



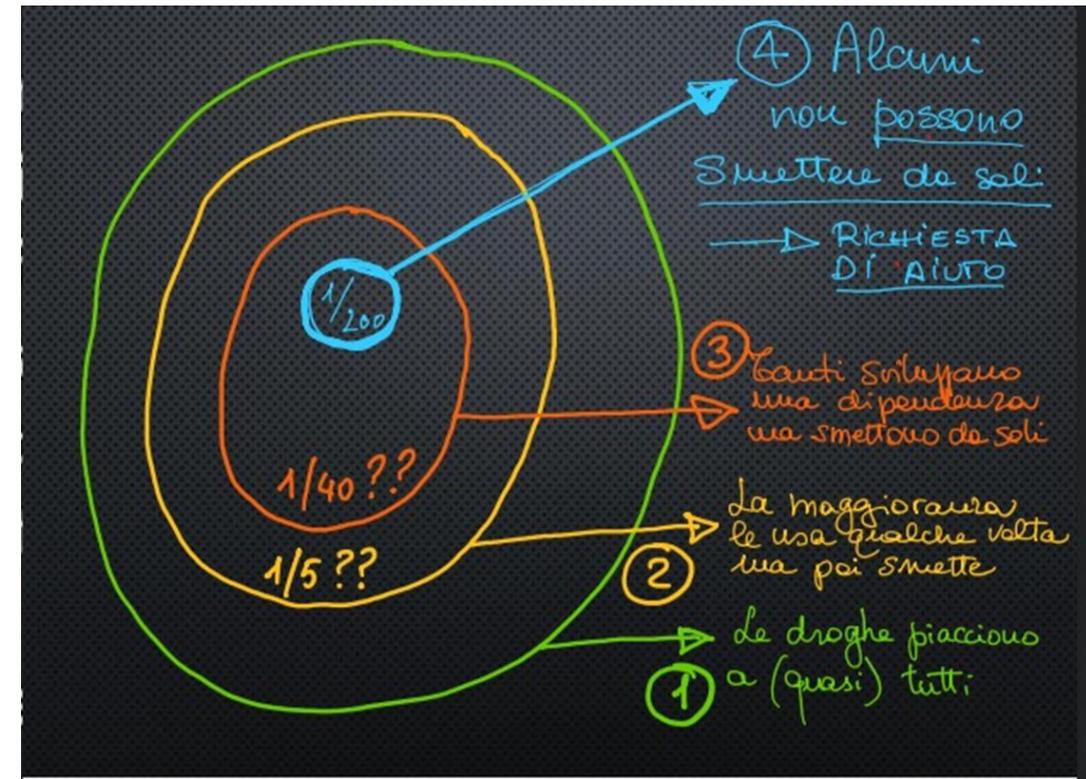
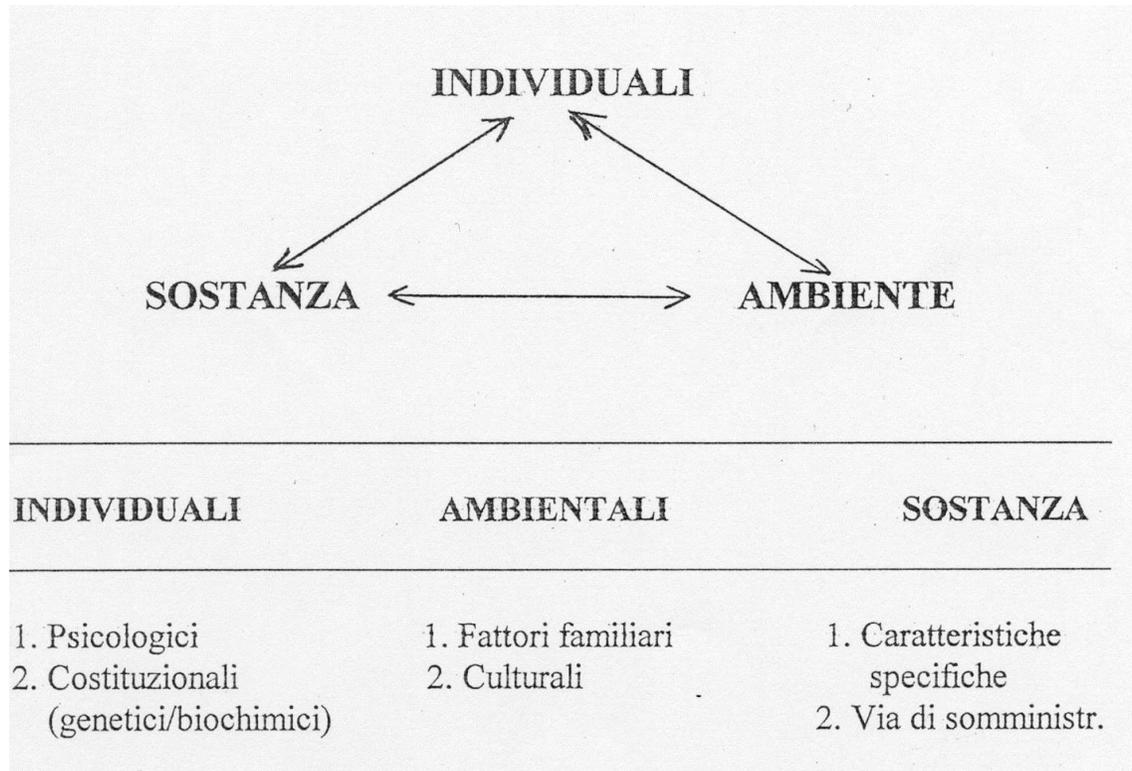
*Dott.ssa Luisa Garofani  
Direttrice UOC SerD Ferrara*

