (“tics”) de pequeños músculos de la cara; en el ojo hay midriasis. Estos síntomas se pueden observar con niveles sanguíneos superiores a 40 mcgr%.

**Fase II. Estimulación avanzada:** esta fase se presenta entre 30-60 minutos después del contacto con la cocaína, aumenta la taquicardia, aumenta la hipertensión, aparece dificultad respiratoria e incluso la respiración se puede hacer irregular; en el sistema nervioso central hay hiperkinesia y convulsiones tónico clónicas. Las convulsiones son un fenómeno frecuente y usualmente son cortas y autolimitadas; el estado epiléptico puede sugerir absorción continuada de la droga o hipertermia. También puede presentarse un coma causado por un estado postictal, hipertermia o una hemorragia intracraneana causada por hipertensión inducida por la cocaína. Estas manifestaciones clínicas se puede observar en individuos con niveles de cocaína en sangre entre 100 y 200 mcgr%.

**Fase III. Depresión:** es la fase más severa de la intoxicación aguda por cocaína y de acuerdo a la dosis ingerida, se puede presentar de 1-2 horas después del consumo.

Esta fase se caracteriza por cianosis peribucal, gran dificultad respiratoria que puede llegar a falla respiratoria, pulso filiforme o no palpable, hiporreflexia generalizada, disminución de funciones vitales, parálisis muscular, inconciencia y muerte.

En esta fase se presentan con frecuencia los intentos de suicidio o suicidios francos. Esta sintomatología se observa con niveles por encima de 3 miligramos por 100 mililitros de sangre.

## Efectos neuropsicológicos

La cocaína y sus derivados tienen un amplio efecto sobre el comportamiento y las emociones y es altamente adictiva porque actúa directamente sobre los centros de recompensa. Su efecto tiene un amplio margen el cual va desde emociones patológicas en los humanos como estados severos de depresión, grandiosidad, ansiedad, hasta cuadros de severa paranoia y trastornos afectivos en el humano (18,19).

Una dosis disipa el hambre, imparte una sensación de bienestar y aumenta la resistencia física al disminuir la sensación de fatiga. El consumidor presenta inquietud, excitación, locuacidad, se torna ansioso y puede presentar confusión. La euforia inicial puede seguirse de ansiedad, agitación, delirio, psicosis, temblor, rigidez muscular o hiperactividad y convulsiones.

La euforia es fenomenológicamente diferente a las euforias producidas por otras sustancias (opiáceos, alcohol, etc.) e incluye activación, ansiolisis, desinhibición, curiosidad e interés por el medio, sentimientos de competencia y autoestima aumentados; el sensorio se encuentra claro y sin alucinaciones o confusión cognoscitiva. Las consecuencias adversas pueden ser exageración de los componentes de la euforia e incluyen desinhibición, desequilibrio del juicio, generosidad atípica, hipersexualidad, acciones compulsivas repetitivas y extrema agitación psicomotora.

La agitación se convierte en disforia, dependiendo de la dosis y de la duración de la ingesta; ésta se acompaña de una mezcla de ansiedad e irritabilidad; la ansiedad varía desde el estado leve hasta casi el estado de pánico que acompaña un delirio; puede ocurrir un delirio maníaco pero es menos común, así como también puede presentarse desorientación en casos se-

veros; el episodio puede parecer un cuadro claro de síndrome cerebral orgánico, con trastornos del sensorio.

Esta disforia postcocaínica lleva a la readministración, pero el individuo puede estar exhausto o carecer de dinero o sufrir casos de tolerancia y aparece entonces un período compuesto de dos fases: inicialmente estimulación y luego depresión (llamado "crash"), aparece un deseo de parar y descansar y se buscan entonces sustancias que facilitan el sueño (opiáceos, barbitúricos, ansiolíticos, alcohol, etc.), si no se induce sueño aparece un período de hipersomnolencia e hiperfagia. Un síndrome de agotamiento se ha observado en abusadores de cocaína después de una intoxicación prolongada, el cual consiste en letargia y sueño profundos que pueden durar varias horas o días seguidos de recuperación espontánea (21,22).

