

Interacciones medicamentosas en programas de mantenimiento y deshabituación a opiáceos

J.A. MICÓ¹, M.R. MORENO BREA², O. ROJAS CORRALES¹ y J. GIBERT-RAHOLA¹

Dpto. Neurociencias, Universidad de Cádiz: (1)Facultad de Medicina (2) E.U. Ciencias de la Salud

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.

Concepto.

Se denomina interacción farmacológica a la modificación de los efectos farmacológicos de un fármaco como consecuencia de la presencia o acción simultánea de otro/s fármaco/s. Esta modificación puede consistir básicamente en una variación de la intensidad (aumento o disminución) del efecto habitual o la aparición de un efecto diferente (terapéutico o toxicológico). En ocasiones el resultado de la interacción es beneficioso e incluso terapéutico; sin embargo, con mayor frecuencia dichas interacciones no son beneficiosas ni controladas. Existen extensos listados de interacciones farmacológicas, resultado de exhaustivos estudios de laboratorio. Afortunadamente, las interacciones con trascendencia clínica son mucho menores, pero no por ello hay que subestimarlas, pues pueden ser peligrosas. La probabilidad de que aparezca una interacción aumenta, lógicamente, con el número de fármacos coadministrados.

Tipos de interacciones farmacológicas.

A veces resulta imposible conocer el mecanismo responsable de una interacción farmacológica, si bien las más importantes son, en general, bien conocidas y sus mecanismos productores han sido bien elucidados. Según el mecanismo responsable de la interacción podemos distinguir básicamente tres tipos de interacciones:

1.- Interacciones farmacéuticas: Incompatibilidades de tipo químico-físico que ocurren antes de la absorción de los medicamentos.

2.- Interacciones farmacocinéticas: Tienen lugar en alguna o varias de las fases de la farmacocinética de los fármacos. Es decir, se producen diferencias en el nivel plasmático de fármaco libre(fracción activa del mismo), condicionando, por tanto, la cantidad de fármaco presente en cada momento en el sitio que debe ejercer su acción. Cualquiera de los procesos farmacocinéticos puede ser modificado por la presencia de otro fármaco.

2.1.- Absorción: Son muchos los mecanismos por los que un fármaco puede modificar la absorción de otro, sin embargo la importancia clínica, salvo excepciones, es escasa. En la vía digestiva, la más utilizada, la absorción de fármacos puede verse modificada en velocidad y/o cantidad total de fármaco absorbido por la acción de fármacos modificadores de la

motilidad gastrointestinal. Lo primero es importante para fármacos administrados en dosis única o con corta vida media, lo segundo modifica la concentración estable del fármaco. Entre los fármacos modificadores de la motilidad gastrointestinal destacan las sustancias con acciones anticolinérgicas y también los opiáceos, ambos originan un enlentecimiento. La forma de evitar estas interacciones es separar la administración de estas sustancias por un período razonable de tiempo (suelen aconsejarse 2 horas).

2.2.- Distribución: La distribución de un fármaco depende en gran medida de su unión a proteínas plasmáticas para su transporte, la fracción unida funciona como órgano de reserva mientras que sólo la sustancia no unida queda libre para ejercer sus efectos o ser distribuida por los tejidos. Por tanto, el desplazamiento de un fármaco de su sitio de unión proteico debido a la presencia de otro, variará sus niveles plasmáticos y posiblemente sus efectos. A pesar de que este tipo de interacciones se producen habitualmente, el efecto del desplazamiento suele ser pequeño, transitorio y a menudo no detectado, careciendo de trascendencia clínica. Adquieren mayor importancia en el caso de fármacos que se unen a proteínas en más del 90% y con un volumen aparente de distribución bajo, pudiendo aumentar su efecto terapéutico o tóxico. También hay que señalar en este apartado la posible interacción por inhibición de los sistemas de transporte activo de ciertos fármacos hasta el sitio de acción.

2.3.- Metabolismo: La biotransformación es una de las principales vías de eliminación de fármacos de que dispone el organismo; interacciones en el metabolismo de los fármacos provocan un aumento o disminución de la cantidad de medicamento disponible para actuar, según el metabolismo sea inhibido o inducido. A este nivel son importantes las interacciones no sólo entre fármacos sino con otras sustancias como el alcohol o el tabaco. Los efectos de la modificación de la biotransformación son mayores en fármacos administrados por vía oral debido al paso hepático obligatorio. La inducción del metabolismo de un fármaco aumenta su aclaramiento, disminuye su concentración y su actividad terapéutica. Los principales inductores son los barbitúricos, la fenitoína y la rifampicina. Entre los fármacos cuyo metabolismo se ve modificado por inductores enzimáticos figuran los anticoagulantes orales, corticosteroides, anticonceptivos orales, teofilina, metadona y algunos beta-bloqueantes. La inhibición del metabolismo de un fármaco incrementa su vida media, su nivel estable, la intensidad de su efecto y la posibilidad de efectos tóxicos. Existen inhibidores inespecíficos que afectan a varias reacciones metabólicas y otros específicos frente a un sólo fármaco.

2.4.- Eliminación renal: La capacidad de un fármaco para inhibir la excreción renal de otro depende de una interacción a nivel de los sitios de transporte activo en el túbulo renal, alteración de la capacidad del túbulo para reabsorber iones o modificación de pH urinario.

3.- Interacciones farmacodinámicas: Son aquéllas que ocurren a nivel de la unión fármaco/receptor. Es necesario tener en cuenta que con frecuencia los fármacos pueden actuar sobre diferentes receptores, responsables de acciones menores que pueden cobrar relevancia en las interacciones farmacológicas. Las interacciones farmacodinámicas provocan variaciones en la respuesta provocada por el fármaco, sea por fenómenos de sinergia, antagonismo o potenciación. Los mecanismos responsables de éstos cambios son varios: acción sobre los mismos receptores farmacológicos, acción a nivel de los procesos de transducción de la señal

celular o interacciones funcionales sobre sistemas fisiológicos distintos o en diferentes sitios de un mismo órgano. Las interacciones farmacodinámicas son especialmente relevantes en el SNC, donde con frecuencia se observa sinergia de efectos depresores.

FARMACOCINÉTICA DE LA METADONA.

La metadona (M) es un agonista opiáceo puro ligeramente más potente que la morfina con la que comparte sus propiedades farmacológicas. No hay un buen paralelismo entre su actividad analgésica, depresión respiratoria y niveles plasmáticos. Por su carácter agonista, produce tolerancia y dependencia física y psicológica.

La absorción digestiva de la M es muy buena, apareciendo en plasma a la media hora de la ingestión oral y presentando concentraciones máximas a las cuatro horas aproximadamente (2-4h). Su fijación a proteínas plasmáticas es relativamente alta (del orden del 90%). Las concentraciones máximas cerebrales se alcanzan en el plazo de 1-2 horas tras administración parenteral (s.c. o i.m.) correlacionándose bien con los efectos analgésicos. También puede absorberse por la mucosa dental.

La M sufre intensa metabolización hepática, sobre todo por N-desmetilación y formación de compuestos cíclicos, resultando metabolitos que se eliminan por orina junto con pequeñas cantidades de M inalterada. Un 20% de su eliminación es renal por lo que es recomendable modificar la dosificación en enfermos con disminución de la función renal. La acidificación de la orina aumenta la eliminación de M. Su vida media es prolongada (15-40 h), por lo cual puede ser administrada 2-3 veces a la semana en tratamientos sustitutivos. Además su larga vida media permite un descenso más lento de sus concentraciones plasmáticas, siendo aprovechada esta propiedad para su uso en programas de deshabitación (10-12 días) al tolerarse mejor la abstinencia por la menor brusquedad de los signos de privación.

La importante metabolización hepática es trascendente en la farmacocinética de la M, pues una disminución en la misma por afectación del funcionalismo hepático puede conducir a un aumento de sus efectos depresores de la misma con consecuencias graves. Resaltamos esta particularidad por la posible afectación hepática que puede presentarse en sujetos toxicómanos en tratamiento con M, como consecuencia de efectos hepatotóxicos de sustancias de abuso o alcohol, así como lesiones de origen infeccioso.

Se fija intensamente a proteínas tisulares. La administración repetida provoca una acumulación gradual de M en los tejidos, de forma que al interrumpirse su administración se conservan las concentraciones plasmáticas bajas por liberación lenta desde los sitios extravasculares que funcionan como órgano de reserva. Esto puede explicar la levedad pero larga duración del síndrome de abstinencia a M.