*Dott. Michele Dal Porto  
Dirigente Medico SerD Ferrara*

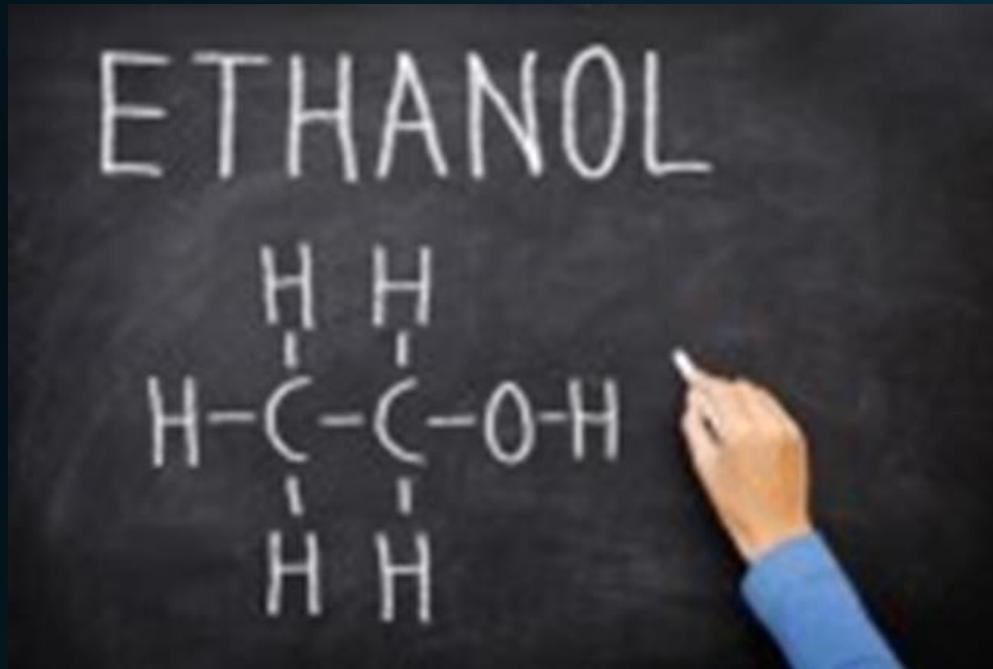
# **Disturbi da uso di sostanze**

# Definizione

- Con abuso si intende l'utilizzo di sostanze illegali e legali, per scopi non terapeutici, con conseguenze dannose per l'individuo e la società.
- La dipendenza è definita come una malattia neurobiologica cronica recidivante, influenzata da fattori individuali, ambientali e legati alla sostanza, nella quale la ricerca compulsiva e l'autosomministrazione di una sostanza persistono nonostante gravi conseguenze negative per l'individuo (*American Society of Addiction Medicine - ASAM*).



# Etanolo (alcol etilico)



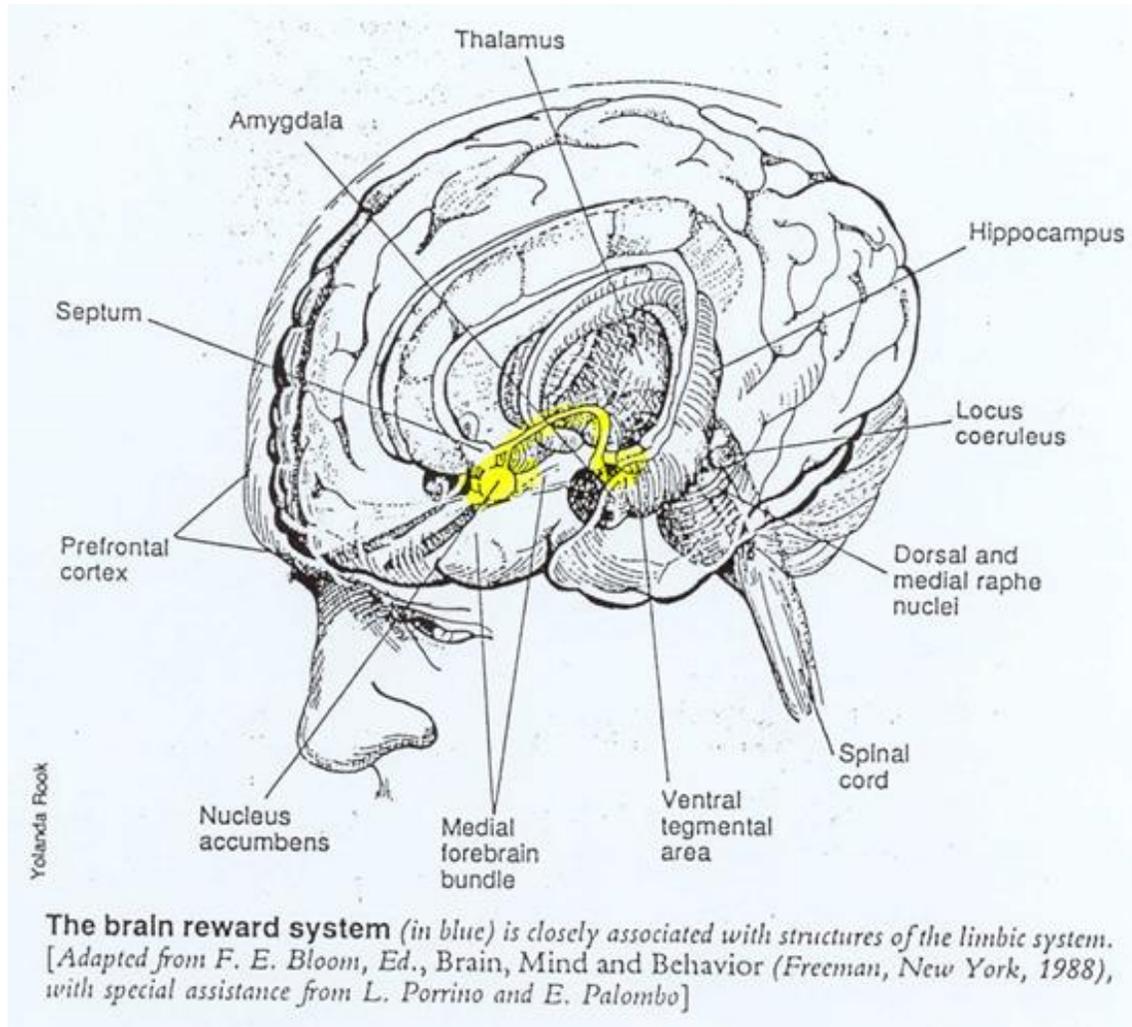
# Unità alcolica



- L'OMS indica che la dose di alcol consumata giornalmente non deve superare le 2 UA per l'uomo e 1 UA per la donna
- Con "binge drinking" si intende l'assunzione in un tempo limitato (circa 2 ore) di importanti quantità di alcol, si considerano 4 UA per le donne e 5 UA per gli uomini.

# Sistema della gratificazione

Tutte le più importanti sostanze d'abuso hanno in comune la capacità di aumentare la concentrazione extracellulare di dopamina in aree cerebrali dopaminergiche, in particolare nel nucleo accumbens.



Il sistema della gratificazione è responsabile della ricerca delle gratificazioni naturali che hanno valore per la sopravvivenza: ricerca del cibo, acqua, sesso e calore materno.

La **dopamina** è il principale neurotrasmettitore di questo sistema.