## Efectos cardiovasculares

En el corazón como bomba se presenta un cronotropismo y un inotropismo positivos. Pero concomitantemente se presenta un acortamiento en la diástole cardíaca, producto del aumento de la frecuencia cardíaca, que posteriormente va a influir en una disminución de la eficiencia del corazón, aumentando el período refractario efectivo de la fibra muscular, mientras acorta el tiempo de conducción del tejido conductor (15). Por el aumento en la frecuencia cardíaca se incrementa la demanda de oxígeno y por vasoconstricción periférica se incrementa la presión sanguínea. Estos dos efectos son mediados por receptores  $\alpha_1$ ,  $\beta_2$  y  $\beta_1$ , localizados respectivamente en la vasculatura arterial periférica ( $\alpha$ ) y en el corazón ( $\beta$ ).

En las arteriolas se produce una acción  $\alpha_1$  excitatoria sobre las coronarias originando una





constricción de las mismas y en las arteriolas cerebrales y pulmonares se produce una estimulación del receptor  $\alpha_2$  de tipo inhibitorio, ocasionando una vasodilatación. Estas acciones moleculares, explican el alto riesgo de producirse un infarto agudo del miocardio ó una hemorragia intracerebral, en presencia de una sobredosis de cocaína (23,24).

### Efectos en otros sistemas

En el ojo la cocaína, produce una midriasis por contracción del músculo radial del iris, secundaria a estimulación del receptor  $\alpha_1$  y visión borrosa secundaria a relajación del músculo ciliar para visión lejana, por estimulación del receptor  $\beta_2$ , de carácter inhibitorio.

En el tracto urinario, produce una retención urinaria moderada, secundaria a una relajación del músculo detrusor de la vejiga, contracción del trígono y el esfínter vesical .

En los pulmones, produce broncodilatación, disminución de las secreciones bronquiales y una mejor capacidad ventilatoria pulmonar.

En el tejido adiposo, hay una estimulación en los receptores  $\beta_3$ , de tipo excitatorio é inhibitorio, ocasionando una liberación de ácidos grasos libres, por acción lipolítica sobre las células grasas.

En los islotes pancreáticos hay una estimulación de los receptores  $\alpha_2$  inhibitorios y  $\beta_2$  excitatorios, produciendo una disminución en la secreción de insulina por el efecto  $\alpha_2$  inhibitorio y un aumento en la secreción de glucagón por estimulación del receptor  $\beta_2$  excitatorio, con un aumento en la producción de glucosa. Los anteriores estímulos adrenérgicos dan como resultado un aumento de la glucosa sanguínea (21).

### Efectos neurológicos

Produce un variado número de síntomas y signos dentro de los que se destacan los siguientes.

**Euforia:** se caracteriza por intenso placer, acompañado de labilidad afectiva, hipervigilia, anorexia, insomnio e hipersexualidad. **Disforia:** sobreviene tras pocas horas de fumar, incluso tras el primer cigarrillo. Se presenta angustia intensa, melancolía, tristeza, afán desmedido de fumar; en algunas personas se observa apatía, agresividad, continua anorexia e insomnio y a partir de este estado hasta el último hay indiferencia sexual. **Alucinosis:** esta tercera fase puede surgir sola o ser continuidad de las otras; se caracteriza por alucinación visual, táctil, auditiva y olfatoria, con interpretaciones delirantes en muchos casos de tipo paranoia; el usuario suele estar muy excitado y se encuentra preparado para huir y agredir. Esta fase es transitoria, dura 2-3 días; desaparece gradualmente al dejar de fumar o al usar antipsicóticos. **Psicosis:** aparece casi siempre varios días después de fumar basuco y en esta hay una intensa agitación psicomotora con hipervigilia e ideas de muerte, daño o persecución y alucinaciones; en relación con el anterior estado este es más definido y prolongado, puede durar semanas o meses y responde bien a los neurolépticos.

Es importante recalcar que el efecto eufórico con frecuencia se transforma en disforia y que otro atractivo para la juventud como es la hipersexualidad , en las fases finales se convierte en indiferencia sexual. Son graves los fenómenos de agresividad, tendencia suicida y homicida que experimenta el consumidor, como también la agresividad.