IMPORTANCIA DE LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS EN LOS SUJETOS EN PROGRAMA DE MANTENIMIENTO CON METADONA.

Los sujetos incluidos en programas de mantenimiento o deshabitación con M (PMM) son una población de especial interés en el estudio de las interacciones medicamentosas, pues las consecuencias pueden ser fundamentales para su adhesión a dicho programa e incluso para

su salud. En estos pacientes la posibilidad de interacciones es alta debido a: 1) la ingesta de medicamentos no controlados con fines "ilegales"; 2) la toma de otras sustancias no medicamentosas que modifican el efecto de los fármacos (caso del alcohol); 3) el tratamiento de patologías concomitantes, frecuentemente infecciosas, destacando el tratamiento de la infección por VIH y de las infecciones secundarias al mismo. Además pueden presentar lesiones en los órganos biotransformantes, sobre todo en el hígado, como consecuencia de su historia toxicológica o patológica. Todo ello justifica la necesidad de una estrecha vigilancia de difícil realización por el frecuente desconocimiento del número y tipo real de sustancias activas tomadas por el sujeto. A esta dificultad se une el desconocimiento del tema dada la escasez de estudios realizados que impiden un adecuado soporte bibliográfico. Se recomienda, pues, una especial sensibilidad ante el tema de las interacciones de forma que cuando surjan efectos inesperados en el tratamiento con M, se sospeche una interacción medicamentosa y se investigue apropiadamente.

INTERACCIONES DE METADONA CON FÁRMACOS ACTIVOS SOBRE EL SNC.

Existe la idea generalizada de que la de morbilidad psiquiátrica es mayor en sujetos abusadores de opiáceos que en la población general. Recientemente se han llevado a cabo algunos estudios epidemiológicos para tratar de contrastar esta idea, habiéndose observado un alto porcentaje de comorbilidad psiquiátrica entre los sujetos incluidos en PMM (Cacciola y cols., 1996) así como mayores niveles de síntomas psiquiátricos cuando se comparan con adictos que no siguen programa con M (Woody y cols., 1997). Las patologías más comúnmente diagnosticadas son los trastornos de personalidad, sobre todo personalidad antisocial, pero también se ha señalado la incidencia de depresión mayor y de otros trastornos psiquiátricos del eje I (Cacciola y cols., 1996; Woody y cols., 1997). La comorbilidad se asoció con una mayor severidad de su patología adictiva, siendo mayor esta asociación en pacientes con trastornos de personalidad.

Por tanto, no es raro que un paciente adicto a opiáceos en PMM, reciba al mismo tiempo psicofármacos. Las posibles interacciones entre los múltiples fármacos tomados por estos pacientes puede hacer necesario ajustar las dosis de sustancias psicoactivas administradas con el fin de evitar efectos indeseables derivados de tales interacciones.

1.- BENZODIACEPINAS

La información específica disponible sobre las interacciones entre benzodiazepinas (BZD) y M no es muy abundante. A grandes rasgos se puede decir que, como depresores del SNC, las BZD pueden potenciar los efectos depresores y sedantes inducidos por M (Drummer y cols. 1992). Aunque McDonald y cols. publican en 1986 un antagonismo con otros opiáceos en cuidados intensivos, donde la depresión respiratoria inducida por morfina, diamorfina y fenooperidina se veía antagonizada en presencia de BZD.

En la mayoría de las muertes relacionadas con M existe una administración conjunta de otros psicofármacos (Barrett y cols. 1996), que en la gran mayoría de los casos son BZD o alcohol. El caso es que los niveles tóxicos de M dependen mucho de las sustancias

administradas conjuntamente. El tema es de gran importancia, ya que la toma de BZD y/o alcohol es algo habitual en los pacientes adictos a opiáceos en PMM, viéndose acompañada frecuentemente de complicaciones psicopatológicas. Si la toma de alcohol o BZD es causa o consecuencia de estas complicaciones, no se sabe a ciencia cierta. La tasa de abuso de BZD por parte de los pacientes en PMM, puede ser indicativa de una interacción entre estas sustancias, ya que sugiere la existencia de un efecto de refuerzo positivo resultante de una interacción de sinergia o potenciación entre ambas sustancias.

Sobre las interacciones farmacocinéticas, no está claro que fármacos como las BZD, frecuentemente usados por pacientes bajo tratamiento con M, afecten directamente al metabolismo de ésta. Algunos estudios afirman que las BZD no alteran el metabolismo ni los efectos opiáceos de la M, aunque admiten la aparición de una sedación pronunciada (Pond y cols. 1982) cuando se administran juntas.

Pero, como ya hemos apuntado, la potenciación de los efectos sedantes y depresores, si bien importante, no es la única interacción posible entre BZD y M. Existen datos que sugieren una interacción de sinergia entre opiáceos y BZD, como que la combinación de dosis anestésicas del opiáceo fentanilo con bajas dosis de diazepam induce una bajada sustancial de la presión arterial y resistencia vascular sistémica en pacientes con *bypass* coronario (Tomocheck y cols. 1983). Por otro lado, hay evidencias de que las endorfinas, o los receptores opioides, están implicados en la respuesta a BZD, como que bajas dosis de naloxona inhiben la inducción de inconsciencia inducida por diazepam (Stella y cols. 1984) y que bajas dosis (subanalgésicas) de alfentanilo potencian la inconsciencia inducida por midazolam (Kissin y cols 1990). Además, los testimonios de individuos que abusan de M y BZD afirman que las BZD aumentan o refuerzan el efecto elevador asociado a la administración de M, tema que revisaremos más adelante. Apoyando una interrelación entre estos dos sistemas, nosotros hemos demostrado experimentalmente que agonistas benzodiazepínicos son capaces de atenuar algunos síntomas del SAO o síndrome de abstinencia a opiáceos (Maldonado y cols. 1991, Valverde y cols. 1992), y que en esta acción puede existir una participación de otros sistemas (Valverde y cols. 1995). Por otro lado, es práctica habitual en la clínica el uso de BZD como el diazepam y prazepam para atenuar los síntomas del SAO.

Es frecuente el uso/abuso de BZD por parte de pacientes adictos a opiáceos, y no precisamente en busca de efectos depresores, sino debido a un efecto “elevador” resultante de la interacción de algunas BZD con los opioides. Este abuso implica un deterioro en la evolución del tratamiento y un peligro de intoxicación o sobredosis para el paciente, ya que los niveles tóxicos de M dependen mucho de las sustancias administradas conjuntamente. Conocer qué BZD tienen mayor potencial de abuso entre pacientes en PMM tiene gran importancia ya que nos puede ayudar a saber cuáles son estas BZD.

Existen numerosas comunicaciones donde los pacientes en tratamiento con M refieren que el diazepam potencia el efecto elevador (*'boost' the high*) de su dosis de M. Sin embargo, no todas las BZD tienen las mismas propiedades de refuerzo positivo para los pacientes adictos. Entre las BZD más usadas con este fin están flunitrazepam, diazepam y triazolam.

Para obtener una medida indirecta del poder relativo de las distintas BZD en

asociación con M, Barnas y cols. (1992) realizan un estudio entre adictos en PMM sobre sus preferencias con psicofármacos, y había grandes diferencias entre las distintas BZD. Como era de esperar, las BZD de acción rápida y potentes, como flunitracepán, triazolán, diacepán y loracepán, eran categorizadas entre los pacientes como fármacos potentes y rápidos con buenas propiedades sedativas; sin embargo, diferían en otras propiedades como efectos de “pérdida del control”, etc. La mayoría consideraba el bromacepán, cloracepato y oxacepán como demasiado débiles incluso en grandes dosis.

Iguchi y cols. (1993) en un estudio sobre el uso/abuso de BZD y otros sedantes en pacientes en PMM, encuentran que diacepán, loracepán y alprazolán eran las BZD más usadas, legal o ilegalmente, para conseguir efectos euforizantes en combinación con M. Aunque este estudio no incluye el flunitracepán, coincide con el estudio de Barnas y cols. (1992) donde, tras el flunitracepán, las BZD preferidas eran loracepán y diacepán. Por el contrario clordiacepóxido y oxacepán, no se obtenían con fines elevadores, y su uso era primordialmente bajo prescripción médica y con fines terapéuticos.