# Tossicità acuta

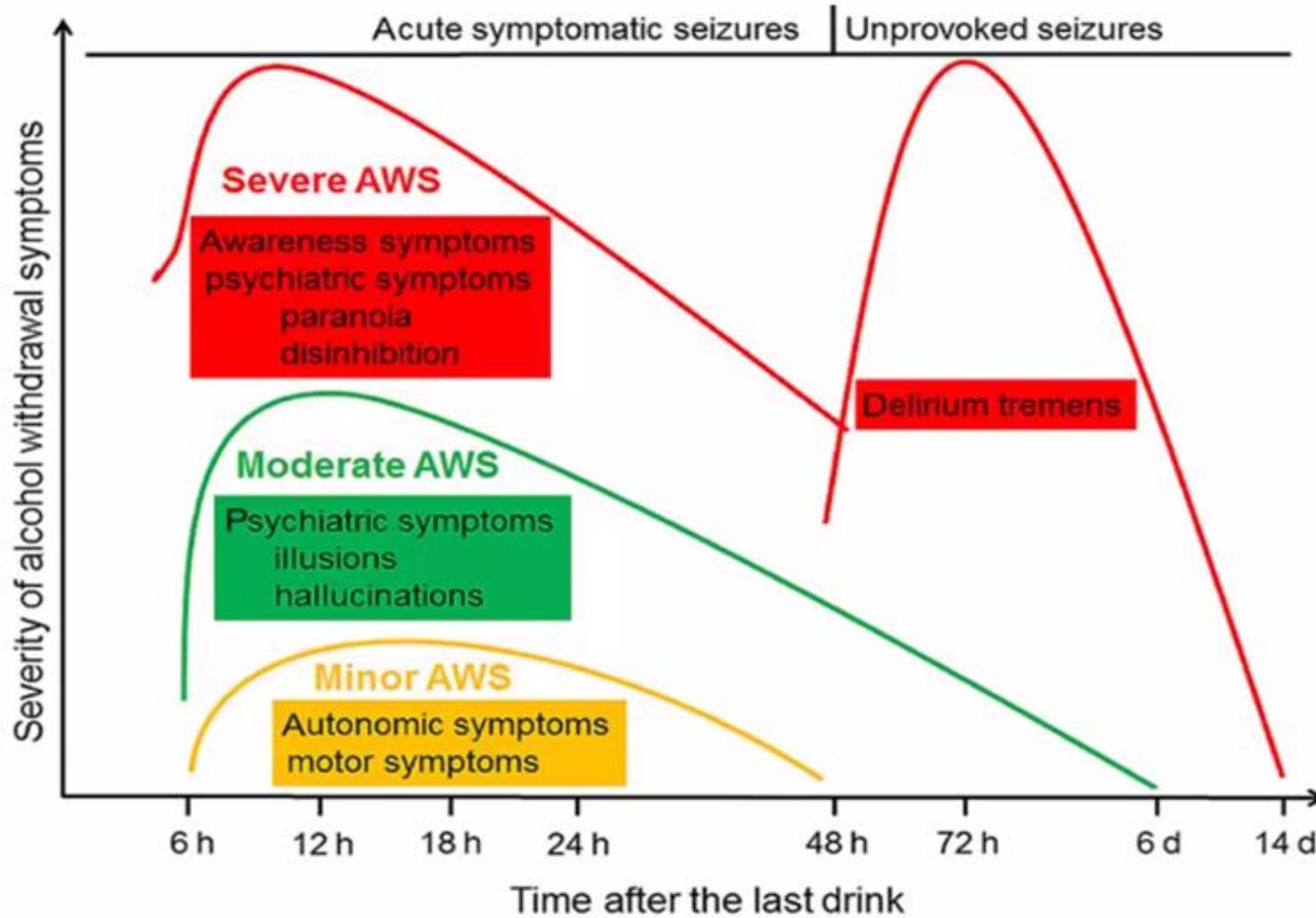
- Diretta proporzionalità tra alcolemia e sintomi psichici (passa la BEE)
- **Effetto gratificante:** aumento dell'attività dopaminergica, serotoninergica e opioidergica
- **Effetti sedativi/ansiolitici/mnesici:** legati all'effetto GABA-ergico

0.5-0.8 g/l sangue	eccitazione emotiva, ↓ del senso critico e della capacità di individuare oggetti laterali o in movimento, atassia
0.8-1.5 g/l sangue	depressione, disorientamento, sonnolenza, grave atassia, ↓ della percezione di forme, colori, dimensioni, diplopia, vomito
1.5-3.0 g/l sangue	stordimento, aggressività o apatia, vasodilatazione periferica, ipotensione, ipotermia, vomito
3.0-4.0 g/l sangue	allucinazioni, stato stuporoso, vomito, cessazione dei riflessi, coma
>4.0 g/l sangue	morte per arresto cardiorespiratorio

# Astinenza

- La sindrome astinenziale alcolica (SAA) esordisce entro le prime 24 ore, con un picco dopo 24-36 ore.
- In assenza di terapia i sintomi durano in media 7-10 giorni.
- **Delirium tremens:**
  - Interessa circa il 5% degli etilisti cronici (spesso età > 40 anni e con pregressi episodi astinenziali e convulsivi legati all'assunzione etilica).
  - Può insorgere a 24-36 ore dalla sospensione di alcolici, ma anche 7-10 giorni dopo l'esordio di una SAA moderata e persiste anche 2-4 settimane se non trattato.
  - Se non trattato, fatale nel 5-15% dei casi.
  - Si manifesta con: confusione mentale, intensa agitazione psico-motoria, disorientamento, allucinazioni visive vivide (microzoopsie), uditive e tattili, disforia, disturbi dell'ideazione, ipertermia, profusa sudorazione, ipertensione, tachicardia, tremori e incoordinazione motoria, orripilazione, midriasi, convulsioni che possono esitare in male epilettico, disidratazione, oliguria e IRA, arresto respiratorio.

# Astinenza



# Esami tossicologici di laboratorio al SerD

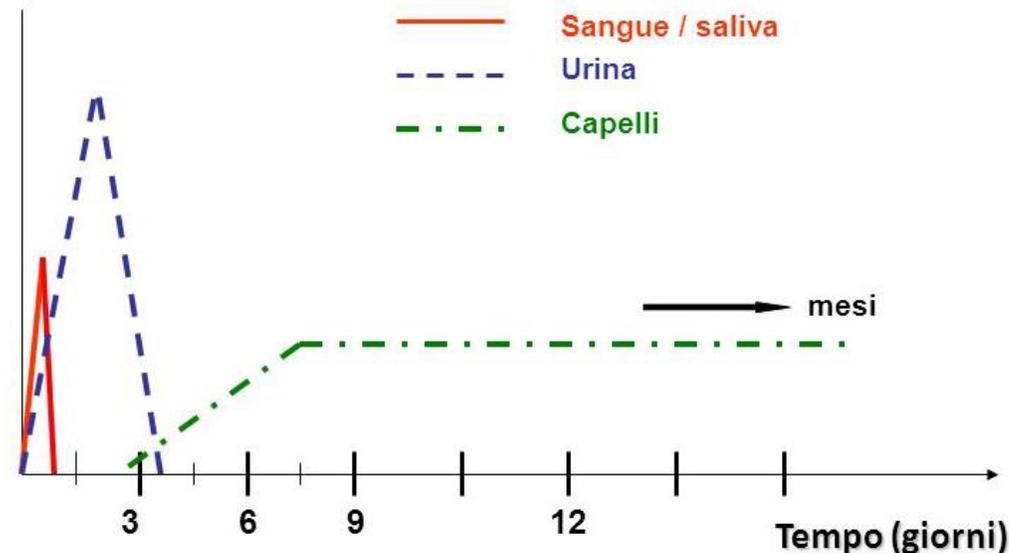
## Test di screening

- Analisi preliminare che determina, in riferimento a cut-off prestabiliti, la positività o la negatività di un campione
- Metodiche immunologiche (EMIT, RIA, FPIA)

## Test di conferma

- Seconda analisi più specifica che identifica e quantifica la presenza di una sostanza o dei suoi metaboliti
- Metodiche cromatografiche accoppiate a spettrometria di massa (GC-SM, GLC, HPLC)

