

Transcendencia del cocaetileno en el consumo combinado de etanol y cocaína

Noemí Pérez Prior, Javier Milara Payá, Enrique Soler Company, Raul Ferrando Piqueres, Marta Caja Calvo y Rocío Romero Barco

Servicio de Farmacia. Hospital Arnau de Vilanova de Valencia y Departamento de Farmacología de la Universitat de Valencia

Resumen

Cada vez es más frecuente encontrar a nivel asistencial las repercusiones del consumo abusivo de cocaína y etanol.

La interacción metabólica del etanol y la cocaína da lugar a un nuevo metabolito denominado cocaetileno, el cual juega un papel importante en el aumento del placer y la toxicidad derivada del consumo de ambas drogas. Este produce un aumento considerable de la euforia y duración de la misma, así como una disminución de la disforia por abstinencia a la cocaína, unido a consumos más compulsivos.

Todo esto influye en una mayor pérdida del control del consumo, más problemas sociales y conductas violentas y de riesgo.

Gran parte de las diferencias observadas en la acción de ambas sustancias en su administración conjunta, pueden ser explicadas por las modificaciones en la farmacocinética de dichas drogas y por la potencial acción tóxica del cocaetileno, la cual se suma a las respectivas acciones del etanol y la cocaína, pasando a ser la base de los cuadros clínicos de mayor gravedad observados en este tipo de adicción.

El objetivo de esta revisión es recoger los efectos psicológicos y somáticos del consumo combinado del etanol y la cocaína, centrándonos en la acción tóxica del cocaetileno sobre el organismo, mediante la revisión de la bibliografía primaria obtenida a través de la base de datos Medline (PubMed 1979-2006), en Índice Médico Español (IME), en datos de la Organización Mundial de la Salud (O.M.S), Revista del Instituto de Investigación de Drogodependencias, datos del Plan Nacional sobre Drogas (PNSD), revista de Adicciones, así como de diversas monografías relacionadas.

La comprensión de los efectos derivados del consumo de etanol y cocaína así como los mecanismos implicados en la toxicidad directa del cocaetileno, pueden ayudar a resolver los problemas tanto físicos como psicológicos ocasionados en este tipo de toxicomanía.

— Correspondencia a: _____

Noemí Pérez Prior.

Servicio de Farmacia. Hospital Arnau de Vilanova (Valencia)

Teléfono de contacto: 686236132. Correo electrónico: nopepri@hotmail.com

C/ San Clemente nº12, CP: 46015 Valencia.



Palabras Clave

Cocaetileno, cocaína, etanol, farmacología, politoxicomanía.

Summary

It is usually to find, in a welfare level, the effects of a cocaine and etanol outrageous consumption.

The metabolic interaction between these substances give rise to a new metabolite called cocaethylene which increases the pleasure and toxicity because of the joint consumption. This added consumption increases the elation significantly and its length and decreases the discomfort due to a cocaine abstinence and at the same time there are more compulsive consumptions.

All of this influences in a loss of the consumption control, more social troubles and more violent and risk behaviour.

A lot of differences that we can see in the action between both of these substances could be explained by the pharmacokinetics modifications in them and because of the cocaethylene toxic action which adds this effects to ethanol and cocaine effects being the base of the worst clinical manifestation in this kind of addiction.

The aim of this revision is to collect the somatic and psychological effects in the use of ethanol and cocaine, focus on the toxic action of cocaethylene on the human organism, through the primary bibliography check which is archived from Medline (Pubmed 1979-2006) in the elements of the WHO (World Health Organisation), review of the drug addicts investigation institute, elements of the PNSD (Plan Nacional Sobre Drogas), review of addictions, and from several related monographies.

The side effects compression of the use of ethanol and cocaine and implicated mechanism in the direct toxicity of cocaethylene, can help to resolve problems as physical as psychological that occurs in that kind of drug addiction.

Key Words

Cocaethylene, cocaine, ethanol, pharmacology, polydrug abuse.

Résumé

De nos jours, il est fréquent d'être confronté sur le plan social, aux répercussions de la consommation abusive de cocaïne et d'éthanol.

L'interaction métabolique entre l'éthanol et la cocaïne donne lieu à un nouveau métabolite dénommé cocaéthylène, qui joue un rôle important dans le renforcement du plaisir et de la toxicité issue de cette double consommation. Celle-ci provoque une augmentation considérable de l'intensité et de la durée de l'euphorie, ainsi qu'une



diminution de la dysphorie qui suit l'abstinence de cocaïne, et engendre des consommations plus compulsives.

