



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**CONSECUENCIAS TOXICOLÓGICAS DEL POLIUSO  
DE DROGAS, TENDENCIAS GENERALES DE  
POLIUSO**

**TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**PRESENTA**

**MARIO DE JESÚS NÁJERA ESPINOSA**



**MÉXICO, D.F. ENERO DE 2016**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:** Profesor: **MARÍA EVA GONZÁLEZ TRUJANO**

**VOCAL:** Profesor: **ALEJANDRA QUIJANO MATEOS**

**SECRETARIO:** Profesor: **SITLALI DEL ROSARIO OLGUÍN REYES**

**1er. SUPLENTE:** Profesor: **FRANCISCO JAVIER JUÁREZ GONZÁLEZ**

**2° SUPLENTE:** Profesor: **KRUTZKAYA JUÁREZ REYES**

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

**LABORATORIO DE TOXICOLOGÍA Y QUÍMICA FORENSE. CIENCIA FORENSE, U.N.A.M.**

**ASESOR DEL TEMA:**

---

Alejandra Quijano Mateos

**SUSTENTANTE (S):**

---

Mario de Jesús Nájera Espinosa

## Índice

Antecedentes y estadísticas .....	1
Clasificación de las sustancias de abuso.....	7
Inicios en el estudio del uso múltiple de sustancias.....	14
OBJETIVO .....	19
METODOLOGÍA .....	19
RESULTADOS.....	20
Tendencias en el poliuso de drogas.....	20
Estudio de las tendencias en el poliuso de drogas .....	23
Enfoque por trayectoria.....	24
Estudios psicosociales.....	27
Enfoque epidemiológico.....	29
Estudios toxicológicos.....	31
Problemáticas a resolver en el enfoque por trayectoria .....	35
Enfoque por co-administración .....	36
Casos clínicos.....	38
Estudios farmacológicos y revisiones documentales .....	39
Estudios toxicológicos.....	46
Casos forenses.....	47
Problemas a resolver en el enfoque de co-administración.....	50
DISCUSIÓN .....	51
Perspectivas a futuro .....	58
CONCLUSIONES.....	60
Glosario de términos .....	62
Bibliografía: .....	66

## **Siglas**

**5-HT:** 5-hidroxitriptamina (serotonina)

**5-HTP:** 5-Hidroxitriptofano

**6-APB:** 6-(2-aminopropil) benzofurano

**ADN:** Ácido desoxirribonucleico

**ATP:** Adenosintrifosfato

**Conadic:** Comisión Nacional Contra las Adicciones

**DA:** Dopamina

**DEA:** Agencia antidrogas de los Estados Unidos (Drug Enforcement Administration)

**EMCDDA:** Centro Europeo de Monitoreo para Drogas y Adicción a las Drogas (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Adiction)

**ENA:** Encuesta Nacional de Adicciones

**GABA:** Ácido  $\gamma$ -aminobutírico

**GHB:** Gammahidroxitirato (también conocido como éxtasis líquido).

**HPA:** Hipófisis – Pituitaria – Adrenal

**INP:** Instituto Nacional de Psiquiatría

**INSP:** Instituto Nacional de Salud Pública

**LSD:** Dietilamida de ácido lisérgico

**MDMA:** 3,4-metilenedioximetanfetamina (también conocido como éxtasis)

**NA:** Noradrenalina

**NMDA:** Receptor N-metil D-aspartato

**PARP:** Poli (ADP-ribosa) polimerasa

**PLA2:** Fosfolipasa A2

**SISVEA:** Sistema de Vigilancia Epidemiológica de las Adicciones

**SPPS:** Subsecretaria de Prevención y Promoción de la Salud

**THC:** Delta-9-tetrahydrocannabinol

**UNODC:** Oficina de las Naciones Unidas Contra la Droga y el Delito (United Nations Office for Drugs and Crime)

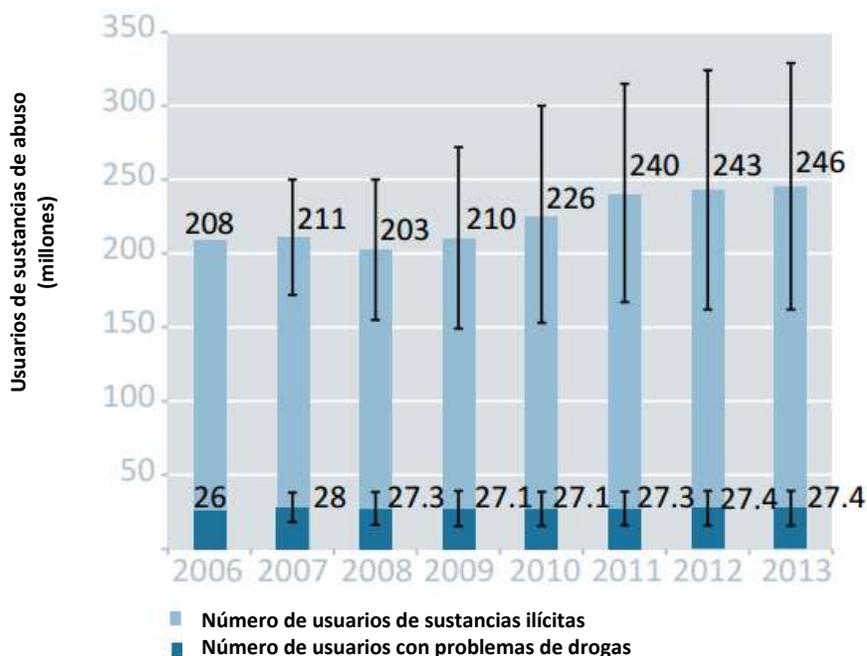
**VIH:** Virus de Inmunodeficiencia Humana

**VTA:** Área Tegmental Ventral (Ventral Tegmental Area)

## **INTRODUCCIÓN**

### **Antecedentes y estadísticas**

Hoy en día el consumo de sustancias de abuso es uno de los problemas que aquejan gravemente a la sociedad. Existen diversas entidades gubernamentales y no gubernamentales encargadas de hacer estudios relacionados con la problemática que representa el consumo de sustancias de abuso, tanto a nivel global como a nivel local. Un ejemplo de estas entidades gubernamentales es la Oficina de las Naciones Unidas Contra la Droga y el Delito (UNODC) la cual se encarga de realizar un reporte anual conocido como el “Reporte Global de Drogas”, que contiene datos acerca del consumo de éstas, sus tendencias y sus consecuencias en el mundo. En su edición más reciente<sup>1</sup>, este reporte expone que un estimado de 246 millones de personas de entre 15 a 64 años de edad consumieron al menos una sustancia de abuso ilegal durante el año 2013, pudiendo dichas sustancias pertenecer al grupo de los opioides, cannabinoides o estimulantes, principalmente. El estimado de consumidores refleja un incremento de 3 millones de personas en comparación con el dato del año 2012, sin embargo, la UNODC menciona que el consumo se ha mantenido estable por el incremento en la población mundial<sup>1</sup>. (Ver gráfico 1)



**Gráfico 1.** Tendencias globales en el número estimado de usuarios de sustancias de abuso 2006-2013. Imagen tomada y adaptada de: World Drug Report. UNODC. 2015

El número de usuarios de sustancias ilegales ha presentado un ligero incremento desde el año 2006 a 2013 (gráfico 1), sin embargo, el número de usuarios con problemas de drogas se ha mantenido constante. El consumo de sustancias de abuso ilícitas abarca más de 246 millones de personas en el mundo, lo anterior denota la importancia de combatir este problema a nivel global.

No solo basta con observar el número de consumidores a escala global, sino que, para poder dimensionar la gravedad del consumo de sustancias de abuso, hay que considerar que 1 de cada 10 consumidores presenta algún desorden de tipo mental o dependencia a determinada sustancia<sup>1</sup>. A escala global se han estimado en promedio 187 100 muertes relacionadas con sustancias de abuso en el año 2013<sup>1</sup>.

Al menos 12.1 millones de personas emplean drogas inyectables con la posibilidad de adquirir enfermedades como VIH y/o hepatitis C a consecuencia del uso de las jeringas para administrar la sustancia de abuso<sup>1</sup>. La UNODC deduce que solo una de cada seis personas con un problema vinculado con sustancias de abuso tiene

acceso a tratamiento. No obstante, diversos países tienen una deficiencia en la provisión de dichos servicios de salud<sup>1</sup>.

La sustancia de abuso ilegal más consumida a nivel global es la cannabis, conocida comúnmente como marihuana (se hará mención al nombre de marihuana en este texto para referirse a esta sustancia de abuso) seguida por los opioides. Los opioides se encuentran entre las principales sustancias de abuso que causan la mayor contribución a enfermedades y muertes relacionadas por uso de drogas. En cuanto a la marihuana, su uso con fines recreativos es legal en algunas partes del mundo como Uruguay, en los estados de Washington y Colorado en los Estados Unidos, y en Jamaica bajo ciertas restricciones<sup>1</sup>. Por ejemplo, en el estado de Colorado, en los Estados Unidos la marihuana puede ser adquirida por personas mayores de 21 años de edad con el fin de obtener impuestos por su venta para emplear en el presupuesto público. Mientras, en Jamaica es legal la posesión de 2 onzas o menos de marihuana o cultivar 5 o menos plantas para propósitos religiosos de los rastafaris.

En la actualidad el internet es punto clave para la venta y tráfico de drogas, pues permite el trato para obtener precursores químicos en la llamada *dark net*<sup>\*</sup>. Se ha notado un alza en el crimen relacionado a drogas entre los años 2003-2012 a nivel mundial<sup>2</sup>.

En México la Secretaría de Salud, a través de la Comisión Nacional Contra las Adicciones (CONADIC) y la Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud (SPPS) junto con el Instituto Nacional de Psiquiatría (INP) “Ramón de la Fuente Muñiz” y el Instituto Nacional de Salud Pública (INSP), llevan a cabo la Encuesta Nacional de Adicciones (ENA). Esta encuesta fue realizada con el fin de obtener datos a nivel nacional acerca de la evolución del problema que representa el consumo de sustancias de abuso. En su edición del año 2011, la ENA reportó que cerca del 1.8% de la población del país ha consumido una sustancia de abuso en

---

<sup>\*</sup> Mercado anónimo en línea usado para la venta ilícita de una gran cantidad de productos incluyendo drogas.<sup>1</sup>

alguna ocasión, mientras que cerca del 1.5% de la población declaró haber consumido sustancias de abuso ilegales<sup>3</sup>.

Durante noviembre del 2012, Villatoro et.al.<sup>4</sup> llevaron a cabo una encuesta dirigida a 26,503 alumnos de secundaria y bachillerato de la Ciudad de México; se reportó dentro de su informe que el consumo de sustancias de abuso ilegales y sustancias con uso terapéutico fuera de prescripción es un problema que afecta a los jóvenes en la Ciudad de México ya que se encontró que al 29.0% de la población le ofrecieron alguna sustancia de abuso regalada y al 11.0% le intentaron vender dichas sustancias. Asimismo se registró un incremento importante en la prevalencia de consumo de drogas del 21.5% (registro de 2006 a 2009) a 24.4% (registro de 2009 a 2012).<sup>4</sup>

Además de la ENA hay otro reporte que monitorea el análisis del consumo de sustancias psicotrópicas: el informe del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de las Adicciones (SISVEA). El SISVEA obtiene información a través de la aplicación de cuestionarios específicos en cuatro fuentes de información primaria:

- Centros de Tratamiento y Rehabilitación no Gubernamentales
- Tutelares para Menores
- Servicios de Urgencias Hospitalarias
- Servicios Médicos Forenses

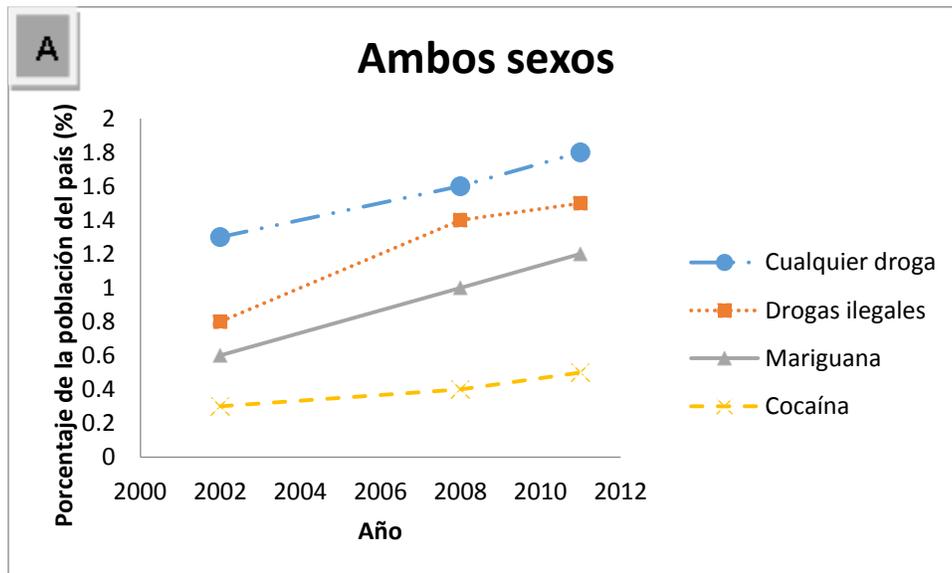
Dentro de los múltiples resultados que son mencionados, el SISVEA se encarga de identificar en su informe de 2012 la droga de impacto<sup>†</sup>, los informes indican que la droga de impacto con mayor prevalencia en las personas es el alcohol con 39.7% seguido por la marihuana con 16.4% y los inhalables con 8.5%. El 40.3% de los pacientes fueron llevados por familiares o amigos a Centros de Rehabilitación. El SISVEA menciona que la sustancia de abuso que los adictos consumen por primera vez con mayor frecuencia es el alcohol, con 46.5% de mención entre los encuestados, seguido por el tabaco con 30.7% y la marihuana con 12.7%.

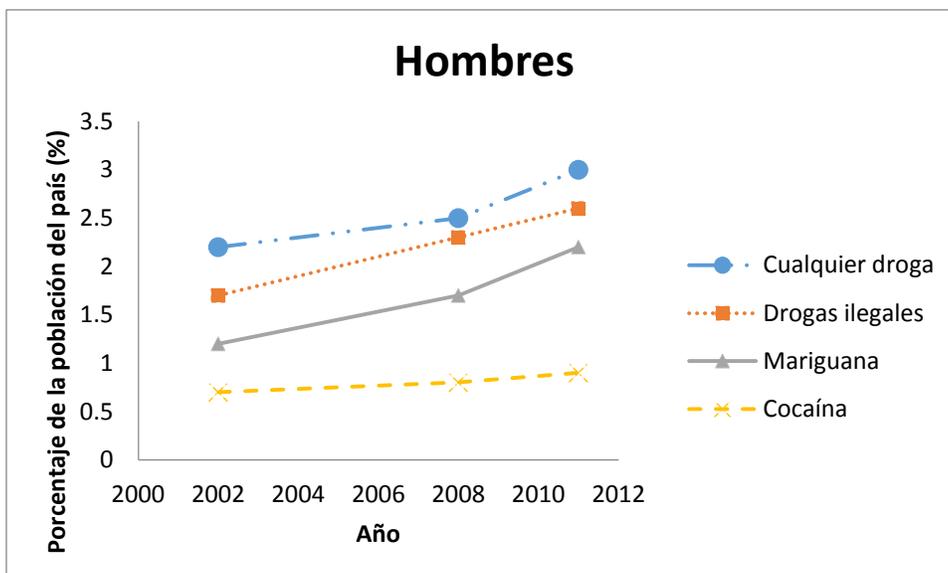
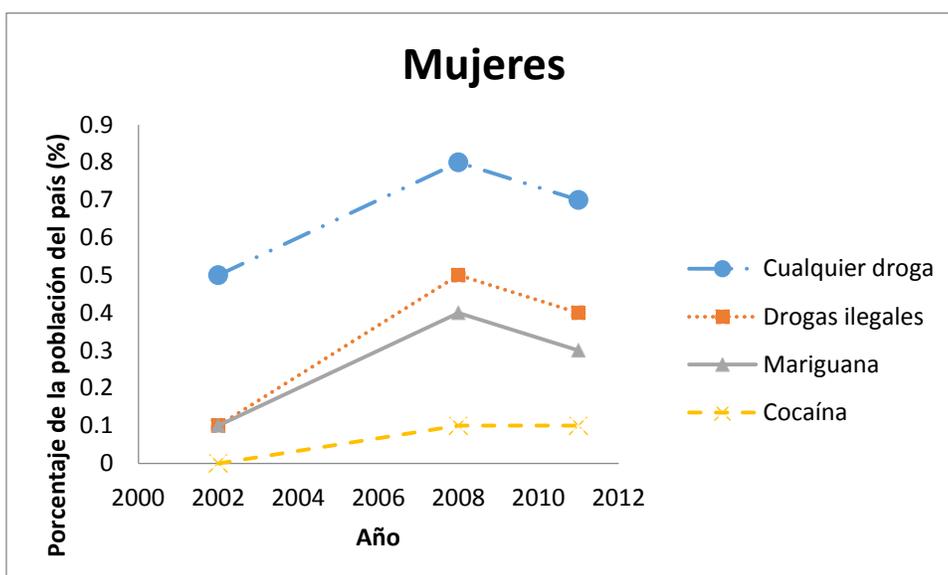
---

<sup>†</sup> Aquella sustancia que el paciente identifica con mayor capacidad por causarle un problema de salud, familiar, legal o laboral

El INP, en su “Informe individual sobre consumo de drogas”, obtuvo en la encuesta realizada durante Junio de 2014, a 847 usuarios de sustancias de abuso los siguientes datos: 721 usuarios revelaron haber consumido marihuana, 316 usuarios consumieron inhalables, 300 usuarios consumieron cocaína y 119 emplearon alucinógenos. Adicional a la información anterior, se obtuvo que el 83.3% de los encuestados fueron personas del sexo masculino, cuyo rango de edad osciló entre los 15 a 19 años, principalmente (40.3%); 73.4% eran solteros; 76.2% pertenecían a un nivel socioeconómico medio; el 28.8% tuvo preparatoria incompleta, mientras que el 25.4% presentó secundaria incompleta <sup>5</sup>.

A nivel nacional se denotó un alza en el consumo de sustancias de abuso del 0.2% para ambos sexos, según la ENA del año 2011 (gráfico 2a)



**B****C**

Fuente: Encuestas Nacionales de Adicciones, 2002, 2008 y 2011

**Gráfico 2a, 2b y 2c.** Tendencias del Consumo de Drogas en 2011. Población total de 12 a 65 años  
 Imagen tomada y modificada de: Encuesta Nacional de Adicciones: Drogas Ilícitas. Secretaría De Salud, 2012

Es importante notar que el sexo masculino es el que mayor porcentaje de participación tiene en el consumo de sustancias de abuso (gráfico 2b), por el contrario, se nota una tendencia a la baja en cuanto al consumo de sustancias de abuso en el sexo femenino en el país (gráfico 2c).

En materia de ingresos hospitalarios y defunciones, el SISVEA reporta en 2012<sup>6</sup>; 6,975 registros en servicios de urgencias de 201 unidades hospitalarias de 21 estados del país en los cuáles: el 3% de los pacientes que se presentaron al servicio de urgencias estaban bajo los efectos de alguna sustancia de abuso, la principal el alcohol, presente en el 73.7% de los casos, seguida por la marihuana en el 6.2% de los casos. Las causas principales de ingreso fueron golpes contundentes en el 20.7% de los casos y envenenamiento en el 3.5% de los casos.

El Servicio Médico Forense reportó 9,489 casos, de los cuales 1,278 casos sucedieron bajo el efecto de alguna sustancia, (cabe aclarar que estas defunciones no fueron únicamente causados por la sustancia, sino se menciona que se hallaron dichas sustancias) confirmados por pruebas toxicológicas de laboratorio. La sustancia con mayor frecuencia relativa fue el alcohol con 86.6% de los casos, seguida por la cocaína con 3.8% de los casos, marihuana con 3.2% de los casos y tranquilizantes con 2.8% de los casos<sup>6</sup>.