### Abstinencia

Una de las descripciones más completas y

**Tabla 1.** Efectos agudos y mecanismos tóxicos moleculares producidos por cocaína

Órgano efector	Respuesta Adrenérgica	Efecto clínico
<b>Ojo</b>		
Músculo radial del iris	Contracción ( $\alpha_1$ )	Midriasis y visión borrosa
Músculo ciliar	Relajación para la visión lejana ( $\beta_2$ )	
<b>Corazón</b>		
Nódulo SA	Aceleración de frecuencia ( $\beta_1$ )	Taquicardia, hipertensión.
Nódulo A-V	Aumento de la velocidad de conducción ( $\beta_1$ )	Efectos cronotrópico e inotrópico positivos
Aurículas	Aumento de contractilidad y velocidad de conducción ( $\beta_1$ )	(Aumento de la frecuencia cardíaca y de la fuerza de contracción cardíaca)
Ventrículos	Aumento de contractilidad	
Sistema de His-Purkinje	Aumento de la velocidad de conducción	
<b>Arteriolas</b>		
Coronarias	Constricción ( $\alpha_1, \alpha_2$ )	Alto riesgo de infarto agudo del miocardio y de presentación de hemorragias craneales
Cerebrales	Dilatación ( $\beta_2$ )	
Pulmonares	Dilatación ( $\alpha_1$ )	
De piel y mucosas	Dilatación	
<b>Pulmones</b>		
Músculo bronquial	Relajación ( $\beta_2$ )	Broncodilatación
Glándulas bronquiales	Inhibición ( $\alpha_1$ )	Disminución de secreciones bronquiales
<b>Vejiga Urinaria</b>		
Músculo detrusor	Relajación ( $\beta_2$ )	Retención urinaria moderada
Trígono y esfínter	Contracción ( $\alpha_1$ )	
<b>Sistema glandular</b>		
Islotes pancreáticos	Disminuye secreción de insulina y aumenta secreción de glucagón ( $\alpha_2, \beta_2$ )	Efectos hiperglicémicos moderados Sudoración leve
Glándulas salivales	Disminución ligera de secreción	
Glándulas sudoríparas	Secreción ligera ( $\alpha_1$ )	
<b>Tejido adiposo</b>	Lípólisis ( $\beta_2, \beta_3$ )	Liberación ácidos grasos libres

exhaustiva de la sintomatología de la abstinencia de cocaína fue realizada por Gawin y Kleber en 1986 (20). Ciertas características son especialmente notables. Los efectos secundarios (aftereffects=consecuencias; efectos tardíos) de la cocaína pueden perdurar varios meses y los efectos sutiles, como compulsión espontánea o provocada, pueden persistir indefinidamente. Así mismo, los síntomas cambian y oscilan (Figura 5). En la fase I supresión aguda (crash), la agitación da curso a fatiga; insomnio y depresión,

posteriormente a hipersomnolencia e hiperfagia. La depresión es alta en la fase I y desaparece en forma temprana en la fase II o de supresión, aunque un estado de anhedonia y anergia retorna tardíamente en esta última. El deseo compulsivo es grande en la fase I, desaparece en las fase I tardía y fase II temprana, pero regresa más tarde en la fase II y recurre en forma indefinida sobre una base episódica. La ansiedad es baja en fase II temprana pero emerge más tarde junto con el deseo compulsivo. Dosis

