

El rol del calcio en la neurobiología del síndrome por deprivación de drogas depresoras del SNC. ¿Estaría indicada la calcioterapia parenteral en su tratamiento?

JOSE OLCINA RODRIGUEZ

Doctor en Medicina. Master en drogodependencias. Director del Centro de
Atención al Drogodependiente de Gandía.

ANA MARIA DOMINGUEZ PRIETO

Bióloga. Profesora de Enseñanza Secundaria. Instituto de Bachillerato María Enríquez de Gandía.

RICARDO PEREZ GERADA

Médico. Master en drogodependencias. Director del Centro de Atención al Drogodependiente de Valencia.

TERESA ESCALERA SANZ

Diplomada universitaria de Enfermería. Master en drogodependencias. DUE del Centro de
Atención al Drogodependiente de Gandía.

RESUMEN

En el presente trabajo se estudia el rol del calcio en la neurobiología de la dependencia y abstinencia de drogas depresoras del SNC: la entrada de calcio en la neurona a nivel presináptico precede a la liberación de algunos neurotransmisores. Se valora la sintomatología de la tetania normocalcémica como parte integrante del cuadro de abstinencia, y se formula la hipótesis de la repolarización de la membrana neural mediante calcioterapia parenteral, aportando cationes al espacio perineural para "frenar" así la liberación de neurotransmisores durante el síndrome de abstinencia. Se exponen experiencias clínicas de aplicación práctica desarrolladas en nuestro centro ambulatorio que abren líneas de trabajo en este campo.

Palabras Clave: Calcio. Tratamiento. Síndrome de abstinencia. Neurobiología. Alcohol. Opiáceos

CORRESPONDENCIA A:

José Olcina Rodríguez
Centro de Atención al Drogodependiente (CAD)
C/. Brunel, 14
46700 Gandía (España)

SUMMARY

In this study we analyze the calcium's role in the neurobiology of the dependence and the withdrawal of depressive drugs in the CNS: the calcium influx in the presynaptic neuron, the calcium concentration in the extracellular fluids, and its modulating action in the neurotransmission mechanism. We study the symptoms of the tetanic syndrome, and we evaluate the tetanic symptoms included alcohol and opiates withdrawal. The first etiology in tetanic symptoms is the hypocalcemia. In this study we analyze the following hypothesis: Is the calcium therapy able to repolarize the neuronal membrane in the alcohol and opiates withdrawal? Does this antitetanic therapy regulate the neuromuscular hypersensitivity associated to the withdrawal syndrome? We expose clinic experiences from a practical application realised in our out-patients department, which extend the expectancy in this area.

Key Words: Calcium. Treatment. Withdrawal. Neurobiology. Alcohol. Opiates.

RÉSUMÉ

Dans cette étude on analyse l'importance du calcium dans la neurobiologie de la dépendance et du syndrome d'abstinence d'alcool et d'héroïne: l'assimilation du calcium dans la neurone et la concentration extracellulaire précèdent la libération de certains neurotransmetteurs. On évalue la symptomatologie de la crise de tétanie normocalcémique dans le syndrome causé par le manque d'alcool et d'héroïne, et on formule l'hypothèse de la repolarisation de la membrane de la neurone au moyen de la calciothérapie souscutanée, tout en "freinant" la libération des neurotransmetteurs au cours du syndrome d'abstinence. On relate des expériences cliniques, aux applications pratiques, qui ont eu lieu dans notre dispensaire, ce qui a ouvert la voie à des études couvrant cette recherche.

Mots Clé: Calcium. Traitement. Syndrome d'abstinence. Neurobiologie. Alcool. Héroïne.

1. INTRODUCCION

Es frecuente oír hablar a los adictos a opiáceos de "tetanias" cuando sufren sus síndromes de abstinencia sin tratamiento adecuado. Incluso en clínica, observamos que las contracturas musculares, sobre todo en miembros inferiores, son habituales durante los síndromes de privación de opiáceos y de alcohol. Cabría cuestionarse la etiología de estas contracturas.

La primera de las posibles causas sería la hipocalcemia, pero observamos que en estos pacientes los niveles de calcio en sangre están, generalmente, dentro de las cifras normales. Este hecho ha preocupado a diversos autores, entre los que cabe destacar a Oleske y cols., quienes en 1987 estudiaron la calcemia en 118 neonatos nacidos de madres adictas a opiáceos, observando que aquellos cuyo síndrome de abstinencia era

más severo presentaban los niveles más bajos de calcio ionizado en sangre. Cabría preguntarnos si estaría indicado el tratamiento parenteral con calcio, aún a pesar de la normocalcemia, como tratamiento coadyuvante en el síndrome de privación de drogas depresoras del SNC.

1.1. Los pools cálcicos

El calcio es el catión más abundante del organismo. Para un prototipo de hombre de edad media y 70 Kg. de peso, el contenido en mEq de calcio es de unos 60.000, el de sodio es de unos 5.500, el de potasio de 3.000 y el de magnesio de 2.000 (Martín Vaquero y cols., 1993). El 95% del calcio total del organismo se localiza en el esqueleto, pero el resto está repartido en tres *pools*: plasmático, intersticial e intracelular (Milhaud y cols., 1976). De manera tradi-

cional se viene utilizando la calcemia como patrón valorativo más accesible, pero es obvio que no es extrapolable a los otros *pools* cálcicos, que están sometidos a mecanismos muy precisos de homeostasis (Alvarez y cols., 1990).

Hay trabajos que demuestran la existencia clínica de tetanias con niveles de calcemia dentro de la normalidad. Fonseca y cols. publicaron en 1989 un trabajo en el que describen dos casos de hiperparatiroidismo de larga evolución por un adenoma paratiroideo que cursaba con hipercalcemia, y tras la paratiroidectomía desarrollaron un cuadro de tetania normocalcémica que persistió durante varias semanas, hasta que los tejidos se adaptaron a la tasa normal de calcio en sangre. Probablemente “estaban habituados” a la severa hipercalcemia previa a la intervención. Dav y Parry (1990) demuestran que la calcioterapia parenteral revierte el cuadro clínico de tetania, aun existiendo normocalcemia.