Le cocaéthylène est responsable de l'augmentation de la morbidité et de la mortalité à cause de ses effets cardiovasculaires immédiats. Tout ceci concourt à une majoration des conduites à risque et de la violence. Une grande partie des différences observées quant à l'action combinée des deux substances, lors d'une administration conjointe, peut être expliquée par les modifications de la pharmacocinétique de ces drogues, et par l'action potentiellement toxique du cocaéthylène, qui correspond aux effets respectifs de l'éthanol et de la cocaïne. Cette polyconsommation tend à faire partie des cas cliniques les plus graves de cette catégorie de comportements addictifs.

L'objectif de cette révision est de rassembler les effets psychologiques et somatiques de l'utilisation combinée de l'éthanol y de la cocaïne, en nous intéressant principalement à l'action toxique du cocaéthylène sur l'organisme. Au moyen de la révision de la bibliographie primaire obtenue grâce à la base de données Medline (Pubmed 1979-2006), dans IME (Índice Médico Español), en datos de l'O.M.S. (Organización Mundial de la Salud), Revue de l'Institut de Investigation des Droguedependant, n éléments du PNSD (Plan Nacional sobre Drogas), Revue des Adiccions, ainsi que diverses monographies.

La comprensión des effets dérivés de la consommation d'éthanol et de cocaïne ainsi que les mécanismes impliqués dans la toxicité directe du cocaéthylène, peuvent aider à résoudre les problèmes tant physiques que psychologiques provoqués par ce type de toxicomanie.

Most Clé

Cocaéthylène, cocaïne, éthanol, pharmacologie, polytoxicomanie.

INTRODUCCION

Al consumo conjunto de etanol y cocaína contribuyó Angelo Mariani, un químico de Córcega, quien a finales del s. XIX vendió y embotelló una bebida denominada Vin Mariani, que contenía vino y extractos de hoja de coca, a la que se le atribuían propiedades médicas contra la gripe, la malaria y otras enfermedades.

En 1886, John Pemberton, un farmacéutico de Atlanta, inventó la coca-cola, bebida refrescante de extractos de cola que en principio contenía jarabe de coca, cola, cocaína y una pequeña cantidad de etanol.

La cocaína se ha convertido en un elemento importante del panorama europeo de las drogas.

Según el *Informe anual 2005 sobre el problema de la drogodependencia en Europa*, aproximadamente 9 millones de europeos han consumido cocaína en alguna ocasión (O.E.D.T.). Los niveles más elevados de consumo de cocaína corresponden a España y Reino Unido, ya que más del 4% de los adultos jóvenes la ha consumido en el último año (similar al de Estados Unidos).

El porcentaje más elevado de pacientes que solicitan tratamiento por consumo de



cocaína corresponde a España (26%) y los Países Bajos (38%).

La droga cuyo consumo se asocia con más frecuencia al de cocaína es el etanol (Flanes et al., 2004), seguida del cannabis y de la heroína. El enolismo también se asocia con frecuencia a la dependencia de cocaína y no siempre es fácil determinar si el consumo de etanol es primario o secundario (Rounsaville et al., 1991; Kleinman et al., 1990). En series clínicas de cocainómanos se encuentran porcentajes de enolismo que duplican los hallados en series de adictos a opiáceos. Los pacientes que hacen uso concurrente de etanol y cocaína tienen tasas más altas de trastornos físicos múltiples y de infecciones que los alcohólicos o cocainómanos puros (Salloum et al., 2004).

En la práctica es muy frecuente que los cocainómanos refieran episodios de consumo de cocaína que están precedidos o se acompañan de etanol con el que pretenden aliviar los efectos disforizantes de ésta (ansiedad, agitación, psicosis cocaínica) y tratar de prolongar sus efectos euforizantes (Hart y cols., 2000; Flannery y cols., 2004).

La coincidencia del consumo de etanol y de cocaína genera en el hígado de los consumidores una sustancia llamada cocaetileno que aumenta el riesgo coronario e inmunotóxico de la cocaína. Por otro lado, el consumo de etanol deriva frecuentemente en recaídas de pacientes cocainómanos en fase de recuperación y por ello la abstinencia de ambas sustancias es un objetivo indispensable en el tratamiento de la cocainomanía.

El propio síndrome de abstinencia de la cocaína puede alterar alguno de los aspectos clínicos de la abstinencia al etanol y reducir alguno de sus molestos síntomas. La abstinencia a la cocaína se asocia con hipersomnio, aumento del apetito, letargo y bradicardia,

mientras que la abstinencia al etanol se asocia con insomnio, disminución del apetito agitación y taquicardia (RET, 36, 2003).