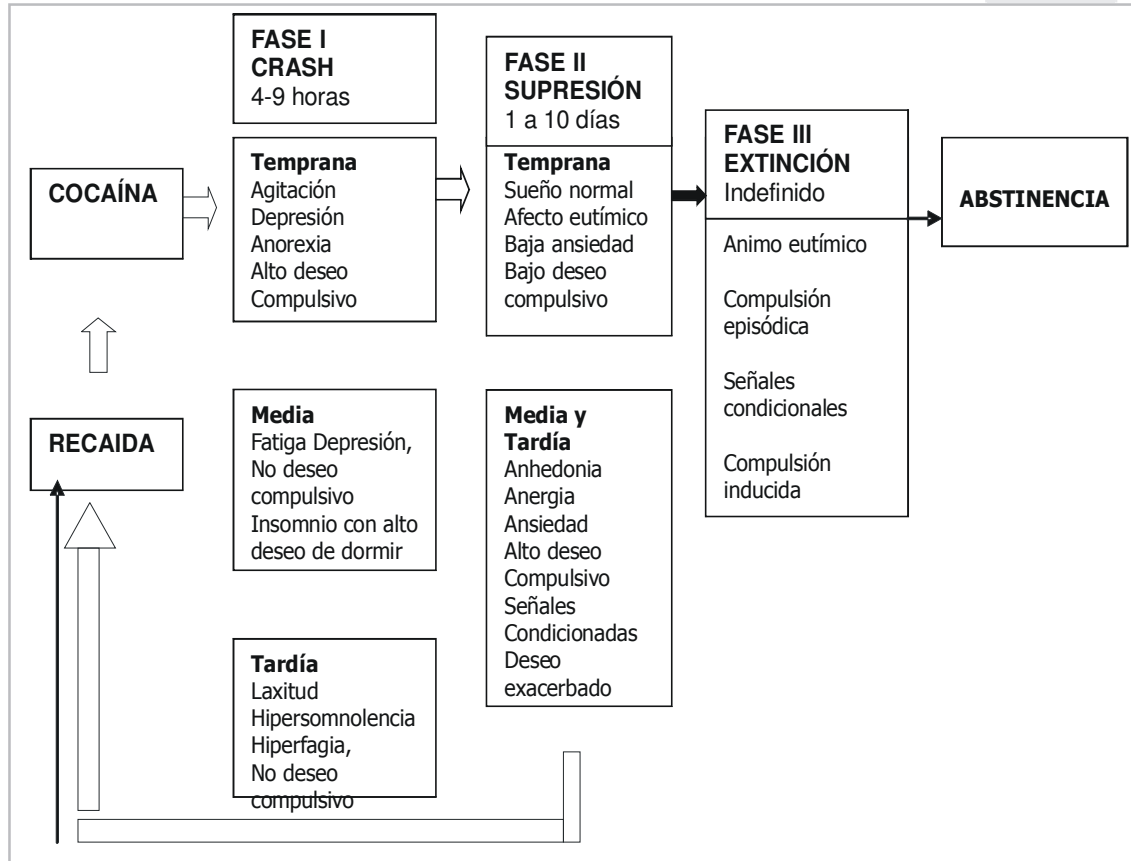


Figura 5. Modelo de Gawin y Kleber de sintomatología de abstinencia a cocaína. Modificado de 31

bajas tomadas en un corto período conducen a euforia breve, la cual es altamente gratificante.

Esto por sí mismo ocasiona un fuerte deseo de consumir cocaína, promoviendo la adicción. Dosis repetidas y más altas producen tolerancia aguda a la euforia y el desarrollo de efectos displacenteros tales como depresión de rebote, paranoia y toxicidad. También se desarrolla adicción como intento por revertir los efectos molestos o por el intenso deseo compulsivo a causa de la euforia de la cocaína que usualmente describen los usuarios. A partir de la abstinencia hay series cambiantes de depresión, ansiedad y compulsión por consumo, las cuales pueden persistir por semanas a meses.

En razón del polimorfismo descrito y de la alta variabilidad de los síntomas emocionales duran-

te la intoxicación aguda y las fases iniciales del síndrome de abstinencia, la medición de aspectos emocionales mediante pruebas psicométricas y de severidad del problema mediante instrumentos estructurados de uso común (ej: escalas de depresión o de ansiedad como los test de Beck o Zung, así como el Addiction Severity Index-ASI, Cocaine Selective Symptoms Assesment entre otros) tienen un valor relativo en la evaluación de la fase aguda de abstinencia, en particular en la población objeto, pues es común un patrón de consumo en “oleadas”, a muy altas dosis durante uno o varios días interrumpidos por estados de fatiga y sueño profundo, seguidas de períodos de menor consumo durante el “rebusque” o “retaque” de recursos para subsistencia y nuevos consumos. Este tipo de patrón puede enmascarar muchas alteraciones subyacentes o, por el contrario, dar un alto por-

centaje de falsos positivos, alterando el valor predictivo de las pruebas a utilizar.

## **Toxicidad crónica**

### **Efectos psiquiátricos**

Con el uso crónico de cocaína se puede presentar insomnio, pérdida de peso y psicosis delirante. Esta última es muy similar a las psicosis anfetamínicas llamadas esquizofreniformes; es un cuadro agudo delirante y alucinatorio pero que se diferencia de la esquizofrenia por la escasez de trastornos del pensamiento del tipo de ideas de pasividad y control, bloqueos y trastornos de la asociación de ideas y parece relacionarse más a la cantidad y duración de la sustancia usada, que a predisposición a la psicosis. En casos severos, la prueba de realidad está perturbada y si no se tiene extremo cuidado, pueden ocurrir accidentes mortales; este cuadro es transitorio y usualmente remite al normalizarse el sueño; no se han descrito a la fecha fenómenos de “flashback” o reaparición de síntomas. Si aparece psicosis, ésta ocurre en individuos con psicosis preexistente o con personalidad pre-dispuesta (24).