Es significativo que los pacientes en tratamiento con M rara vez toman solas las BZD con mayor poder de refuerzo, sino en combinación con su dosis de M para provocar una interacción de sinergia (Iguchi y cols. 1993). Algunos pacientes mencionan que prefieren la combinación M-BZD a los barbitúricos, que se suelen tomar solos, incluso cuando éstos son catalogados como más potentes. La disponibilidad, la calidad y mayor duración del efecto buscado, efectos terapéuticos positivos y el menor riesgo de sobredosis son las razones por las que los pacientes dicen preferir la combinación M-BZD. Sin embargo, la percepción de esta relativa seguridad puede ser peligrosa, ya que la sumación de efectos depresores por un lado, y por otro el potencial abusivo e intoxicante de algunas BZD, que puede llevar a una escalada de dosis, hacen peligrosa la combinación de estos fármacos (Swensen y cols. 1993). Un dato importante es que, como ya hemos comentado, en la mayoría de las muertes relacionadas con sobredosis de M ha existido una administración conjunta de BZD o alcohol.

Las muertes relacionadas con sobredosis de M donde se detecta una asociación con otras sustancias psicoactivas como alcohol o BZD abarca no sólo los PMM, sino también programas para el tratamiento el dolor. Tal es el caso del Sur de Australia (Williamson y cols. 1997), donde se llega a proponer la incorporación de una etiqueta en la medicación opiácea donde, además de advertir del peligro del uso concomitante de alcohol, advierta sobre el peligro del uso de BZD junto a M.

Los análisis rutinarios para la detección de BZD en pacientes en PMM puede ser útil para controlar su uso. Sin embargo, los frecuentes falsos negativos en el caso de alprazolán, debidos a que los metabolitos de este fármaco se excretan en concentraciones menores de las requeridas para su detección en los análisis rutinarios de orina, es un hecho conocido, desgraciadamente, por los pacientes. Esto unido, según Weddington y Carney (1987), a la predisposición de los médicos de urgencias y ambulatorios para prescribir alprazolán (especialmente si el paciente se queja de ataques de pánico y ansiedad), ha favorecido el uso de esta BZD por parte de pacientes en PMM. Los efectos euforizantes de la combinación ha llevado incluso a que algunos pacientes requieran hospitalización para la desintoxicación de

alprazolán (Weddington y Carney 1987).

Recientemente, Rogers y cols. (1997) consiguen detectar bajas concentraciones de alprazolán en tres casos de sobredosis de M/BZD. Esto parece indicar que no sólo puede ser peligrosa la combinación de BZD y M a altas dosis, sino que dosis relativamente bajas de M y alprazolán pueden presentar un mayor riesgo del hasta ahora apreciado. Este autor afirma que es posible, así mismo, que muchas muertes de pacientes en PMM se hayan clasificado de manera errónea y que el uso de alprazolán por estos pacientes haya pasado inadvertido. La interacción entre opioides y BZD puede llegar a provocar estado de inconsciencia (Kissin y cols. 1990) que a menudo es buscado por algunos pacientes. Rogers y cols. (1997) comentan que algunos pacientes reconocen haber ingerido cantidades de M y alprazolán tales que inducen casi la inconsciencia, en un intento de producir una experiencia de “casi muerte” (*near death experience*).

Otra BZD que parece estar ganando popularidad entre los pacientes adictos a opiáceos en PMM, según el estudio de Trudeau (1994), es el clonacepán. Esta BZD es prescrita frecuentemente para el pánico o la ansiedad y tiene una potencia parecida al alprazolán (variable según autores). Concorre el caso que, junto al alprazolán, el clonacepán aparece como una de las BZD más sobredosificadas en este estudio.

El consumo de BZD parece ser independiente del tiempo que lleve el paciente tomando M, aunque no de la dosis. En un estudio de seguimiento Swensen y cols (1993) demuestran que el uso de BZD permanecía prácticamente constante a lo largo de los siete años que duró el estudio. Sin embargo se observó que mientras el uso de otros opiáceos descendía a medida que aumentaba la dosis de M, el de BZD aumentaba significativamente. Las BZD más usadas eran flunitracepán, oxacepán y diacepán. El motivo del alto uso de BZD no está claro, pero el mayor peligro de esta interacción parece estar en su poder intoxicante, la escalada de dosis y la tolerancia, que parecen estar bien documentadas.

En cuanto a la morbilidad psicopatológica y el uso de BZD entre los pacientes en PMM, hay que partir de que existe una alta prevalencia de alteraciones psicopatológicas de base en estos pacientes (Darke y cols. 1994). Sin embargo, diversos estudios apuntan a que los pacientes en PMM que usan BZD, a pesar de tomar dosis más altas de M, exhiben niveles más altos de psicopatologías y disfunciones sociales que otros pacientes en PMM (Darke y cols. 1993), con puntuaciones más altas en tests de depresión, ansiedad y psicopatología global. Esto es importante ya que va unido a una peor respuesta al tratamiento, conductas de riesgo para la transmisión del HIV o hepatitis y consumo de otras drogas como anfetaminas o cocaína. La cuestión es si las BZD son agentes causales de todo esto por una interacción con el opioide, o si son sólo marcadores de un subgrupo disfuncional dentro de los PMM. Es importante apuntar que la relación entre la morbilidad psiquiátrica en pacientes en PMM usuarios de BZD, es independiente tanto de la dosis de M como del tiempo que lleve en el programa; llegando a ser el uso de BZD el mejor predictor de ansiedad y depresión (Darke y cols. 1994). Todo esto no quiere decir que los usuarios de BZD sean inapropiados para el PMM, sino que requieren una especial vigilancia, intervención médica y apoyo psicológico.

Por lo tanto, y como consecuencia de todo esto, debemos tener en cuenta las posibles

consecuencias del uso de algunas BZD junto a M. Tener una especial vigilancia de los pacientes en PMM con historial de abuso de BZD y, cuando haya que tratar pacientes en PMM de ansiedad e insomnio, se recomienda usar BZD con potencial de refuerzo bajo y evitar las de alto como flunitracepán y diacepán.

2.- ANTIDEPRESIVOS

En un estudio realizado recientemente por Milby y cols. (1996) se presentaron unos resultados que no dejan lugar a dudas en cuanto a la comorbilidad psiquiátrica en pacientes en tratamiento con M. En efecto este estudio deja entrever que según criterios diagnósticos DSM III-R en una población de adictos a opiáceos incluidos en un PMM, el 55 % presentaban, al menos un trastorno de ansiedad, el 58 % al menos un trastorno afectivo y el 36 % un trastorno mixto ansiedad-depresión. Este estudio que es tan solo un ejemplo de otros muchos, sugiere el uso de antidepresivos en estos pacientes. Nunes y cols., (1994) revisan este aspecto y llegan a la conclusión de que los antidepresivos son útiles para la normalización afectiva pero no disminuyen la apetencia por el opiáceo.

Dado el extensivo uso de antidepresivos en los PMM las posibles interacciones farmacológicas entre M y antidepresivos adquieren una especial relevancia.

Desde el punto de vista farmacocinético, si consideramos a los antidepresivos clásicos tricíclicos, ha podido constatarse que la M puede aumentar los niveles plasmáticos de la desipramina, incluso puede llegar a duplicarlos (Maany y cols., 1989). Un mecanismo posible sería que la M inhibiera la hidroxilación de la desipramina (Kosten y cols., 1990). En animales de experimentación Liu y Wang (1974) demostraron que la desipramina a su vez podría incrementar la concentración de M en el Sistema Nervioso Central, pero este hecho no ha podido ser constatado en el hombre.

Un capítulo importante de las interacciones entre antidepresivos y M hay que dedicarlo a los nuevos fármacos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). En efecto, estos fármacos que en número de prescripciones han desplazado a los tricíclicos, y que han aumentado la seguridad, al reducir los efectos indeseables, son utilizados con frecuencia conjuntamente con M. Al mismo tiempo se cree que estos fármacos pueden disminuir la apetencia por las drogas.