### **Clasificación de las sustancias de abuso**

Existe una gran diversidad de sustancias de abuso clasificadas de acuerdo con diferentes criterios. Con el fin de ilustrar esta afirmación, a continuación se mencionan algunos ejemplos.

De acuerdo con la clasificación legal podemos dividir las sustancias de abuso legales, las cuales son comercializadas con ciertas restricciones, el tabaco y el alcohol pertenecen a éstas, mientras que las sustancias de abuso ilegales tienen prohibido el uso y comercialización por la ley, tal es el caso de la marihuana, cocaína, el MDMA, heroína, metanfetaminas, etc.

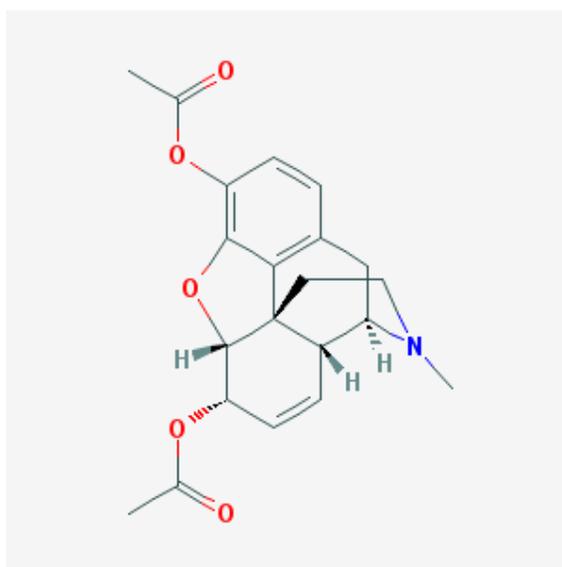
Según la Administración para el Control de las Drogas (DEA por sus siglas en inglés: Drug Enforcement Administration)<sup>7</sup> se reconocen 5 diferentes categorías, dependiendo del uso médico aceptable de la sustancia y el potencial de abuso o dependencia que tengan. Se enumeran en los siguientes grupos:

- **Grupo I:** Los compuestos químicos del grupo I son definidos como sustancias con ningún uso de tipo médico aceptado, con alto potencial de abuso y de dependencia. Algunos ejemplos de este grupo son: heroína, MDMA (metilendioximetamfetamina), LSD (Dietilamida de ácido lisérgico), etc.
- **Grupo II:** Los compuestos químicos del grupo II son definidos como sustancias con alto potencial de abuso, algunos son empleados en la práctica médica, sin embargo su potencial de abuso es menor que las drogas de grupo I, tienen un alto potencial de llevar a dependencia física o psicológica. Algunos ejemplos son: cocaína, metanfetamina, ritalin, oxicodona, etc.
- **Grupo III:** Los compuestos químicos del grupo III son definidos como sustancias con un potencial de moderado a bajo de dependencia física y psicológica. El potencial de abuso de estas drogas es menor que las drogas de grupo I y II, se emplean en la práctica médica. Algunos ejemplos son: codeína, ketamina, testosterona, esteroides, anabólicos, etc.
- **Grupo IV:** Los compuestos químicos del grupo IV son definidos como sustancias con bajo potencial de abuso y bajo riesgo de dependencia, se emplean en la práctica médica como pueden ser: diazepam, tramadol, lorazepam, etc.
- **Grupo V:** Los compuestos químicos del grupo V son definidos como sustancias con bajo potencial de abuso, menor al grupo IV y contienen cantidades limitadas de ciertos narcóticos que se emplean como anti-tusivos, analgésicos o antidiarreicos, empleados en la práctica médica.

En cuanto a su origen se pueden dividir en naturales, por ejemplo la marihuana semi-sintéticas (manipulación química de sustancias extraídas de origen natural, por ejemplo la heroína) y sintéticas (creadas enteramente por manipulación en laboratorio, por ejemplo las metanfetaminas).

Otro enfoque de clasificación es el que menciona la UNODC, en su documento "Terminology and Information on Drugs" <sup>8</sup>, el cual divide a las sustancias de abuso en las siguientes categorías:

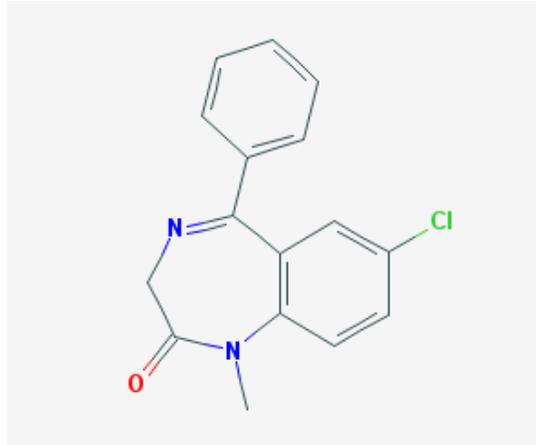
- **Opioides:** Es el nombre genérico que se le da a un grupo de sustancias derivadas de la amapola (*Papaver somniferum*) destacan: el opio, morfina y codeína, sustancias semi-sintéticas: la heroína (Figura 1); sustancias tipo opioide completamente sintéticos como: la metadona, petidina y fentanil. Los opioides deprimen el sistema nervioso central y son usados terapéuticamente como analgésicos, medicamentos contra la tos y diarrea. En su uso no médico, son empleados como sustancias eufóricas para reducir ansiedad, aburrimiento, dolor físico o emocional.



**Figura 1.** Estructura química de la diacetilmorfina o heroína. Tomado de: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5462328#section=Top>

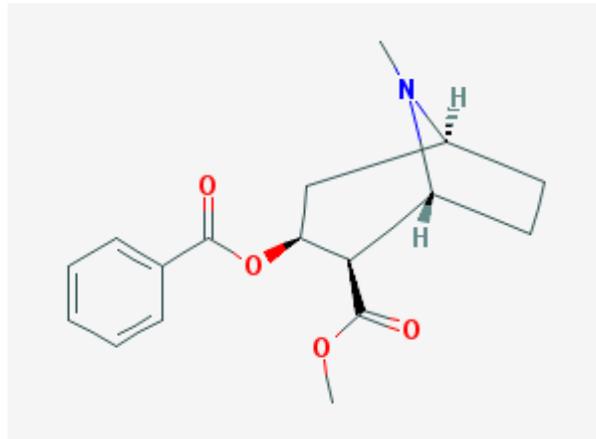
- **Otros depresores del Sistema Nervioso Central:** Esta categoría incluye barbitúricos, depresores del tipo no-barbitúrico y benzodiazepinas (Figura 2), se pueden referir a ellos como sedantes hipnóticos. Pueden ser usados terapéuticamente como anestésicos, anticonvulsivos, en el tratamiento de la tensión, ansiedad, insomnio, algunas enfermedades psiquiátricas. Las benzodiazepinas y los sedantes no barbitúricos aparecen regularmente en

el mercado ilegal, son usados con fines de sedación e intoxicación placentera, usualmente en combinación con alcohol.

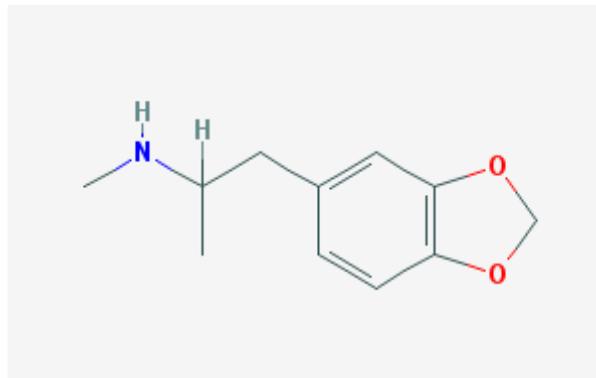


**Figura 2.** Estructura química del diazepam, una de las benzodiazepinas más importantes. Las benzodiazepinas son medicamentos psicotrópicos que actúan sobre el sistema nervioso central, con efectos sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, anticonvulsivos, amnésicos y miorrelajantes. Tomado de: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3016#section=Top>

- **Estimulantes del sistema nervioso central (SNC):** Este grupo incluye plantas, ejemplos de esto son: la planta de coca (*Erythroxylum coca*) o las nueces de areca, productos extraídos de la hoja de coca como clorhidrato de cocaína o cocaína crack (Figura 3); además de productos completamente sintéticos; las anfetaminas y compuestos tipo anfetamina. Algunos estimulantes del SNC tienen efectos alucinógenos y de mejora de la comunicación como el MDMA (3,4-metilendioxi-metanfetamina) (Figura 4), estos usualmente se toman durante las fiestas. El abuso de estimulantes alucinógenos puede causar una serie de problemas psicológicos como confusión, depresión, ansiedad y paranoia. Puede existir una sobrecompensación debido a que se beben grandes cantidades de agua, lo cual puede causar una rehidratación excesiva y puede llevar a la muerte, entre otros efectos físicos.

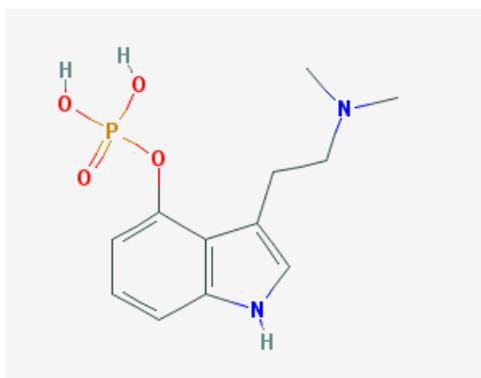


**Figura 3.** Estructura química de la cocaína. Tomado de: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/446220#section=Names-and-Identifiers>

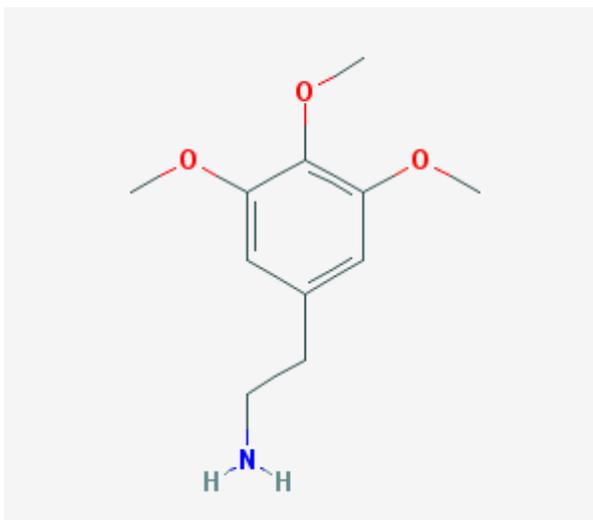


**Figura 4.** Estructura química del 3,4-metilendioxi-metanfetamina (MDMA) también conocida como éxtasis. Tomado de <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1615#section=2D-Structure>

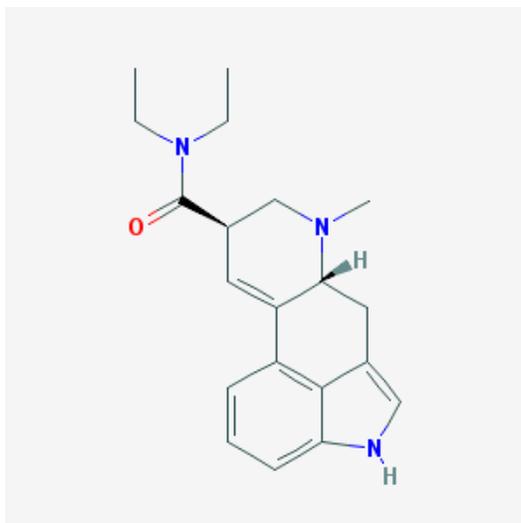
- **Alucinógenos:** Pueden incluir sustancias de origen natural como la psilocibina (hongo *Psilocybe mexicana*) (Figura 5), mescalina (proveniente del peyote) (Figura 6); sustancias semi-sintéticas como la dietilamida de ácido lisérgico (LSD) (Figura 7) y sustancias sintéticas como la fenciclidina (PCP) (Figura 8). Usualmente se emplean a los alucinógenos de manera ilícita para alterar la mente con efectos psicodélicos. Una administración de manera repetida reduce el efecto de la droga, pero no se genera una dependencia física. Los efectos llegan a durar hasta 12 horas.



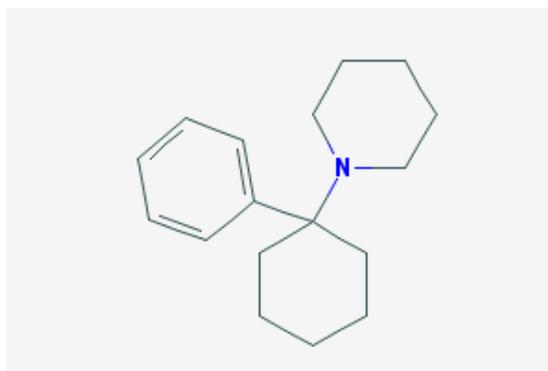
**Figura 5.** Estructura química de la psilocibina. La psilocibina es el compuesto principal causante de efectos alucinógenos en el Teonanacatl, el hongo sagrado de México. Tomado de: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10624#section=Top>



**Figura 6.** Estructura química de la mezcalina, el cual es un alcaloide alucinógeno extraído del peyote. Tomado de: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4076#section=Top>



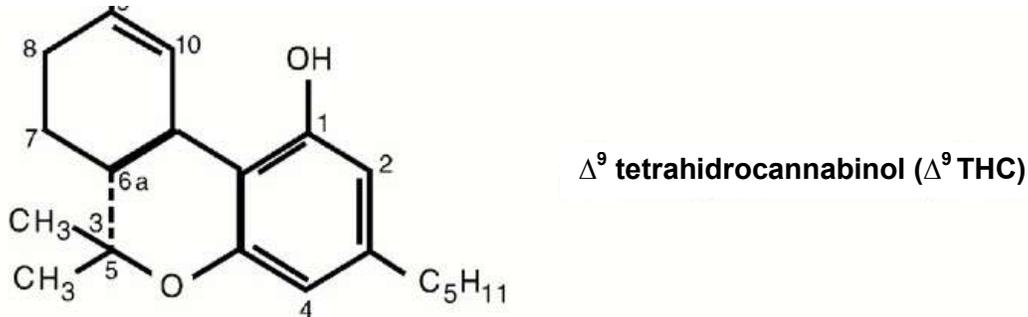
**Figura 7.** Estructura química de la Dietilamida del ácido lisérgico (LSD), Tomado de: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Lysergide#section=Top>



**Figura 8.** Estructura química de la fenciclidina (PCP), la cual es una sustancia alucinógena, usada en medicina veterinaria como anestésico. Tomado de: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6468#section=Top>

- **Cannabis:** Comúnmente conocida como marihuana, es la droga ilegal de mayor prevalencia global. Es consumida principalmente como cannabis (Hojas secas de la planta *Cannabis sativa*), como hachís (resina de la planta) o como aceite extraído de la resina. Usualmente es fumada. La marihuana es sedativa, pero además tiene efectos alucinógenos que pueden durar durante horas. El ingrediente psicoactivo principal es el delta-9-tetrahidrocanabinol (THC) (Figura 9). Dependiendo de la cantidad y frecuencia del consumo la marihuana puede causar problemas de

coordinación motora, poca atención y modificar las percepciones de tiempo-espacio. En dosis bajas mejora el humor y tiene un efecto relajante, pero en dosis altas puede causar ansiedad, pánico o paranoia.



**Figura 9.** Estructura química del  $\Delta^9$  tetrahydrocannabinol, el ingrediente psicoactivo principal de la marihuana. Tomado y modificado de Ashton CH, 2001<sup>9</sup>

### Inicios en el estudio del uso múltiple de sustancias

Gossop<sup>10</sup> sostiene que desde un enfoque toxicológico y farmacológico resulta difícil estudiar los posibles efectos de la combinación de sustancias de abuso ya que, al existir una gran variedad de éstas en el mercado, el número de combinaciones posibles incrementa exponencialmente. Los equipos de investigación encargados de auxiliar a los pacientes en rehabilitación plantearon en un principio, el estudiar cada sustancia por separado para apoyar a personas dependientes a múltiples sustancias de abuso, es decir que el enfoque hiciera referencia el consumo de cada sustancia que tomase el paciente como un problema de adicción diferente. Sin embargo, al profundizar más en esta metodología de estudio se demostró que existía un sesgo, no se podía evaluar el porcentaje de contribución de cada sustancia de abuso con el problema de dependencia en general. Se cuestionó dicho enfoque por no poder aclarar si el uso de múltiples sustancias de abuso afectaba el grado de dependencia a sustancias que podría presentar el individuo. El enfoque resultó inadecuado para saber cómo se presentaban las interacciones entre las diferentes sustancias que consumía el individuo, si dichas interacciones representaban un problema simple o múltiples problemas en el individuo entre otras cuestiones, por lo que se decidió

dejar de lado este enfoque para tomar uno nuevo que fuera integral y que no tuviera los sesgos del modelo de estudio pasado.

El estudio del consumo de sustancias de abuso combinadas implica un gran número de posibles combinaciones de éstas, tan solo el Centro Europeo de Monitoreo para Drogas y Adicción a las Drogas (EMCDDA, por sus siglas en inglés) ha reportado 91 combinaciones de drogas <sup>11</sup>, entre las cuales se citan algunas en la Tabla 1:

**Combinaciones reportadas de sustancias de abuso de 1995 a 2014**

Sustancia de abuso principal	Combinación	Referencia (Primer autor)
<b>Mariguana</b>	Alcohol y tabaco	EMCDDA <sup>11</sup> , Simmat-Durand <sup>12</sup> , Daskalopoulou <sup>13</sup> , Pinto <sup>14</sup> , Simmat-Durand <sup>15</sup> , Boys <sup>16</sup> , Hunt <sup>17</sup> , Darke <sup>18</sup>
	Estimulantes	EMCDDA <sup>11</sup> , Daskalopoulou <sup>13</sup> , Boys <sup>16</sup> , Hunt <sup>17</sup> , Schultz <sup>19</sup> , Darke <sup>20</sup> ,
	Alucinógenos	Hunt <sup>17</sup> , Boys <sup>16</sup>
	Depresores	Kelly. <sup>21</sup> , Wayne-Jones <sup>22</sup> , Fanall <sup>23</sup> , Simmat-Durand <sup>12</sup> ,
<b>Estimulantes</b>	Depresores	Wayne-Jones <sup>24</sup> , EMCDDA <sup>11</sup>
	Tabaco y alcohol	Hunt <sup>17</sup> , Boys <sup>16</sup>
<b>Opioides</b>	Tabaco y alcohol	Minnes <sup>25</sup> , Simmat-Durand <sup>12</sup> , Simmat-Durand <sup>15</sup> , Darke <sup>20</sup>
	Estimulantes	Pinto <sup>14</sup> , Minnes <sup>25</sup>
<b>Alucinógenos</b>	Estimulantes	Darke <sup>20</sup> , Hunt <sup>17</sup>

**Tabla 1.** Combinaciones reportadas de sustancias de abuso de 1995 a 2014. Elaboración propia.

A nivel global, el UNODC destaca el consumo de múltiples sustancias de abuso como una preocupación mayor desde una perspectiva de control de drogas, además de ser un problema de salud pública<sup>1</sup>.