1.2. El cuadro clínico de la tetania

El concepto de “tetania”, según el diccionario médico, Roche (1993), engloba un síndrome de hiperexcitabilidad neuromuscular que se presenta al aumentar el numerador ($K^+ \cdot HCO_3^- \cdot HPO_4^-$) o descender el denominador ($Ca^{2+} \cdot Mg^{2+} \cdot H^+$) del cociente de Szent Gyorgy en sangre. El diagnóstico clínico (Pelissier y Pelissier-Gele, 1991) vendría determinado por la aparición de parestesias en extremidades, nerviosismo e irritabilidad, calambres, astenia y fatigabilidad anormal, presencia electromiográfica de “dipletes” o “tripletes” durante al menos cinco minutos, tras diez de isquemia bajo torniquete. También se ha considerado diagnóstico el signo positivo de Chvostek, aunque algunos autores, como Laplane (1981) no dan valor real a este signo.

La etiología más importante de la crisis de tetania es la hipocalcemia, aunque también se han descrito muchos casos de otras causas (hipomagnesemia, alcalosis metabólica, etc.). En base a ello cabría cuestionarse si el *pool* que verdaderamente desciende en las crisis de tetania aguda es el de los cationes pericelulares o intersticiales, inde-

pendientemente del nivel plasmático que evidencien las tomas de sangre. Y que este descenso de cationes pericelulares sería la causa de la “despolarización de la membrana neuronal” que provocaría en último extremo la hiperexcitabilidad neuromuscular.

1.3. El calcio y la transmisión nerviosa

Hace 40 años Hodgkin, Huxley y cols., describieron cómo el sodio y el potasio mediaban la conducción dependiente de voltaje activando la propagación y la acción de los potenciales a través del axón. Actualmente diversos estudios evidencian que es la entrada de iones cálcicos en la terminal presináptica la que “dispara” la liberación del neurotransmisor, (Anirvan y Greenberg, 1995; Vehage y cols., 1988) propagándose así el impulso nervioso. La concentración del calcio libre intracelular en la mayor parte de las neuronas es, aproximadamente, de 100 nM, mientras que la existente en el espacio extracelular es de 2 mM. Esta diferencia de concentración de reposo está mantenida gracias a la acción de la Adenosin Trifosfatasa Cálcica asociada a la membrana (Anirvan y Greenberg, 1995). Para que el calcio extracelular penetre en la neurona basta con que se abran los canales cálcicos específicos de la membrana y se produzca así su despolarización y la excitación de la célula nerviosa. En la mayor parte de las neuronas del SNC hay, al menos, dos tipos principales de canales cálcicos: los VsCCs (Canales Cálcicos Sensibles a Voltage) y los receptores NMDA (Anirvan y Greenberg, 1995). Además existen otras canalizaciones permeables al calcio en las neuronas centrales: receptores de Acetil Colina (nAChR), el tipo 3 de los receptores serotoninicos (5HT₃R) y otros receptores del Glutamato (AMPA y Kainato) (Anirvan y Greenberg, 1995). De todos ellos sólo vamos a analizar el funcionamiento de los dos primeros, que parecen ser los implicados directamente en el mecanismo de neuroadaptación de las drogodependencias depresoras del SNC.

En base a criterios electrofisiológicos y a la sensibilidad a agentes farmacológicos, los VsCCs pueden ser clasificados en los

tipos L, N y P (Hess, 1990; Tsien y cols., 1991; McCleskey, 1994). Estos subtipos de canales cálcicos tienen distintas funciones dentro de las neuronas: los N y P podrían estar implicados en el control de la liberación del neurotransmisor (Kerr y Yoshikami, 1984; Uchitel y cols., 1992; Turner y cols., 1992; Takahashi y Moriyama, 1993), y los L se cree que podrían estar involucrados en la modulación de la liberación de ciertos neurotransmisores y en la regulación calcio-dependiente de ciertos acontecimientos post-sinápticos (duración de la estimulación, fuerza y agudeza sensitiva de la misma) (Hirning, 1988; Holz, Dunlap y Bream, 1988; Artalego y cols., 1992). La distribución de estos subtipos de canales también podría influir en la función fisiológica de los mismos: los canales N tienen una distribución amplia (Mills, 1994; Westenbroek et al., 1992), sin embargo otros, como por ejemplo los L en las neuronas piramidales del hipocampo, están situados en la base de las dendritas apicales (Ahlijanian y cols., 1990; Sculpotorneau y cols., 1993; Westenbroek et al., 1990).

Existen, por tanto, diferencias en la localización de los canales cálcicos que pueden permitir incrementos en el calcio intracelular en compartimentos subcelulares específicos, en respuesta a la estimulación sináptica (Anirvan Ghosh y Greenberg, 1995) o a la acción de determinados fármacos. Todo ello está todavía por desarrollar.

Nuestro interés en este trabajo se centra en la entrada de calcio a nivel presináptico, que fisiológicamente provoca la liberación del neurotransmisor, hecho que parece ser frenado por las drogas depresoras del SNC.

Llegados a este punto hay que destacar los múltiples trabajos de investigación que valoran la utilidad clínica de los fármacos antagonistas de los canales cálcicos, tanto en las dependencias de opiáceos (Dolin y Little, 1989; Sosnowski y Markiewicz, 1988; Barrios y Baeyens, 1988; 1989), como del alcohol (Gatti et al., 1992; Dolin y Little, 1989; Pham y Naranjo, 1987; Littleton y Little, 1987) y de benzodiazepinas (Crugh, Saha, Sankaranarayanan y Sharma, 1992). Los resultados prometen ser

alentadores en el futuro dentro de los tratamientos del síndrome de privación.

1.4. Biología de la neuroadaptación

Para poder fundamentar nuestra hipótesis de trabajo hay que profundizar en los procesos neuronales que se suceden desde el consumo agudo al crónico, motivando la neuroadaptación y los cambios que en la fisiología se producen cuando se suprime la droga depresora.