**Matrici biologiche:** sangue, saliva, urina, capello, sudore, bile, latte materno, feci/meconio



# Complicanze croniche

## **Epatopatia alcolica**

- Più comune complicanza dell'abuso alcolico (50% delle epatopatie croniche)
- 90% delle persone che ingeriscono >60 g/die di etanolo sviluppano steatosi epatica
- 1/3 dei pazienti con steatosi vanno incontro a steatoepatite
- 5-15% dei pazienti con steatosi sviluppano cirrosi epatica (irreversibile)

## **Epatite alcolica acuta**

- Consumo di eccessive quantità di alcol (>100 g/die)
- Rapida insorgenza di ittero, febbre, ascite, dolore in ipocondrio dx, talvolta encefalopatia
- Mortalità elevata per insufficienza epatica, sanguinamento da varici, sepsi → trapianto epatico in urgenza

## **Epatocarcinoma (HCC)**

- La cirrosi è il principale fattore di rischio per HCC
- Relazione dose-dipendente tra alcol ingerito e rischio di HCC
- Azione sinergica di infezione cronica da HBV e HCV

# Complicanze croniche

## Quadri neurologici:

- Encefalopatia di Wernicke (sintomatologia acuta: encefalopatia acuta, alterazioni oculari – nistagmo laterale e oftalmoplegia bilaterale da paralisi del retto laterale, atassia), causata da deficit di tiamina (vitamina B1)
- Sindrome di Korsakoff (cronica: amnesia ante- e retrograda, confabulazione, apatia)
- Demenza alcol-indotta
- Atrofia cerebellare (atassia, disturbi cognitivi)
- Polineuropatia periferica (25-66% dei pazienti, >♀)
- Mielopatie alcoliche
- Nevrite ottica alcolica
- Sclerosi laminare dell'alcolista di Morel
- Malattia di Marchiafava-Bignami

# Complicanze croniche

## **Disturbi gastroesofagei:**

- Gastrite erosiva
- Sindrome di Mallory-Weiss (lacerazione longitudinale della mucosa esofagea distale, mortalità 5%)
- Malnutrizione

## **Disfunzioni epatobiliari:**

- Pancreatite acuta (30% delle pancreatiti)
- Pancreatite cronica (70%)
- Sindrome di Zieve (iperlipemia acuta transitoria)

## **Quadri cardiovascolari:**

- Ipertensione arteriosa (>2 UA/die)
- Aritmie (fibrillazione atriale, soprattutto nel binge drinking)
- Cardiomiopatia dilatativa alcolica

# Disturbi dello spettro feto-alcologico (FASD)

- Durante la gravidanza, l'alcool raggiunge facilmente e rapidamente la circolazione fetale, data l'elevata permeabilità della placenta a questa sostanza.
- Al feto arriva una concentrazione di alcol equivalente a quella della madre che ha assunto la bevanda alcolica.
- Nel feto, il metabolismo ossidativo dell'etanolo (ADH, CYP2E1, catalasi) è poco espresso, rendendo preponderante il metabolismo non-ossidativo (FAEE, UGT, SULT) per l'eliminazione.
- La **sindrome feto-alcologica** (Fetal alcohol syndrome, FAS) è la più grave delle patologie del feto indotte dal consumo di alcol durante la gravidanza. È la causa più comune di ritardo mentale non genetico, interamente prevenibile.
- FAS = esposizione materna all'alcol documentata + Alterazioni facciali + Ritardo pre-postnatale della crescita + disfunzione del SNC

## Test C.A.G.E.

<b>C</b> ut down (diminuire)	Hai mai pensato recentemente di dover bere meno alcol?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
<b>A</b> nnoyed (Infastidito)	Ti sei mai irritato per osservazioni inerenti al tuo modo di bere?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
<b>G</b> uilty (Colpevole)	Ti sei sentito in colpa per il tuo bere?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
<b>E</b> ye opener (Risveglio)	Hai mai bevuto alcolici al risveglio?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO

- Se hai dato almeno **2 risposte affermative** il tuo consumo di bevande alcoliche potrebbe essere causa di problemi.
- Se hai dato **3 risposte affermative** è molto probabile che la tua modalità di consumare alcolici sia diventata un problema, per la salute fisica e la vita quotidiana.

**1) Con quale frequenza consumi bevande alcoliche?**

- mai (0 punti)
- meno di 1 volta / 1 volta al mese (1 punto)
- 2-4 volte al mese (2 punti)
- 2-3 volte a settimana (3 punti)
- 4 o più volte a settimana (4 punti)

**2) Nei giorni in cui bevi, quante bevande alcoliche consumi in media?**

- 1 o 2 (0 punti)
- 3 o 4 (1 punto)
- 5 o 6 (2 punti)
- 7 o 9 (3 punti)
- 10 o più (4 punti)

**3) Con quale frequenza ti è capitato di bere sei o più bicchieri di bevande alcoliche in un'unica occasione?**

- mai (0 punti)
- meno di 1 volta al mese (1 punto)
- 1 volta al mese (2 punti)
- 1 volta alla settimana (3 punti)
- ogni giorno o quasi (4 punti)

Un punteggio uguale o superiore a 5 per i maschi, e uguale o superiore a 4 per le femmine, indica un possibile consumo rischioso di alcol.

# Esami di laboratorio

Biomarcatori diretti: alcolemia e prodotti del metabolismo dell'etanolo

- **Alcolemia**

- Dimostra l'uso recente di alcol e non consente di dimostrarne l'abuso cronico
- In un individuo sano, la finestra temporale di positività è di 3-12 ore dall'assunzione

- **Etilglucuronide (Etg)**

- Deriva da una via metabolica minore non ossidativa in cui l'etanolo viene coniugato a livello epatico con l'acido glucuronico ad opera dell'enzima UDP-glucuronosil transferasi (<0,1%)
- Siero: fino a 6 ore dopo la scomparsa dell'etanolo (uso/abuso a breve termine)
- Urina: 40-80 ore dopo l'assunzione (uso/abuso a medio termine)
- Matrice pilifera (capelli/peli pubici): 1 cm/mese (marker a lungo termine)
- Metabolita diretto dell'etanolo → alta specificità

# Esami di laboratorio

Biomarcatori indiretti: esprimono l'effetto tossico dell'etanolo o dei suoi metaboliti sull'organismo

- **Gamma-Glutamil Transferasi (GGT)**

- Enzima sierico di origine epatica, aumenta in presenza di danno epatico
- Tende a normalizzarsi dopo 4-5 settimane di totale astensione
- Biomarcatore sensibile ma poco specifico (falsi positivi: patologie epatiche non alcol-correlate, pancreatite, diabete mellito, obesità, patologie renali, ipertiroidismo)

- **Transaminasi (AST e ALT)**

- Indicativi di danno epatico piuttosto che di un abuso di alcol
- Un incremento maggiore della AST ( $AST/ALT > 2$ ) è indicativo di eziologia alcolica dell'epatopatia
- Si normalizzano dopo 2-3 settimane di completa astensione
- Biomarcatori sensibili ma poco specifici. Falsi positivi: epatopatia non alcolica (incremento AST+ALT), disordini muscolari (incremento AST), infarto miocardico (incremento AST)

