

INTERACCIONES ENTRE LAS DROGAS DE ABUSO

1. Interacciones de la marihuana.

Además de mencionar que se atribuye a la marihuana facilitar la aparición de flashbacks cuando se administra conjuntamente con alucinógenos, nos detendremos en las interacciones de la marihuana con cocaína y con depresores.

1.1 Marihuana -cocaína: se ha detectado que la combinación de ambas sustancias puede elevar significativamente la frecuencia cardíaca hasta cerca de 50 ppm, aunque un estudio posterior precisó que las alteraciones cardiovasculares (aumento de frecuencia cardíaca y presión arterial) eran más evidentes durante el desempeño de actividad que en condiciones basales. Existen preparaciones para ser fumadas en forma conjunta ("bazuko").

1.2 Marihuana-depresores: en términos generales, la marihuana potencia los efectos de los depresores del S.N.C., como las BZD, barbitúricos, opiáceos y alcohol. Los barbitúricos combinados con la marihuana pueden inducir alucinaciones. **La marihuana aumenta la amnesia y la incoordinación motora producida por el alcohol**, en forma aditiva y quizás sinérgica, con grave riesgo de provocar accidentes automovilísticos. Pero el alcohol no altera los valores plasmáticos de tetrahidrocannabinol (THC) ni la frecuencia cardíaca.

2. Interacciones estimulante-depresor.

Recordemos que estas interacciones se suelen dar en pacientes graves que utilizan una droga para combatir los efectos colaterales de la otra sin amortiguar la acción reforzadora y a veces induciendo nuevos riesgos. Un estudio muestra que los que consumen estimulantes más depresores utilizan más la vía inyectable para los estimulantes y reportan más efectos colaterales de los mismos que los que abusan de estimulantes solos .

2.1 Anfetaminas: se ha comprobado que el clordiazepóxido antagoniza el efecto anorexígeno de la anfetamina, lo que no es óbice para que en nuestro medio se receten abundantemente preparados magistrales que incluyen en su fórmula una BZD y un derivado anfetamínico, con el objeto de promover reducción del apetito y del peso corporal. Los abusadores de metanfetamina tienen mayor morbilidad psiquiátrica y somática y mayor letalidad si además consumen alcohol, lo que sugiere un efecto de sinergismo entre ambas sustancias. Los alcohólicos consumidores de metanfetamina son más propensos a sufrir alucinosis y tener una vida más desorganizada que los que consumen sólo alcohol. En el cerebro de ratas a las que se administró alcohol y anfetamina en forma crónica se descubrió un producto de condensación de ambas sustancias, la 1,3 dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, responsable de convulsiones y alteraciones comportamentales. La anfetamina antagoniza la depresión respiratoria producida por dosis moderadas de morfina (no en

dosis elevadas), lo que a veces puede aprovecharse en terapia del dolor. Pero también es aditivo el efecto euforizante y mayor el potencial de abuso, lo que obliga a una adecuada evaluación riesgo-beneficio. Obviamente, esto no debe ser considerado un impedimento en el caso de enfermos terminales. También se ha encontrado este antagonismo en intoxicaciones de anfetamina y heroína.

2.2 Cocaína: la administración conjunta de cocaína y heroína por vía endovenosa ("speedball") tiene como objetivo potenciar y prolongar en efecto euforizante y atemperar la agitación inducida por la cocaína. Pero también aumenta el riesgo, ya que a elevadas dosis ambas drogas deprimen el centro respiratorio, y se ha reportado taquicardia e hipertensión con esta asociación de sustancias.

En cocainómanos crónicos se ha observado hipersensibilidad de los receptores GABA a las BZD. Estos sujetos respondían con mayor sedación a la administración de BZD, a pesar de tener menor concentración plasmática de estas drogas que los controles. Se considera que es un efecto adaptativo que se produce en el sistema GABA por la administración crónica de cocaína. Estudios con tomografía por emisión positrónica han detectado mayor hipometabolismo de glucosa inducido por lorazepam en cuerpo estriado, tálamo y corteza parietal. En pacientes cocainómanos se impone para el clínico la atenta vigilancia del consumo de BZD, que muchas veces se efectúa por indicación médica.

Más graves aún pueden ser las consecuencias del abuso concurrente de cocaína y alcohol. Es bien conocido que esta combinación es utilizada con frecuencia porque el alcohol alivia la excitación cocaínica y la cocaína contrarresta los efectos depresores del alcohol. Pero también se obtiene la potenciación y prolongación del efecto euforizante de la cocaína. Con la administración conjunta de alcohol, se han encontrado aumentos en la concentración plasmática de cocaína, posiblemente porque el alcohol, en agudo, inhibe su metabolismo.