1.4.1. Los opiáceos

Cualquier célula neuronal en funcionamiento responde al estímulo de un neurotransmisor excitador activando la Adenil Ciclasa, enzima encajada en la membrana neuronal, que sintetiza moléculas de AMPc quien altera la permeabilidad de la membrana para que entren cationes. Se despolariza la membrana, se produce la “onda” eléctrica y se libera el neurotransmisor (Snyder, 1986). Cuando sobre los receptores opioides de la neurona anteriormente descrita actúa morfina, se inhibe la Adenil Ciclasa, disminuyéndose los niveles de AMPc, consiguiendo un “freno” en la liberación de neurotransmisores. Tras la exposición prolongada a los opioides, las neuronas se “adaptan” mediante un proceso de homeostasis, sintetizando un mayor número de moléculas de Adenil Ciclasa, para “garantizar” la normofuncionalidad neuronal gracias a una cantidad “suficiente” de AMPc, a pesar del opioide. Esto explicaría la tolerancia o neuroadaptación al opioide. Cuando en este contexto de “adaptación” al opiáceo se suprime éste, todas las moléculas del enzima Adenil Ciclasa están activadas y se sintetiza AMPc en exceso, consiguiendo la apertura de numerosos canales iónicos que daría lugar a una entrada masiva de cationes al citosol, produciéndose entonces una liberación elevada de neurotransmisores que provoca el síndrome de abstinencia.

1.4.2. El alcohol y el receptor NMDA

Se sabe que el neurotransmisor GLUTAMATO produce su acción excitadora neuronal a través de tres tipos de receptores denominados KAINATO, QUISQUALATO y

N-METIL-D-ASPARTATO (NMDA) (Guerri, 1993). Este último se encuentra unido a un canal cálcico, que al abrirse permite la entrada del catión al citosol y permite la excitación neuronal. El consumo agudo de etanol inhibe las funciones del receptor NMDA (Lovinger, White y Weight, 1989), deprimiendo la actividad neuronal al frenar la entrada de cationes que producía el glutamato. El consumo crónico da lugar a un incremento en el número de receptores de NMDA, posiblemente como una adaptación para compensar el efecto inhibitorio del alcohol (Iorio, Reincib, Tabakoff y Hoffman, 1992). Ciertos estudios sugieren que la activación del receptor NMDA podría estar implicada en las convulsiones que se producen en el síndrome de abstinencia, pues cuando se administra a animales experimentales un antagonista (MK-801) mejora su cuadro convulsivo (Morrisset, Rezuani y Overstreet, 1990).

1.4.3. El alcohol y el receptor GABA-A

El neurotransmisor GABA actúa al interaccionar con sus receptores GABA-A y GABA-B deprimiendo la actividad de las neuronas que poseen estos receptores, aumentando la conductancia de los aniones Cloro al interior del citosol neuronal, frenando así la liberación del neurotransmisor mediante una hiperpolarización de la membrana sináptica (Ionata, Oomura, Akaike y Edwards, 1986). El consumo agudo de etanol actúa aumentando la acción inhibitoria del receptor GABA-A, interaccionando de un modo específico con un subtipo del mismo denominado subunidad α -6, con lo que se incrementa la hiperpolarización de la membrana al entrar aniones Cloro y se deprime la actividad neuronal, sin necesidad de mediar el neurotransmisor GABA. Durante el consumo crónico se producirían cambios compensatorios en las neuronas con receptores GABA-A que disminuirían la actividad gabaérgica (Buck y Harris, 1991), aumentando el estado de hiperexcitación a nivel del sistema nervioso para "contrarrestar" el "freno" del etanol. Al suprimir el consumo de alcohol se produciría una manifestación clara de la hiperexcitabilidad neuronal hasta que la actividad gabaérgica

se restablezca. Esta afirmación está apoyada por estudios que demuestran que sustancias inhibitorias de la transmisión gabaérgica aumentan significativamente los signos característicos de privación (Lovinger, 1993).

1.4.4. Las benzodiazepinas

El mecanismo de actuación de las BZD es superponible al del etanol, con la excepción de que las benzodiazepinas precisan de la presencia del neurotransmisor GABA para ejercer su acción de "freno" neuronal, mediante el aumento de la permeabilidad al anión cloro hacia el citoplasma neuronal (Enna y Rarbon, 1986). Los efectos del consumo agudo, crónico y de la supresión son a nivel teórico semejantes: disminución de la actividad gabaérgica, hiperexcitabilidad neuronal, etc.

2. LA HIPOTESIS DE TRABAJO

La despolarización de la membrana neuronal provocada por la masiva entrada de cationes al citosol ¿se podría repolarizar con calcioterapia parenteral?, ¿trataríamos así el componente de tetania presente en el síndrome de abstinencia de drogas depresoras del SNC? Tras valorar la clínica de la tetania descrita anteriormente es fácil identificar sus síntomas entre los de privación. Así mismo, tras analizar la neurobiología de la adaptación neuronal observamos que la hiperexcitabilidad que se produce al suprimir el consumo de la droga lleva a una despolarización de la membrana por la entrada masiva de cationes (Ca^{2+}) al citosol (a través de los canales VsCCs y del NMDA), o por el freno brusco de la entrada de aniones (Cl^-), que entran a través del canal del receptor GABA-A. En ambos casos el gradiente de membrana se despolariza, incrementando los iones positivos intraneuronales en una proporción superior al potencial de reposo. El resultado es una liberación más acusada de neurotransmisores excitadores al espacio sináptico y una irritabilidad neuromuscular que se traduce en las manifestaciones propias de la abstinencia. Una perfusión intravenosa de calcio difundiría rápidamente al espacio intersticial y perice-

lular, repolarizando "temporalmente" la membrana neuronal, "frenando" la sintomatología de tetania.

Un trabajo de Czén y Somjen publicado en 1989 estudia, en células de médula espinal de ratón, el efecto sobre la liberación de neurotransmisores que produce el aumento de la concentración de calcio pericelular en el espacio sináptico: bajas concentraciones cálcicas provocan respuestas depresivas y, a medida que se van elevando las concentraciones, el efecto no es monotónico, pues una elevación moderada activa la transmisión, mientras que excesivas concentraciones vuelven a producir depresión.