### **Efectos cardiovasculares**

En humanos se ha observado que a largo plazo, se presenta hipertensión arterial, hipertrofia concéntrica cardíaca a expensas de los ventrículos, originándose entonces una cardiopatía hipertensiva (25). La cocaína también puede generar espasmo coronario local o difuso en arterias sanas o con aterosclerosis que pueden llevar a éstasis sanguínea con la consiguiente formación de trombos. Sumado a esto también induce un aumento en la agregabilidad plaquetaria que agrava el anterior efecto. También puede producir depresión de la función ventricular sin infarto de miocardio, por efectos tóxicos directos sobre el miocardio, miocarditis

o ambos. La miocarditis se ha atribuido a exposición crónica del miocardio al exceso de catecolaminas inducido por cocaína que se evidencia con signos de sobrecarga auricular izquierda y de hipertrofia ventricular izquierda (25,26). Los efectos más relevantes que causa el consumo crónico de cocaína sobre el sistema cardiovascular son, espasmo coronario, depresión de la función ventricular y trombosis causantes del infarto agudo de miocardio, que electrocardiográficamente se manifiestan como presencia de ondas Q, elevación del segmento S-T, ondas T invertidas, ensanchamiento del complejo QRS y prolongación de los intervalos PR y QT, también se pueden presentar arritmias ventriculares y auriculares. La estimulación adrenérgica del miocardio por largo tiempo, la elevación intermitente de la presión sanguínea, o los dos, pueden ser responsables de la hipertrofia ventricular izquierda descrita en consumidores de cocaína. Aunque la isquemia miocárdica, el infarto y la muerte súbita probablemente ocurren en consumidores crónicos, también se han presentado casos en consumidores ocasionales, sin importar la vía de administración y la dosis (23-26). Dentro de los hallazgos electrocardiográficos, además de los mencionados anteriormente en relación con las áreas de necrosis, se pueden encontrar ondas T isquémicas, que en la mayoría de los casos corresponden a una onda T invertida, simétrica, con un pico agudo, conocida como onda T en “alas de gaviota”. Esta onda T suele tener una base ancha debido a un aumento del intervalo QT y una profundidad de 5mm o menos (25). Con el proceso isquémico, también se puede obtener en el trazado electrocardiográfico una corriente de lesión que será reversible si la obstrucción se suspende a tiempo.

El abuso de cocaína también se ha asociado con muerte súbita por arritmias cardíacas que aparecen sobre bandas de contracción por necrosis.



El efecto directo de la cocaína sobre la membrana produce prolongación del intervalo QT mientras el efecto simpaticomimético contribuye a la formación de arritmias ventriculares. Vale la pena recordar que las catecolaminas aumentan la automaticidad, disminuyen el período refractario del nodo auriculoventricular e incrementan la velocidad de conducción del His-Purkinje lo que podría llevar a la formación de arritmias. Las causas más frecuentes de arritmias son: la isquemia con la consiguiente hipoxia celular asociada, la hipoxia como elemento aislado (EPOC), y el síndrome QTc prolongado, muy común en consumidores de cocaína (26).

#### Efectos respiratorios

El consumo crónico de basuco, produce alteraciones pulmonares relacionadas con bronquitis crónica y EPOC, lo cual parece estar más relacionado con las impurezas contenidas por el basuco en su proceso de elaboración.

En la espirometría se esperarían alteraciones con patrones de tipo obstructivo, restrictivo o mixto, de acuerdo a las impurezas que acompañen el producto. También se puede observar neumonitis química producida por la acción cáustica sobre el tejido pulmonar del ácido sulfúrico utilizado en el proceso de elaboración. Los ácidos y álcalis utilizados en el proceso de extracción de la base de coca y que penetran a las vías respiratorias al ser fumada la sustancia, producen fibrosis en los neumocitos. Si en la preparación del basuco y con el objeto de ganar peso, se adicionan sustancias como cal, sílice u otras partículas inorgánicas, se espera que el individuo que consume basuco en forma crónica, desarrolle enfermedad neumoconiótica, presentando por tanto alteraciones radiográficas y en las pruebas de función pulmonar entre ellas la espirometría (27).