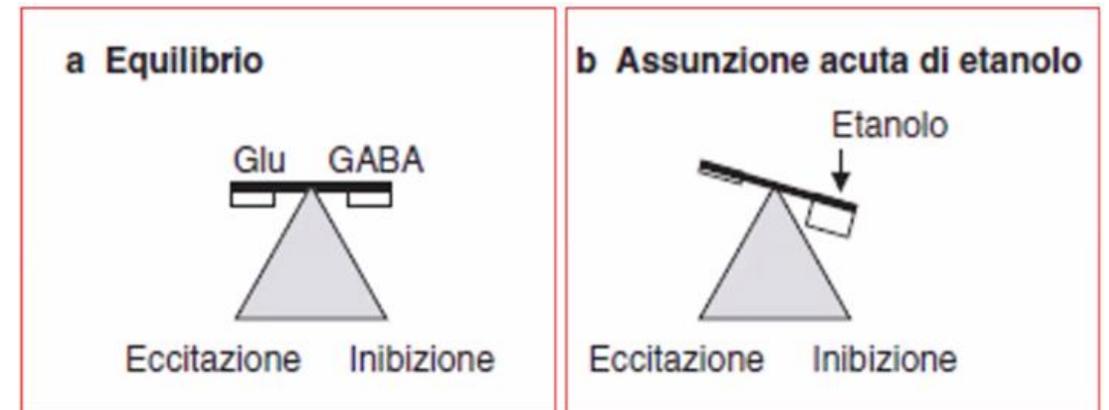
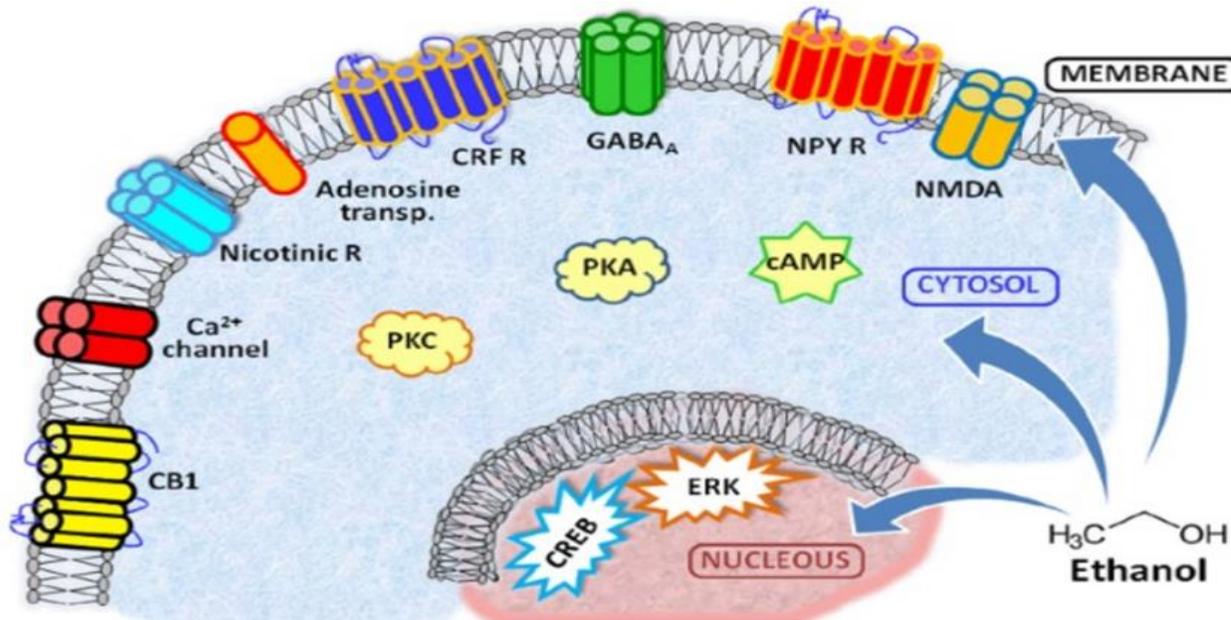
# Esami di laboratorio

- **Volume cellulare medio (MCV)**
  - Aumenta per l'azione tossica di alcol e acetaldeide sugli eritrociti, e per l'interferenza dell'etanolo sull'assorbimento e il metabolismo di acido folico e vitamina B12
  - Si normalizza dopo circa 3 mesi di completa astensione
  - Modeste specificità e sensibilità (falsi positivi: carenza di folati e vitamina B12, epatopatie non alcol-correlate, ipotiroidismo, malattie ematologiche, tabagismo)
- **Transferrina desialata (CDT)**
  - Gruppo di isoforme minori della transferrina la cui concentrazione sierica, normalmente inferiore al 2% della transferrina totale, aumenta a seguito di abuso alcolico cronico (>60 g/etanolo/die per almeno 2 settimane)
  - Cut-off tra 1,8-2,5%
  - Si normalizza dopo 2-3 settimane di completa astensione
  - Elevata specificità (prossima al 100%) e sensibilità
  - In grado di identificare solo condizioni di abuso continuativo
  - Il valore positivo ottenuto con una metodica di screening può essere sottoposto ad analisi di conferma in ambito forense