3. OBJETIVOS TERAPEUTICOS DE NUESTRA HIPOTESIS

Para comprobar la realidad clínica de nuestra hipótesis analizamos inicialmente las situaciones en las que se observan más frecuentemente cuadros con contracturas musculares y/o sintomatología de tetania relacionadas con el síndrome de abstinencia, y nos encontramos con las siguientes:

a) *Deprivación de alcohol.* En algunos pacientes aparecen "clambres en gemelos" y signos de contracturas generalizadas que dificultan los movimientos intencionados, sobre todo en miembros superiores, independientemente del temblor.

b) *Deprivación de opiáceos.* El cuadro está repleto de sintomatología de tetania (nerviosismo, irritabilidad, calambres y parestesias en extremidades, astenia y fatigabilidad anormal) que convive con otros signos y síntomas (rinorrea, anorexia, lagrimeo, vómitos, diarrea, etc.).

c) *Deprivación de benzodiazepinas.* Es cada vez más frecuente la solicitud de desintoxicación de benzodiazepinas, cuyo síndrome de abstinencia es largo e insidioso, y entre sus síntomas aparecen, predominantemente, algunos musculares compatibles con la tetania. En un estudio efectuado por Agnoli y cols. en 1988 sobre una muestra de 142 sujetos con valores normales del metabolismo fosfocálcico, diagnosticados de espasmofilia o tetania crónica según criterios clínicos y electromiográficos, se

observó que un 83% de la muestra estaba tomando psicofármacos (benzodiazepinas, neurolépticos y/o antidepresivos), y que sólo un 37% de ellos respondía positivamente a dicho tratamiento. Tras tres meses de ser tratados con calcioterapia desaparecieron las parestesias y las rampas musculares en el 50% de los pacientes, detectando sólo un caso de hipercalcemia (0'9%) y 8 de hipercalcemia (7%). Observaron también en este estudio que el 75% de los casos eran menores de 35 años, y encontraron en el 72% de los pacientes factores desencadenantes del cuadro tetánico: *surmenage* laboral, ciclo menstrual, parto, estrés, problemas familiares, etc.

d) *Tras desintoxicaciones hospitalarias en adictos a opiáceos.* En numerosos casos hemos observado "cuadros de abstinencia" tras el alta hospitalaria de varios días de evolución, principalmente en aquellos pacientes que estaban incluidos en Programa de Metadona antes de su ingreso o en aquellos que fueron tratados con dosis decrecientes de metadona durante su estancia en el hospital. Dichos cuadros se caracterizaban principalmente por manifestaciones tetánicas (dolores musculares en miembros, ansiedad, inquietud, incluso contracturas), independientemente de que tomaran o no antagonistas opiáceos al alta.

e) *Síndromes de abstinencia tardíos.* Algunos pacientes que tras un período de abstinencia han recaído en el consumo de opiáceos, nos han descrito como motivo de su recaída un cuadro meramente físico compatible con una crisis de tetania mantenida durante unos días. La causa de dicha crisis podría haber sido la reexposición a ciertos estímulos psicológicos condicionados que haya desencadenado ansiedad y la consecuente hiperexcitabilidad neuromuscular causante de la tetania.

El objetivo de nuestra hipótesis de trabajo es valorar una posible vía terapéutica que colabore en la resolución de estos problemas, que podrían tener como denominador común la despolarización de la membrana neuronal causante de la hiperexcitabilidad y consecuente tetania. Proponemos una pauta de trabajo consistente en la repolarización

de la membrana con el aporte de cationes, para conseguir:

- Hacer más confortables los tratamientos del cuadro de privación y las altas hospitalarias post-desintoxicación.

- Prevenir los síndromes de abstinencia tardíos que son causa de algunas recaídas en el consumo de opiáceos.

4. METODOS

De los objetivos expuestos anteriormente se pueden derivar varios trabajos de investigación, cuyo fin no perseguimos en este estudio. Nuestra pretensión es introducir una línea de investigación, sobre la que no hemos encontrado referencias bibliográficas y exponer unas experiencias clínicas llevadas a cabo en nuestro centro ambulatorio. La carencia de medios personales y de infraestructura no nos ha permitido profundizar más en el análisis de la sintomatología ni utilizar pruebas complementarias (electromiografía, monitorizaciones de calcemia y calciuria, etc.) como hubiera sido deseable. Nos limitaremos a describir unas experiencias clínicas que llevamos desarrollando en tres frentes, y que hemos incorporado como pauta asociada a nuestros protocolos terapéuticos en las siguientes indicaciones:

4.1. Tratamiento del Síndrome de Abstinencia del Alcohol con sintomatología de contracturas musculares asociada.

Pauta: Siempre asociada a los protocolos convencionales de tiapride, clometiazol o tetrabamato, atendiendo al grado de severidad del cuadro de abstinencia. Para decidir la posología de calcio/día intramuscular, hemos valorado el grado de contracturas musculares del paciente clasificándolas en dos grupos:

Grupo I. Parestesias y/o contracturas musculares ("rampas") en miembros. La posología recomendada es de 1 amp. de 5 cc. de glucobionato cálcico (45 mg. de calcio elemento) diaria, durante 10 días.

Grupo II. Contracturas más extendidas en miembros, que llegan a dificultar los movimientos intencionados. La posología

recomendada es de 10 cc. de glucobionato cálcico durante 5 días, para seguir 5-10 días más con 1 amp. de 5cc.

Experiencia: Evitando la utilización del calcio parenteral en aquellos casos en que está contraindicado (digitalizados, litiasis renal, hipercalcemia, hipercalciuria e insuficiencia renal grave), venimos aplicando la posología descrita anteriormente en 117 pacientes diagnosticados de trastorno por dependencia del alcohol según criterios DSM III-R que presentaban entre los síntomas de abstinencia los mencionados del grupo I-II. Inicialmente incluíamos la calcemia previa, pero dado que resultaba normal y demoraba mucho el inicio del tratamiento, optamos por evitar el tratamiento en los cuadros en los que se sospecha hipercalcemia (hiperparatiroidismo y sobredosificación con vitamina D). No se nos ha presentado ningún paciente con esta sospecha. Solicitábamos en el protocolo analítico la calcemia post-tratamiento para valorar niveles.

4.2. Tratamiento de la sintomatología residual del síndrome de abstinencia de opiáceos tras seguir un programa de agonistas en dosis decrecientes durante un período menor a 21 días.