OBJETIVOS

Realizar una actualización del conocimiento que en la actualidad se dispone sobre los efectos psicológicos y somáticos del uso combinado de etanol y cocaína, centrándonos en la acción tóxica del cocaetileno sobre el organismo, con el fin de establecer un adecuado abordaje terapéutico

MATERIAL Y MÉTODOS

La revisión bibliográfica se ha realizado mediante una búsqueda de artículos dedicados a estudiar la asociación entre el consumo, abuso y dependencia de etanol y cocaína. La búsqueda de literatura primaria y revisiones fue realizada en MEDLINE [principal base de datos de la National Library of Medicine (PubMed 1979-2006)], en IME (Índice Médico Español), en datos de la O.M.S. (Organización Mundial de la Salud), en el informe anual 2005 del Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías, Ministerio de Sanidad y Consumo, Salud y drogas : Revista del Instituto de Investigación de Drogodependencias, datos del PNSD (Plan Nacional sobre Drogas), revista de Toxicomanías y revista de Adicciones.

Los términos de la búsqueda fueron elegidos para describir los estudios de los efectos y las consecuencias del uso combinado de etanol y cocaína incluyéndose las siguientes palabras clave: Cocaetileno, cocaína, etanol, farmacología, farmacocinética, consumo combinado del etanol y cocaína, dependencia cocaetileno, tratamiento farmacológico del cocaetileno, politoxicomanía.



En esta revisión se incluyeron los estudios retrospectivos y prospectivos que tratan el consumo combinado de etanol y cocaína. Se excluyen los ensayos que tratan del consumo único de etanol o cocaína, y aquellos referidos al abuso de polidrogas.

RESULTADO:

FARMACOLOGÍA

Aspectos Farmacocinéticos del cocaetileno

La mayoría de los consumidores de cocaína también ingieren etanol, siendo éste el responsable de la alteración del metabolismo de la cocaína, produciendo un metabolito activo, llamado cocaetileno (Foltin et al., 1988; Pérez-Reyes et al., 1992; Farré et al., 1993; Higgins et al., 1993; McCance-Katz et al., 1993; Farré et al., 1997; McCance-Katz et al., 1998).

El destino metabólico del cocaetileno no se conoce, pero da lugar a una estructura química similar a la cocaína.

Tras la formación del cocaetileno, éste se distribuye principalmente en el hígado, pulmón y riñón. Unos minutos más tarde, es detectado en otros tejidos como cerebro, corazón o bazo. Esta distribución temporal sugiere que la formación del cocaetileno se produce principalmente en el hígado para posteriormente ser distribuido por el resto del organismo (Dean et al., 1997). Una hipótesis es que el cocaetileno podría ser también metabolizado por carboxilesterasas estando su eliminación disminuida en presencia de etanol, como lo está la cocaína. S. Casey Laizure, et al., (2002), realizaron un estudio en el que los parámetros farmacocinéticos de cocaína y cocaetileno fueron similares.

Ambos aclaramientos, de cocaína y cocaetileno, sufrieron un descenso del 20% cuando se administraron junto con etanol. El estudio demostró que la eliminación del cocaetileno es disminuida por el etanol. Dada la estructura similar entre cocaína y cocaetileno, no es sorprendente que las carboxilesterasas hidrolicen a ambos compuestos dando como resultado la formación de benzoilecgonina.

Otros autores tales como Debra, Harris et al., (2003), encontraron resultados similares a los de S. Casey Laizure et al. (2002), en un estudio donde al co-administrar cocaína y etanol, el $17 \pm 6\%$ de la cocaína era convertida en cocaetileno produciéndose una disminución de la concentración urinaria de benzoilecgonina.

Este descenso en los niveles urinarios de benzoilecgonina afecta a su detección en orina por algunos **screens** toxicológicos cuando sus niveles se encuentran próximos al límite de detección.

Mecanismo de acción del cocaetileno sobre el SNC

La cocaína se comporta como una amina simpaticomimética de acción indirecta, es decir, es capaz de imitar las acciones de las catecolaminas no actuando directamente sobre los receptores adrenérgicos o dopaminérgicos, sino aumentando la disponibilidad del neurotransmisor en la hendidura sináptica. La cocaína es un inhibidor de los procesos de recaptación tipo I, es decir, inhibe la recaptación de nordadrenalina y dopamina desde la hendidura sináptica a la terminal presináptica, lo que facilita la acumulación de nordadrenalina o dopamina en la hendidura sináptica. Al igual que la cocaína, el cocaetileno interfiere en la recaptación presináptica de dopamina (Hearn et al., 1991) produciendo un incremento en



la concentración extracelular de dopamina en el núcleo accumbens en primates (Iyer et al., 1995) o en el núcleo caudado de roedores (Lindholm et al., 2001). El aumento de la disponibilidad de dopamina, media la euforia que produce la cocaína, estando implicada en el mecanismo de adicción a la cocaína.