De acuerdo con la EMCDDA<sup>11</sup>, se puede dar una alternancia en sustancias debido a alguno de los siguientes factores enlistados a continuación:

- **Disponibilidad de las drogas en el *mercado negro*<sup>‡</sup>:** El usuario consume las sustancias que se encuentran disponibles al momento en que se va a realizar su consumo, en caso de no encontrar una droga de su predilección, el usuario puede cambiarla por otra con efectos similares.
- **Poder adquisitivo del consumidor:** Determinadas sustancias pueden incrementar su precio ya sea por una escasez en el mercado causada por decomisos de determinadas sustancias o por problemas en general de abastecimiento; derivando esto en un alza de precio, lo cual propicia que el consumidor busque una alternativa más económica. Además, el consumidor puede ver afectado su poder adquisitivo, lo cual lo puede orillar al consumo de sustancias más baratas y viceversa.
- **Deseo del consumidor:** En estos casos el cambio de sustancia se da debido a que el consumidor desea consumir nuevas sustancias para poder experimentar otros efectos.
- **Desintoxicación:** Este fenómeno se nota mucho en las personas que están sometidas a tratamiento para dejar el consumo de diversas sustancias; por ejemplo, a las personas sometidas a tratamiento para dejar la heroína se les administra metadona para poder combatir su adicción. El problema surge cuando estas personas se ven inmersas en una adicción hacia la metadona, además de alternar con otras sustancias de abuso para reemplazar la carencia de heroína. Una de estas sustancias de reemplazo es la cocaína como lo menciona Brecht en su trabajo<sup>26</sup> para poder atenuar los síntomas del síndrome de abstinencia en el caso del tratamiento de desintoxicación para el MDMA.
- **Contexto social:** Las amistades pueden incitar al consumidor a probar nuevas sustancias o consumir determinadas combinaciones, de no hacerlo el usuario se puede ver segregado de dicho grupo, por lo que decide experimentar las sustancias sugeridas por sus compañeros.
- **Contexto familiar:** La falta de control parental puede hacer susceptible al usuario a alguna adicción debido a la carencia de autoridad y por tanto

---

<sup>‡</sup> Se entenderá como mercado negro al comercio ilegal de bienes y sustancias de abuso ilegales

consumo de drogas sin temor a las represalias de sus padres, además de emplear múltiples sustancias de abuso como muestra de rebeldía hacia sus padres. A la par, el usuario también puede seguir esta tendencia con el fin de pertenecer a un grupo social y sentirse aceptado.

Hoy en día la problemática que representa el uso de múltiples sustancias de abuso es un punto de especial interés para diversos grupos de investigación, ya que se ha visto que este uso múltiple de sustancias está asociado a la progresión del usuario al uso regular de sustancias de abuso<sup>27</sup>, por lo que para poder realizar un estudio adecuado de esta problemática surge el concepto de *poliuso de drogas*, el cual se refiere a un consumo de 2 o más sustancias de abuso ya sea de manera simultánea o alternada a través de la trayectoria del consumidor. Sin embargo, la primer problemática que se presenta es desarrollar una definición consensuada de *poliuso de drogas*. Al respecto, Schensul et.al.<sup>27</sup>, basándose en el intervalo de tiempo en que se ingieren las diferentes sustancias, reportan diferentes enfoques observables en la literatura actual y que pueden definir al poliuso de drogas de la siguiente manera:

1. La mezcla simultánea encaminada a un uso múltiple de drogas al mismo tiempo o en un intervalo de tiempo corto.
2. Una alternancia de éstas de manera intermitente e irregular que evalúa el efecto de las combinaciones de drogas en el consumidor de forma general con base en la trayectoria de consumo que ha tenido, es decir estudiar a través del tiempo su historia de ingesta de sustancias.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En el mundo son muy pocos los usuarios que adquieren y consumen una sola sustancia de abuso, la mayoría suele combinar o emplear otra sustancia. Por ejemplo, los fumadores usualmente suelen beber alcohol, los usuarios de heroína suelen tomar además benzodiazepinas<sup>10</sup> y medicamentos de prescripción con una gran variedad de sustancias, tales como MDMA, cocaína, mariguana<sup>28</sup> (para más combinaciones reportadas revisar tabla 1).

El estudio del consumo de sustancias de abuso no sólo debe centrarse en una sustancia en particular sino que también debe considerar posibles combinaciones, así como las consecuencias, efectos y mecanismos de acción de las sustancias cuando se consumen a la par o en un intervalo de tiempo corto.

Pese a los diferentes enfoques del término *poliuso de drogas*, es lógico pensar que su práctica afectará negativamente la salud humana, ya sea de manera inmediata (aguda), por el consumo de múltiples sustancias en un periodo de tiempo corto o de manera crónica, afectando a múltiples sistemas. Por lo tanto, es importante estudiar este fenómeno de manera sistemática, ya que no tiene un intervalo de tiempo establecido ni una definición fija a nivel global entre los equipos de trabajo que lo estudian.

## **OBJETIVO**

El presente trabajo tiene por objetivo el revisar casos de estudio toxicológico con diferentes enfoques, analizar cada uno de ellos, distinguir el alcance que se llega a presentar dentro de los grupos de estudio con la finalidad de comparar y encontrar los puntos en común para generar una propuesta de estudio que permita analizar el poliuso como un fenómeno toxicológico bien definido.

## **METODOLOGÍA**

Para cumplir el objetivo del presente trabajo se llevó a cabo una revisión documental a través de base de datos electrónicas (PubMed, Cochrane, Embase TM y Google Académico) en los cuales se buscaron artículos con referencia a alguna de las siguientes palabras clave: “polydrug”, “polyuse”, “co-administration”, “co-use”, “drug combination”, “toxicology”, “toxicity mechanisms”, “pharmacological mechanism”, “pharmacology”, “neonate”, “drugs”, “forensic science”, “drug overdose”. La búsqueda no se limitó a los artículos en línea, sino que además se buscaron estadísticas recientes (no más de cinco años atrás) tanto a nivel nacional (INP, SISVEA, Secretaria de Salud) como internacional (EMCDDA, UNODC) referentes al tema del poliuso de sustancias de abuso.

Con el material seleccionado se realizó la lectura de la información y se buscaron puntos en común y diferencias en el modo de estudiar este fenómeno. Posteriormente se llevó a cabo una clasificación de artículos acorde al enfoque que manejaran los grupos de trabajo, la sustancia(s) estudiada(s), y también se clasificaron acorde a la parte del trabajo monográfico aquí elaborado a la cual podría contribuir el contenido de estas referencias. Se tomaron ejemplos que ilustraran algunos de los enfoques para estudiar el poliuso de drogas, su impacto a nivel toxicológico y epidemiológico. Finalmente, se hizo un análisis de los puntos a favor y en contra de cada enfoque, con cuales se propuso una forma de estudio del poliuso de drogas que no presentara sesgos y permitiera una mejor comprensión del tema.

## RESULTADOS

### Tendencias en el poliuso de drogas

Arnaud et.al.<sup>29</sup> mencionan que el poliuso de drogas tiende a iniciar y desarrollarse en la adolescencia tardía debido a que en esta etapa de la vida existe una mayor vulnerabilidad. Esta práctica representa una preocupación en salud; además de que existe un enfoque muy bajo a programas de prevención de consumo de sustancias de abuso, exceptuando al alcohol. Para combatir el bajo enfoque a la prevención del uso y poliuso de sustancias de abuso se han seguido varias estrategias para poder comprender la naturaleza del problema del poliuso de drogas.

Para poder crear estrategias de combate al poliuso de sustancias de abuso y poder prevenir este problema, diversos equipos han dedicado su línea de investigación a encontrar patrones en el consumo de sustancias de abuso, como se menciona en el trabajo de Scholey et.al.<sup>30</sup>, los cuales estudiaron la tendencia de consumo en usuarios de éxtasis (MDMA) dividiendo a los usuarios en grupos de no consumidores de MDMA, bajo consumo (de 1 a 9 ocasiones), consumo moderado (de 10 a 99 ocasiones) y amplio consumo (más de 100 ocasiones), encontrando que los consumidores con amplio consumo de MDMA presentan un uso mayor de estimulantes del SNC y de alucinógenos, en conjunto con el consumo de MDMA.

Continuado con patrones vinculados al poliuso de drogas, hay autores que relacionan la asistencia a centros nocturnos o festivales de música con la ingesta de varias drogas. Al respecto, Boys et.al.<sup>16</sup> reportaron en su trabajo el poliuso en personas jóvenes dentro del *rave*<sup>§</sup> en Australia, entre las sustancias reportadas destacan las anfetaminas, LSD, marihuana, inhalables o MDMA. Otro trabajo realizado por Hunt et.al.<sup>17</sup> hace mención al poliuso en la escena nocturna de San Francisco, Estados Unidos, por lo que él junto con su equipo de estudio revisaron tendencias en clubes nocturnos de esta ciudad, y encontraron que la mayoría de

---

<sup>§</sup> El termino *rave* está definido como una concentración festiva de aficionados a la música “house” o “tecno”, que generalmente se celebra sin autorización en un edificio abandonado o al aire libre.

personas encuestadas tenían una trayectoria de poliuso entre dos o más sustancias.

Por otro lado, el trabajo de Hunt no solo se enfoca en las tendencias de combinaciones de sustancias sino que intenta comprender el por qué los usuarios llevan a cabo dichas combinaciones. Una de estas razones es el hecho de que los usuarios se ven presionados por su medio social para actuar. Otra motivación es encontrar un efecto en particular, estando consciente el usuario de los riesgos posibles si realiza dicha combinación. También existe el poliuso de sustancias no planeado y casual, esto motivado por invitación de amigos u otras personas, encontrarse en determinada situación o simplemente tener el impulso de hacerlo. Llega a presentarse la situación de que el consumidor tenía un poliuso planeado, pero por diferentes circunstancias llega a cambiar su plan de manera repentina o respetan parte de su plan siendo flexibles con las sustancias a emplear pudiendo sustituir una sustancia por otra. Finalmente, hay usuarios que caen en el poliuso de drogas debido a su estado emocional, ya que simplemente quieren estar “desconectados” del mundo y mantenerse en “el viaje” para sentirse mejor en el plano emocional, siendo esta la tendencia más riesgosa, ya que tiene mayor posibilidad de causar daño severo en la persona o incluso acabar con su vida debido al riesgo de intoxicación por el desconocimiento de lo que está ingiriendo ni las cantidades, pues la persona sólo está interesada en mantenerse drogada y fuera de la realidad.

Dentro de las combinaciones realizadas para obtener ciertos efectos se pueden buscar efectos extensivos, es decir, que prolonguen los efectos de determinadas sustancias o que se recuperen cuando se están perdiendo; refiriéndonos a efectos extensivos se ha reportado que la marihuana puede intensificar los efectos del MDMA<sup>17</sup> cuando se consumen conjuntamente. También hay registros de un incremento en los efectos al co-ingirir marihuana con hongos alucinógenos (psilocibina)<sup>31</sup>. Contrario al efecto extensivo, algunos usuarios buscan reducir los efectos negativos de ciertas sustancias de abuso, por ejemplo, con el fin de reducir la intoxicación ocasionada por el alcohol se le combina con estimulantes

como las anfetaminas o la cocaína. El uso combinado de marihuana con MDMA<sup>16</sup> también tiene efecto reductor de la intoxicación, en testimonios de usuarios dicha combinación reduce el malestar y la depresión lo cual puede significar el perder los efectos de la droga.

En la búsqueda para atenuar los efectos negativos por el consumo de drogas o intensificar los efectos de estas sustancias algunos usuarios buscan información en internet o reciben asesoría por parte de sus amigos para poder consumir la combinación de su preferencia, otros encuentran los efectos deseados con base en las experiencias personales y siguen la tendencia del poliuso de drogas únicamente por el deseo de experimentar.

Un punto importante es que algunos de los usuarios que incurrir en el poliuso de drogas están conscientes de los daños que pueden ocasionarse, por lo que el día antes de incurrir en la co-ingesta de drogas toman suplementos alimenticios para *preparar al cuerpo* y que no exista descompensación de vitaminas y de serotonina como pasos precautorios al ingerir vitaminas y 5-HTP (5-Hidroxitriptofano) respectivamente. Adicionalmente los usuarios llegan a ingerir suplementos herbolarios, cápsulas energéticas\*\* y carbohidratos.<sup>17</sup>

Dentro del poliuso de drogas, también los usuarios recomiendan evitar ciertas combinaciones que han encontrado que no son recomendables. Entre las más citadas está la de MDMA con alcohol<sup>31,32</sup> o MDMA con metanfetamina<sup>17</sup>, ya que no se obtienen los efectos deseados. Esto lo comentaron pacientes que mencionan la cancelación del efecto de ambas sustancias cuando estas son combinadas<sup>31</sup>.

Hunt<sup>17</sup> destaca en su trabajo el hecho de que está presente un concepto social en el poliuso de drogas, ya que el consumo de sustancias puede depender del lugar o las personas con las que se encuentre el usuario.

Por su parte, Martinotti et.al.<sup>33</sup> encontraron que dentro de los factores que orillan a las personas jóvenes al consumo de múltiples sustancias de abuso está la falta de

---

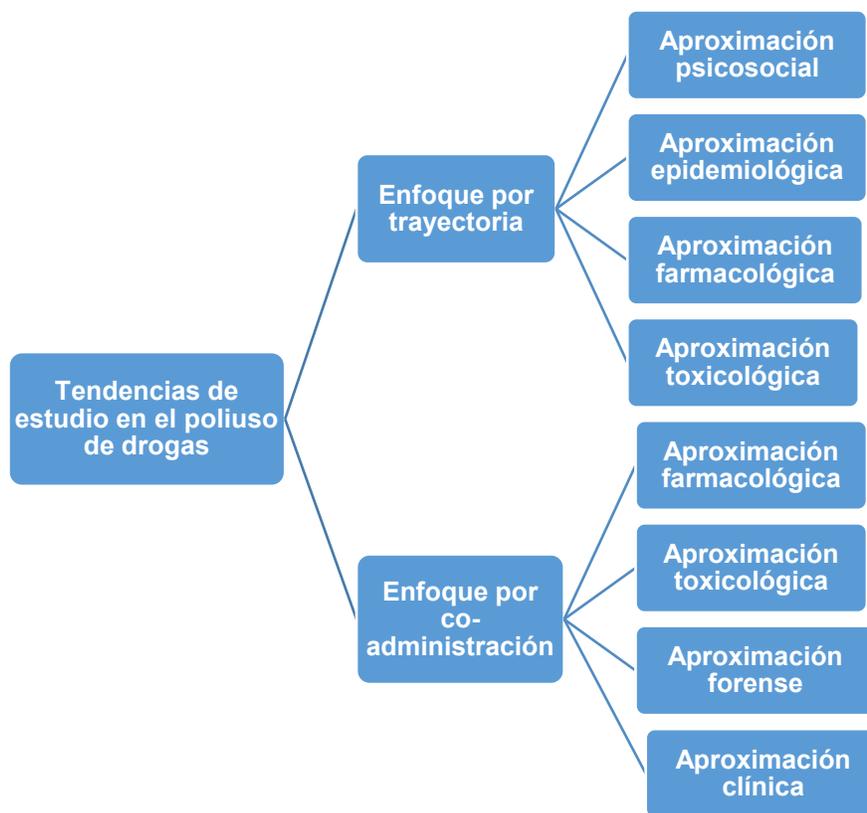
\*\* Cápsulas que en su composición contienen cafeína y taurina.

atención física-emocional durante su infancia. Adicionalmente, estos usuarios tienen altos índices de agresividad e impulsividad.

### **Estudio de las tendencias en el poliuso de drogas**

La información disponible a la fecha muestra distintas tendencias en los estudios del poliuso de drogas ya sea desde un enfoque farmacológico, toxicológico, psicosocial o epidemiológico. En el estudio del poliuso de drogas no existe un enfoque fijo ni homologado para estudiar dicha problemática, ni siquiera en los tiempos de estudio o en las combinaciones a revisar.

A continuación se harán mención de dichas tendencias, clasificándolas por el tiempo en el que ocurre el consumo de múltiples sustancias ya sea simultánea o a través de un tiempo prolongado. En algunos casos se contempla la mudanza de una sustancia a otra o el empleo de múltiples sustancias a través del tiempo, este enfoque en el presente trabajo lo denominaremos “trayectoria”. En otros casos se estudia la administración simultánea de sustancias de abuso en un intervalo no mayor a un lapso de 12 horas, recibirá el nombre de “co-administración”. A su vez estos enfoques cuentan con diversas aproximaciones para su estudio como se puede notar en la figura 10.



**Figura 10.** Enfoques y aproximaciones en el estudio del poliuso de drogas. Elaboración propia

### **Enfoque por trayectoria**

Los enfoques de trayectoria brindan la ventaja de no sesgar la información ya que como mencionaron Brecht et.al.<sup>26</sup> en varias clínicas de rehabilitación se averigua cuál es la sustancia de abuso principal del consumidor (sustancia primaria<sup>††</sup>) y cuál sustancia de abuso requiere la ayuda de profesionales.

El clasificar la sustancia primaria permite realizar análisis comparativos entre usuarios de diferentes sustancias, además de permitir la individualización del tratamiento, esto debido a los diferentes efectos psicosociales y neurofisiológicos que pueden ocasionar las diferentes sustancias de abuso. Sin embargo, el clasificar por sustancia primaria no evalúa la posibilidad de que los usuarios de sustancias de abuso empleen más de una sustancia dentro de cualquier periodo de observación, por lo que se vuelve complejo el estudiar el uso de múltiples

<sup>††</sup> Se entiende como sustancia primaria a aquella sustancia de abuso que reporta el usuario como la sustancia que consume con mayor frecuencia.

sustancias ya que se tendrían que tener en consideración todas las posibles combinaciones de las diferentes categorías de drogas difiriendo además la frecuencia de uso. Es por esto que surge el enfoque de trayectoria, con el fin de estudiar el fenómeno de manera integral y no por sustancias aisladas, lo cual lleva al sesgo de información.

El enfoque de trayectoria centra su labor en el estudio del poliuso de sustancias a través de un intervalo de tiempo largo y se encarga de analizar las tendencias en las personas que incurren al poliuso de sustancias, con el fin de recabar datos epidemiológicos, estudiar factores psicosociales que pueden involucrar el poliuso de drogas o estudiar la toxicidad. En los estudios de trayectoria se realizan búsquedas locales para lograr entender como es el consumo de drogas en un determinado lugar y que tendencias se tienen en cuanto al poliuso. En este apartado se hará mención a trabajos de diversos autores, publicados en la literatura que manejan el enfoque de trayectoria para el estudio del poliuso de drogas. En la tabla 2 se pueden encontrar resumidos los estudios a mencionar mas adelante

### Compilación de estudios bajo el enfoque de trayectoria

Aproximación	Autor (primer autor)	Estudios
<b>Psicosocial</b>	Carter	Predominio de consumo de sustancias por zonas en Londres, Reino Unido.
	Kanyoni	Evaluación de la prevalencia del consumo de alcohol y otras sustancias de abuso ilícitas entre jóvenes de Rwanda.
	Smith	Tendencias en el poliuso de drogas en la Gran Bretaña.
	Topp	Cambio en el consumo de heroína por otras sustancias en Australia debido a una carencia de heroína en el mercado.
	Chalmers	Cambio en el consumo de sustancias acorde precio y disponibilidad en Sydney, Australia.

<b>Epidemiológico</b>	Brecht	Evaluar la tendencia del poliuso de drogas en usuarios adictos a la heroína en clínicas de rehabilitación de California, Estados Unidos.
	Sundström	Trayectoria de consumo de usuarios a drogas en Suecia
	Darke	Trayectoria de consumo de usuarios a heroína en Australia.
	Garevik	Relación entre el uso de esteroides anabólicos androgénicos en físico culturistas y el empleo de narcóticos en Suecia.
	Pesce	Correlación entre el uso de marihuana en pacientes que la emplean para el dolor y el consumo de otras sustancias de abuso en Estados Unidos.
	Best	Combinación de sustancias con opioides como sustancia principal en el Reino Unido.
	Font-Mayolas	Encuesta a jóvenes españoles para evaluar el poliuso de drogas y poder hacer una clasificación con base en esto.
<b>Farmacológico / toxicológico</b>	Smirk	Estudio del poliuso de drogas en madres y sus efectos en neonatos en Australia.
	Roussotte	Daños en estructura fronto-estructural de neonatos expuestos a consumo de metanfetamina y poliuso de drogas por parte de la madre llevado a cabo en EUA.
	Simmat-Durand	Síndrome de abstinencia en neonatos de madres poliusuarias de drogas en Francia.
	Coghian	Poliuso en madres con neonatos que presentan síndrome de abstinencia en Irlanda.
	Schifano	Daño que puede causar el consumo de MDMA y otras sustancias relacionadas a largo plazo.
	Dafters	Cambios cognitivos producidos por el uso de MDMA y otras sustancias relacionadas.
	Raj	Afectación en el área de Brodmann por consumo de únicamente MDMA y por poliuso de sustancias, incluyendo MDMA.
	Machielsen	Ingesta de ansiolíticos, en este caso 3 benzodiazepinas (olanzepina, clozapina y risperidona), en pacientes adictos a la marihuana.