Pauta: Siempre asociada a las benzodiazepinas, y sólo bajo criterios de experiencia clínica tras las manifestaciones sintomatológicas del paciente (ansiedad, algias, contracturas, etc.), se pautan 5-10 cc./día de glucobionato cálcico V.I.M. durante 5-7 días.

Experiencia: Evitando la utilización de esta pauta en las contraindicaciones clásicas y en los pacientes con patología orgánica grave (infección por VIH grupo IV, cardiopatías, hepatopatías, etc...), se viene aplicando la pauta descrita en 36 pacientes, solicitando niveles cálcicos tras el tratamiento, y evaluando la eficacia del tratamiento mediante dos preguntas que debían responder cuantificándolas entre 0 (nada) y 5 (mucho):

Pregunta n.º1. ¿Notabas algún tipo de alivio en las horas siguientes a la inyección de calcio?

Pregunta n.º 2. ¿Consideras que las inyecciones de calcio te han ayudado en esta última etapa del síndrome de abstinencia?

4.3. Tratamiento de la sintomatología residual del síndrome de abstinencia de opiáceos tras el alta hospitalaria post-desintoxicación en UDH.

Pauta: Igual que en el caso anterior.

Experiencia: 11 pacientes incluidos en este protocolo, siguiendo el mismo esquema anterior.

Al mismo tiempo, expondremos un pequeño estudio llevado a cabo en nuestro centro ambulatorio dirigido a valorar la eficacia de la calcioterapia intravenosa para suprimir la sintomatología de tetania asociada al SAO:

Pauta: Administración intravenosa lenta (15-30 minutos) de 100 cc. de solución glucosalina en la que se habían diluido previamente dos ampollas de glucobionato cálcico (90 mg. de calcio elemento) a las 9 h. y a las 14 h., siguiendo las pautas clásicas de la calcioterapia intravenosa en las crisis de tetania aguda durante los 3-5 días que duró el estudio.

Protocolo: Calcemia previa. Recomendación al paciente que acudiera tras un mínimo de 12 horas tras el último consumo de opiáceos. Evaluación de los síntomas del paciente antes de cada gotero, evitándolo en ausencia de sintomatología tetánica. A todos se les comunicó la posibilidad de solicitar, en cualquier momento del tratamiento, un programa alternativo con agonistas opiáceos en dosis decrecientes durante 7-20 días. Se recomendó la utilización de Clorazepato Dipotásico en una dosis máxima de 100 mg. distribuidos en tarde y noche bajo control familiar, según sintomatología, así como 7'5 mg. de Midazolam en caso de insomnio. Se indicó la convivencia de ser incluidos en Programa de Naltrexona tras finalizar la desintoxicación.

Muestra: 11 consumidores de heroína (alrededor de 1/2 gr.), 2 incluidos en Programa de Metadona (38 y 20 mg.), 2 en

tratamiento con Dextropropoxifeno (3 y 4 cap. de Deprancol-r/día) y un consumidor de Buprenorfina (5 comp. de Buprex-r/día).

5. RESULTADOS

Para la exposición de resultados vamos a clasificar en tres apartados el estudio llevado a cabo:

5.1. Síndrome de abstinencia alcohólico

No habiéndose evaluado a los pacientes mediante pruebas objetivas (electromiografía) que evidenciaran las contracturas musculares, únicamente podemos hablar de nuestra experiencia clínica deduciendo resultados de la entrevista, valorando globalmente una mayor confortabilidad y rapidez para superar el síndrome de abstinencia (en general, refiriéndonos no sólo a la sintomatología muscular, sino a todo el cortejo sintomático del cuadro) en los pacientes sometidos a calcioterapia. Este hecho nos ha obligado a incorporar dicha terapia a los protocolos terapéuticos en todos los pacientes que aceptan las "inyecciones" de buen grado. En relación a las contracturas musculares, ceden rápidamente tras las primeras inyecciones en todos los casos, observando que en aquellos cuya manifestación es más generalizada (grupo II) requieren prolongar durante más días el tratamiento.

En relación a la calcemia post-desintoxicación, ninguno de los 117 pacientes sometidos a la calcioterapia superó el nivel de 10,00 mg./dl. en muestras sanguíneas extraídas entre 7 y 15 días tras finalizar el tratamiento. Sólo en tres casos se presentó como efecto indeseable una "acalorada" post-inyección de duración breve (probablemente ocasionada por la rapidez de la misma). Recomendamos a los que la sufran interrumpir el tratamiento.

5.2. Síndrome de abstinencia residual post-tratamiento de desintoxicación de opiáceos.

Inicialmente hay que contar con un número de abandonos que no hemos incluido en la muestra, y hacer constar que agrupamos en el mismo apartado pacientes que

superaron el decrecimiento de agonistas opiáceos y los datos de alta de la UDH que presentan la misma sintomatología residual del síndrome de privación inicial. Ante la ausencia de electromiografía valoramos positiva la autoevaluación que el paciente realiza del tratamiento, comparándolo con otros efectuados anteriormente y utilizando las respuestas a las dos preguntas efectuadas.

A la pregunta: ¿Notabas algún tipo de alivio en las horas siguientes a la inyección de calcio?, la puntuación de las respuestas fue (fig. 1):

0 puntos= 10 (22%)	1 puntos= 5 (11%)
2 puntos= 2 (4%)	3 puntos= 4 (7%)
4 puntos= 19 (41%)	5 puntos= 7 (15%)

A la pregunta: ¿Consideras que las inyecciones de calcio te han ayudado en esta última etapa del síndrome de abstinencia?, la puntuación de las respuestas fue (fig. 2):

0 puntos= 4 (9%)	1 puntos= 2 (4%)
2 puntos= 6 (13%)	3 puntos= 5 (13%)
4 puntos= 23 (49%)	5 puntos= 7 (15%)

El control de calcemia post-tratamiento no sufrió modificación significativa en ningún paciente estudiado (35 sujetos). Ninguno de ellos llegó a cifras superiores a 10,00 mg./dl. en controles efectuados entre 7 y 15 días tras finalizar el protocolo.