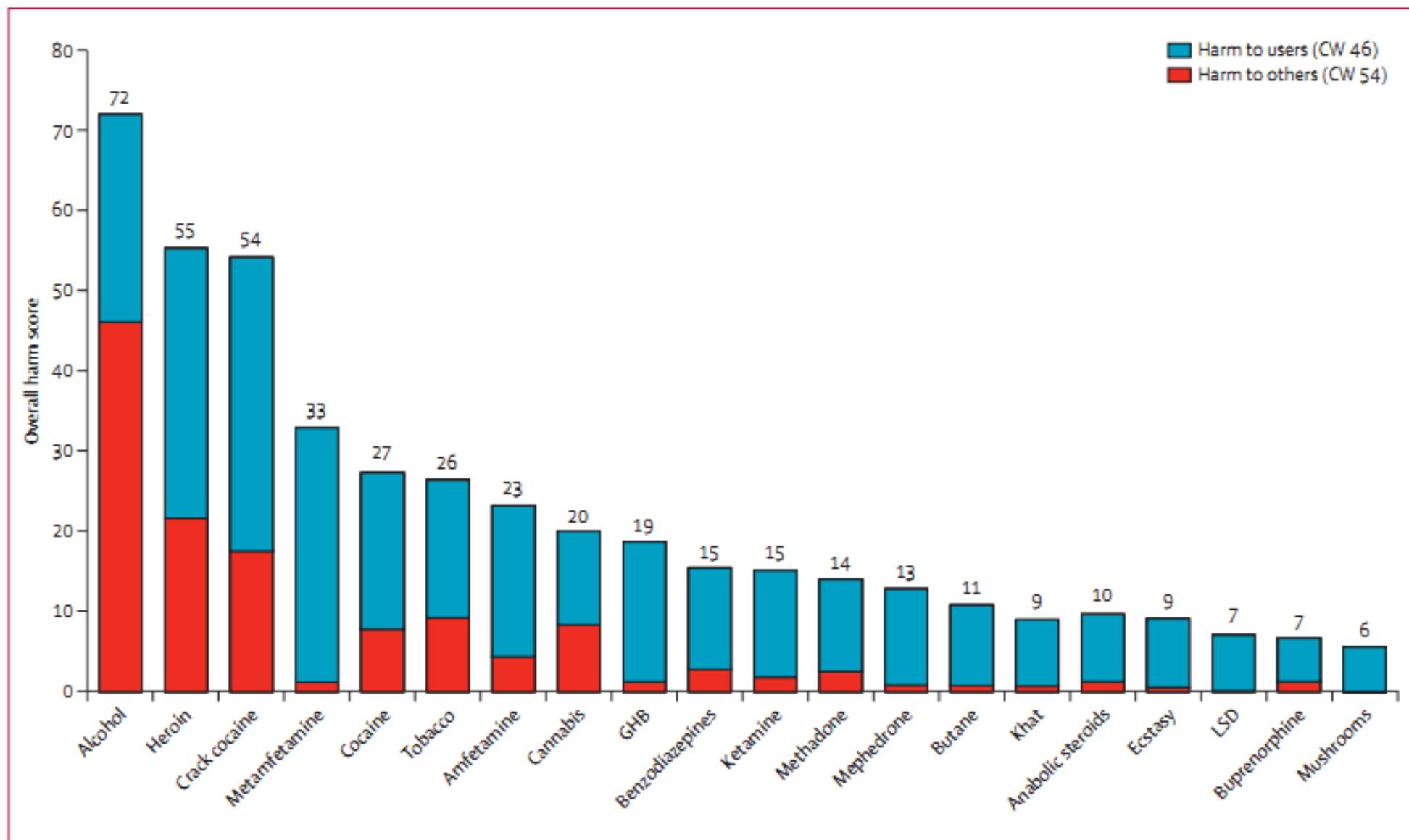
# Farmacodinamica

## *Cosa la sostanza fa al corpo*

- L'alcool agisce primariamente su due recettori di membrana: GABA-A e NMDA. Rinforzando l'azione GABAergica e antagonizzando quella glutamatergica la risultante è una depressione del SNC.



- Agisce anche sui sistemi dopaminergico e oppioide endogeno, attivando la via mesocorticolimbica, coinvolta nel sistema della gratificazione e negli aspetti di rinforzo positivo.



**Figure 2: Drugs ordered by their overall harm scores, showing the separate contributions to the overall scores of harms to users and harm to others**  
 The weights after normalisation (0-100) are shown in the key (cumulative in the sense of the sum of all the normalised weights for all the criteria to users, 46; and for all the criteria to others, 54). CW=cumulative weight. GHB=γ hydroxybutyric acid. LSD=lysergic acid diethylamide.