	Boileau	Trayectoria de pacientes adictos a metanfetamina y que además incurren en el poliuso de drogas.
--	---------	---

**Tabla 2.** Compilación de estudios bajo el enfoque de trayectoria con las diferentes subareas de estudio y breve resumen del objetivo del trabajo. Elaboración propia.

## Estudios psicosociales

Dentro de esta aproximación se puede hacer mención al trabajo elaborado por Carter et.al.<sup>34</sup>; dicha investigación se realizó con el fin de conocer en qué regiones de Londres predomina cierto tipo de usuarios de poliuso de sustancias de abuso. También se muestra el estudio de Kanyoni et.al.<sup>35</sup>, el cual fue realizado bajo un enfoque social al mencionar que existe un alto consumo de alcohol en jóvenes de Rwanda, adicional a que algunos de ellos recurren al consumo de otras sustancias de abuso como mariguana, pegamento o tabaco. Smith et.al.<sup>36</sup> estudiaron las tendencias en el poliuso de drogas en Gran Bretaña, no únicamente en Londres como el trabajo de Carter. El incrementar el alcance del estudio tuvo como objetivo lograr un estudio más completo de la problemática en Gran Bretaña, ya que el poliuso de sustancias incrementa la probabilidad de daño hacia el usuario, además, poco se sabe acerca de patrones de consumo lo que resulta difícil para asociar determinadas combinaciones a un mayor riesgo de salud.

Después de que el equipo de Smith recopiló los datos a través de una serie de encuestas a las personas que incurrieran en el poliuso de drogas, se logró realizar un análisis estadístico el cual arrojó que los usuarios de múltiples sustancias se podían clasificar en tres clases<sup>36</sup>:

- **De amplio rango:** En este grupo se englobaron a los usuarios que consumen una gran gama de sustancias de abuso ilegales entre las que se pueden enunciar a la mariguana, cocaína, anfetaminas, LSD, heroína, tranquilizadores, etc.
- **De rango moderado:** Aquellos usuarios con consumo de mariguana pero que presentan una pequeña probabilidad de consumir anfetaminas, cocaína y éxtasis.

- **De no poliuso:** Personas que presentan baja probabilidad de consumir alguna sustancia de abuso, por lo que se infiere que no caen dentro del poliuso de drogas.

Finalmente, dentro de este mismo trabajo Smith et.al.<sup>36</sup> mencionan que el consumo de tabaco y alcohol en exceso incrementa la tendencia del poliuso de sustancias y que el poliuso se puede asociar a problemas de salud mental, entre ellos intentos de suicidio.

Mientras tanto, en los estudios de adicción es común encontrar que el paciente migre de una sustancia a otra durante su trayectoria de consumo. Por ejemplo, Topp et.al.<sup>37</sup> refieren que durante el 2001 en Australia se produjo un incremento en el consumo de otras sustancias estimulantes como la metanfetamina debido a una escasez de heroína, documentándose además, un aumento en casos de depresión, ansiedad e irritabilidad (provocada por esta sustancia), hecho que representó una preocupación para los sistemas de salud de dicho país. Otro caso de cambio de sustancia se ve reflejado en el trabajo de Chalmers et.al.<sup>38</sup>, quienes mencionan que una de las estrategias que se efectúa para disminuir el consumo de drogas es incrementar el precio de las sustancias de abuso para su adquisición, lo cual deriva en que los usuarios reduzcan el uso de una determinada sustancia mientras su precio incremente. Chalmers et.al.<sup>38</sup> a diferencia del equipo de Topp, no contaron con un contexto real, sino que llevaron a cabo un estudio que consistió en aplicar encuestas a usuarios de metanfetamina y de heroína. En éste se preguntó a las personas cuántas unidades comprarían de una sustancia, ya sea heroína o metanfetaminas, variando el precio. Los resultados revelaron un cambio hacia opioides farmacéuticos en los usuarios de heroína, mientras que los de metanfetamina no mostraron un cambio significativo; además se observó que, en ciertos casos, los usuarios de una sustancia específica tienden a sustituirla por sustancias más económicas con efectos similares.

## Enfoque epidemiológico

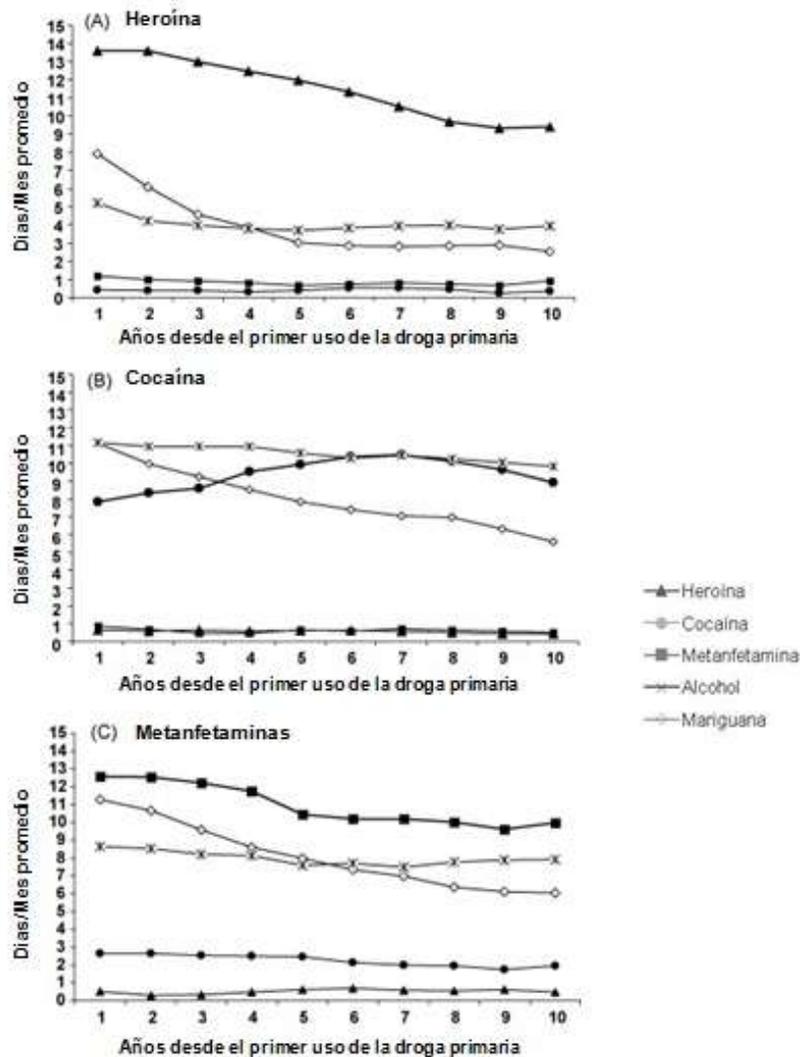
Resulta pertinente hacer hincapié en el hecho de que los usuarios no se limitan únicamente al consumo de una sola sustancia, tal como señalan Sundström et.al.<sup>39</sup>, cuyo trabajo expone la trayectoria de abuso de múltiples sustancias en pacientes que ingresaron a clínicas para dejar el consumo de opioides: cerca de 3.9 sustancias eran empleadas concomitantemente con el uso de opioides. Previamente al trabajo elaborado por Sundström, Darke et.al.<sup>20</sup> encontraron que los usuarios que iniciaron consumiendo heroína recurrían en promedio a otras 5.2 clases de sustancias durante los 6 meses posteriores antes de someterse a tratamiento para dejar el consumo de sustancias de abuso.

Por otro lado, Garevik et.al.<sup>40</sup> estudiaron la relación entre el uso de esteroides anabólicos androgénicos en físico culturistas y el empleo de narcóticos en Suecia, encontrándose que en 55% de los casos había un uso previo de sustancias de abuso antes del uso de esteroides anabólicos androgénicos.

Ahora bien, merece la pena destacar el trabajo de Pesce et.al.<sup>41</sup>, en el cual se analizó si existía una correlación entre el uso de marihuana en pacientes que la emplean para disminuir el dolor y el consumo de otras sustancias de abuso. Este estudio realiza un estudio de la trayectoria de los pacientes. Se encontró una correlación entre el uso medicinal de marihuana y el uso de otras sustancias de abuso ilegales, por lo que se hace la recomendación a los médicos tratantes del dolor de realizar el monitoreo de sus pacientes, para evitar que caigan en esta tendencia y que se genere un problema de adicción a las drogas.

En los grupos de tratamiento para el control de sustancias se ha encontrado que el consumo de la droga de inicio puede disminuir, sin embargo, también puede existir el incremento del consumo de una sustancia alterna, por lo que Brecht et.al.<sup>26</sup> estudiaron la trayectoria de los pacientes con una sustancia de inicio y las sustancias alternativas que empezaron a surgir durante el consumo de la sustancia de inicio. En este trabajo se aprecia que la diversidad de combinaciones es amplia, no obstante, es posible detectar algunas tendencias de consumo en los

usuarios. Además, se estudiaron las trayectorias de distintos usuarios de opioides durante 10 años quienes estaban en clínicas para dejar el consumo de estas sustancias (gráfico 3), donde se observó cómo reaccionaban ante el tratamiento para dejarlas y se encontró que cuando los pacientes tenían un uso secundario de cocaína o heroína podría existir un incumplimiento en el tratamiento para dejar el consumo de opioides, y en consecuencia, provocar el fracaso del mismo.



**Gráfico 3.** Número de días por mes promedio de 5 sustancias acorde la sustancia primaria del usuario. Tomado y modificado de Brecht et.al., 2008

Por su parte, Best et.al.<sup>42</sup> aplicaron una encuesta a usuarios de opioides en el sur de Londres, cuyos resultados indican un poliuso de sustancias en cerca del 70% de los encuestados. La combinación más frecuente es el uso de heroína con “*crack*”, mientras que en segundo lugar el 11% de los encuestados reportaron una combinación de heroína con benzodiacepinas. El estudio refiere que los hombres manifiestan una tendencia mayor a emplear benzodiacepinas con opioides, haciendo hincapié en que los opioides sólo son una parte del repertorio de drogas que tienen estas personas.

Otro equipo que trabajó en la clasificación de usuarios que caen en el poliuso de drogas es el de Font-Mayolas<sup>43</sup>, que realizó una encuesta a jóvenes españoles para evaluar el poliuso de drogas. Sus resultados reportan que un 13.9% de los jóvenes españoles encuestados recurrieron al poliuso y que la edad más frecuente a la que se inicia el poliuso es entre los 14 y 15 años de edad. En este estudio se establecieron 3 clases de usuarios con problemas de poliuso:

- **Clase A.** Usuarios de tabaco y alcohol.
- **Clase B.** Usuarios de marihuana con tabaco y/o alcohol.
- **Clase C.** Usuarios de marihuana con alcohol y/o tabaco y cocaína.

## **Estudios toxicológicos**

Desde el punto de vista toxicológico, el estudio de trayectorias para el poliuso de drogas puede brindar información muy valiosa; por ejemplo, en cuanto a toxicología reproductiva existen múltiples trabajos que aluden al daño al que pueden estar expuestos los neonatos (en caso de que sus madres hayan incurrido en el poliuso de drogas), la mayoría de éstos se encuentran enfocados a daños en el Sistema Nervioso Central y a la generación de síndrome de abstinencia.

### ***Toxicología reproductiva***

Un estudio que explora los efectos del poliuso de drogas en neonatos es el de Smirk et.al.<sup>44</sup>, el cual señala que los bebés con síndrome de abstinencia neonatal fueron expuestos principalmente a opioides, sin embargo la mayoría de los

infantes también fueron expuestos a sustancias adicionales durante el embarazo (benzodicepinas, marihuana o anfetaminas). Por otra parte, Roussotte et.al.<sup>45</sup> aseguran que niños de madres adictas a las metanfetaminas y poliusuarias de drogas, alcohol en su mayoría, presentan problemas fronto-estructurales. Mientras que Simmat-Durand et.al.<sup>15</sup> analizaron a 170 neonatos de madres que incurrieron en el poliuso de sustancias durante la gestación, en este caso, los neonatos presentaron síndrome de abstinencia además de un tiempo de hospitalización más prolongado.

Siguiendo con los estudios en neonatos, Coghian et.al.<sup>46</sup> estudiaron en Irlanda casos de bebés con síndrome de abstinencia neonatal, notando que sólo 6 de 45 madres eran usuarias de una única sustancia (metadona), mientras que la mayoría eran usuarias de múltiples sustancias de abuso, siendo la combinación de metadona con benzodicepinas la más frecuente en 14 casos,. Se observó un incremento en la duración del síndrome de abstinencia en infantes que fueron expuestos a benzodicepinas

### ***Neurotoxicidad y psicopatología***

No sólo se ha evaluado la trayectoria de consumo en madres y el efecto que produce en sus hijos, sino que además existen investigaciones que abordan la trayectoria de usuarios y el daño que pueden causar en ellos. Una de éstas es el trabajo de Schifano et.al.<sup>47</sup> para presentar el daño que puede causar el consumo de MDMA a largo plazo. En este estudio se encontró que el 95% de los pacientes evaluados había consumido al menos una sustancia de abuso adicional en su vida, mientras que el 53% de la muestra presentaba al menos un problema psicopatológico, entre los que destacan: depresión, disturbios cognitivos, desorden impulsivo, desórdenes de pánico, etc. Finalmente, la investigación revela que el MDMA puede ser causante de neurotoxicidad a través de la serotonina, pero que no se puede adjudicar todo el daño al MDMA, ya que no es la única sustancia de abuso en la lista de estos consumidores.

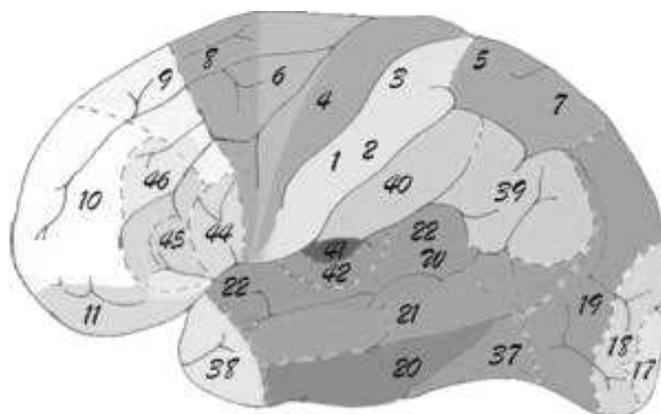
Dafters et.al.<sup>48</sup> también dirigieron su investigación hacia los cambios cognitivos producidos por el uso de MDMA. Los científicos encontraron que existe una gran dificultad para atribuir ciertos efectos al uso de esta sustancia, pues pueden confundirse con los cambios generados por el uso de marihuana de los usuarios. Esto es, el consumo simultáneo de MDMA y marihuana representa un gran problema al momento de atribuir efectos *per se* al MDMA.

En adición a los trabajos antes mencionados, Taurah et.al.<sup>49</sup> hacen mención a que una de las dificultades a las que se enfrentó en su trabajo fue el hecho de que el daño, que se cree puede ser generado por el consumo de éxtasis (MDMA), puede estar causado por otras sustancias de abuso como la cocaína, alcohol, marihuana, anfetaminas, heroína u otras, ya sea por sí mismas o por efecto del consumo con MDMA

Raj et.al.<sup>50</sup> señalan que el consumo de MDMA muestra una afectación en las áreas de Brodmann<sup>††</sup>, regiones 18, 21 y 45, la cual posee un rol en la memoria verbal, por lo que su trabajo se dedicó a comprobar dicha hipótesis. Para este fin, se realizaron resonancias magnéticas a usuarios de MDMA que presentaban también poliuso y ,en efecto, se encontraron daños en las regiones 18 y 21, pero la región 45 fue asociada al daño por el uso de marihuana y cocaína, confirmando las hipótesis de daño en la memoria verbal.

---

<sup>††</sup> Las áreas de Brodmann son regiones de la corteza cerebral definidas por su citoarquitectura, es decir la distribución de las células que forman la corteza cerebral.



**Figura 11.** Superficie lateral de un hemisferio cerebral con sus áreas de Brodmann numeradas e identificadas. Tomado de:

[http://www.med.ufro.cl/Recursos/neuroanatomia/archivos/9\\_citoarquitectura\\_archivos/Page569.htm](http://www.med.ufro.cl/Recursos/neuroanatomia/archivos/9_citoarquitectura_archivos/Page569.htm)

En cuanto a otra combinación de sustancias, Machielsen et.al.<sup>51</sup> explican cómo el consumo de ansiolíticos en pacientes adictos a la marihuana, en este caso 3 benzodiazepinas (olanzepina, clozapina y risperidona), incrementa sus niveles de ansiedad debido a que el consumo a largo plazo de sustancias de abuso está asociada con cambios en las rutas mesocorticolímbicas del cerebro, además, los pacientes que recibían risperidona presentaban una mayor ansiedad que los grupos con olanzepina y clozapina.

Boileau et.al.<sup>52</sup> estudiaron la trayectoria de pacientes adictos a metanfetamina y que además incurren en el poliuso de drogas y observaron que existe un daño en el receptor D3<sup>SS</sup>. De acuerdo con lo realizado en este estudio, se cree que existe una baja regulación y esto conlleva al abuso de la sustancia, por lo que mencionan la importancia de realizar estudios farmacológicos para establecer si la normalización de la función del receptor D3 puede ayudar a reducir la vulnerabilidad para caer en el abuso de estimulantes.

Este estudio de estadísticas puede resultar muy importante para el tratamiento del poliuso de drogas y de los usuarios que caen en estas tendencias. Hoy en día se pueden emplear grandes bases de datos electrónicas con el fin de compilar datos

<sup>SS</sup> El receptor de dopamina D3 se encuentra localizado en la región límbica del cerebro, principalmente en el nucleus accumbens y se ve involucrado en los efectos conductuales inducidos por la cocaína<sup>94</sup>

y hacer más fácil el estudio de la trayectoria de pacientes que ingresan a hospitales debido al poliuso de sustancias. Esta premisa ya ha sido puesta en práctica, como se puede ver en el trabajo de Daveluy et.al.<sup>53</sup> en 2012, quienes pusieron a prueba una base de datos en Francia para analizar los casos de abuso y dependencia a sustancias en pacientes que ingresan al hospital por estos problemas; el poliuso de drogas se presentó en una quinta parte de los casos. Los investigadores confirmaron la utilidad de este sistema para poder tener un seguimiento de las tendencias en sustancias de abuso a nivel nacional en Francia.

### **Problemáticas a resolver en el enfoque por trayectoria**

Uno de los principales problemas que presenta el enfoque de trayectoria es el tiempo de estudio que abarca y la forma como se lleva a cabo la recopilación de datos. Por un lado, depende netamente del testimonio del paciente para poder dilucidar las tendencias que se pueden presentar y, por otra parte, el tiempo de estudio no es fijo y no está armonizado entre los diversos grupos de investigación por lo que es posible que existan algunas discrepancias en resultados. Otro problema que se llega a presentar es que no se conoce con exactitud las dosis empleadas por el consumidor ni el intervalo de tiempo exacto en el cual consumió estas sustancias; además de no conocer con precisión el orden de consumo de las sustancias y si este fue simultáneo, o se presentó una mudanza fija o temporal en el empleo de éstas. Este problema supone una gran dificultad para los estudios toxicológicos y farmacológicos, pues no es tan claro asociar ciertos daños a las combinaciones de sustancias o a la misma sustancia *per se*, pudiéndose confundir por los daños generados por otras sustancias.