5.3. Calcioterapia VIV en el síndrome de abstinencia de opiáceos

De los 16 pacientes incluidos en el estudio abandonaron 7 (43'75%) o solicitaron cambio a programa de agonistas opiáceos 5 (31'25%) y finalizaron el protocolo 4 (25%), siendo 2 incluidos en Programa de Naltrexona y 2 en psicoterapia "sin fármacos".

Las calcemias previas estaban dentro de las cifras normales en todos ellos: 15 no superaban los 9 mg./dl. y sólo uno llegaba a 9'40 mg./dl. (los valores de referencia estaban entre 8'08-10'40 mg./dl.).

Los resultados referidos al seguimiento del tratamiento, según el tipo de opiáceo consumido, fueron los siguientes:

FIGURA 1. Pregunta n.º 1 síndrome de abstinencia residual

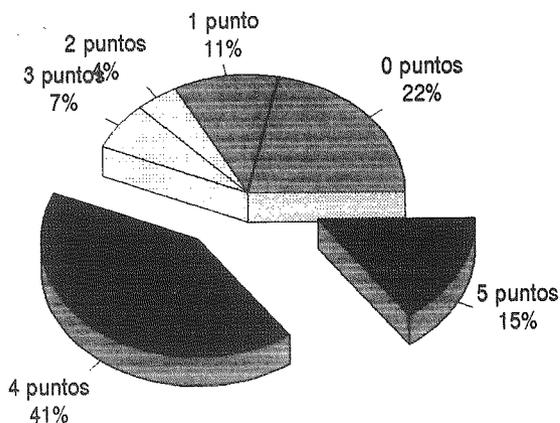
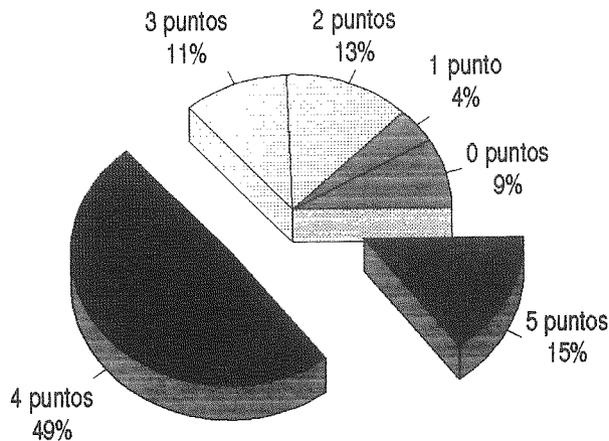


FIGURA 2. Pregunta n.º 2 síndrome de abstinencia residual



- Dextropropoxifeno: Los dos pacientes siguieron el protocolo correctamente durante 4 días. Uno abandonó al 4.º día y otro inició tratamiento con Naltrexona el 8.º día.

- Metadona: El paciente que tomaba 20 mg. de metadona consiguió finalizar el protocolo incluyéndose en psicoterapia "sin fármacos". El que tomaba 38 mg. solicitó reincorporarse al Programa de Metadona el 2.º día.

- Buprenorfina: El único paciente en tratamiento con buprenorfina abandonó el Protocolo el primer día.

- Heroína: 2 finalizaron el tratamiento incorporándose a programas de seguimiento, uno con naltrexona y otro "sin fármacos", 3 abandonaron el primer día, 3 abandonaron el 2.º día, 2 lo hicieron el tercer día y uno abandonó el 4.º día.

Temporalizando la globalidad de los abandonos o cambios a programa de agonistas tenemos los siguientes resultados (fig. 3):

- 1.º día: 4 abandonos
- 2.º día: 2 abandonos y 3 cambian a agonistas
- 3.º día: 2 cambian a agonistas
- 4.º día: 1 abandono

Todos fueron sometidos a la primera pregunta tras el primer gotero, y sólo los que finalizaron o solicitaron cambio a programa de agonistas contestaron a la segunda pregunta:

A la pregunta: ¿Notabas algún tipo de alivio en las horas siguientes a la inyección de calcio?, la puntuación de las respuestas fue (fig. 4):

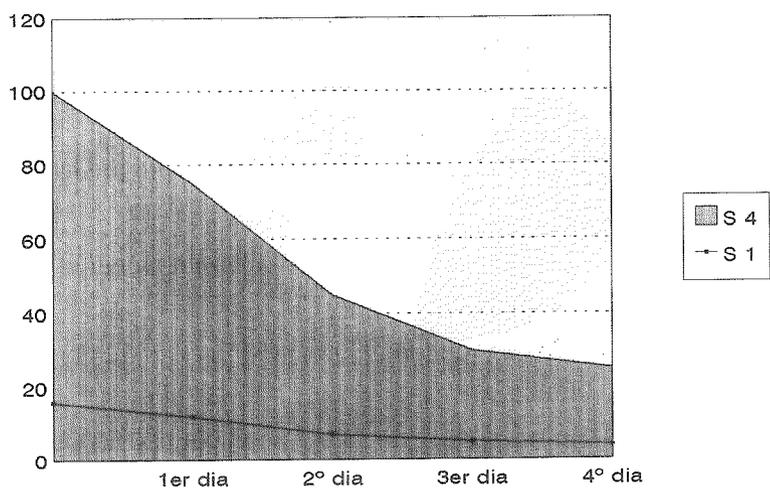
0 puntos= 2 (13%)	1 puntos= 3 (19%)
2 puntos= 1 (6%)	3 puntos= 2 (13%)
4 puntos= 5 (31%)	5 puntos= 3 (19%)

A la pregunta: ¿Consideras que las perfusiones VIV de calcio te han ayudado a superar el síndrome de abstinencia?, la puntuación de las respuestas fue (fig. 5):

0 puntos= 2 (22%)	1 puntos= 0
2 puntos= 0	3 puntos= 1 (11%)
4 puntos= 4 (44%)	5 puntos= 1 (22%)

En relación a las calcemias post-tratamiento sólo se pudieron realizar a los 4 que finalizaron y a 3 de los que solicitaron cambio a programa de agonistas opiáceos. Todas ellas estaban dentro de las cifras normales, no superando los 10'10 mg./dl. en determinaciones efectuadas entre 7 y 15 días tras el último gotero.