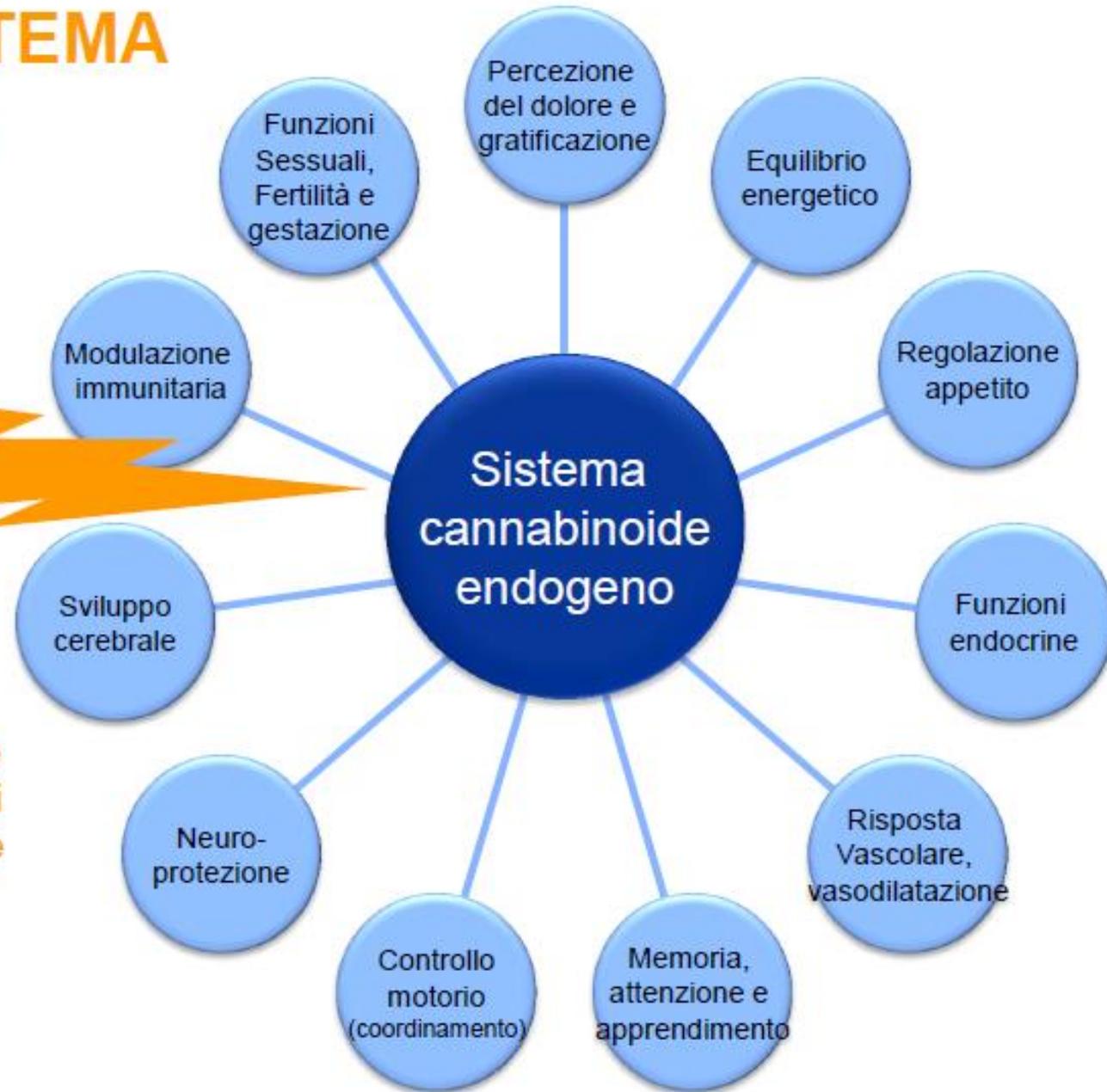


**DOWN** cannabis



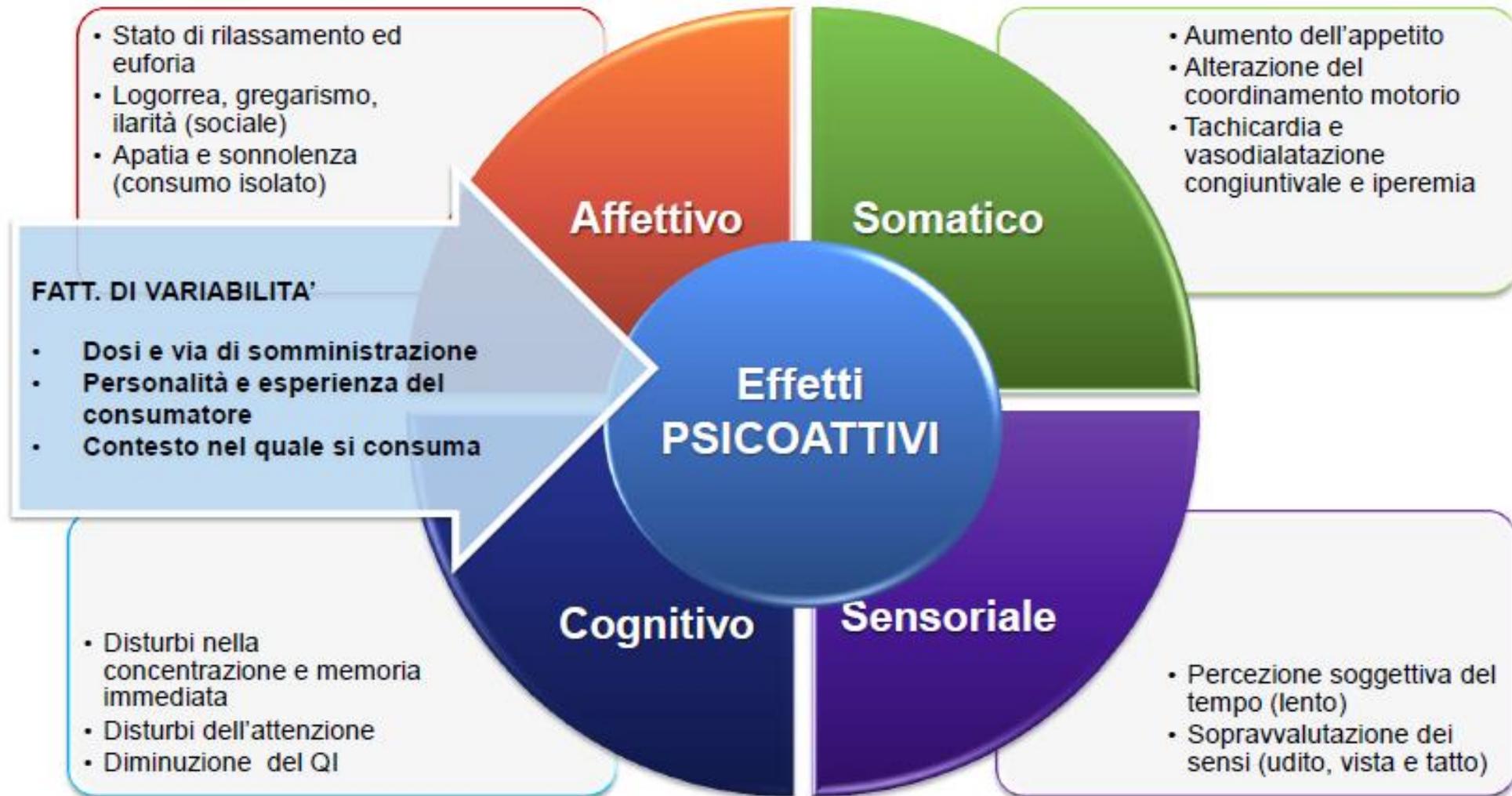
# Funzioni del SISTEMA CANNABINOIDE ENDOGENO

# THC



Ruolo del sistema cannabinoide nella regolazione dei processi di proliferazione cellulare alla base della crescita dei tumori

# Effetti della Stimolazione dei recettori cannabinoidi CB1



# CANNABIS

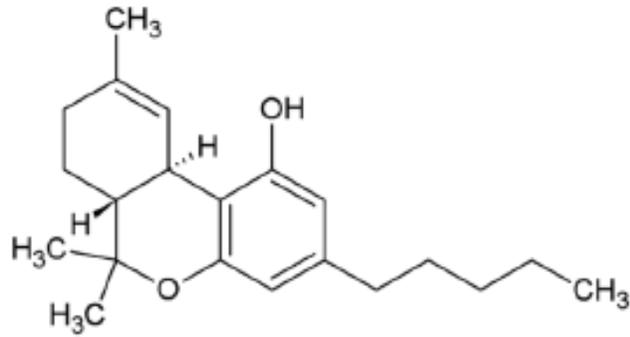
Marijuana e hashish



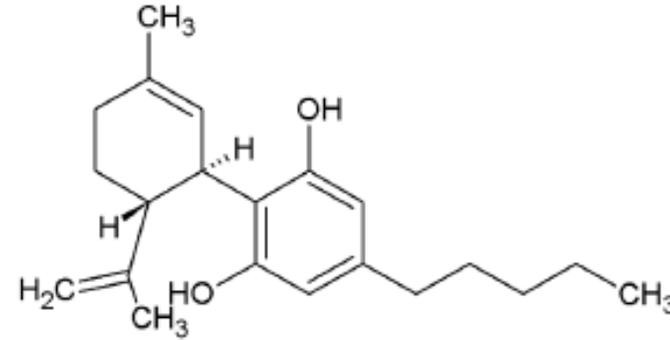
## Danni

- Depressione
- Ansia, attacchi di panico, paranoia
- Perdita di coordinazione, confusione, distorsione percettiva
- Compromissione memoria e apprendimento
- Calo della motivazione
- Può indurre schizofrenia
- Difficoltà sessuali

## THC



## Cannabidiolo (CBD)



# CANNABIS

Marijuana e hashish

(MARIA, ERBA, FUMO, SPINELLO, GANJA, CANNA)

## Alcuni effetti

- Aumento della frequenza cardiaca
- Diminuzione della temperatura corporea
- Effetto prevalentemente sedativo/rilassante, ma in alcune persone euforizzante/eccitante
- Distorsione percettiva

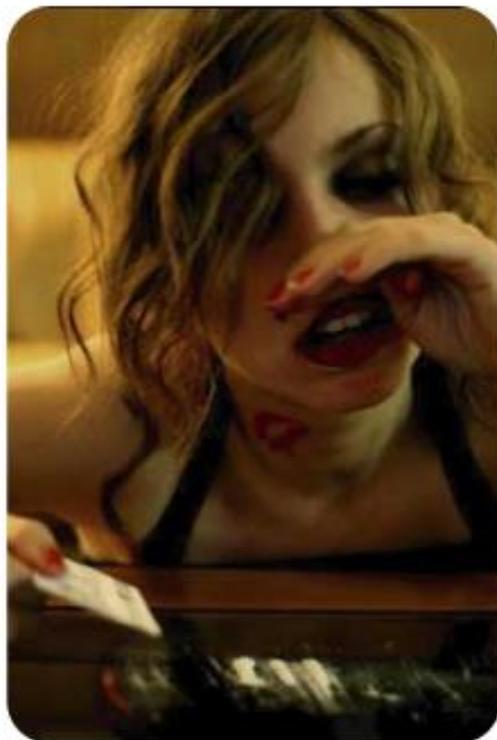
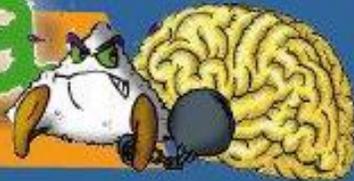