Existen diferentes ISRS pero de los que poseemos más información en su asociación con M son la fluvoxamina y la fluoxetina. Bertschy y cols., (1994) han informado de una interacción farmacocinética importante entre la fluvoxamina y la M. Este antidepresivo incrementa de una manera importante los niveles de M, pudiendo producirse la eventualidad de que de suprimir bruscamente el antidepresivo induzcamos un síndrome de abstinencia opiáceo. Este mismo autor estudia posteriormente (Bertschy y cols., 1996) la asociación de M pero esta vez con fluoxetina, demostrando que aunque se puede observar un cierto incremento en los niveles del opiáceo, sin embargo esta fué de menor magnitud que en el caso de fluvoxamina y por ello es improbable que tenga una repercusión clínica importante. En cuanto a los mecanismos farmacocinéticos implicados en esta interacción se cree como más probable el hecho de que la fluoxetina inhibe sólo la hidroxilación, mientras que la fluvoxamina inhibe la

desmetilación y en un menor grado la hidroxilación. Esta circunstancia esta relacionada, probablemente, con que la fluoxetina inhibe de manera potente al citocromo P4502D6 mientras que la fluvoxamina es un potente inhibidor del citocromo P4501A2, inhibiendo también al citocromo P4502C19. Es posible que alguna de estas isoenzimas este implicada en el metabolismo de la M.

No solo habría que referirse a las interacciones de tipo farmacocinético entre M y antidepresivos. Diferentes estudios han demostrado una interacción importante entre los opiáceos y estos psicofármacos, de tal suerte que los antidepresivos pueden no solo modificar los niveles de péptidos opioides si no también modificar la sensibilidad de los receptores opiáceos, además de tener en mayor o menor medida capacidad de unirse a estos receptores. (Isenberg y Cicero, 1984; Hamon y cols., 1987). La modificación, principalmente en la sensibilidad de los receptores opiáceos, podría conducir a una respuesta aumentada a los efectos de la M y otros fármacos opiáceos con importantes repercusiones clínicas.

3.- ANTIPSICÓTICOS

Como hemos señalado previamente, los pacientes con problemas psiquiátricos parecen manifestar una tendencia a la adicción. En concreto, algunos estudios han señalado la incidencia de trastornos del eje I (es decir, esquizofrenia o enfermedad maniaco-depresiva) e incluso se ha descrito algún rasgo esquizofrénico, en sujetos en tratamiento con M (Schwartz, BD y cols., 1994). Por todo ello, existe la posibilidad de tratamiento simultáneo con M y antipsicóticos.

Además, puede ser necesario el uso de neurolépticos en estos pacientes por un motivo diferente: el síndrome de abstinencia. Éste es similar al de otros agonistas opiáceos, incluyendo síntomas físicos y psíquicos. A pesar de la rareza de la presentación de psicosis, recientemente, el grupo de Levinson (Levinson y cols., 1995) ha descubierto algunos casos de brote psicótico en una amplia revisión de historias clínicas de sujetos en tratamiento con M. La única característica común entre ellos era la discontinuación o disminución de la dosis de M, representando, pues, una especie de abstinencia. Para la resolución del brote se utilizaron neurolépticos excepto en un caso en que bastó aumentar la dosis de M. Parece, pues, que el período de deshabitación opiácea es un momento de alto riesgo para el desarrollo de psicosis. Los diversos terapeutas que se ocupan de estos pacientes deben estar al corriente de este riesgo para su detección precoz.

Mención aparte merecen los caso de pacientes con M e infección VIH, pues los neurolépticos se prescriben con frecuencia en sujetos hospitalizados con SIDA como tratamiento para síntomas psicóticos o como antieméticos. Se ha destacado que en caso de infección VIH existe una mayor tendencia a desarrollar efectos adversos extrapiramidales de los antipsicóticos (Hriso y cols., 1991; Hoffman, 1984), sobre todo síndrome neuroléptico maligno (Breitbart y cols., 1988) y reacciones distónicas (Halstead y cols., 1988). No obstante, es difícil distinguir el efecto adversos farmacológico de los efectos de la propia enfermedad, aconsejándose de forma preventiva usar dosis bajas de antipsicóticos en este grupo de pacientes (Ayuso, 1994).

Los antipsicóticos pueden dar lugar a interacciones farmacocinéticas con otras sustancias, entre ellas la M, por alteración de la motilidad gastrointestinal consecuencia de sus efectos anticolinérgicos. Ello provoca retraso en la absorción del segundo fármaco y en sus niveles plasmáticos máximos.

También son responsables de importantes interacciones farmacodinámicas: Los antipsicóticos, en general, aumentan la capacidad depresora de otras sustancias depresoras del SNC, entre ellas los opiáceos como la M. Esta interacción sí tiene relevancia clínica, pues puede llegar a provocar depresión respiratoria. La potenciación de la depresión respiratoria por opiáceos es extensible a otros depresores del SNC e IMAO, por ello se habrá de extremar el cuidado en caso de pacientes con patología respiratoria concomitante. También hay que considerar los efectos adversos cardiovasculares que presentan los antipsicóticos clásicos por bloqueo adrenérgico; tales efectos pudieran sumarse a efectos vegetativos opiáceos, sin embargo, no existen casos descritos al respecto, por lo que podemos suponer que esta interacción teórica carece de relevancia.

Algunos antipsicóticos clásicos, antiguamente llamados neurolépticos, se usan con otros fines terapéuticos, entre los que destaca la inducción de neuroleptoanestesia. Entre ellos, ha sido ampliamente usado la prometazina. Ésta potencia la acción de los agonistas opiáceos, de forma que prolonga la duración de su acción posiblemente por acción a nivel hepático (Keèri-Szàntò, 1974).

Por último, se ha suscitado la cuestión de si los agonistas opiáceos selectivos podrían utilizarse como adyuvantes en el tratamiento antipsicótico, dada la interrelación entre sistemas opioides y dopaminérgicos centrales. De esta forma, en pacientes con enfermedad psiquiátrica previa, el aumento de las dosis de M resultaría beneficioso, disminuyendo, potencialmente, la psicosis (Levinson y cols., 1995).

4.- LITIO

El litio es el principal eutimizante de que disponemos, su manejo farmacológico no es sencillo dada su toxicidad y estrecho margen terapéutico, que exige un exhaustivo control. Por ello, cualquier interacción farmacológica a que pudiera dar lugar es de importancia. En el caso de los fármacos opiáceos, concretamente M, existen pocos datos significativos en humanos que nos permitan prever los efectos de la litoterapia sobre el tratamiento con M o viceversa. Por contra, existen diversos estudios experimentales que no parecen mostrar un posible efecto negativo de la interacción litio/opiáceos sino al contrario. Se sabe que el litio puede afectar a los sistemas opioides, pues es capaz de afectar diversas acciones de la morfina, como la analgesia (Mannisto and Saarnivaara, 1972; Staunton y cols., 1982) o la hiperactividad inducida por morfina (Jensen, 1974).

A partir de estudios experimentales, se ha propuesto que el litio pudiera ser útil en clínica para el tratamiento de la adicción a opiáceos (Flemenbaum y cols., 1979; Abrahamson, 1983), pues reduce significativamente la autoestimulación facilitada por morfina (Liebman and Segal, 1976), así como la auto-administración de morfina (Tomkiewicz and Steinberg, 1974) o la expresión del síndrome de abstinencia en animales dependientes de morfina, impidiendo

incluso el desarrollo de tal dependencia (Dehpour y cols., 1994). El nivel al que ocurren estas interacciones no está totalmente claro, pudiendo deberse a interacciones directas sobre el sistema opioide endógeno o interacciones a nivel subcelular.

5.- ANTIEPILÉPTICOS

La presentación de crisis epilépticas primarias o, más frecuentemente, secundarias (encefalopatía por HIV, crisis post-traumáticas,...), no es infrecuente en los sujetos drogodependientes. Su severidad puede requerir el tratamiento farmacológico para su control, siendo muy importante el cumplimiento de la pauta terapéutica. Además, algunos de los fármacos antiepilépticos, se utilizan en otras indicaciones, destacando el tratamiento de diversos dolores neurálgicos y neuropatías, no infrecuentes en sujetos con HIV. Esto es de particular importancia porque los fármacos antiepilépticos son un grupo con frecuentes interacciones farmacológicas de relevancia clínica variable.