FIGURA 3. Permanencia en tratamiento VIV



S 4: % retención en tratamiento
S 1: n.º pacientes en tratamiento

FIGURA 4. Pregunta n.º 1 protocolo VIV

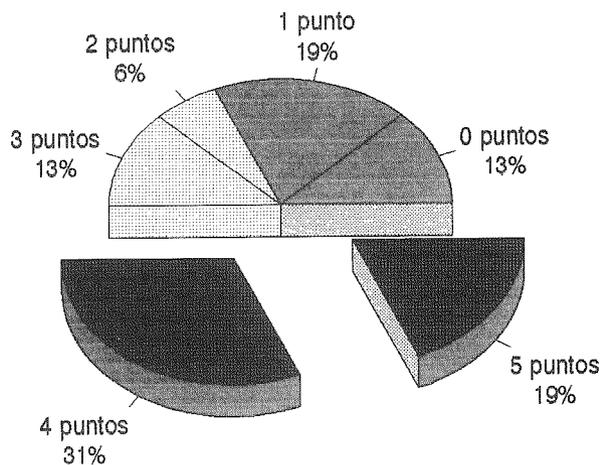
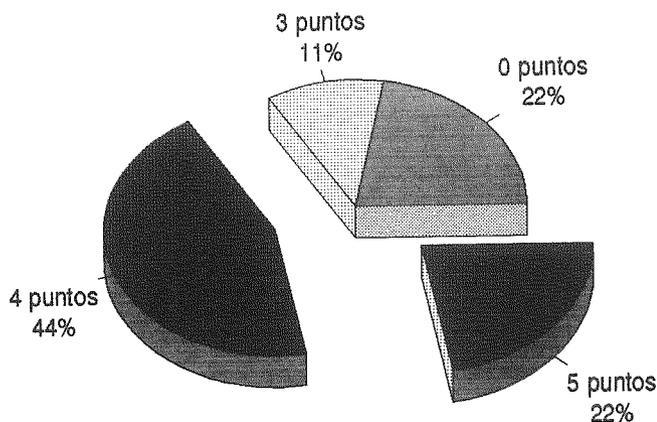


FIGURA 5. Pregunta n.º 2 protocolo VIV



Cabe destacar que el efecto sedante de las benzodiacepinas prescritas para la tarde y noche se vió potenciado por el efecto de la calcioterapia.

6. DISCUSION

De los resultados expuestos anteriormente, podemos deducir positiva la experiencia terapéutica que la calceoterapia intramuscular supone, tanto en el cuadro de privación del alcohol como de la heroína, siempre como coadyuvante en los protocolos convencionales. Una mayoría de los pacientes han valorado útil el tratamiento.

Podemos considerar que en los cuadros de privación existe una sintomatología tetánica que responde a la calcioterapia parenteral, y podemos valorar posible que el mecanismo de acción molecular del calcio sea la repolarización de la membrana neuronal, que a nivel presináptico frenaría la liberación del neurotransmisor.

La experiencia de la calcioterapia intravenosa ha sido muy positiva a nuestro parecer, pues no sólo remitía la sintomatología tetánica tras la infusión cálcica, sino que el paciente experimentaba una mejoría global del cuadro de abstinencia de unas horas de duración, y en algunos casos llegó a conseguir que durmiera tras el gotero. Las dosis utilizadas nunca han sobrepasado los 20 cc.

de glucobionato cálcico/día, dosis lejanas a las tóxicas en sujetos sin patología que contraindique la utilización de calcio parenteral, y las calcemias post-tratamiento no han superado los niveles máximos, aunque los controles fueron realizados una semana después de finalizar el protocolo, y sólo en los 4 que finalizaron el mismo y en 3 de los que solicitaron el cambio a programa de agonistas.

Nuestras limitaciones ambulatorias no han propiciado mayores pruebas objetivas ni monitorizaciones de niveles plasmáticos, pero consideramos abierta una línea de investigación para conseguir optimizar la utilidad terapéutica del calcio en las dependencias de drogas depresoras del SNC.