Para lidiar con estas problemáticas se ha sugerido incluir grupos de estudio que sólo incluyan a usuarios de una sustancia únicamente y a usuarios que incurren en el poliuso de sustancias para posteriormente comparar los daños en función de lo que pueda presentar cada grupo sin embargo, es muy difícil hallar a usuarios que solamente se limiten al consumo de una sola sustancia de abuso como se ha notado en esta revisión.

El no conocer el orden cronológico de aparición de las sustancias con exactitud representa un reto para el estudio del poliuso de drogas bajo el enfoque de trayectoria. Existe el consenso de que la marihuana funge como puerta de acceso hacia otras sustancias de abuso ilegales<sup>11</sup>.

Otro punto importante a estudiar por parte de los estudios de trayectoria es el evaluar los tratamientos para dejar la adicción a ciertas sustancias de abuso, ya que, como sugiere Pauly<sup>54</sup>, en Francia existe un abuso de sustancias relacionadas con el tratamiento para dejar los opioides (metadona) y las benzodiazepinas, mostrando el riesgo que esto conlleva, además de escalarlo como un problema de salud. El estudio de las trayectorias de pacientes no sólo se debe enfocar a sustancias de abuso, sino también debe ser más incluyente con los medicamentos de prescripción que corren riesgo de abuso, como lo son los opioides, las benzodiazepinas y los antidepresivos.

### **Enfoque por co-administración**

Se entiende por co-administración al consumo simultáneo o en un corto lapso de tiempo (no más allá de 24 horas) de 2 o más sustancias de abuso. Esta tendencia de estudio, a diferencia del enfoque por trayectoria, estudia las interacciones a corto plazo. Sin embargo, la recopilación de datos en este enfoque se limita a casos que se han llegado a registrar en salas de emergencia usualmente por intoxicación o a las encuestas que se han hecho a usuarios de acuerdo a sus experiencias vividas.

### **Compilación de estudios bajo el enfoque de co-administración**

<b>Aproximación</b>	<b>Autor (primer autor)</b>	<b>Estudios</b>
<b>Casos clínicos</b>	Wiegand	Intoxicación por etanol y otras sustancias concomitantes.
	Spagnolo	Co-administración de gotas de tropicamida y heroína y sus consecuencias
	Chan	Co-administración de 6-(2-aminopropil) benzofurano (6-APB) y marihuana

<b>Revisiones Farmacológicas</b>	Fanalli	Interacciones farmacológicas entre la marihuana y las benzodiazepinas al momento de ser consumidas al mismo tiempo.
	Leri	Revisión documental acerca de la co-administración de cocaína con heroína
	Viveros	Revisión documental acerca de las interacciones entre los efectos farmacológicos de la nicotina y la marihuana
	Mohamed	Revisión documental de los efectos en la co-administración de MDMA y marihuana.
	Jones	Revisión para estudiar las interacciones farmacológicas entre benzodiazepinas y opioides que pueden motivar la co-administración de estas sustancias
	Touriño	Efectos en la co-administración de marihuana y MDMA en el receptor canabinoide CB1
	Boys	Uso de múltiples sustancias en el "rave" y tendencias en jóvenes australianos
	Hunt	Uso de múltiples sustancias en centros nocturnos y tendencias en jóvenes estadounidenses en la ciudad de San Francisco, California
<b>Casos de interés forense (Hechos de tránsito, suicidios)</b>	Darke	Estudio en usuarios que han reportado sobredosis de heroína para averiguar si existe la co-administración de otra sustancia.
	Petrushevskaja	Estudio de correlación de muertes por intoxicación y uso de múltiples sustancias
	Jones	Casos de muertes asociadas a anfetaminas y a usuarios de drogas ilícitas.

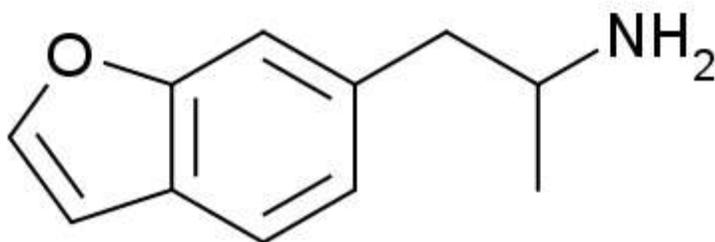
	Minnet	Busqueda de morfina y una serie de sustancias en autopsias y buscar relaciones en muertes por intoxicación
	Darke	Estudio de 1436 casos de suicidio por intoxicación en Australia y presencia de sustancias de abuso
	Dhossche	Estudio de suicidios por intoxicación y relación con el empleo de sustancias psicoactivas.
	Jones	Determinación de diazepam en conductores a través de muestras sanguíneas en Suecia.
	Kelly	Estudio de accidentes viales en Australia y relación con conductores que estaban bajo el efecto de alguna sustancia de abuso,
	Wayne - Jones	Estudio de la presencia de alprazolam en conductores bajo los efectos de sustancias de abuso y otras sustancias de abuso en Suecia
	Jones	Presencia de anfetamina en personas que fallecieron a causa de un accidente automovilístico en Suecia
<b>Enfoque Toxicológico</b>	Mori	Estudio de la combinación de metanfetamina y morfina en roedores, con el fin de comprender los mecanismos de toxicidad de esta combinación.
	Cuhna-Oliveira	Estudio de la combinación heroína-cocaína, para comprender la neurotoxicidad causada en neuronas corticales de rata

**Tabla 3.** Compilación de estudios bajo el enfoque de co-administración con las diferentes subareas de estudio y breve resumen del objetivo del trabajo. Elaboración propia

### Casos clínicos

Wiegand et.al.<sup>55</sup> indican que los usuarios que llegan por intoxicación con etanol usualmente no ingirieron solo esta sustancia, sino que sus casos corresponde a

intoxicaciones por poliuso de sustancias. Existen muchos reportes en la literatura sobre el poliuso simultáneo de drogas y casos de hospitalización por intoxicación, tal como lo reportan Spagnolo et.al.<sup>56</sup>, quienes aluden a un caso en el que se presentó la coadministración de heroína y gotas para los ojos de tropicamida, esto con el fin, como menciona la paciente, de disminuir los efectos de la resaca, además de tener efectos alucinógenos. No sólo se presentan casos de intoxicación con sustancias conocidas, sino que surgen nuevas sustancias de abuso en el mercado. Chan et.al.<sup>57</sup> refieren un caso en el cual se presentó un paciente a la sala de urgencias, quien mezcló una sustancia nueva, la cual actúa como una sustancia de abuso y tiene efectos estimulantes (información al momento del reporte en 2013), llamada 6-(2-aminopropil) benzofurano (6-APB) (Figura 12) y marihuana. Al ingresar a la sala de emergencias, el paciente se encontró con tendencias paranoides y agitación, de esta forma, se pudo encontrar uno de los posibles efectos del 6-APB.



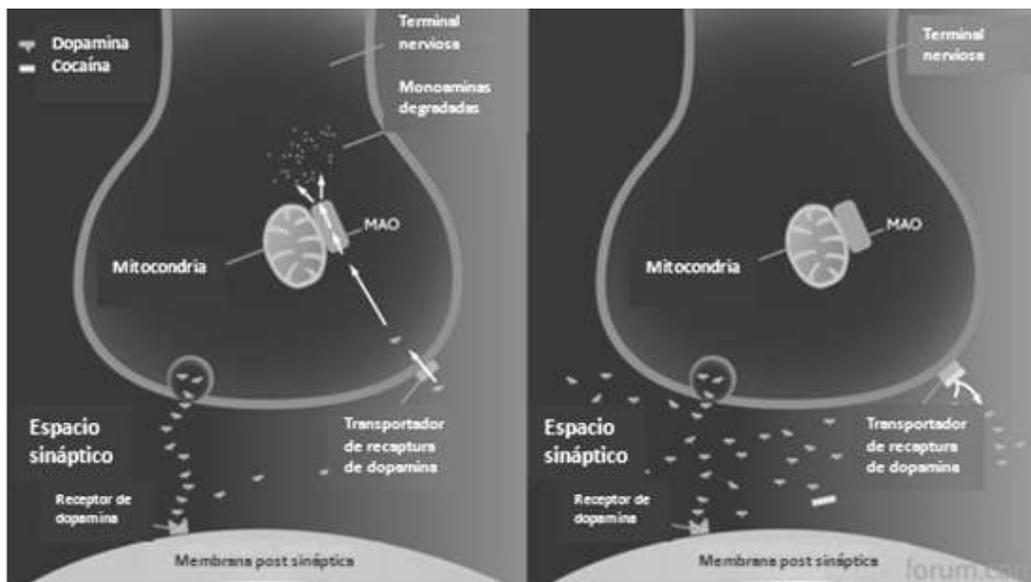
**Figura 12.** Estructura del 6-(2-aminopropil) benzofurano (6-APB)

### **Estudios farmacológicos y revisiones documentales**

Hay pocos estudios que analizan directamente la co-administración de dos sustancias de abuso, un trabajo de éstos es el que llevó a cabo Fanalli et.al.<sup>23</sup>. Con base en la premisa de que la marihuana es una de las drogas más empleadas, decidieron estudiar las interacciones farmacológicas entre esta droga y las benzodiazepinas al ser consumidas al mismo tiempo. Dentro del estudio se observó que ambas se unían a la albúmina sérica humana en diferentes sitios, lo

cual favorecía su simultánea distribución y entrega de la droga al hígado para su biotransformación.

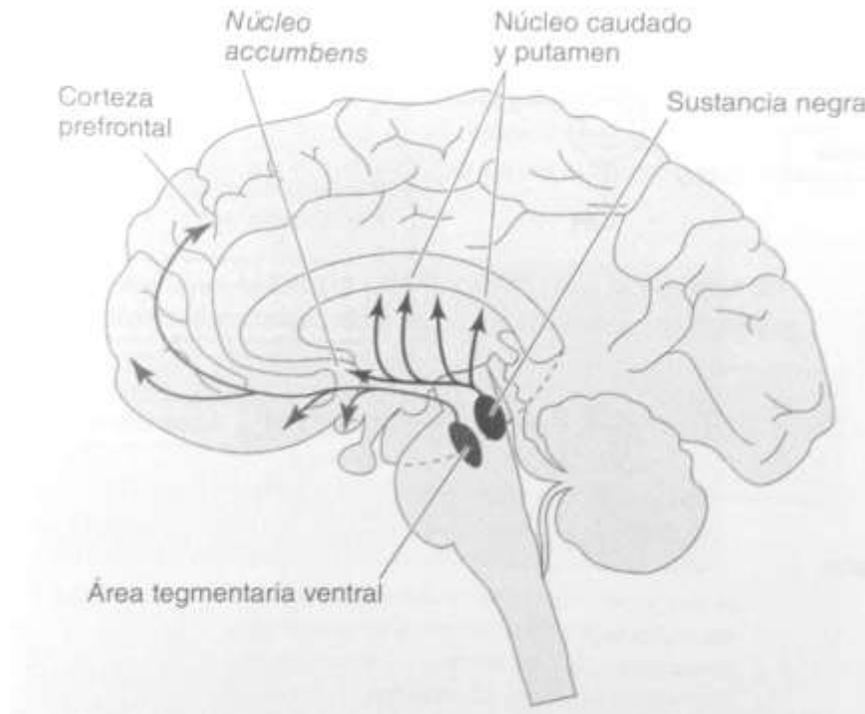
Leri et.al.<sup>58</sup> se realizaron una revisión documental acerca de la co-administración de cocaína con heroína ya que esta es una de las combinaciones más populares entre poliusuarios de drogas, donde se hace mención al mecanismo de acción de la cocaína y de la heroína. La cocaína es una droga estimulante muy poderosa, la cual tiene dos modos de acción: bloquea la recaptura de serotonina (5-HT) (figura 13), dopamina (DA) y nor-adrenalina (NA), y, además bloquea los canales de sodio dependientes de voltaje, lo cual es responsable de los efectos tópicos anestésicos de esta droga.



**Figura 13.** Mecanismo de acción de la cocaína en la membrana postsináptica. Tomado y editado de [https://www.cnsforum.com/upload/imagebank/download/MAO\\_cocaine.png](https://www.cnsforum.com/upload/imagebank/download/MAO_cocaine.png)

En cuanto a la heroína, o diacetilmorfina, la adición de los grupos acetilo permite que la heroína pueda penetrar la barrera hematoencefálica más rápido que la morfina. Una vez estando en el cerebro, la heroína es rápidamente deacetilada a su metabolito activo que es la 6-monoacetilmorfina; posteriormente esta molécula es deacetilada nuevamente para formar morfina (figura 14).



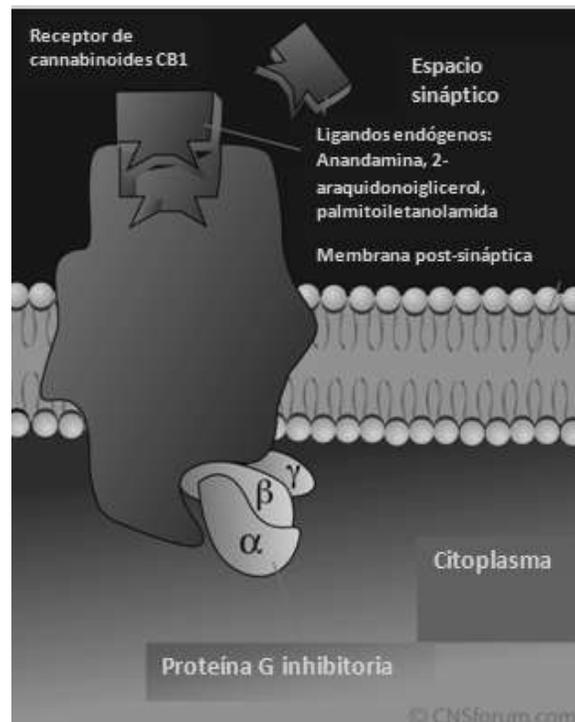


**Figura 15.** Representación del sistema neuronal central de transporte de dopamina (Sistema mesolímbico de dopamina). En la imagen se puede encontrar la ubicación del nucleus accumbens y del área ventral tegmental (VTA). Tomado de Barrett, KE et.al. Ganong. Fisiología médica. 23va edición. 2010.

Se ha visto que con la autoadministración de heroína y cocaína se da un incremento de dopamina en el nucleus accumbens, además ambas sustancias incrementan los niveles de dopamina en el cerebro, y cada una tiene múltiples efectos que también pueden jugar un papel reforzante en el efecto. En la misma revisión, Leri et al.<sup>58</sup> encontraron que múltiples trabajos han encontrado que una exposición crónica a opioides y a mariguana es seguida de una inhibición de los niveles basales de dopamina en el nucleus accumbens. Estas bajas en la actividad de dopamina en el nucleus accumbens después de dejar al consumo crónico de heroína y cocaína son acompañados por una variedad de cambios en receptores, y cambios a nivel extracelular e intracelular, lo cual conlleva a una reducción de la actividad en esta área cerebral. Leri et.al.<sup>58</sup> concluyen en la revisión que los efectos agudos de la cocaína en usuarios de opioides a diferentes tiempos durante el ciclo de adicción no puede ser predicho simplemente en la base de la farmacología del consumo aguda de cocaína, ya que los sustratos en

donde actúa la cocaína son cambiados después de un tiempo debido a la exposición con opioides.

En otro ejemplo de co-administración se encuentra en el trabajo de Viveros, Marco y File<sup>59</sup> quienes estudiaron las interacciones entre los efectos farmacológicos de la nicotina y la marihuana. En este estudio, se comenta que ambas sustancias comparten algunas acciones biológicas. Un sustrato neurobiológico para estas acciones compartidas es la distribución traslapada de los receptores de cannabinoides CB1 (figura 16) y de los receptores para acetilcolina en estructuras cerebrales como el hipocampo y la amígdala. Se hace mención a que se han encontrados estudios en ratas indicando la presencia de interacciones funcionales entre la nicotina y agonistas de cannabinoides en la modulación de las respuestas fisiológicas y de comportamiento, algunos efectos agudos del delta-9-tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) (actividad locomotora deprimida, bradicardia, hipotermia) son aumentados por la administración aguda de nicotina.



**Figura 16.** Receptor de cannabinoides CB1 y su estructura. Los receptores CB1 se encuentran a través del Sistema Nervioso Central (hipocampo, corteza, ganglios basales, cerebelo y médula espinal) y el Sistema Nervioso Periférico. El receptor CB1 se encuentra acoplado a proteína G

inhibitorias. Tomado y modificado de [https://www.cnsforum.com/educationalresources/imagebank/substance\\_abuse/cannabin\\_cbi](https://www.cnsforum.com/educationalresources/imagebank/substance_abuse/cannabin_cbi)

Se hace mención<sup>59</sup> a que se ha encontrado que la administración aguda de THC ha disminuido la incidencia de signos de síndrome de abstinencia para el caso de la nicotina además de aminorar las consecuencias motivacionales aversivas que implica el dejar el uso del tabaco, esto estudiado en ratones, por lo que se puede llegar a pensar que existe un reforzamiento de los efectos de recompensa o que puede reducir reacciones adversas derivadas de dejar de fumar. Viveros et.al. hacen mención que en otros trabajos experimentales se ha demostrado experimentalmente que un bloqueo farmacológico del receptor canabinoide CB1 puede reducir la auto-administración y la búsqueda de nicotina en ratas.

Finalmente, Viveros et.al.<sup>59</sup> indican que hay evidencia de que la co-administración de nicotina y marihuana puede aumentar el efecto de recompensa de dosis bajas, pero no se han evaluado dosis altas.

Mohamed et.al.<sup>60</sup> hacen mención a la combinación MDMA y marihuana, encontrando que los receptores CB1 (figura 16) juegan un papel importante en los efectos inducidos por ambas sustancias cuando se co-administran, además se hace mención de que la activación de los receptores CB1 genera los efectos de recompensa del MDMA administrado de manera aguda. Dependiendo de cómo se administre, bajas dosis de THC pueden modificar el comportamiento producido por el MDMA en animales, lo cual apunta a una contribución de los receptores CB1 en estos comportamientos, esto soportado por el trabajo de Touriño<sup>61</sup>, ya que se halló que la administración aguda de MDMA en ratones estimula la actividad locomotora, aumenta la temperatura corporal y produce respuestas del tipo ansiogénico, mientras que en ratones sin el receptor CB1 se encontró que las anteriores respuestas fueron débiles o no se presentaron.

Ahora bien, Jones et.al.<sup>62</sup> realizaron una revisión para estudiar las interacciones farmacológicas entre benzodicepinas y opioides que pueden motivar la co-administración de estas sustancias y la epidemiología de esta interacción. No hay un motivo claro que induzca la co-ingesta de estas sustancias, se maneja como

una fuerte hipótesis el hecho de que la persona que ingiere opioides utiliza benzodiazepinas automedicadas con el fin de tratar la ansiedad, las manías o el insomnio. No obstante, este mismo grupo de investigación propone que la co-ingesta obedece a fines netamente recreacionales, ya que se busca mejorar la intoxicación por opioides sin embargo, aún no ha sido evaluado. Se sugiere estudiar esta interacción, ya que representa un problema grave, además de invitar a los médicos a vigilar la prescripción del producto y vigilar a sus pacientes.

Boys et.al.<sup>16</sup> indican el uso de múltiples sustancias en el “rave” (fiestas masivas con música electrónica) en jóvenes. Entre las drogas que destacan se encuentran las anfetaminas, LSD, marihuana, inhalables y MDMA. Estas combinaciones de drogas se hacen buscando diferentes efectos, por ejemplo las personas que mezclaban anfetaminas o MDMA con un alucinógeno mencionan que servía para reducir la intensidad del *viaje* y se busca que, al contrario, sea prolongado. Otra combinación es la de MDMA y anfetaminas, para evitar sentir debilidad en las piernas después de horas de baile. Se menciona, además, la combinación de MDMA y alcohol, la cual es descrita por los usuarios como “*mortal*”, y que no es una buena idea hacerlo ya que favorece el vómito. Finalmente, después del consumo de MDMA y cuando están pasando los efectos de esta sustancia, los usuarios reportan el uso de marihuana para ayudar en la etapa de “*bajada*” de los efectos de la droga.