En cuanto a la farmacodinamia del cocaetileno, a diferencia de la cocaína, tiene mayor selectividad con el transportador dopaminérgico y menor afinidad con el de la serotonina (Baumann et al., 1998), lo cual se relaciona con su intenso y prolongado efecto euforizante (Landry et al., 1992).

El cocaetileno eleva los niveles citoplasmáticos de β -endorfinas en el núcleo arqueado hipotalámico de ratas, produciendo niveles muy superiores a los obtenidos con la administración de cocaína (Hayase et al., 1998). Esto produce una mayor alteración en los mecanismos cerebrales de recompensa o placer.

También se ha demostrado que el cocaetileno provoca una liberación de la hormona adrenocorticotropa y corticosterona en respuesta a la acción del cocaetileno en el núcleo paraventricular, implicando por tanto al eje adrenal-hipotalámico-pituitario (Torres et al., 1996). Esta liberación de hormonas como el cortisol y la corticosterona estimulan sensaciones eufóricas.

En otros estudios realizados en roedores se ha demostrado que la administración de cocaetileno produce una mayor actividad motora que la de cocaína (Raven et al., 2000).

Todos estos resultados demuestran una acción del cocaetileno sobre el sistema nervioso central, que se sumaría a las respectivas acciones del etanol y la cocaína sobre el mismo sustrato neural.

La ingesta de etanol produce una potenciación de la euforia producida por la cocaína y una disminución de sus efectos indeseables, como los cuadros migrañosos.

El aumento de las sensaciones placenteras por la combinación de ambas drogas es la causa de que esta combinación sea cada vez más frecuente.

Mecanismo de acción del cocaetileno sobre el corazón

El cocaetileno es un potente inhibidor de los canales de sodio de los miocitos. Provoca una inhibición concentración-dependiente durante el proceso de despolarización de membrana, produciéndose una unión dependiente del estado del canal, con elevada afinidad por los canales inactivados y baja afinidad por los canales en reposo, causando pequeños bloqueos tónicos en el resto de condiciones.

La toxicidad ionotrópica consiste en un potente bloqueo de los canales de sodio en el miocardio (Xu et al., 1994), y un efecto ionotrópico negativo producido por una disminución de la respuesta miocárdica al calcio. Este último fenómeno es dosis dependiente y mayor con el cocaetileno que con la cocaína (Qin et al., 1993).

El cocaetileno enlentece la conducción cardíaca y retrasa la repolarización, condiciones que dan lugar a la aparición de arritmias (Erzouki et al., 1993; Wilson et al., 1995; Henning et al., 1996).

El cocaetileno produce un incremento potencial de muerte repentina de 18 a 25 veces más que con la cocaína, debido en parte a la inhibición de los canales de sodio y de potasio (Wilson et al., 1995, Henning et al., 1996).



TOXICOLOGIA

La interacción etanol-cocaína interfiere en la degradación tanto del etanol como de la cocaína, y esto incrementa el potencial tóxico de ambas sustancias (Pan et al., 1999).

A continuación se presentan diferentes ensayos prospectivos y retrospectivos que describen: los procesos de síntesis del cocaetileno, toxicidad cardiaca, embriaguez, comportamiento, así como alteraciones del comportamiento violento y psiquiátrico.

Estudios prospectivos:

Producción de cocaetileno

Autores como Pérez-Reyes, Farré, y McCance-Katz entre otros, realizaron estudios sobre el consumo combinado de etanol y cocaína, donde observaron que únicamente se sintetizaba cocaetileno cuando se administraba la combinación de ambas drogas (Pérez-Reyes et al., 1992; Farré et al., 1993; McCance-Katz et al., 1993; Farré et al., 1997; McCance-Katz et al., 1998; Pérez-Reyes et al., 1994). En estos estudios el cocaetileno era el causante del incremento del ritmo cardiaco y de la euforia percibida por la administración simultánea de etanol y cocaína. También observaron que la cocaína administrada por vía intranasal producía efectos toxicológicos y un comportamiento similar, aunque levemente menos potente que la cocaína administrada por vía intravenosa (Jatlow et al., 1991; Landry et al., 1992; Jarlow et al., 1996; Cami et al. 1998).