#### Exámenes diagnósticos

##### Biomarcadores de exposición (determinación de dosis interna) (28)

**Cocaína en sangre:** biomarcador de exposición reciente, por cuanto indica la cantidad total de cocaína presente en sangre circulante. La concentración de cocaína en sangre es la única que permite informar el nivel en la persona al momento del reconocimiento clínico o al momento de morir. La toma y conservación de esta muestra debe reunir condiciones especiales que permitan asegurar que la cantidad hallada durante el análisis químico era la que estaba actuando en los receptores, por esto para fines cuantitativos debe ser sangre venosa periférica, la muestra preservada con fluoruro de sodio, el cual además inhibe las colinesterasas y evita la coagulación y conservarse en refrigeración hasta el momento de su análisis. Se consideran valores positivos los superiores a 300 ng/ml.

**Cocaína en cabello:** es un biomarcador de exposición crónica por cuanto reflejan niveles de metabolitos o de cocaína que pueden permanecer allí por muchos años.

**Cocaína y metabolitos en orina:** por ser un producto de excreción es muy baja la proporción de cocaína sin biotransformar que allí se encuentra y lógicamente, la BEG es más abundante llegando a ser hasta 100 veces más que la cocaína sin biotransformar.

##### Biomarcadores de efecto

**RX de tórax:** biomarcador de efecto crónico útil en consumidores crónicos de basuco. Se pueden observar alteraciones de tipo neumonitis química.

**Electrocardiograma:** biomarcador de efecto muy útil en consumidores crónicos. Las alteraciones que se presentan en estos pacientes son

prolongación de los intervalos PR y QT, ensanchamiento del complejo QRS, elevación del segmento S-T, ondas T invertidas y con menor frecuencia presencia de arritmias (25,26).

**Espirometría:** biomarcador de efecto crónico, también útil en consumidores crónicos de basuco. Se pueden presentar alteraciones con patrón de tipo restrictivo principalmente (27).

#### **Análisis *post mortem* en consumidores de cocaína**

**Cerebro:** es una buena muestra para la determinación postmortem de cocaína, pues la cocaína parece ser más estable en cerebro que es un medio ambiente rico en lípidos. Debido a que la cocaína es lipofílica cruza fácilmente la barrera hematoencefálica así como el cocaetileno. La región del cerebro con más alta densidad para receptores de cocaína es el núcleo estriado. Debido a que la BEG no cruza la barrera hematoencefálica, los niveles de BEG en el cerebro son menores que en sangre. Si en una autopsia se encuentra mayor concentración de BEG en el cerebro que en sangre se deduce que la persona era consumidora crónica.

**Hígado:** los receptores hepáticos de cocaína están presentes en grandes concentraciones y tienen mayor afinidad por la cocaína que los localizados en el cerebro. En este tejido se encuentran altas concentraciones de BEG, lo que se explica por la vía metabólica de la cocaína que involucra la actividad de esterasa hepática y plasmática.

**Cabello:** como la mayoría de las otras drogas de abuso, la cocaína puede ser detectada en el cabello; una vez la cocaína aparece, permanece allí. La cocaína en cabello se ha detectado en momias egipcias de hace 3000 años y es una excelente matriz cuando la causa de muerte debe

ser reconsiderada y se ha ordenado la exhumación. Los metabolitos se acumulan más lentamente que la cocaína.

**Orina:** es la muestra ideal para llevar a cabo los análisis preliminares, pero por ser un producto de excreción es muy baja la proporción de cocaína sin biotransformar que allí se encuentra y lógicamente, la BEG es más abundante llegando a ser hasta 100 veces más que la cocaína sin biotransformar. En esta muestra BEG se puede, por lo menos, hallar hasta dos días después del último consumo, encontrándose en estudios que para un consumidor fuerte pueden aparecer rastros hasta en un periodo de 10-14 días después de su última ingesta. Este fenómeno se explica porque hay liberación de las reservas de cocaína hacia la sangre, las cuales también se biotransforman y eliminan por orina.

**Pulmones:** en necropsias de individuos fumadores crónicos de basuco, se ha encontrado en los pulmones congestión pasiva aguda severa, con injurgitación de los tabiques, extravasación de algunos glóbulos rojos y edema focal, sin que existan signos de congestión pasiva crónica; los cambios probablemente sean por fallo agudo del ventrículo izquierdo y por edema de origen en el sistema nervioso central.

#### **Manejo médico de la intoxicación aguda**

Manejo inicial de la sobredosis: se debe canalizar una vía venosa e iniciar hidratación parenteral, continuar con monitoreo neurológico, cardiovascular y del equilibrio ácido-básico. El tratamiento específico se realizará de acuerdo a la complicación clínica que presente el paciente (29).