Hunt et.al.<sup>17</sup> mencionan que el poliuso simultáneo es muy frecuente en la escena nocturna, por lo que él junto a su equipo de estudio se dedicaron a estudiar tendencias en clubes nocturnos en San Francisco. En este estudio se encontraron como preferidas las combinaciones de marihuana y MDMA, alcohol y marihuana, además de MDMA y alcohol, MDMA y *ácidos* y MDMA y tabaco. El trabajo de Hunt et.al encontró una dificultad en la recopilación de datos, ya que los usuarios encuestados no entendían la idea de combinación de sustancias, por lo que hubo distintas ambigüedades entre las personas encuestadas y los encuestadores.

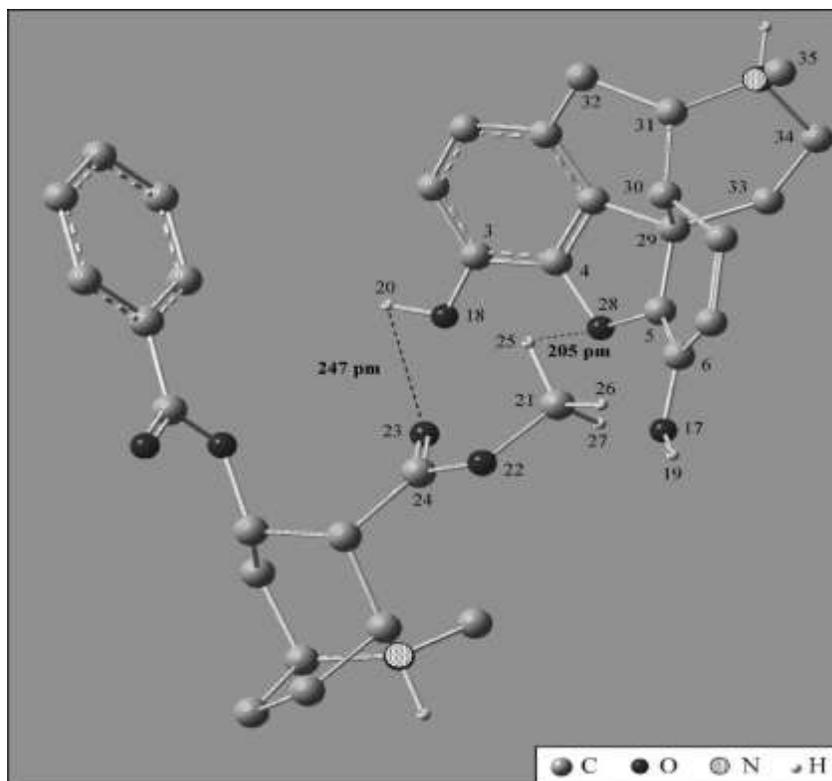
## Estudios toxicológicos

Referente a los mecanismos por los cuales la co-administración de sustancias puede provocar la muerte hay trabajos como el de Mori et.al.<sup>63</sup> para tratar de explicar cómo es que sucede esto. Para estudiar estos casos, Mori empleó la combinación de metanfetamina y morfina en roedores, encontrándose una ruptura en células del hígado y cambios de forma en las células de riñón y un incremento de células inmunoreactivas con alta cantidad de PARP (Poli ADP-ribosa polimerasa)<sup>†††</sup> en el corazón, hígado y riñón. Se encontró que después de la co-administración de metanfetamina y morfina existió un incremento de radicales hidroxilo, los cuales se presume son parte importante en la letalidad de esta combinación.

En otro trabajo, Cunha-Oliveira y colaboradores<sup>64</sup> trabajaron con la combinación heroína-cocaína, para estudiar la neurotoxicidad causada en neuronas corticales de rata. En células expuestas a la mezcla de heroína con cocaína se encontraron niveles de calcio intracelular aumentados y disfunción mitocondrial al encontrarse una disminución en niveles de ATP intracelular y disminución del potencial de membrana mitocondrial, lo cual sugiere una interacción de tipo químico entre la heroína y la cocaína, como la formación de aductos. El aducto formado entre la heroína y la cocaína es mencionado por Garrido en su trabajo<sup>65</sup> (figura 17). Este aducto es responsable de llevar a la célula a un mecanismo de necrosis.

---

<sup>†††</sup> PARP es una familia de proteínas, las cuales están involucradas en los procesos de muerte celular programada, procesos de inflamación y en procesos de reparación de ADN entre otros procesos (Piskunova, 2008<sup>95</sup>)



**Figura 17.** Propuesta de estructura de la sal formada por la cocaína y la morfina. Tomado de Garrido et.al. 2007.

## Casos forenses

Hay artículos que también estudian la co-administración de sustancias de abuso pero desde una perspectiva forense, puesto que, cabe destacar, la co-administración es una práctica es altamente riesgosa y puede conllevar a una intoxicación, ya sea de forma deliberada o no, por parte del consumidor. Darke et.al.<sup>66</sup> destacan el riesgo de la co-ingesta de sustancias de abuso, así mismo señalan que los usuarios que han reportado sobredosis de heroína también han consumido otro tipo de sustancias de abuso. De tal manera que se puede identificar una relación entre sobredosis e ingesta de múltiples sustancias de abuso.

### ***Muertes por intoxicación***

Existe una serie de artículos que exponen las estadísticas del servicio forense sobre personas cuya causa de defunción fue la intoxicación, por ejemplo, el trabajo de Petrushevska et.al.<sup>67</sup> que revela que varias muertes por intoxicación ocurrieron debido a un uso de múltiples sustancias, lo cual derivó en una intoxicación de los pacientes. Jones et.al.<sup>68</sup> mencionan que se estudiaron casos de muertes asociadas a las anfetaminas y a usuarios de drogas ilícitas. Se reveló que, principalmente, existía una ingesta de anfetaminas con benzodiazepinas, seguida de marihuana, opioides y alcohol, lo cual resalta la toxicidad de la co-ingesta de estas drogas y se plantea que pueden existir interacciones adversas entre drogas, las cuales pueden ser responsables de la muerte. Finalmente Minnet et.al.<sup>69</sup> refieren que fue encontrada morfina y una serie de sustancias en autopsias, además, se pudo establecer una relación directa con antidepresivos, por tanto, este hecho constituye un aspecto importante en el tratamiento de la depresión en adictos a las drogas.

### ***Muertes por accidentes viales***

Previo a recibir los reportes de defunción ocasionada por manejar bajo el influjo de alguna sustancia de abuso se busca detectar esta tendencia de poliuso en pruebas que se llevan a cabo a conductores, tal como reportan Jones et.al.<sup>24</sup>, quienes realizaron un experimento para hallar diazepam en conductores a través de muestras sanguíneas. El estudio señala que los conductores arrestados en Suecia, por manejar bajo la influencia de drogas, presentan no sólo una sustancia sino que incurrir en el poliuso de drogas. Este trabajo menciona que en Suecia es común que las personas detenidas por estar bajo influencia de drogas al manejar presenten sobredosis con medicamentos de prescripción.

El consumo de sustancias de abuso puede ser un factor determinante en el origen de algunos accidentes viales, tal como lo reporta Kelly et.al.<sup>21</sup>, cuyo artículo sostiene que cerca del 25% de accidentes viales en Australia durante el año 2003 fue ocasionado por conductores que estaban bajo el efecto de alguna sustancia de

abuso, principalmente marihuana. Wayne-Jones y Holmgren<sup>70</sup> sostienen que el alprazolam (miembro de la familia de las benzodiazepinas) ha sido detectado en conductores bajo los efectos de sustancias de abuso, además de encontrarse en cuerpos que reportan muerte por intoxicación de drogas, y es que en ellos se nota una co-ingesta de etanol, anfetaminas, marihuana o heroína, lo cual podría indicar que el alprazolam puede generar problemas de toxicidad cuando es empleado con drogas ilícitas o con medicamentos psicoactivos. Jones et.al.<sup>71</sup> hablan acerca de la presencia de anfetamina en personas que fallecieron a causa de un accidente automovilístico, encontrando en sus historiales que en promedio, estas personas ya habían presentado un arresto previo por uso de sustancias ilícitas. Ante esta situación, el autor sugiere que se debe tratar esta condición en las personas detenidas en lugar de imponerles un castigo penal.

### ***Suicidios por co-administración***

En cuanto a la co-administración deliberada para terminar con la vida, Darke et.al.<sup>18</sup> estudiaron 1436 casos de suicidio donde se detectaron sustancias de abuso en el 67.2% de los casos. De esta última cifra, el alcohol estuvo presente en cerca de la mitad de los casos (40.6%), donde también se encuentran sustancias como marihuana, psicoestimulantes y medicamentos de prescripción. En casos de intoxicación predominó el alcohol; en tanto que los opioides y los psicoestimulantes se encontraron en casos de disparo; en casos de asfixia se hallaron restos de medicamentos de prescripción.

Otro equipo de investigación liderado por Dhossche<sup>72</sup> refiere que cerca de una quinta parte de los suicidios por intoxicación estudiados en su trabajo fueron asociados con el empleo de sustancias psicoactivas, entre ellos muchos antidepresivos, opioides y benzodiazepinas, además del alcohol y la marihuana.

### ***Muertes ilícitas***

Finalmente, Darke et.al.<sup>18</sup> establecen una posible conexión entre el poliuso de drogas y muertes violentas. Esta relación no se limita a las muertes asociadas con

sobredosis y enfermedad, puesto que ellos reportan un hallazgo en cerca de un cuarto de casos relacionados con muerte violenta. Además, se encontró un uso de sustancias de abuso, y un 5% de las personas estudiadas presentó poliuso de sustancias. En estos casos, las sustancias que predominaron fueron la marihuana, los opioides y los psicoestimulantes.

### **Problemas a resolver en el enfoque de co-administración**

Al contrario del enfoque de trayectoria, el enfoque de co-administración presenta mucha información para analizar, existe una serie de trabajos experimentales en animales tratando de dilucidar las posibles interacciones entre las combinaciones de sustancias de abuso que tienen más prevalencia acorde las encuestas que se realizan en usuarios.

Uno de los problemas que llega a presentar este enfoque es que ciertos trabajos se llegan a contraponer en cuanto a resultados debido a una falta de control de variables y que, posteriormente la transpolación de los resultados en humanos no es 100% aproximada; sin embargo, da una idea de los posibles efectos causantes en el organismo, además de poder ayudar en el tratamiento de intoxicaciones por co-administración de sustancias y poder ayudar al tratamiento de adicciones.

La mayor dificultad a la que se enfrenta este enfoque es la gran diversidad y complejidad de las sustancias de abuso, ya que, como se mencionó anteriormente, existen más de 91 combinaciones de drogas reportadas<sup>2</sup>, además de que a través del tiempo van surgiendo nuevas sustancias de abuso, cambian las tendencias de preferencia en cuanto a combinaciones de sustancias de abuso, y lo más complejo de todo es que los trabajos de investigación suelen estudiar combinaciones de 2 sustancias, siendo que en la realidad, los usuarios pueden realizar co-administraciones de más de dos sustancias.

La co-administración de más de dos sustancias representa un reto enorme para los equipos de investigación, que por el momento resulta muy complicado de estudiar, por lo que se debe de profundizar y aclarar mecanismos en la co-administración de dos sustancias y existir un consenso general, antes de proceder a dar el siguiente paso, se necesita un control de variables experimentales para

que los resultados puedan ser comparables entre los diferentes equipos de trabajo. Estas variables a controlar incluyen al control de sustancias administradas, que no exista una administración previa de otra sustancia que pueda interferir con los resultados de la experimentación, replicar el mismo experimento con el control de variables en distintos grupos de investigación y registrar las formas de trabajo y resultados en las bitácoras del laboratorio, acorde a las Buenas Prácticas de Laboratorio, con el fin de tener trazabilidad de estos estudios y poder encontrar la causa raíz, en caso de que los resultados difieran entre los distintos grupos.

## **DISCUSIÓN**

Un tema que resulta preocupante para los gobiernos y la población en general es la tendencia global en cuanto al poliuso de drogas, ya que no se circunscribe a los efectos que pueden tener las sustancias, sino que además implica una problemática social muy compleja<sup>1</sup>. El poliuso supone un alza en la tasa de crímenes asociados al consumo de drogas y representa un problema de salud, ya que el consumo de múltiples sustancias puede causar en el usuario un deterioro en su salud y que como resultado de este deterioro no pueda controlar las actividades cotidianas que realiza. Adicionalmente, el usuario puede llegar a tener un mayor grado de intoxicación, a tal punto de saber lo que hace en el momento. Como ejemplo de esta conducta está lo señalado por Benotsch et.al.<sup>73</sup>, ya que el poliuso de drogas implica un riesgo incrementado de prácticas sexuales inseguras, lo cual puede derivar, como menciona Daskalopoulou et.al.<sup>13</sup>, en un incremento en la probabilidad de adquirir enfermedades de transmisión sexual, tales como el VIH y la hepatitis C.

Es preocupante también la ingesta de medicamentos de prescripción con sustancias ilícitas en jóvenes, como mencionan Kelly et.al.<sup>28</sup>, pues el poliuso de sustancias los pone en riesgo de intento o deseos suicidas, como reportan Reyes et.al.<sup>74</sup>, por lo que es necesario comprender y tratar el problema.

El desafío que presentan hoy en día los estudios de poliuso de drogas es la aparición de nuevas sustancias de abuso en el mercado, aunque algunas de estas sustancias se encuentran comercializadas legalmente para uso animal como mencionan Nelson et.al.<sup>75</sup>. Otro reto al que se enfrentan los estudios de esta índole es que no existe un consenso en general para el estudio del poliuso de drogas. Finalmente, uno de los problemas de mayor peso para estas investigaciones es que, por ética, no se pueden replicar los experimentos que se llevaron a cabo en modelos animales en seres humanos.

Se puede notar que las dos grandes tendencias en el estudio del poliuso de drogas (trayectoria y co-administración) brindan un enorme apoyo para comprender el fenómeno. No obstante, un gran problema es que no existe una armonización en las metodologías de estudio y control de variables, además de no integrar los hallazgos encontrados por las diferentes tendencias de estudio encargados de estudiar la problemática que representa el poliuso de drogas, por lo que se puede encontrar un estudio de manera separada entre las aproximaciones psicosociales, epidemiológicas, toxicológicas y farmacológicas, y dentro de estas aproximaciones se pueden encontrar diversas metodologías de estudio, en las que se busca la mejor forma de llevarlos a cabo y, como consecuencia de esto, se puede encontrar una serie de resultados que no concuerdan entre sí y que hacen poco confiables las conclusiones que se puedan llegar a obtener.

Dentro del enfoque de trayectoria existen problemas dentro de las aproximaciones farmacológica y psicosocial con algunas sustancias de abuso, por ejemplo Taurah et.al.<sup>49</sup> mencionan una serie de inconsistencias en los trabajos que se han concentrado en estudiar los efectos y daños del MDMA en el SNC, por lo que no existe la seguridad de declarar ciertos daños directamente al empleo de MDMA, en tanto que no se tienen usuarios que únicamente hayan ingerido MDMA durante estos estudios, provocando una baja confiabilidad en estos resultados y que no se puedan declarar conclusiones contundentes.

Otra cuestión que se presenta en el estudio del poliuso de drogas, en este caso bajo la tendencia de estudio de la co-administración, es que se pueden tener los

modelos en animales y detectar cuáles receptores son los que se están dañando, además de ayudar a dilucidar los mecanismos que se encuentran involucrados al momento de co-administrar una sustancia. Sin embargo, existe una gran dificultad al no tener un control de variables entre los grupos de investigación encargados de estudiar estas interacciones, tales como las dosis a emplear de las distintas sustancias de abuso, el empleo específico de una especie animal común con un peso estandarizado y que tenga una gran semejanza al ser humano, etc. Como resultado de esto, existe variabilidad entre resultados y dificultad para extrapolar los resultados con el ser humano. Se debe mencionar que es muy complicado realizar estudios de consumo de sustancias de abuso ilegales en humanos de la misma manera en que se lleva a cabo con animales experimentales ya que se necesitarían personas que no hayan sido expuestas a las sustancias y con un gran control de variables como el tipo de raza, la edad de los sujetos, su talla y peso, la cantidad de sustancias a consumir, etc; no obstante existen estudios en humanos con ingesta de sustancias ilegales, ya sea para evaluar farmacocinética de ciertas sustancias<sup>76</sup>, encontrar metabolitos, por ejemplo de la cocaína<sup>77</sup>, y estudiar concentraciones de sustancias de abuso en pruebas para detección de estas sustancias en fluidos corporales<sup>78-81</sup>.

Se pueden notar dos grandes grupos en los estudios de administración de drogas en humanos: los estudios de administración controlada, en los cuales se administra una sustancia de abuso en una cantidad conocida para estudiar variables farmacocinéticas principalmente y estudios de destoxificación en donde se buscan rastros de las sustancias de abuso una vez que se ha suspendido su uso. En la tabla 4 se presentan diversos trabajos publicados ilustrando estos tipos de estudio

## Estudios de drogas en humanos: administración controlada y estudios de desintoxicación

Administración controlada	Estudios de desintoxicación
Anizan, S. et al. Oral fluid cannabinoid concentrations following controlled smoked cannabis in chronic frequent and occasional smokers. <i>Anal. Bioanal. Chem.</i> 405, 8451–61 (2013) <sup>80</sup>	Lee, D. et al. Oral fluid cannabinoids in chronic, daily Cannabis smokers during sustained, monitored abstinence. <sup>82</sup>
Desrosiers, N. A. et al. Phase I and II cannabinoid disposition in blood and plasma of occasional and frequent smokers following controlled smoked cannabis. <i>Clin. Chem.</i> 60, 631–43 (2014) <sup>83</sup>	Reiter, A. et al. Time of drug elimination in chronic drug abusers. Case study of 52 patients in a 'low-step' detoxification ward. <i>Forensic Sci. Int.</i> 119, 248–53 (2001) <sup>84</sup>
Gustafson, R. A. et al. Urinary cannabinoid detection times after controlled oral administration of delta9-tetrahydrocannabinol to humans. <i>Clin. Chem.</i> 49, 1114–24 (2003) <sup>85</sup> .	Garcia-Bournissen, F., Moller, M., Nesterenko, M., Karaskov, T. & Koren, G. Pharmacokinetics of disappearance of cocaine from hair after discontinuation of drug use. <i>Forensic Sci. Int.</i> 189, 24–27 (2009) <sup>86</sup>
Abraham, T. T. et al. Urinary MDMA, MDA, HMMA, and HMA excretion following controlled MDMA administration to humans. <i>J. Anal. Toxicol.</i> 33, 439–46 (2009) <sup>87</sup>	Lowe, R. H. et al. Extended urinary Delta9-tetrahydrocannabinol excretion in chronic cannabis users precludes use as a biomarker of new drug exposure. <i>Drug Alcohol Depend.</i> 105, 24–32 (2009) <sup>88</sup>
Fallon, J. K. et al. Stereospecific analysis and enantiomeric disposition of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (Ecstasy) in humans. <i>Clin. Chem.</i> 45, 1058–69 (1999) <sup>89</sup>	Moolchan, E. T., Cone, E. J., Wstadik, A., Huestis, M. A. & Preston, K. L. Cocaine and metabolite elimination patterns in chronic cocaine users during cessation: plasma and saliva analysis. <i>J. Anal. Toxicol.</i> 24, 458–66 (2000) <sup>90</sup>
Oyler, J. M., Cone, E. J., Joseph, R. E., Moolchan, E. T. & Huestis, M. A. Duration of detectable methamphetamine and amphetamine excretion in urine after controlled oral administration of methamphetamine to humans. <i>Clin. Chem.</i> 48, 1703–14 (2002) <sup>91</sup>	Preston, K. L. et al. Urinary elimination of cocaine metabolites in chronic cocaine users during cessation. <i>J. Anal. Toxicol.</i> 26, 393–400 (2002) <sup>92</sup>
Schwaninger, A. E. et al. Stereoselective urinary MDMA (ecstasy) and metabolites excretion kinetics following controlled MDMA administration to humans. <i>Biochem. Pharmacol.</i> 83, 131–8 (2012) <sup>76</sup>	Odell, M. S., Frei, M. Y., Gerostamoulos, D., Chu, M. & Lubman, D. I. Residual cannabis levels in blood, urine and oral fluid following heavy cannabis use. <i>Forensic Sci. Int.</i> 249, 173–80 (2015) <sup>93</sup>

**Tabla 4.** Estudios de drogas en humanos: administración controlada y estudios de desintoxicación.

Elaboración propia

La naturaleza de estos estudios en humanos está alejada de evaluar los daños en personas debido al consumo de estas sustancias, además de que no evalúa el poliuso de drogas, ya que también se ve involucrado un dilema ético. En caso de existir los estudios, se tendrían que llevar a cabo en pacientes que ya son usuarios

de determinada sustancia de abuso, pero muy difícilmente el usuario se limita a una única sustancia de abuso.