En presencia de alcohol, en el hígado, una parte de la cocaína presente sufre una reacción de transesterificación mediada por una carboxilesterasa hepática. El metabolito resultante es la etilbenzoilecgonina, cocaína etiléster, etilcocaína o, como es mejor conocido, cocaetileno (CE).

El CE tiene propiedades farmacológicas similares a la cocaína, pero su vida media plasmática es tres a cinco veces mayor que la de la cocaína. Su letalidad inmediata es dieciocho a veinticinco veces mayor, lo que es atribuible a su toxicidad hepática, cardiológica e inmunológica, de las que luego hablaremos. También tiene acción proconvulsivante. En cuanto a su farmacodinamia, tiene mayor selectividad con el transportador dopaminérgico y menor afinidad con el de la serotonina que la cocaína, la cual quizá se relacione con su intenso efecto euforizante. A nivel hepático, experiencias con animales demostraron la producción de necrosis centrolobulillar dosis dependiente. La cimetidina disminuiría este efecto del CE. El CE es

fuertemente cardiotoxico, tal es así que se lo responsabiliza por la mayor cantidad de muertes producidas por la intoxicación de cocaína y alcohol. Se han reportado isquemias, infartos, hipertensión y arritmias. Algunos recomiendan la detoxificación, con bromocriptina y norepinefrina . Entre sus efectos cronotrópicos se destaca el aumento de la frecuencia cardiaca . La toxicidad ionotrópica consiste en un potente bloqueo de los canales de Na⁺ en el miocardio, y un efecto ionotrópico negativo de descenso de la respuesta miocárdica al Ca²⁺, con disminución de la contractilidad del miocardio. Este último fenómeno es dosis dependiente y mayor con el CE que con la cocaína, y puede revertir con la administración de calcio o norepinefrina .

Se considera que la letalidad por intoxicación con cocaína más alcohol no se modifica con el tratamiento con nicardipina o flunarizina, antídotos de la cocaína. Pero parece disminuir parcialmente con buprenorfina, que desciende la concentración de CE en el cerebro. Como corolario, frente a una intoxicación aguda de cocaína y alcohol, es obligatoria la realización de un electrocardiograma y con hepatograma. En lo que hace a la toxicidad inmunológica del CE se ha detectado la reducción del volumen total del bazo y disminución de la cantidad de esplenocitos, como así descenso en la producción de interleukina. Esto es especialmente relevante para aquellos pacientes que ya padecen inmunosupresión por otras causas, como el HIV.

3. Depresor-Depresor.

3.1 Alcohol-BZD y barbitúricos: Alcohol-BZD es la combinación más frecuente entre dos sustancias depresoras. Tanto las BZD como el alcohol actúan sobre el complejo GABAA , provocando apertura del canal de Cl⁻. Las BZD ejercen modulación alostérica positiva sobre el GABA a través de un sitio de acción específico y actúan sólo en presencia de éste, lo que hace que sean extremadamente raras las muertes por sobredosis de BZD, siempre que no estén en combinación con ninguna otra sustancia. El alcohol, por su parte, aumenta la fluidez de membrana, sensibilizando los receptores y probablemente también actúe como agonista del GABA a través de un sitio de acción de baja afinidad. La acción crónica del alcohol desensibiliza los receptores GABA-benzodiazepínicos. Este es el correlato farmacodinámico de la tolerancia cruzada entre alcohol y BZD. Cuando ambas sustancias se administran en forma conjunta, su letalidad por intoxicación aguda es superior a la de cada una por separado. Se produce un efecto aditivo sobre la depresión respiratoria y la incoordinación motora.

Si el alcohol se administra conjuntamente con los barbitúricos, su nivel plasmático desciende por inducción enzimática, pero es más importante el efecto potenciador de la depresión respiratoria, ya que una sobredosis mortal de barbitúricos puede requerir niveles plasmáticos de 1 .0 a 1.5 mg /dl pero en presencia de 100 mg/ dl de etanol puede bastar con 0.5 mil mg/dl.

3.2 Alcohol -opiáceos: También los opiáceos tienen sinergismo con el alcohol en la depresión respiratoria. Ambas sustancias tienen tolerancia cruzada parcial. El conocimiento de la acción estimuladora del alcohol sobre los opioides endógenos (principalmente β -endorfinas y met-enkefalinas) abrió el camino al abordaje terapéutico del alcoholismo con antagonistas opioides como la naltrexona y el nalmecone.

www.almudenapelaez.es