El cocaetileno tiene mayor vida media que la cocaína, pudiendo existir un fenómeno acumulativo en un consumo elevado de cocaína y etanol con consecuencias tóxicas, dado que el cocaetileno es más letal que la cocaína siendo

la dosis letal 50 significativamente menor que en ésta.

La toxicidad aguda del cocaetileno viene dada por la hiperactividad dopaminérgica fundamentalmente, y en la intoxicación por etanol y cocaína nos encontramos los efectos aditivos y mantenidos de ambas sustancias, más el efecto tóxico del cocaetileno.

A nivel hepático, en experiencias con animales la formación del cocaetileno demostró la producción de necrosis centrolobulillar dosis dependiente (Roberts et al., 1992).

Ritmo cardiaco

En estudios prospectivos en los que se administraban dosis de etanol y cocaína se observó que al consumir cocaína al mismo tiempo o tras el etanol, se producía un efecto sinérgico en el ritmo cardiaco (Foltin et al., 1988; Pérez-Reyes et al., 1992; Farré et al., 1993; Higgins et al., 1993; McCance-Katz et al., 1993; Farré et al., 1997; McCance-Katz et al., 1998).

En otro estudio realizado por Pirwitz se observó que la combinación de etanol y cocaína causaba un aumento de la presión arterial con un aumento concomitante en el diámetro arterial coronario del epicardio (Pirwitz et al., 1995). Foltin et al. llegaron a la conclusión que como los efectos de la cocaína producían complicaciones cardiovasculares, los efectos de la co-utilización de la cocaína y etanol suponían un serio riesgo clínico de cardiotoxicidad (Foltin et al., 1993).

Pérez-Reyes (1994) fue más allá del paradigma general para explicar explícitamente los efectos de la dosificación según el orden de la droga. Cuando la cocaína era administrada 30 min antes del etanol los aumentos del ritmo cardiaco eran aditivos. Esto contrasta



con resultados anteriores, donde el etanol administrado (como es común) antes que la cocaína inducía elevados aumentos en el ritmo cardíaco (Pérez-Reyes et al., 1992). Los niveles más elevados de cocaína se observaron solamente cuando el etanol se administró antes o durante la absorción de la cocaína.

Niveles en sangre y toxicocinética

En los estudios realizados por Pérez-Reyes & Jeffcoat (1992), Farré et al. (1993), McCance-Katz et al. (1993), Farré et al. (1997), y McCance-Katz, Kosten & Jatlow (1998), se observó que cuando se comparaba una dosis única de cocaína, administrada a la misma hora o tras la administración de etanol se producía un incremento de hasta el 30 % de los niveles de cocaína en sangre. Cuando se comparaba la administración única de etanol frente a la administración de cocaína seguida de etanol la combinación no tenía efecto o producía una disminución leve, no significativa, de la concentración de etanol en sangre. Una explicación posible era la absorción disminuida del etanol secundaria a la vasoconstricción producida por la cocaína.

Como con el ritmo cardíaco, invirtiendo el orden de la administración se puede eliminar este efecto de aumento de la concentración de cocaína en sangre. Así cuando la cocaína era administrada 30 min antes del etanol, no se producía aumento de los niveles de la cocaína en sangre respecto al grupo de administración única de cocaína.

También se observó que el etanol no tenía ningún efecto sobre la eliminación de la cocaína del tejido cardíaco o del cerebro en sujetos a los que se les daba una infusión intravenosa de cocaína (Volkow & Fowler 1994).

Efecto sobre la embriaguez y la euforia percibida

En estudios realizados por Farré et al. 1993; Higgins et al. 1993; y Farré et al. 1997, la cocaína produjo una disminución leve de la embriaguez producida por el etanol, mientras que en otro estudio realizado por Pérez-Reyes & Jeffcoat (1992) la cocaína antagonizó el efecto embriagador del etanol. Además, cuando el etanol se administró antes o simultáneamente a la cocaína, condujo a una mayor percepción de la euforia de la cocaína o de la "intoxicación global". La intensidad y el aumento de la euforia inducida por la combinación fueron confirmadas en un estudio realizado por Mannelli et al. 1993, donde este aumento se correlacionaba con un incremento en la intensidad y duración de los índices de intoxicación del electroencefalograma (EEG).

Pérez-Reyes 1994, observó que cuando invertía el orden de la administración, de modo que la cocaína era administrada en primer lugar y en segundo el etanol, no aparecía efecto sobre la euforia. La interpretación de los resultados

afirmaba que cuando el etanol se ingirió en último lugar; debido a la ausencia de éste durante la absorción, distribución y metabolismo de la cocaína, no aparecía efecto de la combinación.