BIBLIOGRAFIA

- Agnoli, A.; Polli, E.; Scapagnini, U. y Cols.** (1988). Studio multicentrico italiano sulla spasmofilia. Valuazione clinica, laboratoristica e terapeutica, *Clin. Ter.* 124, 257-267.
- Ahlijanian, M. K.; Westenbroek, R. E. y Catterall, W. A.** (1990). *Neuron*, 4, 819.
- Alvarez, M. J.; Rojo, J. E. y Yuguero, J. L.** (1990). Calcio y psicopatología, *Rev. Psi. Fac. Med. Barna.*, vol. 17, núm. 7, 313-320.
- Anirvan Ghosh y Greenberg, M. E.** (1995). Calcium signaling in neurons: molecular mechanisms and cellular consequences. *Science*, vol. 268, 239-247.
- Artalejo, G. R.; Rossie, S.; Peralman, R. L. y Fox, A. P.** (1992). *Nature* 358, 63.
- Barrios, M. y Baeyens, J. M.** (1988). Differential effects of calcium channel blockers and stimulate on morphine withdrawal in vitro, *Eur. J. Pharmacol.* 152, 1-2, 175-178.
- Barrios, M. y Baeyens, J. M.** (1991). Differential effects of 1-type calcium channel blockers and stimulants on naloxone precipitated withdrawal in mice acutely dependent on morphine, *Psychopharmacology (Berl.)* 104, 3, 397-403.
- Buck, K. Y. y Harris, R. A.** (1991). Neuroadaptive responses to chronic ethanol. Alcoholism: *Clin. Exp. Res.* 15: 460-470.
- Crugh, Y.; Saha, N.; Sankaranarayanan, A. y Sharman, P. L.** (1992). Effects of peripheral administration of cinnarizine and verapamil on the abstinence syndrome in diazepam-dependent *Psychopharmacology (Beal)* 106, 1, 127-130.
- Czéh, G. y Somjen, G. C.** (1989). Changes in extracellular calcium and magnesium and synaptic transmission in isolated mouse spinal cord, *Brain res* 486, 274-285.
- Takahashi, T.; Moriyama, A.** (1993). *Nature*, 366, 156,
- Diccionario médico Roche** (1993). Ed. Doyma, Barcelona, Pag. 1737.
- Dolin, S. J. y Little, H. J.** (1989). Effects of "nitrendipine" on nitrous oxide anesthesia, tolerance and physical dependence, *Anesthesiology* 70, 1, 91-97.
- Dolin, S. Y. y Little, H. Y.** (1989). Are changes in neuronal calcium channels involved in ethanol tolerance? *Y. Pharmacol. Exp. Ther.* 250, 985-991.
- Enna, S. J. y Rarbon, E. W.** (1986). Benzodiazepine/GABA receptors and chloride channels, En: *Receptor Biochemistry and methodology*, (R. W. Olsen and J. C. Venter Eds.) Vol. 5 pp. 41-56. Alan R. Ciss, Inc., New York.
- Fonseca, V. A.; Bloom, R. D.; Dick, R. y Dandona, P.** (1989). Tetany despite normocalcaemia and normomagnesaemia following parathyroidectomy, *Postgraduate Medical Journal*, 63, 885-886.
- Gatti, A.; Munari, L.; Perreti, A.; Porta, M.; Altamura, C. y Ragazzetti, M. G.** (1992). Squeletical nimodipine-reduced glutathione treatment in alcoholic abstinence syndrome. Preliminary experience. *Minerva med.* 83, 5, 277-281.
- Guerri, C.** (1993). Mecanismos moleculares de la adicción al alcohol. Libro de Ponencias del 4.º Congreso de la Sociedad Española de Toxicomanías. Valencia. 61-64.
- Hess, P.** (1990). *Annu. Rev. Neurosci.* 13, 337.
- Hille, B.** (1992). *ionic channels of excitable membranes*, Sinauer, Sunderland, MA.
- Hirning, L. D. et al.** (1988). *Science* 239, 57.
- Holz, G. G.; Dunlap, K. y Bream, R. M.** (1988). *J. Neurosci.* 8, 403.
- Ionata, N.; Oomura, Y.; Akaike, N. y Edwards, C.** (1986). The anion selectivity of the gamma-aminobutyric acid controyed chloride channel in the perfused spinal ganglion cell of frog. *Neurosci. Res.* 3: 371-383.
- Iorio, H. R.; Reincib, L.; Tabakoff, B. y Hoffman, P. C.** (1992). Chronic exposure of cerebellar granule cells to ethanol results in increased n-methyl-D-Aspartate receptor function *Mol. Pharmacol* - 41. 1142-1148.
- Kerr, L. M. and Yoshikami, D.** (1984). *Nature* 308, 282.
- Laplane, D.** (1981). La spasmophilie (tetanie chronique idiopathique) existe-t-elle?, *rev. Prat. (Paris)*, vol. 31, num. 45, 3183-3188.
- Littleton, J. M. y Little, H. Y.** (1987). Dihidropirindines and the ethanol withdrawal syndrome; stereospecificity and the effects of Bay K 8644. *Br. Y. Pharmacol.* 92: 663.
- Lovinger, D. M.; White, G. y Weight, F. F.** (1989). Ethanol inhibits NMDA - activated current in hippocampal neurons. *Science* 243: 1721-1724.

- Lovinger, D. W.** (1993). Excitotoxicity and alcohol-related brain damage. *Alcoholism: Clin, Exp. Res.* 17: 19-27.
- Martín Vaquero, P. Herrero, E.; Sastre, J.; Iglesias, L. P. y Pallardó, L. F.** (1993). Magnesio. Nuevas perspectivas, *Esp. vol. 193, núm. 6*, 45-50.
- Milhaud, G.; Talbot, J. N. y Coutris, G.** (1976). Anomalies intracellulaires du calcium dans la tetanie normocalcémique. En: *Les endocrines et l'homeostasie calcique*. Expansion científica, Paris, 245-256.
- Mills, L. R. et al.** (1994). *J. Neurosci.* 14, 6815.
- McCleskey, E. W.** (1994). *Curr. Opin. Neurobiol.* 4, 304.
- Morriset, R. A.; Rezuani, A. A. y Overstreet, D.** (1990). MK-801 Potently inhibits alcohol withdrawal seizures in rats. *Eur. J. Pharmacol* 176: 103-105.
- Oleske, J. M.** (1977). Experiences with 118 infants born to narcotic-using-mothers. Does a lowered serum-ionized calcium level contribute to the symptoms of withdrawal, *Clin. Pediatrics (Phila)*, 16, 15, 418-423.
- Pham, T. y Naranjo, C. A.** (1987). Nifedipine delays the acquisition of ethanol tolerance. *Y. Pharmacol.* 139: 233-236.
- Pelissier, A. y Pliissier-Gele, B.** (1991). La crise de tétanie. *Rev. D'odonto-stom.*, vol. 20, núm. 5, 397-400.
- Sculptoreanu, A.; Scheuer, T. y Catterall, W. A.** (1993). *Nature* 364, 240.
- Snyder, S. H.** (1986). Los receptores de los opiáceos y sustancias opiáceas endógenas. *Invest. y Ciencia*, 11, 154-168.
- Sosnowski, M. y Markiewicz, A.** (1988). Withdrawal syndrome after discontinuation of calcium channel blockers, *Pol. Tyg. Lek.* 43, 44, 1409-1411.
- Takahashi, T.; Moriyama, A.** (1993). *Nature* 366, 156.
- Tsien, R. W.; Elinor, P. T. y Horne, W. A.** (1991). *Trends pharmacol. Sci.* 12, 349.
- Turner, T. J.; Adams, M. E. y Dunlap, K.** (1992). *Science* 258, 310.
- Uchitel, O. D. et al.** (1992). *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 89, 3330.
- Vehage, M.; Besselsen, E.; Lopes da Silva, F. y cols.** (1988). Evaluation of the Ca²⁺-homeostasis and synaptosomal preparations, *J. neurochemistry*, 51, 1667-1674.
- Westenbroek, E. E.; Ahljanian, M. K. y Catterall, W. A.** (1990). *Ibid.* 347, 281.
- Westenbroek, R. E. et al.** (1992). *Neuron* 9, 1099.