# ALCOL + MDMA

- **MAGGIOR SUSCETTIBILITA' AGLI EFFETTI DELL'ALCOL IN CORSO DI CONSUMO DI MDMA**
- **L'ALCOL PROLUNGA LA DURATA E L'INTENSITA' DEGLI EFFETTI EUFORIZZANTI DELLA MDMA**
- **AUMENTO INCIDENZA DEGLI EFFETTI AVVERSI DELLA MDMA (Astenia, nausea, trisma, visione offuscata, brividi, sudorazione)**
- **AUMENTO DEL RISCHIO DEGLI EFFETTI CARDIOVASCOLARI (Ipertensione, Tachicardia, Ischemia miocardica)**
- **AUMENTO DEL RISCHIO DI IPERTERMIA, SEVERA DISIDRATAZIONE, INSUFFICIENZA RENALE ACUTA, RABDOMIOLISI, INSUFFICIENZA EPATICA , SCOMPENSO CARDIACO**



# UP cocaina



# COCAINA

(NEVE, BIANCA, BAMBA)

## Alcuni effetti

- Polso e circolazione accelerati, irrequietezza
- Sentimenti di confusione, ansia, depressione
- Paranoia, esaurimento nervoso, allucinazioni

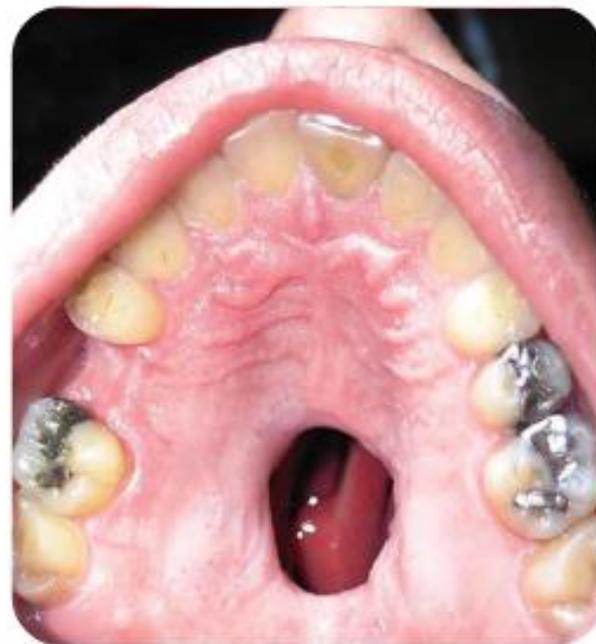
## Come viene assunta

- Inalata (sniffandola o fumandola)
- Iniettata



## Danni

- Dipendenza
- Distruzione dei tessuti nasali, lesioni ai polmoni
- Convulsioni, insufficienza cardiaca e morte.



## “Crack” o cocaina “Free Base”

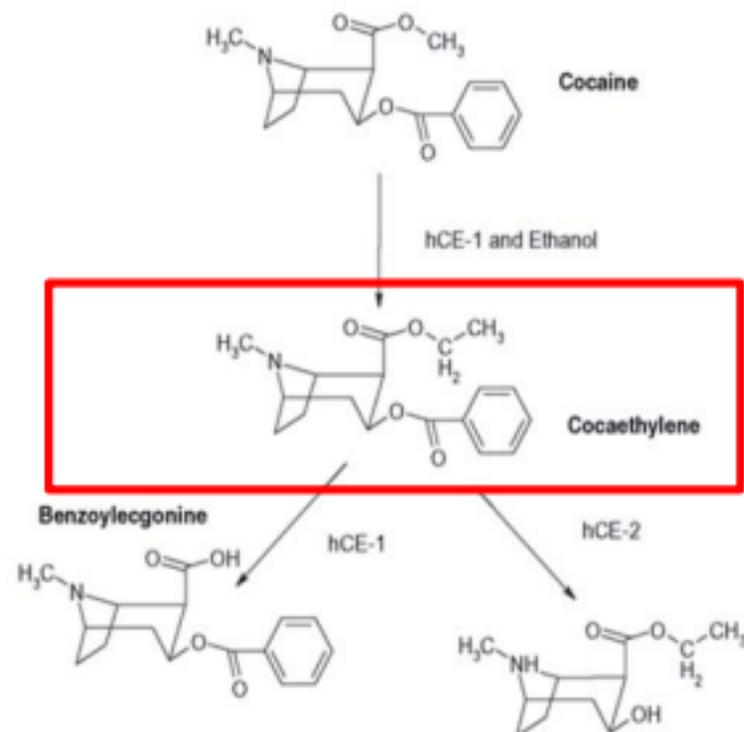
È la forma più potente e più pericolosa di cocaina, viene solitamente fumata o inalata.

- Crea velocemente dipendenza.



# ALCOL + COCAINA

- **EFFETTI SPESSO IMPREVEDIBILI**, CON AUMENTO DEI RISCHI ASSOCIATI AGLI EFFETTI DI CIASCUNA SOSTANZA
- **AUMENTO DI EUFORIA, DISFORIA, ANSIA, AGGRESSIVITA'**
- **COCAETILENE:**
  - a) **AZIONE EUFORIZZANTE SUPERIORE** A QUELLA DELLA COCAINA DA SOLA
  - b) **DURATA MAGGIORE**
  - c) **CARDIOTOSSICITA' SUPERIORE**
  - d) **TOSSICITA' EPATICA**
  - e) **AUMENTO DEL RISCHIO DI MORTE IMPROVVISA**



Il cocaetilene (CE) è una cocaina che *scende* lenta e un alcol che *sale* lento compromettendo poco le performance psicomotorie, permettendo anche a chi è poco tollerante di assumere importanti quantità di alcol.

Il CE attenua l'agitazione e l'ideazione paranoide dei *binge* di sola cocaina ma ne aumenta i rischi di complicazioni organiche



# GHB/GBL

## Cos'è?

- È un farmaco utilizzato dai medici per curare l'insonnia e l'alcolismo
- È conosciuto come droga dello stupro perché impiegato per indurre nelle ragazze perdita di controllo e della capacità di opporsi a richieste inopportune e sedazione/relassamento, per abusarne sessualmente



# GHB/GBL

## Effetti:

- Stato confusionale, perdita del senso della realtà e della capacità di coordinamento, nausea, vomito e problemi muscolari. Nei casi più gravi possono verificarsi convulsioni, collasso, coma e morte.
- Senso di stordimento e perdita della memoria a breve termine, cioè la capacità di ricordare ciò che è accaduto nelle ultime ore



*GRAZIE PER L'ATTENZIONE*