Comportamiento

En un estudio realizado por Foltin et al. 1993; Higgins et al. 1993 se observó que las alteraciones conductuales inducidas por el etanol tales como: disartrias, labilidad emocional, irritabilidad, locuacidad, y las alteraciones de la atención, entre otras, eran antagonizadas por la cocaína. Igualmente, la cocaína antagonizó la sedación inducida por el etanol (Foltin et al., 1993) y la descoordinación motora (Higgins et al., 1992).



Higgins, Roll & Bickel (1996) concluyeron que cuando el etanol era ingerido previamente a la cocaína éste aumentaba la apatencia por la cocaína o "craving".

El cocaetileno es el responsable de la aparición de un déficit cognitivo, caracterizado por una pérdida de memoria, de atención, de orientación, y de asimetrías sensoriales.

En la experimentación con animales se ha encontrado que en el consumo conjunto de cocaína y etanol, el cocaetileno produce mayores sensaciones placenteras, un incremento de la actividad motora, y una sensibilización cruzada con la cocaína, observándose un incremento en la autoadministración.

Estudios retrospectivos:

Jatlow et al., 1991; Landry et al., 1992; Jarlow et al., 1996; y Cami et al. 1998, realizaron un estudio para demostrar si el cocaetileno o los incrementos de los niveles de cocaína inducidos por el etanol, eran los responsables del incremento del ritmo cardiaco y la cardiotoxicidad que se presentaba de la combinación de etanol y cocaína. En el estudio se efectuaron consecutivamente 1000 investigaciones toxicológicas en pacientes de urgencias, predominando el papel de la cocaína en la cardiotoxicidad. Este estudio no revelaba más problemas cardiovasculares en sujetos positivos para ambas drogas que en sujetos positivos para una de las drogas (Signs et al., 1996). En otro estudio, sujetos que utilizaron la combinación presentaban menor cardiotoxicidad que los que habían utilizado cocaína solamente (Vanek et al., 1996). Los resultados de este último estudio son difíciles de interpretar ya que no existía un grupo positivo sólo a etanol.

En un estudio con varones de 18 años que consumían cocaína, etanol y marihuana se

demonstró que las muertes repentinas registradas se debían a la elevada cardiotoxicidad del cocaetileno (Daisley et al., 1998).

Las complicaciones cardiovasculares y la hipertensión arterial (HTA) se producen con mayor frecuencia y gravedad en fumadores de cocaína y en cuadros de intoxicación importante, pero no están necesariamente asociadas al consumo de dosis masivas, porque dosis pequeñas también las producen ocasionalmente (Knuepfer, 2003; Keller y Lemberg, 2003). Su letalidad inmediata es de 18 a 25 veces mayor que la de la cocaína, atribuible a su toxicidad hepática, cardiológica e inmunológica. También tiene acción proconvulsivante (Andrews, 1997).

Respecto a la toxicidad inmunológica del cocaetileno, se ha detectado una reducción en el volumen total del bazo y de la cantidad de esplenocitos (Pirozhkov, et al., 1993), como también el descenso en la producción de interleukina 2 (Chiappelli, et al., 1995). Esto es especialmente relevante para aquellos pacientes que ya padecen inmunosupresión por otras causas, como el HIV.

En un análisis realizado en 495 consumidores de crack americanos, se demostró que en el abuso frecuente de etanol y cocaína aparecían índices más altos de riesgo de infección por HIV relacionado con comportamientos sexuales, que en el consumo de una sola droga. (Rasch et al., 2000).

Los consumidores de etanol y cocaína presentan mayores consecuencias sociales, laborales, familiares y conductuales, con incremento de las conductas de riesgo a nivel sexual, ludopatía, y agresividad.

los estudios prospectivos han mostrado un efecto antagonista de la cocaína sobre la embriaguez producida por el etanol, cuando



éste es consumido antes de la cocaína, sin embargo en investigaciones retrospectivas, se ha mostrado que el efecto conjunto del etanol y cocaína sobre la conducción de vehículos, no inhibe el efecto embriagador del etanol (Cimbura et al. 1982; Mason & McBay 1984; Mercer & Jeffery 1995; Carmen & Alvarez 2000) La combinación de etanol y cocaína no reduce totalmente la embriaguez producida por el etanol, como se demuestra en un análisis de 600 conductores gravemente afectados por accidente de tráfico en el condado de Los Angeles de E.E.U.U, 21 de los cuales dieron positivo para el control de etanol y cocaína (Budd, Muto & Wong 1989) y en un análisis de 285 conductores en España también dieron positivo para ambas drogas (Carmen & Alvarez 2000),

Violencia

Se han realizado análisis retrospectivos en drogodependientes para investigar la relación entre el efecto del consumo de etanol y cocaína, y las conductas agresivas y violentas. Algunos de estos estudios determinaron que existía un papel predominante del etanol sobre las conductas violentas, mientras que la cocaína agregaba solamente sus propios efectos, sin evidencia de una interacción de refuerzo (Abel et al., 1987; Rodenas et al., 1989; Chambers et al., 1990; Bradford et al., 1992; Yavis, 1994; Yu, 1998; ElSohly et al., 1999; Heil et al., 2001).