La alteración mental por consumo agudo de cocaína incluye la sedación del paciente para



**Tabla 2.** Medicamentos de uso psiquiátricos en el tratamiento de la dependencia a la cocaína

MEDICACIÓN	INDICACIÓN - JUSTIFICACIÓN
Antidepresivos : Trazodone; Bupropion	Cuando se asocia a depresión o coexisten casos refractarios. Reducen el apetito por la droga y la euforia
Moduladores Afectivos Carbamazepina; Ácido Valproico	Recaídas frecuentes. Cuando los síntomas son muy fuertes. Existen datos de ciclotimia o de enfermedad bipolar. Son medicamentos eficaces en el tratamiento de las enfermedades afectivas.
Metilfenidato	Personas con déficit de atención del adulto. En casos refractarios en donde la ansiedad de droga es muy alta. Personas con déficit de atención del adulto.
Bromocriptina	En casos refractarios en donde la ansia de droga es muy alto.

*Fuente adaptada de los autores*

lo cual se recomienda: diazepam 5 a 10 mg IV en inyección lenta que no exceda los 5 mg/min. Cuando el paciente presenta psicosis es necesario colocar un neuroléptico, como la clorpromazina, (Largactil®) 25 mg VO cada seis horas hasta que los síntomas mejoren es una buena alternativa (30).

### Manejo médico de la intoxicación crónica

Se recomienda:

1. Revisar los signos vitales cada 15 minutos, por lo menos durante las primeras cuatro horas. Luego cada dos a cuatro horas en los dos días siguientes aún cuando la situación del paciente parezca estar mejorando (muchas sustancias salen del plasma rápidamente y luego son liberadas de sus sitios de almacenamiento, causando severa reintoxicación después que el paciente ha mejorado aparentemente) (31).
2. Realizar un examen físico completo, con especial atención a la parte neurológica y examinar los órganos de los sentidos buscando focos sépticos.
3. Tomar la historia del paciente, si es posible

verificar los datos con el otro significativo (la persona que acompaña al paciente); la mayoría de los pacientes no asisten con sus familiares sino con amigos de rumba.

4. Iniciar una hoja de control de los signos vitales, medicamentos, líquidos administrados y demás datos que requieran control.
5. Obtener el peso inicial del paciente.
6. Administrar únicamente los medicamentos estrictamente necesarios.
7. Si el paciente se encuentra en coma, solicitar electrolitos y llevar hoja de líquidos, asegurar vía aérea y posición adecuada.

### Manejo de la fase tardía

Los principios generales del manejo farmacológico de las personas dependientes a la cocaína se relacionan con las alteraciones producidas en los neurotransmisores antes descritos, por ello dependiendo del tiempo de abstinencia (no uso de cocaína), de los efectos que se encuentren presentes en el momento del examen y de los síntomas que refiere el paciente se recomiendan los medicamentos de la tabla 2.