Un gran número de ellas son de carácter farmacocinético, dependiendo de interacciones a nivel del metabolismo. Algunos fármacos antiepilépticos son inductores enzimáticos, es decir, promueven la síntesis de enzimas hepáticas y por ello pueden alterar la biotransformación y, en consecuencia, la velocidad de eliminación de otras sustancias, entre ellas la M. Entre estos destacan algunos de los fármacos antiepilépticos más clásicos como los barbitúricos (fenobarbital, metilfenobarbital y primidona), carbamacepina o fenitoína, que promueven la inducción enzimática sobre el citocromo P450. Como consecuencia, se tiende a reducir los niveles y efectos de otros fármacos. Otros mecanismos de interacción posible son la inhibición enzimática o el desplazamiento de la unión proteica, ambos producidos por el ácido valproico y que tienden a aumentar la fracción libre y los efectos de otros fármacos. Mientras que ninguno de los efectos mencionados para el valproico parece afectar a los agonistas o antagonistas opiáceos, los niveles plasmáticos de M pueden verse reducidos por el uso simultáneo de cualquiera de los antiepilépticos inductores (Bell y cols., 1988; Tong y cols., 1981). A efectos prácticos, ello supone una disminución del efecto de la M, que en ocasiones alcanza relevancia clínica apareciendo síntomas de abstinencia (Saxon y cols., 1989; Tong y cols., 1981; Liu and Wang, 1984) y requieren un aumento de las dosis del opiáceo para alcanzar el mismo efecto que en sujetos libres de tal medicación antiepiléptica.

De entre los fármacos antiepilépticos en interacción con M, destaca la fenitoína, por su trascendencia práctica en el desencadenamiento de síntomas de abstinencia en sujetos que la reciben concomitantemente a la M (Finelli, 1976; Saxon y cols., 1989). Incluso con aumento importante de la dosificación de M puede no lograrse el control de la abstinencia (Saxon y cols., 1989), requiriendo un cambio de estrategia terapéutica antiepiléptica. Entre los mecanismos implicados en el aumento de eliminación de M por fenitoína, no sólo participa la aceleración del metabolismo del opiáceo por inducción enzimática, sino que también se ha citado el aumento de la excreción urinaria del metabolito mayor de la M por dicho fármaco (Tong y cols., 1981). Esta última interacción no es sólo teórica sino que parece tener importancia clínica. Así, para evitar la aparición de un síndrome de abstinencia a M al final del día en sujetos en tomando simultáneamente fenitoína, puede ser necesaria la administración de

M dos veces al día.

Otra alternativa, es el empleo de un antiepiléptico sin este tipo de problemas. Carbamacepina que podría ser, por su espectro, una primera opción en otro paciente, no lo es en aquéllos bajo tratamiento con M pues presenta similar capacidad inductora microsomal hepática y puede originar también abstinencia (Bell y cols., 1988; Saxon y cols., 1989). Fenobarbital, desaconsejado por su importante efecto sedante, presenta, además una potente capacidad inductora hepática, por lo cual está descartado en estos casos. Entre los antiepilépticos clásicos, el ácido valproico carece de efecto inductor enzimático, al contrario presenta incluso un efecto inhibidor que no afecta a la M. Por ello, en caso de necesitarse un tratamiento antiepiléptico, el valproico pudiera ser una alternativa e incluso de elección. Se ha demostrado que la sustitución de fenitoína por valproico permite una reducción rápida e importante de la dosis de M (Saxon y cols., 1989). No obstante, es necesario recordar la posibilidad de graves e impredecibles efectos secundarios hepáticos de este compuesto que pueden sumarse a una afectación hepática previa de diferente origen. La elección también podría radicar en alguno de los nuevos antiepilépticos, efectivos en diversos tipos de crisis aunque con autorizaciones restringidas. Los nuevos antiepilépticos (vigabatrina, lamotrigina, felbamato o gabapentina) tienen, en general, un perfil farmacocinético totalmente diferente, no habiéndose descrito efectos sobre el metabolismo hepático, que además sufren escasamente, por ello serían más seguros desde el punto de vista farmacocinético. Tampoco se han descrito reacciones de importancia con opiáceos.

INTERACCIONES CON ANTIINFECCIOSOS (RIFAMPICINA Y ANTIVÍRICOS).

El fármaco antituberculoso rifampicina es responsable de una importante y conocida interacción con M, de importante trascendencia clínica por su alta incidencia. En efecto, la rifampicina disminuye de forma marcada los niveles plasmáticos de M, pudiéndose necesitar un importante aumento de la dosis de M para evitar la aparición de síntomas de abstinencia, que pueden presentarse de forma muy dilatada (Kreek y cols., 1976; Garfield y cols., 1975; Bending and Skacel, 1977; Brockmeyer y cols., 1991). Esta interacción se debe al potente efecto inductor enzimático de la rifampicina, que afecta a las enzimas hepáticas que participan en el metabolismo de la M. Por ello, disminuyen los niveles plasmáticos de M y aumenta la excreción de su metabolito mayor (Kreek y cols., 1975; Kreek y cols., 1976). El porcentaje de pacientes que presentan este problema varía según las series pero en todo caso es importante. Puesto que el tratamiento antituberculoso tiene una larga duración y requiere un buen cumplimiento para su éxito, se recomienda no suspenderlo sino aumentar las dosis de M.

Muchos de los pacientes en tratamiento con M, son portadores de VIH y un porcentaje no despreciable de ellos, va a desarrollar la enfermedad infecciosa. La terapéutica farmacológica en estos enfermos es complicada por muy diversas causas entre las que destaca el uso de múltiples medicaciones. La combinación de antirretrovirales se ha convertido en una pauta estándar de tratamiento aceptada internacionalmente; a ella hay que unir el uso de otras sustancias (a menudo antibióticos y otros quimioterápicos para infecciones secundarias importantes) con efectos secundarios marcados. De hecho, los pacientes con SIDA se han

descrito como un grupo especial en cuanto a los efectos adversos a medicamentos, que parecen más frecuentes e intensos en ellos (Lee and Safrin, 1992; Harb y cols., 1993; Hughes y cols., 1995). En esta susceptibilidad aumentada pueden influir no sólo la importante polimedicación sino otros hechos como el trastorno inmunológico subyacente o las lesiones multiorgánicas coexistentes. Algunos de los fármacos utilizados muestran de forma aislada altos porcentajes de reacciones adversas, la coutilización con otros incrementa la toxicidad potencial y las interacciones.

Los efectos de la zidovudina sobre la M son controvertidos, pues mientras unos autores señalan una disminución del efecto del opiáceo (Brockmeyer y cols., 1991), otros autores no han podido constatar cambios en la farmacocinética de la M ni síntomas de abstinencia en pacientes con VIH en tratamiento con zidovudina (Schwartz,EL y cols., 1992). A la inversa, la M aumenta los niveles plasmáticos de zidovudina (Schwartz,EL y cols., 1992; Burger y cols., 1994), aparentemente por disminución de la glucuronconjugación de zidovudina, pudiendo originar un aumento de sus efectos. La importancia de esta influencia parece limitada, no siendo necesario suspender el tratamiento aunque se recomienda una especial vigilancia ante una posible infradosificación de M y/o toxicidad de zidovudina.

Las interacciones son particularmente importantes con algunos nuevos fármacos como los inhibidores de las proteasas, que inhiben potentemente sistemas de citocromos hepáticos, responsables de la metabolización de muchos fármacos en el hombre. Como consecuencia, los niveles plasmáticos y, por tanto, efectivos de estos fármacos aumentan y pueden ocasionar problemas de toxicidad. Sin embargo lo limitado de la experiencia con estas sustancias nos impide tener datos suficientes para sacar conclusiones de tales interacciones, por ejemplo con M. Por ello, es necesario una investigación y evaluación de tales interacciones así como de la influencia de la propia enfermedad y otras variables fisiológicas, en vistas a establecer sus posibles interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas.

INTERACCIONES CON ALCOHOL Y OTRAS DROGAS DE ABUSO.

a) Alcohol

El consumo de alcohol es frecuente entre pacientes en PMM, y esta doble adicción se ha asociado a una mayor prevalencia de problemas psiquiátricos (El-Bassel y cols. 1993). Sin embargo, los pacientes dependientes al alcohol permanecen más tiempo en los PMM que los bebedores no dependientes (Chatman y cols. 1994), quizá por estar más habituados a grupos de apoyo, ser más conscientes de su problema y estar más dispuestos a remediarlo. En el estudio de Barnas y cols. (1992), el alcohol suscita unas preferencias bimodales entre estos pacientes. Hechos como la producción de sustancias tipo opioides por parte del etanol, mediación de sus efectos por los péptidos opioides endógenos y la alteración de la unión de los opioides a sus receptores son posibles mecanismos de interacción entre ambos (Cushman 1987). Sí está claro que es una de las combinaciones, junto a las BZD, más encontradas en las muertes relacionadas con M (Barrett y cols. 1996, Williamson y cols. 1997).