Otra investigación determinó que la combinación de etanol y cocaína potenciaba la aparición de pensamientos violentos. En sujetos a los que se les sometía a la administración conjunta de etanol y cocaína tenían tres veces más probabilidades de tener ideas o planes homicidas que los que tomaron el etanol sólo, y cinco veces más probabilidades que los que

tomaron cocaína únicamente (Salloum et al., 1996). [66] Esta demostración de refuerzo se recopiló para determinar la influencia de la combinación en los comportamientos violentos. En un estudio sobre alcohólicos depresivos, el consumo de cocaína aumentó dos veces la probabilidad de intento de suicidio, sin embargo no se presentaron datos respecto al papel del etanol en tentativas de suicidio en los adictos a la cocaína (Cornelius et al., 1998).

Neuropsicología y psiquiatría

Los consumidores de etanol y cocaína no presentan más problemas psiquiátricos que los que consumen sólo una droga (Salloum et al., 1996). Otros autores han detectado que en los consumidores de etanol dependientes de cocaína, muestran más problemas psicológicos severos (Carroll, Rounsaville & Bryant 1993; Heil, Badger & Higgins 2001). En una serie consecutiva de pacientes cocainómanos admitidos en un programa de tratamiento de abuso de sustancias, el 58% de los que presentaban intento de suicidio, eran dependientes de etanol (Roy 2001).

En un estudio realizado en 98 varones en programa de rehabilitación de abuso a cocaína, se demostró que en los adictos a la cocaína que no eran previamente etanol dependientes, el consumo de etanol no tenía ningún efecto sobre la recaída. En cambio, los adictos a cocaína que habían sido etanol dependientes tenían de seis a diez veces más probabilidades de presentar recaídas en el abuso de cocaína (McKay et al., 1999).

INTERVENCIÓN TERAPÉUTICA:

Este nuevo patrón de consumo de cocaína junto con etanol, obliga a ensayar distintos



enfoques terapéuticos para tratar tanto la desintoxicación como la deshabituación. Las manifestaciones de la desintoxicación se caracterizan por una recaída precoz, disforia y ansiedad (7 a 10 días).

El tratamiento farmacológico para evitar los efectos de la desintoxicación etílica se realiza mediante sedación, con cloracepato dipotásico, clometiazol, tiaprizal, vitaminas del grupo B, hidratación, oligoelementos, y nootropos.

Aunque se han probado multitud de fármacos para tratar la sobredosis de cocaína, y para reducir el síntoma de abstinencia, no existe en la actualidad un tratamiento claramente efectivo, por lo que se están ensayando diversos tratamientos con gabapentina, topiramato, mirtazapina, benzodiazepinas y neurolépticos para controlar la ansiedad, disforia y las alteraciones conductuales, de la abstinencia a la cocaína, (Kleber, 2003; van der Brinck y van Ree, 2003; Haro y cols., 2003; Shearer y Gowing, 2003).

El objetivo del tratamiento de la deshabituación del consumo simultáneo es controlar el "craving" y el "priming", disminuir el refuerzo, prevenir recaídas y tratar la patología dual. Esto se realiza con antidepresivos como desipramina, trazodona, mirtazapina, ISRS (fluoxetina); neurolépticos atípicos como olanzapina, risperidona, zipraxidona, y aripiprazol; nuevos anti-convulsivantes-eutimizantes como topiramato, gabapentina, lamotrigina, oxcarbamazepina; y fármacos para el control de la ingesta etílica como el disulfiram, y naltrexona.

Como alternativa o complemento al tratamiento farmacológico se realizan intervenciones psicoterapéuticas. La intervención suele ser diferente según las complicaciones que presente el paciente pero sobre todo se utiliza la psicoterapia junto a la farmacoterapia

cuando estamos delante de alteraciones psíquicas y sociales.