## Referencias

1. **Córdoba D, Toledo D.** Cocaína y base de cocaína. Basuco. En: Córdoba D. Bogotá "Toxicología". ed Editorial El Manual Moderno. 2001: 445-449.
2. El WEB Americano de Información sobre Adicciones. Plantas Psicoestimulantes. INFODROGAS.
3. **Ladrón de Guevara J; Moya PV.** Psicoestimulantes. En: "Toxicología Médica, Clínica y Laboral". McGraw-Hill- Interamericana. Primera edición. Madrid, España. 1995: 605-615.
4. **Escotado A.** La antigüedad remota. En: Las drogas: De los orígenes a la prohibición. Alianza editorial S.A. Madrid (España). 1994: 5-11.
5. **Pérez Gómez A.** La cocaína en la historia y la cultura. En: "Cocaína surgimiento y evolución de un mito" Pérez Gómez A. Editorial Presencia. Bogotá. 1987
6. **Escotado A.** El descubrimiento de América. En: Las drogas: De los orígenes a la prohibición. Alianza editorial S.A. Madrid (España). 1994: 55-63
7. **Giraldo C. A.** Cocaína Base: aspectos patológicos. En: "Toxicología" Córdoba D. Cuarta edición. Editorial El Manual Moderno. Bogotá, Colombia. 2001: 451-453.
8. **Escotado A.** El siglo XIX. En: Las drogas: De los orígenes a la prohibición. Alianza editorial S.A. Madrid (España). 1994: 75-83.
9. World Health Organization. WHO. Against drugs, Adopted resolution of the World Health Organization. Ginebra (Suiza), 1997.
10. Oficina de las Naciones Unidas sobre droga y criminalidad. UNODC. "Informe anual sobre drogas y criminalidad". París, Francia. Junio de 2003
11. Organización de Naciones Unidas. ONU. Informe mundial sobre tendencias en el consumo de drogas. Ginebra, Suiza. 2004.
12. Ministerio de Justicia; Dirección Nacional de Estupefacientes. "Consumo de Sustancias Psicoactivas en Colombia" Fundación Santafé de Bogotá, Bogotá, 1996.
13. Presidencia de la República. Programa Rumbos. Informe sobre consumo de drogas basado en Centros de Tratamiento. Bogotá, Colombia. 2001.
14. **Cruz U, Téllez M, Arroyave R, Gómez A.** Identificación de características sociales relacionadas con el consumo abusivo de drogas en menores de 18 años de edad. En: Memorias del 2º encuentro de Salud Integral y Sustancias Psicoactivas. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá. 2003: 91-106
15. **Jaffe J.** Drogadicción y abuso de drogas. En: Las bases farmacológicas de la Terapéutica. Goodman and Gilman Séptima edición. McGraw-Hill. E.U. 1996: 510-554.
16. **Brody, Theodore; Kenneth, Minneman; Larner, Joseph.** Human Pharmacology, molecular to clinical. Third edition. Mosby-year Book, inc. St Louis, Missouri E.U. 1998: 101-140
17. **Della Puppa T, Gallo C, Mencias E.** Sustancias de abuso: Cocaína. En: Manual de Toxicología Básica. Madrid Ediciones Díaz de Santos. 2000: 487-404,
18. **Cooper JR, Blomm, FE, Roth.** The Biochemical basis of neuroparmacology. New York, Oxford; Oxford Press. 1982.
19. **Matthew, JC; Collins, A.** Interactions of cocaine and cocaine congeneres with sodium channels. Biochem pharmacol. 1983; 32:455-460,
20. **Spitz, H Rosecan, J.** Cocaine abuse: new directions in treatment and research. Editorial Brunner/mazzel. New York (1987).
21. **Klaassen C, Amdur M, Dull J, Caarett and Doull's.** Toxicology the Basic Science of Poisons. Fifth edition. International Edition. MacGraw-Hill. 1994: 487-527.
22. **Pitts, WR, Lange RA, Cigarroa JE, et al.** Cocaine-induced myocardial ischemia and infarction pathophysiology, recognition and management. Prog Cardiovasc Dis. 1997:1:65-76.
23. **Ladero Quesada JM. Martín del Moral M.** Complicaciones del consumo de cocaína: orgánicas y psiquiátricas. En: Drogodependencias Lorenzo - Ladero - Leza - Lizasoain. Editorial Médica Panamericana. Madrid, España. 1998: 135-147.
24. **Lange R, Hillis D.** Cardiovascular complications of cocaine use. New England Journal of Medicine, 2001;345: 351-358. .
25. **Arango J.** Manual de Electrocardiografía En: Fundamentos de Medicina. Vélez Hernán, Rojas William, Borrero J. 4ª. Ed. Editorial: Corporación para Investigaciones Biológicas. Medellín, 1996: 105-139.
26. **Melgarejo E.** Electrofisiología y arritmias cardíacas. En: Chalem F, Escandón J, Campos J, Esguerra R. Ed. Medicina Interna. Bogotá. Fundación Instituto de Reumatología e Inmunología. 1997: 105-139.
27. **Carvajal C, Escobar J P, Vargas V, Téllez J.** Alteraciones electrocardiográficas y espirométricas por consumo de cocaína y nicotina. Revista de la Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia. 2001 49: 217-222
28. www. Medicina Legal.com, Aspectos analíticos de La determinación de drogas en fluidos biológicos.
29. **Schuckit M.** Drug and Alcohol Abuse. A clinical guide to Diagnosis and treatment. Third edition. Editorial





- Plenum Publishing Corporation, 1989.
30. **Schatzberg A, Nemeroff Ch.** Textbook of Psychopharmacology. The American Psychiatric Publishing. Washington, 1998.
31. **Galanter M, Kleber MD.** Textbook of substance abuse treatment. Second edition. The American Psychiatric Press. Washington, 1999.