A nivel metabólico se conoce una interacción entre M y alcohol, ambos sustratos de las

enzimas MEOS (*mixed enzyme oxidase system*) del sistema citocromo P450 hepático. La M es un débil inductor de estas enzimas, así mismo el alcohol es un conocido estimulador de estos procesos. Se ha observado una interacción competitiva entre ambos fármacos (Borowsky y cols. 1979). Así, la M se metabolizaba más lentamente en asociación con alcohol, y dosis agudas de éste pueden traducirse, en estos pacientes, en un aumento de la sedación y la depresión respiratoria. Sin embargo, en administración crónica, el alcohol puede conducir a una metabolización más rápida y niveles tisulares más bajos de M, surgiendo la necesidad de aumentar la dosis de M.

Se ha afirmado por un lado que el consumo de alcohol aumenta entre los pacientes después de entrar en PMM (Stimmel y cols. 1983) y, por otro, que la M no aumenta su consumo (Barr y cols. 1980). Estudios metabólicos demuestran que, a pesar de las interacciones existentes, dosis moderadas de alcohol en pacientes en PMM estabilizados, relativamente sanos, no alteran los niveles de M; y que los niveles de alcohol no varían si se suprime la dosis de M. Estos datos contradicen la idea de que la M crónica pueda provocar *per se* tales cambios en el metabolismo del alcohol que induzca cambios en los patrones de consumo de alcohol en estos pacientes (Cushman 1987).

b) Cocaína

El uso de cocaína por pacientes en PMM es un hecho constatado que ha sido destacado en la literatura internacional repetidamente (por ejemplo Huber-Stemich and Haas, 1990; Black y cols., 1987), que evidentemente también ocurre en nuestro país (Torrens y cols., 1991; San y cols., 1993). En un estudio retrospectivo americano de diferentes programas con M se observa que en los últimos años el uso de cocaína se ha multiplicado 1.5 veces entre los pacientes en PMM (Craddock y cols., 1997). Otros autores previamente habían encontrado, por contra, una disminución del uso de cocaína (Shaffer and LaSalvia, 1992). Los resultados y las opiniones en cuanto a los efectos del tratamiento con M sobre la adicción a cocaína son muy variables. Se ha señalado que el efecto depende del tipo de cocaína y de administración utilizada (Grella y cols., 1997), variando los resultados entre una disminución del uso de cocaína (Dunteman y cols., 1992) a no observarse cambios en su patrón de consumo (Kosten, TR y cols., 1987), pasando por un inicio de la adicción o aumento del consumo tras comenzar el programa con el opiáceo (Chaisson y cols., 1989).

En general, es importante la mediación de las catecolaminas, sobre todo de noradrenalina sobre los efectos que la cocaína pudiera tener sobre la transmisión opioidérgica, además de posibles interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas. Existen diversos datos derivados de trabajos experimentales que permiten suponer ciertas relaciones farmacológicas entre cocaína y M que pudieran estar en la base de posibles interacciones. Así, la cocaína potencia la analgesia de diferentes agonistas opiáceos con una aparente implicación de la noradrenalina en este efecto (Misra y cols., 1987). También se ha observado que el pretratamiento con M u otros opiáceos potencia el efecto discriminativo de la cocaína y que M aumenta las propiedades reforzadoras de cocaína en place preference (Bilsky y cols., 1992), mientras que antagonistas opiáceos o agonistas kappa bloquean tales propiedades. Por ello se

ha sugerido que los antagonistas opiáceos pudieran ser útiles en el tratamiento de la adicción a cocaína e incluso que estos resultados podrían explicar las altas tasas de uso de cocaína en adictos a heroína tratados con M.

Por contra, existen pocas interacciones clínicas confirmadas entre M y cocaína. En pacientes mantenidos con M y dependientes de cocaína, se ha observado la presentación de síntomas de abstinencia a cocaína moderados y de corta duración (Margolin y cols., 1996); de hecho, el síndrome de abstinencia desencadenado por naloxona en estos sujetos es de intensidad inversamente proporcional a la dependencia a cocaína y a otras drogas (Kosten, TA y cols., 1989). Igualmente, se ha señalado que el aumento de la incidencia de ataques de pánico en los pacientes con M se relaciona con el consumo de cocaína (Rosen and Kosten, 1992). El uso de heroína y M se asocia con edema pulmonar; su asociación con cocaína es un hallazgo postmortem común, sin embargo, son pocos los casos descritos diagnosticado clínicamente tras el uso de cocaína (Cucco y cols., 1987). Por último, se ha encontrado una disminución del número de receptores beta y delta (Wang and Schnoll, 1987) en la placenta de mujeres consumidoras de cocaína durante el embarazo (lo cual pudiera explicar algunos de los frecuentes problemas en su curso); esta down-regulation adrenérgica y opioide pudiera relacionarse con otros efectos de la cocaína, especialmente sobre los efectos opiáceos, pero se desconoce su significación real.

c) Cannabis y éxtasis

Otras sustancias de abuso entre los pacientes con M son por ejemplo el cannabis o las anfetaminas (Worm and Steentoft, 1992; Olesen y cols., 1995), cuyo uso parece aumentado en estos pacientes tras la introducción en el programa de M (Swensen y cols., 1993). En nuestro país Sain (Swensen y cols., 1993) ha señalado el alto consumo de estas sustancias junto con cocaína. Las consecuencias de su uso conjunto son difíciles de prever así como prácticamente inexistentes los estudios al respecto, proporcionando datos aislados. Se ha estudiado, por ejemplo, si determinados parámetros psicológicos (escala del sentido de la coherencia) variaban en usuarios de cannabis, observándose que aquéllos en tratamiento con M presentaban puntuaciones por debajo de las normales a diferencia de aquéllos que sólo usaban cannabis (Lundqvist, 1995). Sin embargo, desconocemos la trascendencia de este hallazgo.

En cuanto a las anfetaminas y sus derivados, se sabe que dosis bajas de anfetaminas aumentan sustancialmente los efectos analgésicos y euforizantes de la morfina y pueden disminuir los efectos adversos sedativos de ésta, por lo cual se ha intentado dar una justificación teórica a su utilización en la comunidad dependiente de opiáceos. Las drogas de diseño, como el MDMA o éxtasis, que han cobrado gran importancia como sustancia ilegal o droga de abuso en nuestro país (de la Fuente de Hoz y cols., 1997) han sido menos estudiadas en relación con la M. Se ha observado que un porcentaje considerable de sujetos consumidores de cocaína y/o heroína usaban en además este tipo de sustancias (de la Fuente de Hoz y cols., 1997). En cuanto a las consecuencias de su consumo, existen numerosas comunicaciones acerca de los importantes efectos tóxicos del MDMA y sus derivados, que pueden producir efectos adversos agudos intensos e incluso la muerte (Green y cols., 1995).

Se sabe que el "éxtasis" y otros derivados anfetamínicos pueden originar cuadros neurológicos mixtos entre el síndrome neuroléptico maligno y el síndrome serotoninérgico, cuadros psicóticos (McGuire y cols., 1994), alteraciones renales (revisión en Bakir and Dunea, 1996) y hepáticas (Dykuizen y cols., 1995; Pascual Bartolomé y cols., 1997). No obstante, hasta el presente no se conoce la influencia que en tales efectos u en otros, pudiera tener el consumo simultáneo de M.