Los estudios con animales han ayudado a comprender las interacciones farmacológicas que pueden existir el momento de la co-administración, además de existir una gran serie de equipos de investigación encargados de estudiar las interacciones presentes en la co-administración que han dilucidado parte de las interacciones presentes entre sustancias de abuso, teniendo mucho camino por delante para poder comprender la mayoría de estas interacciones y un gran área de oportunidad en el desarrollo de estos protocolos experimentales, haciendo un mejor control de variables y haciendo protocolos experimentales más robustos que permitan realizar con éxito la réplica experimental a cargo de otros grupos de investigación.

La tendencia de estudio por co-administración es el enfoque que presenta una mayor cantidad de grupos de investigación trabajando en él, a comparación del estudio por trayectoria. Esto puede deberse a que el enfoque por trayectoria representa una mayor serie de retos a resolver. Por ejemplo, si se quisiera estudiar los efectos que tienen sobre la salud una determinada combinación de sustancias mediante este enfoque, se tendría que recluir a los usuarios o sería necesario un control o rastreo muy estricto de éstos para conocer con exactitud qué sustancias están ingiriendo, pues resulta insuficiente valerse de los resultados de las encuestas realizadas a estos pacientes. Otra problemática que se puede llegar a presentar es el hecho de que pueden existir importantes variaciones entre los testimonios de los pacientes y la realidad. Esto dificulta aún más la labor de estudio y no sólo esto, sino que impide declarar con seguridad asociaciones entre ciertos efectos y problemas con una sustancia de abuso o con una determinada combinación a largo plazo a través de la observación de pacientes. Las encuestas realizadas a las personas con algún grado de adicción son muy valiosas para lograr entender el problema y poder dilucidarlo, aunque estas no son tan confiables al poder variar el testimonio del paciente con los hechos de la realidad.

A pesar de la baja confiabilidad, estas encuestas pueden servir como complemento al enfoque de co-administración, ya que acorde a las tendencias que se muestran en la trayectoria de los pacientes se puede notar cuales combinaciones son las que tienen una mayor prevalencia y con base en esto se puede decidir cual combinación replicar a nivel de laboratorio, además de poder tener una idea de los efectos a encontrar en el transcurso de la investigación. Además, puede ayudar a comprender la epidemiología en cuanto al poliuso de drogas en los países y poder generar un plan de acción para poder disminuir esta tendencia dirigido a los grupos de edad en los cuales la población es más vulnerable a esta tendencia y conocer a los grupos que presentan una mayor afectación. Con estos datos se puede evaluar la progresión de dichos planes para conocer si la estrategia aplicada es la correcta o se debe de modificar con el fin de disminuir la problemática.

Otro factor importante en el estudio del poliuso de drogas es la edad y el tiempo de uso de las sustancias de abuso ya que conforme el ser humano va aumentando su edad, presenta un deterioro en sus órganos, en donde el ambiente influye en este deterioro y puede que se comparen sujetos con aproximadamente la misma edad, pero su exposición al poliuso de drogas puede variar en tiempo, ya sea en duración o frecuencia, presentando otra variable más al estudio del poliuso de drogas.

Hunt et.al<sup>17</sup>, mencionan como un obstáculo que presenta el estudio del poliuso de drogas el hecho de que se deja fuera del alcance de varios estudios las sustancias de abuso legales, es decir, el tabaco y el alcohol y el estudio se centra únicamente en el empleo de sustancias de abuso ilegales. Los autores mencionan que a través del tiempo el alcance de sustancias estudiadas por los equipos de trabajo se ha visto aumentada al haber un mayor número de equipos de trabajo con esta línea de investigación, abarcando una mayor cantidad de sustancias de abuso. Otra problemática es el hecho de que no se exploran las causas que motivan a las personas a seguir la tendencia del poliuso de sustancias de abuso debido a que

resulta ser un objetivo muy ambicioso dada la complejidad y variedad de usuarios que siguen esta tendencia.

Es muy importante realizar el estudio del poliuso de sustancias; esta es una tendencia que afecta a gente joven principalmente, pero no únicamente se limita esta tendencia a este sector de la población, sino que es un problema además en la población adulta. Además, es un problema con gran impacto social que involucra esferas de seguridad y salud. Un punto realmente importante es el hecho de que se comienza a una edad muy temprana y que las combinaciones de sustancias ya no sólo abarcan 2 o 3 sustancias, sino que el panorama se ha abierto aun más<sup>20,39</sup>. A esta situación se adhiere la aparición de nuevas sustancias de abuso en el mercado, hecho que complica aún más la labor.

El comprender las interacciones entre las diversas sustancias de abuso ayuda a poder tratar casos de intoxicación ya que se pueden diseñar tratamientos y protocolos para pacientes que llegan con un caso de intoxicación por sustancias de abuso<sup>63</sup>, pudiendo salvar vidas en diversos centros hospitalarios.

El enfoque de trayectoria representa una gran herramienta para entender el problema a gran escala, sin embargo, para que prospere, necesita existir una armonización entre los diferentes grupos de investigación acerca de los alcances de estudio, la metodología a seguir para la recopilación de datos y una guía de cómo abordar los estudios bajo este enfoque al ser de los dos, el que representa más variables y complejidad, además de abarcar una mayor cobertura de población cuando se realizan las encuestas, siguiendo las estrategias previamente descritas como por ejemplo la “*Farmacología Callejera*” que consiste en obtener datos en donde se espera una cantidad considerable de usuarios que consumen sustancias de abuso, ya que si se limita únicamente a lo que se encuentra en salas de emergencia y clínicas de rehabilitación, el alcance será muy pequeño.

El enfoque de co-administración presenta el inconveniente de que los efectos en humanos no pueden quedar muy claros, dada la ingesta múltiple de sustancias a las que se expone el paciente; pero esta tendencia ha ayudado a explicar parte de las interacciones farmacológicas y toxicológicas de determinadas combinaciones.

## **Perspectivas a futuro**

En cuanto al estudio del poliuso de sustancias, se deben integrar los trabajos que aluden a la combinación de sustancias, ya sea bajo los enfoques de trayectoria o de co-administración. Un punto muy importante al respecto es que no se deben de considerar como enfoques aislados, sino que deben complementarse, por ejemplo, se tiene que tomar en cuenta los enfoques epidemiológicos para localizar las combinaciones de sustancias más populares y dirigir esfuerzos a entender estas combinaciones además de tener en cuenta las nuevas tendencias en el poliuso de drogas que vayan surgiendo entre los usuarios. Otro ejemplo radica en asociar los daños en la salud de los pacientes que se ven a lo largo de su trayectoria de consumo de drogas con los resultados que se llegasen a dar durante la experimentación, de tal manera que se pueda tener una alta confiabilidad en los resultados y que hubiese una menor incertidumbre en los resultados..

Como un ejemplo que demuestra la importancia de la colaboración entre diferentes tendencias se puede mencionar el siguiente caso para el enfoque de trayectoria: La aproximación epidemiológica aporta los datos estadísticos que permiten identificar las tendencias del poliuso que se deben estudiar. Por su parte, la aproximación psicosocial permite posicionar este fenómeno en un contexto que puede identificar el posible impacto de los subsecuentes estudios farmacológicos.

Se propone armonizar los criterios de búsqueda e investigación para ambos enfoques ya que algunos grupos de investigación excluyen a las sustancias de abuso legales mientras que otros los incluyen a nivel mundial por lo que acorde a las estadísticas brindadas por la UNODC, la EMCDDA y las dependencias locales de cada país se debe de brindar especial énfasis a la investigación de las combinaciones que presenten una mayor prevalencia.

Se propone armonizar además el control de variables durante la experimentación, que todos los grupos de investigación se rijan bajo lineamientos equivalentes de experimentación para evaluar los efectos en la administración de sustancias, con

el fin de disminuir la variabilidad en los resultados que se está presentando hoy en día. De tal manera se podrá llegar a un consenso entre los resultados que se puedan generar y se emitiran conclusiones con un alto grado de confiabilidad. Se recomienda una reunión entre los diferentes equipos de trabajo para lograr un consenso en la manera de abordar las investigaciones y que estos resultados sean publicados como un acuerdo el cual los equipos de investigación se comprometan a seguir

Una opción para lograr comprender de mejor manera el poliuso de drogas a través del enfoque de co-administración es estudiar las interacciones existentes entre diversas sustancias de abuso mediante el uso de programas simuladores y poder evaluar la interacción entre los diversos principios activos, además de generar propuestas.

Se propone apoyar la investigación realizada en animales para comprender las interacciones presentes en la co-administración de sustancias, además de desarrollar aun más la investigación en cuanto al campo del consumo crónico de ciertas combinaciones y como se mencionó anteriormente, que se desarrollen protocolos de investigación a nivel global para estudiar el efecto que tienen determinadas combinaciones de sustancias, teniendo un control de variables como: dosis a emplear de las sustancias a estudiar, animales de experimentación o cultivo celular a emplear, condiciones a las que deben estar expuestos, metodología analítica a emplear en caso de requerirse y los subsecuentes análisis estadísticos que validen las hipótesis. Con los resultados obtenidos en animales, a futuro se podría llevar a cabo una transpolación de resultados a seres humanos a través de programas que simulen la interacción de sustancias de abuso con los diversos receptores celulares con los cuales se pueden involucrar, para esto deben de quedar claramente establecidos los mecanismos de acción de las sustancias de abuso que se consideren como principales.

Antes de poder investigar combinaciones que abarquen a la co-ingesta de más de dos sustancias se tiene que llegar a un consenso en los resultados hallados por los distintos grupos de investigación, abriendo grupos de debate para poder

discutir estos resultados. Adicional a esto se propone que todos los equipos con investigaciones en un tema afín estén en estrecha comunicación y que compartan sus conocimientos y experiencias al realizar su trabajo de investigación. Posteriormente sería recomendable que un organismo internacional como la UNODC se encargue de la recopilación de trabajos y acuerdos a los que se llegaron entre diversos grupos de investigación para comprender este problema.

Al tener un consenso en los resultados de las diversas investigaciones referentes al poliuso de drogas y tener la seguridad que existe un alto grado de confiabilidad en estos resultados, los diversos organismos internacionales como la UNODC pueden establecer directrices que ataquen este problema que está afectando a la población mundial y se pueda mejorar la calidad de vida con apoyo de los órganos de salud locales para cada país que se encuentren combatiendo esta problemática.

Si bien resulta complicado estudiar todas las combinaciones de sustancias reportadas al momento, se recomienda como paso inicial el centrar esfuerzos en las combinaciones de sustancias que presenten una mayor prevalencia dentro del país de estudio con el fin de comprender mejor la problemática en la cual se ven involucrados con el poliuso de drogas.

## **CONCLUSIONES**

Los diferentes enfoques presentados con sus respectivas aproximaciones son de utilidad para empezar a elucidar un fenómeno tan complejo como lo es el poliuso de drogas. Cada enfoque y aproximación aportan información valiosa que debe analizarse e integrarse de manera multidisciplinaria a fin de poder comprender mejor las causas, consecuencias y plantear posibles soluciones para una problemática tan elaborada.

Resulta muy complicado encontrar una tendencia clara en cuanto al poliuso de drogas, ya que hay múltiples factores que pueden incitar el consumo de determinadas sustancias de abuso. Las clasificaciones que se han elaborado,

como las que se mostraron en el presente trabajo, pueden resultar muy excluyentes. Sin embargo, al analizar la complejidad del problema, resultan adecuadas como un primer esfuerzo para comprender el fenómeno de una mejor manera.

Se hace incapie a estudiar el problema de manera integral y no crear barreras entre los diferentes enfoques de estudio para este problema. Cada una de las áreas que estudian el problema del poliuso de drogas (social, farmacológico, toxicológico, psicológico) debe de aportar su conocimiento para poder entender el problema de una manera integral y no sesgada. Además, se deben tomar acciones a nivel de concientización a la población, en especial a población vulnerable, que en este caso se ha visto que son los jóvenes, en cuando al daño que genera el consumo de drogas en general para poder disminuir esta tendencia que cada día afecta a más personas en el mundo.

## Glosario de términos

(Términos tomados de los siguientes documentos: SISVEA, ENA, UNODC World Drug Report)

**Abuso:** Es el consumo de una droga en forma excesiva, persistente o esporádica, incompatible o sin relación con la terapéutica médica habitual.

**Adicción:** Es la necesidad que desarrolla un organismo de una situación, objeto o de una sustancia para experimentar sus efectos y de cuya presencia física depende para seguir funcionando.

**Adicto o farmacodependiente:** Persona con dependencia a una o más sustancias psicoactivas.

**Aducto:** Producto AB formado por la unión directa de dos moléculas A y B, sin que se produzcan cambios estructurales en las porciones A y B (Definición IUPAC)

**Alcohol etílico o etanol:** Es un depresor primario y continuo del sistema nervioso central.

**Alucinógenos:** Sustancias que producen alteraciones mentales, emocionales y del comportamiento, semejantes a las que caracterizan a las psicosis, con desorganización de la personalidad. Suelen provocar falsas impresiones sensoriales.

**Centros de tratamiento no gubernamentales:** Son centros de tratamiento o rehabilitación que atienden a individuos usuarios de sustancias psicoactivas, operados por asociaciones civiles. Generalmente ofrecen servicios gratuitos y están a cargo de adictos en recuperación. Tienen como objetivo apoyar al adicto con base en la experiencia compartida de los miembros del grupo.

**Co-administración:** Consumo de dos o más tipos de drogas en un intervalo de tiempo corto (hasta 12 horas).

**Cocaína:** Potente estimulante del sistema nervioso central que produce aumento en el estado de alerta, sentimientos intensos de euforia, produce inhibición del apetito y de la necesidad de dormir.

**Cocaína base:** Es el extracto de las hojas de la planta de coca que se obtiene después de un proceso de purificación.

**Cocaína crack:** Forma de cocaína obtenida a partir del clorhidrato de cocaína, la cual es viable para fumarse.

**Consumo de cualquier droga.** Se refiere al uso de una o más sustancias de abuso ya sean que tengan un estatus médico o ilegal.

**Consumo experimental.** Es cuando una persona reporta haber usado una o más sustancias, de una a cinco veces máximo.

**Consumo regular.** Es cuando una persona reporta haber usado una o más sustancias en más de cinco ocasiones.

**Consumo de sustancias psicoactivas:** Rubro genérico que agrupa diversos patrones de uso y abuso de estas sustancias, ya sean medicamentos o tóxicos naturales, químicos o sintéticos.

**Dark-net:** Mercado anónimo en línea usado para la venta ilícita de una gran cantidad de productos incluyendo drogas

**Droga:** Se define como aquella sustancia que modifica la percepción, la sensación, el estado de ánimo y la actividad tanto física como mental.

**Droga de impacto:** Es aquella droga que el paciente consume con más capacidad para producirle efectos negativos (problemas), ya sea en el área de la salud, familiar, legal o laboral y que es motivo principal de la demanda de tratamiento.

**Droga de inicio:** Se refiere a la primera droga consumida.

**Droga de uso actual:** Aquella que el paciente refiere en uso al momento de la entrevista.

**Drogas de diseño o sintéticas:** Sustancias de estructura química semejante y parecidos efectos psicoactivos, sintetizados en laboratorios. En los Centros de Integración Juvenil se han realizado una división en cuatro grupos: 1. Estimulantes (Éxtasis], 2. Otros estimulantes, 3. Alucinógenos (ácidos como el LSD), 4. Opioides. Los efectos que producen son taquicardia, insomnio, pérdida del apetito, sudoración anormal, náuseas, merma de la capacidad de concentración, cambios en la percepción de los colores, crisis de ansiedad, trastornos psicóticos de tipo paranoide.

**Drogas Médicas.** En este grupo se incluyen aquellas sustancias que se prescriben médicamente, como los opiáceos, tranquilizantes, sedantes, barbitúricos o anfetaminas. Para considerar que el consumo de estas sustancias es con el fin de intoxicarse, el uso debe ser fuera de prescripción o por mayor tiempo o cantidad al indicado por el médico.

**Drogas ilegales;** Llamadas también no medicas o duras, se definen como aquellas sustancias cuyo uso médico es nulo o no comprobado, pero se consumen para alterar intencionalmente el funcionamiento del sistema nervioso central.

**Estimulantes tipo anfetamina:** Es un grupo de sustancias compuesto de estimulantes sintéticos que están dentro del grupo llamado anfetaminas, los cuales incluyen anfetaminas, metcatinona y el MDMA y sus análogos.

**Heroína:** Potente opioide, semisintético, derivado de la morfina, tiene efectos eufóricos y analgésicos muy potentes y un potencial adictivo más alto que cualquier otro analgésico narcótico.

**Historia natural del consumo de las drogas o trayectoria:** Se refiere al orden cronológico en que inicio el uso de las tres primeras drogas que el paciente manifiesta consumir.

**Inhalables o solventes:** Hidrocarburos solventes volátiles que se obtiene del petróleo y del gas natural, que tiene efectos psicotrópicos similares a los de otras sustancias sedantes e hipnóticos, generalmente producen distorsiones sensoriales y perceptuales temporales.

**Marihuana o cannabis:** Tipo de droga proveniente de la planta *Cannabis sativa*, que produce en quien las fuma alucinaciones leves, que induce sentimiento de relajación, desinhibición emocional, distorsiones perceptuales y sensoriales, inhabilidad cognitiva y motora.

**Opiáceo:** Una subdivisión de los opioides la cual comprende a los productos derivados de la amapola, incluyendo el opio, la morfina y la heroína.

**Opioide:** Término genérico aplicado a alcaloides que provienen de la amapola, sus análogos sintéticos y los compuestos sintetizados en el cuerpo.

**Patrón de consumo:** Se refiere a las características del modo o forma con que el consultante mantiene el consumo o uso de un determinado tipo de droga (s) y el orden consecutivo de las diferentes sustancias consumidas desde su inicio.

**Poliusuario:** Consume dos o más tipos de drogas.

**Poliuso de drogas:** Consumo de 2 o más sustancias de abuso ya sea de manera simultánea o de manera alternada a través de la trayectoria del consumidor.

**Remisión por uso de drogas.** Se refiere a la asistencia de una persona a tratamiento debido al consumo de drogas.

**Tabaco [*Nicotina tabacum*]:** Es una planta que presenta propiedades narcóticas gracias a un alcaloide denominado nicotina y que se utiliza para fumar, masticar o aspirar. Tiene efectos estimulantes del sistema nervioso central.