BIBLIOGRAFÍA

- Abrahamson JR. Use of lithium to control drug abuse. *Am J Psychiatry* 1983; 140: 1256.
- Ayuso JL. Use of psychotropic drugs in patients with HIV infection. *Drugs* 1994; 47: 599-610.
- Bakir AA, Dunea G. Drugs of abuse and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996; 5: 122-6.
- Barnas C, Rossman M, Roessler H, Reimer Y, Fleischhacker WW. Benzodiazepines and other psychotropic drugs abused by patients in a methadone maintenance program: familiarity and preference. *J Clin Psychopharmacol* 1992; 12: 397-402.
- Barr HL, Cohen A. The problem drinking drug addict. In: Gardner SE (ed.) National Drug / Alcohol Collaborative Project: Issues in Multiple Substance Abuse, DHEV Publication n° (ADM) 80-957, Washington: Government Printing Office, 1980, pp 78-115.
- Barrett DH, Luk AJ, Parrish RG, Jones TS. An investigation of medical examiner cases in which methadone was detected, Harris County, Texas, 1987-1992. *J Forensic Sci* 1996; 41 (3): 442-448.
- Borowsky SA, Lieber CS. Interaction of methadone and ethanol metabolism. *J Pharmacol Exp Ther* 1979; 207: 123-131.
- Bertschy G, Baumann P, Eap CB, Baettig D. Probable metabolic interaction between methadone and fluvoxamine in addict patients. *Ther. Drug Monit.* 1994; 16: 42-45.
- Bertschy G, Eap CB, Powell K, Baumann P. Fluoxetine addition to methadone in addicts: Pharmacokinetic aspects. *Ther. Drug Monit.* 1996; 18: 570-572.
- Bell J, Seves V, Bowren P, y cols. The use of serum methadone levels in patients receiving methadone maintenance. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 43: 623-9.
- Bending MR, Skacel PO. Rifampicin and methadone withdrawal. *Lancet* 1977; i: 1211.
- Bilsky EJ, Montegut MJ, DeLong CL, y cols. Opioidergic modulation of cocaine conditioned place preference. *Life Sci* 1992; 50: PL85-90.
- Black JL, Dolan MP, Penk WE, y cols. The effect of increased cocaine use on drug treatment. *Addict Behav* 1987; 12: 289-92.
- Breitbart W, Marotta RF, Call P. AIDS and neuroleptic malignant syndrome. *Lancet* 1988; 2: 1488-9.
- Brockmeyer NH, Mertins L, Goos M. Pharmacokinetic interaction of antimicrobial agents with levomethadone in drug-addicted AIDS patients. *Klin Wschr* 1991; 69: 16-8.
- Burger DM, Meenhorst PL, Ten-Napel CH, y cols. Pharmacokinetic variability of zidovudine

in HIV-infected individuals: subgroup analysis and drug interactions. *AIDS* 1994; 8: 1683-9.

Cacciola JS, Rutheford MJ, Alterman AI, y cols. Personality disorders and treatment outcome in methadone maintenance patients. *J Nerv Ment Dis* 1996; 184: 234-9.

Chaisson RE, Bacchetti P, Osmond D, y cols. Cocaine use and HIV infection in intravenous drug users in San Francisco. *JAMA* 1989; 261: 561-5.

Chatham LR, Rowan-Szal GA, Joe GW, Brown BS, Simpson DD. Heavy drinking in a population of methadone-maintained clients. *J Study Alcohol* 1995; 56 (4): 417-422.

Craddock SG, Rounds-Bryant JL, Flynn PM, y cols. Characteristics and pretreatment behaviors of clients entering drug abuse treatment: 1969 to 1993. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1997; 23: 43-59.

Cucco RA, Yoo OH, Cregler L, y cols. Nonfatal pulmonary edema after "freebase" cocaine smoking. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 179-81.

Cushman P. Alcohol and opioids: possible interactions of clinical importance. *Adv Alcohol Subst Abuse* 1987; 6 (3): 33-46.

Darke S, Swift W, Hall W, Ross M. Drug use, HIV risk-taking and psychosocial correlates of benzodiazepine use among methadone maintenance clients. *Drug Alcohol Depend* 1993; 34 (1): 67-70.

Darke S, Swift W, Hall W. Prevalence, severity and correlates of psychological morbidity among methadone maintenance clients. *Addiction* 1994; 89: 211-217.

Dehpour AR, Farsam H, Azizabadi-Farahani M. Inhibition of the morphine withdrawal syndrome and the development of physical dependence by lithium in mice. *Neuropharmacology* 1994; 34: 115-21.

De la Fuente de Hoz L, Rodríguez Arenas MA, Vicente Orta J, y cols. Epidemiología del consumo de drogas de diseño en España. *Med Clin (Barc)* 1997; 108: 54-61.

Drummer OH, Opeskin K, Syrjanen M, Corder SM. Methadone toxicity causing death in ten subjects starting on a methadone maintenance program. *Am J Forensic Med Pathol* 1992; 13 (4): 346-350.

Duntzman GH, Condelli WS, Fairbank JA. Predicting cocaine use among methadone patients: analysis of findings from a national study. *Hosp Community Psychiatry* 1992; 43: 608-11.

Dykuizen RS, Brunt PW, Atkinson P, y cols. Ecstasy induced hepatitis mimicking viral hepatitis. *Gut* 1995; 36: 939-41.

El-Bassel N, Schilling RF, Turnbull JE, Su KH. Correlates of alcohol use among methadone patients. *Alcohol Clin Exp Res* 1993; 17 (3): 681-686.

Finelli PF. Phenytoin and methadone tolerance. *N Engl J Med* 1976; 294: 227.

Flemenbaum A, Cronson AJ, Weddige RL. Lithium in opiate abuse: a theoretical approach. *Comprehensive Psychiatry* 1979; 20: 91-9.

Garfield JW, Kreek MJ, Giusti L. Rifampicin-methadone relationship. 1. The clinical effects of rifampicin-methadone interaction. *Am Rev Respir Dis* 1975; 111: 262.

Green AR, Cross A, Goodwin GM. Review of the pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA or "Ecstasy"). *Psychopharmacology (Berl)* 1995; 119: 247-60.

Grella CE, Anglin MD, Wugalter SE. Patterns and predictors of cocaine and crack use by clients in standard and enhanced methadone maintenance treatment. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1997; 23: 15-42.

Halstead S, Riccio M, Harlow R, y cols. Psychosis associated with HIV infection. *Br J Psychiatry* 1988; 153: 618-23.

Hamon M ,Gozlan H ,Bourgoin S ,Benoliel JJ, Mauborgne A ,Taquet H, Cesselin F, Micó JA. Opioid receptors and neuropeptides in the CNS in rats treated chronically with amoxapine or amitriptyline. *Neuropharmacology* 1987; 26: 531-539.

Harb GE, Alldredge BK, Coleman R, y cols. Pharmacoepidemiology of adverse drug reactions in hospitalized patients with human immunodeficiency virus disease. *J Acquir Immune Defic Synd* 1993; 6: 919-26.

Hoffman RS. Neuropsychiatric complications of AIDS. *Psychosomatics* 1984; 25: 393-400.

Hriso E, Kuhn T, Maslev J, y cols. Extrapyramidal symptoms due to dopamine-blocking agents in patients with AIDS encephalopathy. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 1558-61.

Huber-Stemich F, Haas H. Prevention of HIV infection in the methadone program. A survey of a drop-in clinic in Zurich. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1990; 79: 1017-21.

Hughes WT, LaFon SW, Scott JD, y cols. Adverse events associated with trimethoprim-sulphametoxazole and atovaquone during treatment of AIDS-related pneumocystis carinii pneumonia. *J Infect Dis* 1995; 171: 1295-301.

Isenberg KE, Cicero TJ. Possible involvement of opiate receptors in the pharmacological profiles of antidepressant compounds. *Eur. J. Pharmacol.* 1984; 103: 57-63.

Jensen J. The effect of prolonged lithium ingestion on morphine actions in the rat. *Acta Pharmac Toxic* 1974; 35: 395-402.

Keèri-Szàntò M. The mode of action of promethazine in potentiating narcotic drugs. *Br J Anaesth* 1974; 46: 918-24.

Kissin I, Vinik HR, Castillo R, Bradley EL. Alfentanil potentiates midazolam-induced unconsciousness in subanalgesic doses. *Anesth Analg* 1990; 71: 65-69.

Kosten TR, Gawin Fh, Morgan C, Nelson JC, Jatlo P. Desipramine and its 2-hydroxy metabolite in patients taking or not taking methadone. *Am. J. Psychiatry* 1990; 147: 1379-1380.

Kosten TA, Jacobsen LK, Kosten TR. Severity of precipitated opiate withdrawal predicts drug dependence by DSM-III-R criteria. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1989; 15: 237-50.

Kosten TR, Rounsaville BJ, Kleber HD. A 2.5 year follow-up`of cocaine use among treated opioid addicts. Have our treatments helped? *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 281-4.