## Bibliografía:

1. United Nations Office on Drugs and Crime. *World Drug Report 2015*. (United Nations, 2015).
2. United Nations Office on Drugs and Crime. *World drug report. 2014. United Nations Publ.* (United Nations, 2014). doi:10.1007/s12117-997-1166-0
3. Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Salud Pública & Instituto Nacional De Psiquiatría Ramón De La Fuente. *Encuesta Nacional de Adicciones 2011: Reporte de Drogas*. (INPRFM, 2012).
4. Villatoro-Velázquez, J. *et al.* Tendencias del uso de drogas en la Ciudad de México: Encuesta de estudiantes, octubre 2012. *Salud Ment.* **37**, 423–435 (2014).
5. Instituto Nacional De Psiquiatría. *Grupo interinstitucional para el desarrollo del sistema de reporte de informacion en drogas. Resultados de la aplicación de la cédula 'INFORME INDIVIDUAL SOBRE CONSUMO DE DROGAS' Tendencias en el área metropolitana No. 56*. (2014).
6. Secretaría de Salud Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud. Dirección General de Epidemiología. *Sistema de Vigilancia Epidemiológica de las adicciones (SISVEA) Informe 2011*. (Secretaría de Salud, 2013).
7. Drug Enforcement Administration. Drug Scheduling DEA. 1–2 (2015). at <<http://www.dea.gov/druginfo/ds.shtml>>
8. Laboratory and Scientific Section & United Nations Office on Drugs and Crime. *Terminology and Information on Drugs*. (United Nations, 2008).
9. ASHTON, C. H. Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *Br. J. Psychiatry* **178**, 101–106 (2001).
10. Gossop, M. A web of dependence. *Addiction* **96**, 677–678 (2001).
11. EMCDDA. *Polydrug use: Patterns and Responses*. (2009).
12. Simmat-Durand, L. & Lejeune, C. Polydrug use during pregnancy and neonatal outcome: Data from a ten-year retrospective French study. *J. Neonatal Nurs.* **18**, 232–240 (2012).
13. Daskalopoulou, M. *et al.* Recreational drug use, polydrug use, and sexual behaviour in HIV-diagnosed men who have sex with men in the UK: results from the cross-sectional ASTRA study. *Lancet HIV* **1**, e22–e31 (2014).
14. Pinto, S. M. *et al.* Substance abuse during pregnancy: effect on pregnancy outcomes. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **150**, 137–41 (2010).
15. Simmat-Durand, L., Genest, L. & Lejeune, C. Early childhood consequences of polydrug use during pregnancy. *J. Neonatal Nurs.* **20**, 189–196 (2014).

16. Boys, A., Lenton, S. & Norcross, K. Polydrug use at raves by a Western Australian sample. *Drug Alcohol Rev.* **16**, 227–34 (1997).
17. Hunt, G. P., Bailey, N., Evans, K. & Moloney, M. Combining Different Substances In The Dance Scene: Enhancing Pleasure, Managing Risk And Timing Effects. *J. Drug Issues* **39**, 495–522 (2009).
18. Darke, S., Dufflou, J. & Torok, M. Toxicology and circumstances of completed suicide by means other than overdose. *J. Forensic Sci.* **54**, 490–4 (2009).
19. Schulz, S. MDMA & Cannabis: A Mini-Review of Cognitive, Behavioral, and Neurobiological Effects of Co-Consumption. at <http://www.ingentaconnect.com/content/ben/cdar/2011/00000004/00000002/art00003>
20. Darke, S. & Hall, W. Levels and correlates of polydrug use among heroin users and regular amphetamine users. *Drug Alcohol Depend.* **39**, 231–235 (1995).
21. Kelly, E., Darke, S. & Ross, J. A review of drug use and driving: epidemiology, impairment, risk factors and risk perceptions. *Drug Alcohol Rev.* **23**, 319–44 (2004).
22. Jones, A. W. & Holmgren, A. Amphetamine abuse in Sweden: subject demographics, changes in blood concentrations over time, and the types of coingested substances. *J. Clin. Psychopharmacol.* **33**, 248–52 (2013).
23. Fanali, G. *et al.* Binding of  $\delta^9$ -tetrahydrocannabinol and diazepam to human serum albumin. *IUBMB Life* **63**, 446–51 (2011).
24. Jones, A. W., Holmgren, A. & Holmgren, P. High concentrations of diazepam and nordiazepam in blood of impaired drivers: association with age, gender and spectrum of other drugs present. *Forensic Sci. Int.* **146**, 1–7 (2004).
25. Minnes, S. *et al.* Effects of prenatal cocaine/polydrug exposure on substance use by age 15. *Drug Alcohol Depend.* **134**, 201–210 (2014).
26. Brecht, M. L., Huang, D., Evans, E. & Hser, Y. I. Polydrug use and implications for longitudinal research: Ten-year trajectories for heroin, cocaine, and methamphetamine users. *Drug Alcohol Depend.* **96**, 193–201 (2008).
27. Schensul, J. J., Convey, M. & Burkholder, G. Challenges in measuring concurrency, agency and intentionality in polydrug research. *Addict. Behav.* **30**, 571–574 (2005).
28. Kelly, B. C., Wells, B. E., Pawson, M., LeClair, A. & Parsons, J. T. Combinations of prescription drug misuse and illicit drugs among young adults. *Addict. Behav.* **39**, 941–4 (2014).
29. Arnaud, N., Broening, S., Drechsel, M., Thomasius, R. & Baldus, C. Web-based screening and brief intervention for poly-drug use among teenagers: study protocol of a multicentre two-arm randomized controlled trial. *BMC*

*Public Health* **12**, 826 (2012).

30. Scholey, A. B. *et al.* Increased intensity of Ecstasy and polydrug usage in the more experienced recreational Ecstasy/MDMA users: a WWW study. *Addict. Behav.* **29**, 743–52 (2004).
31. Hunt, G. P., Bailey, N., Evans, K. & Moloney, M. COMBINING DIFFERENT SUBSTANCES IN THE DANCE SCENE: ENHANCING PLEASURE, MANAGING RISK AND TIMING EFFECTS. *J. Drug Issues* **39**, 495–522 (2009).
32. Darke, S. & Hall, W. Levels and correlates of polydrug use among heroin users and regular amphetamine users. *Drug Alcohol Depend.* **39**, 231–235 (1995).
33. Martinotti, G. *et al.* Mono- and polysubstance dependent subjects differ on social factors, childhood trauma, personality, suicidal behaviour, and comorbid Axis I diagnoses. *Addict. Behav.* **34**, 790–3 (2009).
34. Carter, J. L. *et al.* Comparisons of polydrug use at national and inner city levels in England: associations with demographic and socioeconomic factors. *Ann. Epidemiol.* **23**, 636–45 (2013).
35. Kanyoni, M., Gishoma, D. & Ndahindwa, V. Prevalence of psychoactive substance use among youth in Rwanda. *BMC Res. Notes* **8**, 190 (2015).
36. Smith, G. W., Farrell, M., Bunting, B. P., Houston, J. E. & Shevlin, M. Patterns of polydrug use in Great Britain: Findings from a national household population survey. *Drug Alcohol Depend.* **113**, 222–228 (2011).
37. Topp, L., Day, C. & Degenhardt, L. Changes in patterns of drug injection concurrent with a sustained reduction in the availability of heroin in Australia. *Drug Alcohol Depend.* **70**, 275–286 (2003).
38. Chalmers, J., Bradford, D. & Jones, C. The effect of methamphetamine and heroin price on polydrug use: A behavioural economics analysis in Sydney, Australia. *Int. J. Drug Policy* **21**, 381–389 (2010).
39. Sundström, M., Pelander, A., Simojoki, K. & Ojanperä, I. Patterns of drug abuse among drug users with regular and irregular attendance for treatment as detected by comprehensive UHPLC-HR-TOF-MS. *Drug Test. Anal.* (2015). doi:10.1002/dta.1818
40. Gårevik, N. & Rane, A. Dual use of anabolic-androgenic steroids and narcotics in Sweden. *Drug Alcohol Depend.* **109**, 144–6 (2010).
41. Pesce, A. & West, C. Marijuana Correlates with Use of Other Illicit Drugs in a Pain Patient Population. *Pain Physician* 283–287 (2010). at <[http://www.antonioacasella.eu/archila/Pesce\\_2010.pdf](http://www.antonioacasella.eu/archila/Pesce_2010.pdf)>
42. Tracy Beswick, David Best, Sian Rees, Ross Coomber, Michael Gossop, J. S. Multiple drug use: patterns and practices of heroin and crack use in a population of opiate addicts in treatment. *Drug Alcohol Rev.* **20**, 201–204

(2009).

43. Font-Mayolas, S. *et al.* Types of polydrug use among Spanish adolescents. *Addict. Behav.* **38**, 1605–1609 (2013).
44. Smirk, C. L., Bowman, E., Doyle, L. W. & Kamlin, C. O. F. How long should infants at risk of drug withdrawal be monitored after birth? *J. Paediatr. Child Health* **50**, 352–5 (2014).
45. Roussotte, F. F. *et al.* Abnormal brain activation during working memory in children with prenatal exposure to drugs of abuse: The effects of methamphetamine, alcohol, and polydrug exposure. *Neuroimage* **54**, 3067–3075 (2011).
46. Coghlan, D. *et al.* Neonatal abstinence syndrome. *Ir. Med. J.* **92**, 232–3, 236
47. Schifano, F., Di Furia, L., Forza, G., Minicuci, N. & Bricolo, R. MDMA ('ecstasy') consumption in the context of polydrug abuse: a report on 150 patients. *Drug Alcohol Depend.* **52**, 85–90 (1998).
48. Dafters, R. I., Hoshi, R. & Talbot, A. C. Contribution of cannabis and MDMA ('ecstasy') to cognitive changes in long-term polydrug users. *Psychopharmacology (Berl)*. **173**, 405–10 (2004).
49. Taurah, L., Chandler, C. & Sanders, G. Depression, impulsiveness, sleep, and memory in past and present polydrug users of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy). *Psychopharmacology (Berl)*. **231**, 737–51 (2014).
50. Raj, V. *et al.* MDMA (ecstasy) use is associated with reduced BOLD signal change during semantic recognition in abstinent human polydrug users: a preliminary fMRI study. *J. Psychopharmacol.* **24**, 187–201 (2010).
51. Machielsen, M. *et al.* Differences in craving for cannabis between schizophrenia patients using risperidone, olanzapine or clozapine. *J. Psychopharmacol.* **26**, 189–95 (2012).
52. Boileau, I. *et al.* Higher Binding of the Dopamine D3 Receptor-Preferring Ligand [11C]-(+)-Propyl-Hexahydro-Naphtho-Oxazin in Methamphetamine Polydrug Users: A Positron Emission Tomography Study. *J. Neurosci.* **32**, 1353–1359 (2012).
53. Daveluy, A. *et al.* Identification of abuse and dependence cases through a hospital database. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **21**, 1344–9 (2012).
54. Pauly, V. *et al.* Estimated magnitude of diversion and abuse of opioids relative to benzodiazepines in France. *Drug Alcohol Depend.* **126**, 13–20 (2012).
55. Wiegand, T., Kamali, M., Barton, N. & Wax, P. Alcohol intoxication, co-ingestion and withdrawal in Medical Toxicology consultations: a review of the ToxIC Case Registry. *Clin. Toxicol. (Phila)*. (2012). at <[http://video.acmt.net/\\_Library/Toxic/TW\\_abstract.pdf](http://video.acmt.net/_Library/Toxic/TW_abstract.pdf)>

56. Spagnolo, P. A., Badiani, A. & Nencini, P. Polydrug abuse by intravenous use of heroin and tropicamide-containing eyedrops. *Clin. Neuropharmacol.* **36**, 100–1
57. Chan, W. L., Wood, D. M., Hudson, S. & Dargan, P. I. Acute psychosis associated with recreational use of benzofuran 6-(2-aminopropyl)benzofuran (6-APB) and cannabis. *J. Med. Toxicol.* **9**, 278–81 (2013).
58. Leri, F., Bruneau, J. & Stewart, J. Understanding polydrug use: review of heroin and cocaine co-use. *Addiction* **98**, 7–22 (2003).
59. Viveros, M.-P., Marco, E. M. & File, S. E. Nicotine and cannabinoids: parallels, contrasts and interactions. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **30**, 1161–81 (2006).
60. Mohamed, W. M. Y., Ben Hamida, S., Cassel, J.-C., de Vasconcelos, A. P. & Jones, B. C. MDMA: interactions with other psychoactive drugs. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **99**, 759–74 (2011).
61. Touriño, C., Ledent, C., Maldonado, R. & Valverde, O. CB1 cannabinoid receptor modulates 3,4-methylenedioxymethamphetamine acute responses and reinforcement. *Biol. Psychiatry* **63**, 1030–8 (2008).
62. Jones, J. D., Mogali, S. & Comer, S. D. Polydrug abuse: A review of opioid and benzodiazepine combination use. *Drug Alcohol Depend.* **125**, 8–18 (2012).
63. Mori, T. *et al.* Involvement of free radicals followed by the activation of phospholipase A2 in the mechanism that underlies the combined effects of methamphetamine and morphine on subacute toxicity or lethality in mice: comparison of the therapeutic potential of fulleren. *Toxicology* **236**, 149–57 (2007).
64. Cunha-Oliveira, T. *et al.* Neurotoxicity of heroin-cocaine combinations in rat cortical neurons. *Toxicology* **276**, 11–7 (2010).
65. Garrido, J. M. P. J. *et al.* Spectroscopic and electrochemical studies of cocaine-opioid interactions. *Anal. Bioanal. Chem.* **388**, 1799–808 (2007).
66. Darke, S. *et al.* Patterns and correlates of non-fatal heroin overdose at 11-year follow-up: findings from the Australian Treatment Outcome Study. *Drug Alcohol Depend.* **144**, 148–52 (2014).
67. Petrushevska, T., Jakovski, Z., Poposka, V. & Stefanovska, V. V. Drug-related deaths between 2002 and 2013 with accent to methadone and benzodiazepines. *J. Forensic Leg. Med.* **31**, 12–8 (2015).
68. Jones, A. W. & Holmgren, A. Amphetamine abuse in Sweden: subject demographics, changes in blood concentrations over time, and the types of coingested substances. *J. Clin. Psychopharmacol.* **33**, 248–52 (2013).
69. Minett, W. J., Moore, T. L., Juhascik, M. P., Nields, H. M. & Hull, M. J. Concentrations of opiates and psychotropic agents in polydrug overdoses: A

surprising correlation between morphine and antidepressants. *J. Forensic Sci.* **55**, 1319–1325 (2010).

70. Jones, A. W. & Holmgren, A. Concentrations of alprazolam in blood from impaired drivers and forensic autopsies were not much different but showed a high prevalence of co-ingested illicit drugs. *J. Psychopharmacol.* **27**, 276–81 (2013).
71. Jones, A. W., Holmgren, A. & Ahlner, J. High prevalence of previous arrests for illicit drug use and/or impaired driving among drivers killed in motor vehicle crashes in Sweden with amphetamine in blood at autopsy. *Int. J. Drug Policy* (2015). doi:10.1016/j.drugpo.2015.04.011
72. Dhossche, D. M., Rich, C. L. & Isacson, G. Psychoactive substances in suicides. Comparison of toxicologic findings in two samples. *Am. J. Forensic Med. Pathol.* **22**, 239–43 (2001).
73. Benotsch, E. G., Koester, S., Luckman, D., Martin, A. M. & Cejka, A. Non-medical use of prescription drugs and sexual risk behavior in young adults. *Addict. Behav.* **36**, 152–5 (2011).
74. Reyes, J. C. *et al.* Polydrug use and attempted suicide among Hispanic adolescents in Puerto Rico. *Arch. Suicide Res.* **15**, 151–159 (2011).
75. Nelson, M. E., Bryant, S. M. & Aks, S. E. Emerging drugs of abuse. *Emerg. Med. Clin. North Am.* **32**, 1–28 (2014).
76. Schwaninger, A. E. *et al.* Stereoselective urinary MDMA (ecstasy) and metabolites excretion kinetics following controlled MDMA administration to humans. *Biochem. Pharmacol.* **83**, 131–8 (2012).
77. Kolbrich, E. A. *et al.* Major and minor metabolites of cocaine in human plasma following controlled subcutaneous cocaine administration. *J. Anal. Toxicol.* **30**, 501–10 (2006).
78. Kacinko, S. L. *et al.* Performance characteristics of the Cozart RapiScan Oral Fluid Drug Testing System for opiates in comparison to ELISA and GC/MS following controlled codeine administration. *Forensic Sci. Int.* **141**, 41–8 (2004).
79. Huestis, M. a & Smith, M. L. Modern analytical technologies for the detection of drug abuse and doping. *Drug Discov. Today. Technol.* **3**, 49–57 (2006).
80. Anizan, S. *et al.* Oral fluid cannabinoid concentrations following controlled smoked cannabis in chronic frequent and occasional smokers. *Anal. Bioanal. Chem.* **405**, 8451–61 (2013).
81. Karschner, E. L. *et al.* Predictive model accuracy in estimating last  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC) intake from plasma and whole blood cannabinoid concentrations in chronic, daily cannabis smokers administered subchronic oral THC. *Drug Alcohol Depend.* **125**, 313–9 (2012).
82. Lee, D. *et al.* Oral fluid cannabinoids in chronic, daily Cannabis smokers

- during sustained, monitored abstinence. *Clin. Chem.* **57**, 1127–36 (2011).
83. Desrosiers, N. A. *et al.* Phase I and II cannabinoid disposition in blood and plasma of occasional and frequent smokers following controlled smoked cannabis. *Clin. Chem.* **60**, 631–43 (2014).
  84. Reiter, A. *et al.* Time of drug elimination in chronic drug abusers. Case study of 52 patients in a 'low-step' detoxification ward. *Forensic Sci. Int.* **119**, 248–53 (2001).
  85. Gustafson, R. A. *et al.* Urinary cannabinoid detection times after controlled oral administration of delta9-tetrahydrocannabinol to humans. *Clin. Chem.* **49**, 1114–24 (2003).
  86. Garcia-Bournissen, F., Moller, M., Nesterenko, M., Karaskov, T. & Koren, G. Pharmacokinetics of disappearance of cocaine from hair after discontinuation of drug use. *Forensic Sci. Int.* **189**, 24–7 (2009).
  87. Abraham, T. T. *et al.* Urinary MDMA, MDA, HMMA, and HMA excretion following controlled MDMA administration to humans. *J. Anal. Toxicol.* **33**, 439–46 (2009).
  88. Lowe, R. H. *et al.* Extended urinary Delta9-tetrahydrocannabinol excretion in chronic cannabis users precludes use as a biomarker of new drug exposure. *Drug Alcohol Depend.* **105**, 24–32 (2009).
  89. Fallon, J. K. *et al.* Stereospecific analysis and enantiomeric disposition of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (Ecstasy) in humans. *Clin. Chem.* **45**, 1058–69 (1999).
  90. Moolchan, E. T., Cone, E. J., Wstadik, A., Huestis, M. A. & Preston, K. L. Cocaine and metabolite elimination patterns in chronic cocaine users during cessation: plasma and saliva analysis. *J. Anal. Toxicol.* **24**, 458–66 (2000).
  91. Oyler, J. M., Cone, E. J., Joseph, R. E., Moolchan, E. T. & Huestis, M. A. Duration of detectable methamphetamine and amphetamine excretion in urine after controlled oral administration of methamphetamine to humans. *Clin. Chem.* **48**, 1703–14 (2002).
  92. Preston, K. L. *et al.* Urinary elimination of cocaine metabolites in chronic cocaine users during cessation. *J. Anal. Toxicol.* **26**, 393–400 (2002).
  93. Odell, M. S., Frei, M. Y., Gerostamoulos, D., Chu, M. & Lubman, D. I. Residual cannabis levels in blood, urine and oral fluid following heavy cannabis use. *Forensic Sci. Int.* **249**, 173–80 (2015).
  94. Blaylock, B. L. & Nader, M. A. Dopamine D3 receptor function and cocaine exposure. *Neuropsychopharmacology* **37**, 297–8 (2012).
  95. Piskunova, T. S. *et al.* Deficiency in Poly(ADP-ribose) Polymerase-1 (PARP-1) Accelerates Aging and Spontaneous Carcinogenesis in Mice. *Curr. Gerontol. Geriatr. Res.* 754190 (2008). doi:10.1155/2008/754190