Iguchi MY, Handelsman L, Bickel WK, Griffiths RR. Benzodiazepine and sedative use/abuse by methadone maintenance clients. *Drug Alcohol Depend* 1993; 32: 257-266.

Kreek MJ, Garfield JW, Gutjah CL, y cols. Rifampicin-methadone relationship. 2. Rifampicin effects on plasma concentration, metabolism and excretion of methadone. *Am Rev Respir Dis* 1975; 111: 926-7.

Kreek MJ, Garfield JN, Gutjah CL, y cols. Rifampicin-induced methadone withdrawal. *N Engl J Med* 1976; 294: 1104-6.

- Lee BL, Safrin S. Interactions and toxicities of drugs used in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 773-9.
- Levinson I, Galyner II, Rosenthal RN. Methadone withdrawal psychosis. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 73-6.
- Liebman JM, Segal DS. Lithium differentially antagonises self-stimulation facilitated by morphine and (+)-amphetamine. *Nature* 1976; 260: 161-3.
- Liu SJ, Wang RIH. Increased analgesia and alterations in distribution and metabolism of methadone by desipramine in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1975; 195: 94-104.
- Liu S-J, Wang RIH. Case report of barbiturate-induced enhancement of methadone metabolism and withdrawal syndrome. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 127-8.
- Lundqvist T. Chronic cannabis use and the sense of coherence. *Life Sci* 1995; 56: 2145-50.
- Maany I, Dhopes V, Arndt IO, Burke W, Woody G, O'Brien CP. Increase in desipramine serum levels associated with methadone treatment. *Am. J. Psychiatry* 1989; 146: 1611-1613.
- Maldonado R, Micó JA, Valverde O, Saavedra MC, Leonseguí I, Gibert-Rahola J. Influence of different benzodiazepines on the experimental morphine abstinence syndrome. *Psychopharmacol.* 1991; 105: 197-203.
- Mannisto PT, Saarnivaara L. Effect of lithium on the analgesia caused by morphine and two antidepressants in mice. *Pharmacology* 1972; 8: 329-35.**
- Margolin A, Avants SK, Kosten TR. Abstinence symptomatology associated with cessation of chronic cocaine abuse among methadone-maintained patients. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1996; 22: 377-88.**
- McDonald CF, Thomson SA, Scott NC, Scott W, Grant IWB, Crompton GK. Benzodiazepine - opiate antagonism - a problem in intensive care therapy. *Intensive Care Med* 1986; 12: 39-42.**
- McGuire PK, Cope H, Fahy T. Diversity of psychopathology associated with use of 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("Ecstasy"). *Br J Psychiatry* 1994; 165: 391-5.**
- Milby JB, Ferrando SJ, Manfredi L, London J, Pattillo J, Delucchi K. Psychiatric comorbidity: Prevalence in methadone maintenance treatment. *Am. J. Addict.* 1996; 5: 249-258.**
- Misra AL, Pontani RB, Vadlamani NL. Stereospecific potentiation of opiate analgesia by cocaine: predominant role of noradrenaline. *Pain* 1987; 28: 129-38.**
- Nunes E, Quitkin F, Brady R, Post-Koenig T. Antidepressant treatment in methadone maintenance patients. *J. Addict. Dis.* 1994; 13: 13-24.**
- Olesen OV, Linnet K, Rosenberg R. Results of urinary control analyses of narcotic addicts on methadone therapy. An evaluation in the county of Aarhus in 1993. *Ugeskr Laeger* 1995; 157: 6.**
- Pascual Bartolomé S, Sarrión Martínez JV, García Herola A, y cols. Hepatitis y éxtasis. *Med Clin (Barc)* 1997; 108: 279.**
- Pond SM, Benowitz NL, Jacob P, Rigod J. Lack of effect of methadone metabolism in methadone-maintained addicts. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1982; 31: 139-143.**
- Rogers WO, Hall MA, Brissie RM, Robinson CA. Detection of alprazolam in three cases**

of methadone/benzodiazepine overdose. *J Forensic Sci* 1997; 42: 155-156.

Rosen MI, Kosten T. Cocaine-associated panic attacks in methadone-maintained patients. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1992; 18: 57-62.

San L, Torrens M, Castillo C, y cols. Consumption of buprenorphine and other drugs among heroin addicts under ambulatory treatment: results from cross-sectioned studies in 1988 and 1990. *Addiction* 1993; 88: 1341-9.

Saxon AJ, Whittaker S, Haeker CS. Valproic Acid, unlike other antoconvulsants, has no effect on methadone metabolism: two cases. *J Clin Psychiatry* 1989; 50: 228-9.

Schwartz BD, Evans WJ, Pena JM, y cols. Visible persistence decay rates for schizophrenics and substance abusers. *Biol Psychiatry* 1994; 36: 662-9.

Schwartz EL, Brechbuhi AB, Kahl P, y cols. Pharmacokinetic interactions of zidovudine and methadone on intravenous drug-using patients with HIV infectiion. *J Acquir Immune Defic Synd* 1992; 5: 619-26.

Sellers EM, Ciraulo DA, DuPont RL, Griffiths RR, Kosten TR, Romach MK, Woody GE. Alprazolam and benzodiazepine dependence. *J Clin Psychiatry* 1993; 54 (suppl): 64-77.

Shaffer HJ, LaSalvia TA. Patterns of substance abuse among methadone maintenance patients. Indicators of outcome. *J Subst Abuse Treat* 1992; 9: 143-7.

Staunton DA, Deyo SN, Shoemaker WJ, y cols. Effects of chronic lithium on enkephalin systems and pain responsiveness. *Life Sci* 1982; 31: 1837-40.

Stella L, Crescenti A, Torri G. Effect of naloxone on the loss of consciousness induced by i.v. anaesthetic agents in man. *Br J Anaesth* 1984; 56: 368-373.

Stimmel B, Cohen M, Sturiano V. Is treatment for alcoholism effective in persons on methadone maintenance? *Am J Psychiatry* 1983; 140: 862-866.

Swensen G, Ilet KF, Dusci LJ, Hackett LP, Ong RTT, Quigley AJ, Lenton S, Saker R, Caporn J. Patterns of drug use by participants in the West Australian methadone program, 1984-1991. *Med J Aust* 1993; 159: 373-376.

Tomicheck RC, Rosow CE, Philbin DM, Moss J, Teplick RS, Schneider RC. Diazepam-fentanyl interaction-hemodynamic and hormonal effects in coronary artery surgery. *Anesth Analg* 1983; 62: 881-884.

Tomkiewicz M, Steinberg H. Lithium treatment reduces mofphine self-administration in addic rats. *Nature* 1974; 252: 227-9.

Tong TG, Pond SM, Kreek MJ, y cols. Phenytoin-induced methadone withdrawal. *Ann Intern Med* 1981; 94: 349.

Torrens M, San L, Peri JM, y cols. Cocaine abuse among heroin addicts in Spain. *Drug Alcohol Depend* 1991; 27: 29-34.

Trudeau DL. Clonazepam prescribing patterns and abuse by methadone in a medical center setting. *J Addictive Disease* 1994; 13 (2): 99-107.

Valverde O , Maldonado R, Micó JA, Gibert-Rahola J. Study of the mechanisms involved in the behavioral changes induced by flunitrazepam in morphine withdrawal. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat.* 1995; 19: 973-991.

Valverde O, Micó JA, Maldonado R, Gibert-Rahola J. Changes in benzodiazepine-receptor activity modify morphine withdrawal syndrome in mice. *Drug Alcohol Depend* 1992; 30: 293-300.

Wang CH, Schnoll SH. Prenatal cocaine use associated with down regulation of receptors in human placenta. *Neurotoxicol Teratol* 1987; 9: 301-4.

Weddington WW, Carney AC. Alprazolam abuse during methadone maintenance therapy (letter). *JAMA* 1987; 257: 3363.

Williamson PA, Foreman KJ, White JM, Anderson G. Methadone-related overdose deaths in South Australia, 1984-1994. *Med J Aust* 1997; 166: 302-305.

Woody GE, Metzger D, Navaline H, y cols. Psychiatry symptoms, risky behavior, and HIV infection. *NIDA Res Monogr* 1997; 172: 156-70.

Worm K, Steentoft A. Amphetamine abuse in Denmark. *Ugeskr Laeger* 1992; 154: 2753-6.