Recientemente se ha introducido la inmunoterapia para tratar los efectos adversos producidos por la cocaína y el cocaetileno. Los anticuerpos monoclonales DASm244-4D8a4a4 (4D8) y DASm244-5B3C3C6 (5B3) han demostrado una elevada y constante afinidad para el cocaetileno y la cocaína. Estos anticuerpos identifican al cocaetileno y se unen específicamente a él y no reconocen metabolitos no tóxicos de cocaína. No se unen a las células sanguíneas lo que indica que pueden ser una posible herramienta para la neutralización de la cocaína in vivo en casos de sobredosis.

CONCLUSIÓN

El consumo combinado de etanol y cocaína genera un nuevo metabolito denominado cocaetileno que juega un papel importante en el aumento del placer y la toxicidad derivada del consumo de ambos. Es menos potente que dosis equivalentes de cocaína, pero tiene mayor vida media que ésta, por lo que su eliminación es más lenta, pudiendo existir un fenómeno acumulativo con consecuencias tóxicas. El cocaetileno es más letal que la cocaína siendo la dosis letal 50 (DL50) significativamente menor que ésta. La toxicidad aguda viene dada por la hiperactividad dopaminérgica fundamentalmente, y en la intoxicación por etanol y cocaína nos encontramos los efectos sumatorios y mantenidos de ambas sustancias, más el efecto tóxico del cocaetileno.

El cocaetileno se ha asociado con convulsiones, hemorragia intracerebral y subaracnoidea, accidente cerebro-vascular (ACV), cardiotoxicidad por bloqueo de canales de sodio



en el miocardio, aumento de la contractilidad cardiaca, infarto agudo de miocardio, crisis hipertensivas, hepatotoxicidad con necrosis centrolobulillar y con alteraciones del sistema inmunitario.

Las consecuencias del consumo de cocaína y etanol son mayores, que el consumo aislado, apareciendo una débil o nula percepción de los problemas asociados al etanol, el cual actúa como detonante del "craving" de la cocaína. El cocaetileno da lugar a un aumento de las cantidades consumidas por episodio, a una mayor pérdida de control del consumo, e intoxicaciones más graves. Los pacientes que consumen etanol y cocaína tienen una percepción de problemas con la cocaína pero no con el etanol. En cambio, su historia de consumo lleva al diagnóstico de abuso/dependencia de etanol. Se observa en éstos una mayor presencia de conductas violentas y de riesgo.

Los consumidores de estas dos sustancias manifiestan: Aumento considerable de la euforia y duración de la misma, disminución de la disforia por abstinencia de cocaína, incremento potencial de muerte repentina de 18 a 25 veces más que con la cocaína, aumento del ritmo cardiaco de tres a cinco veces más que otra droga, y déficit cognitivo (memoria, atención, orientación, asimetrías sensoriales).

Gran parte de las diferencias observadas de la acción de ambas sustancias, consumidas conjuntamente, pueden ser debidas a modificaciones en la farmacocinética de dichas drogas y a la potencial acción pasando a ser la base de los cuadros clínicos de mayor gravedad observados en estos adictos. Las concentraciones de cocaetileno más significativas se observan cuando el etanol se administra previamente a la cocaína.

Los estudios retrospectivos sugieren que el uso combinado causa mayores problemas

de salud, y mayor presencia de conductas violentas y de riesgo.

Este nuevo patrón de consumo de cocaína junto con etanol obliga a ensayar distintos enfoques terapéuticos para tratar el consumo de ambas sustancias tanto en la desintoxicación, como en la deshabituación. Se han desarrollado anticuerpos monoclonales dirigidos contra la cocaína y el cocaetileno como posibles herramientas para la inmunoterapia.

Existen múltiples datos en la investigación tanto en animales como en humanos que permiten la formulación de nuevas hipótesis en relación a las manifestaciones clínicas que se observan en este consumo simultáneo, las cuales pueden ayudar a resolver los problemas tanto físicos como psicológicos ocasionados en este tipo de toxicomanía.

BIBLIOGRAFÍA

Abel, E.L. (1987). Drugs and homicide in Eric County, New York. *International Journal of the Addictions*, 22, 195-200

Andrews P. (1997) "Cocaethylene toxicity", *J. Addict. Dis.*, 16 (3), 75-84

Baumann, M.H.; Horowitz, J.M.; Kristal, M.B. and Torres, G. (1998) Effects of cocaethylene on dopamine and serotonin synthesis in Long-Evans and Sprague Dawley brains. *Brain Research* 804,316-319

Bosron, W. F., Dean, R.A., Brzezinski, M.R., Pindel, E.V., 1997. Human liver cocaine carboxylesterases. *NIDA Res. Monogr.* 173, 27-34

Bourland J.A., Martin D.K., and Mayersohn M (1997). In vitro transesterification of cocaethylene (ethylcocaine) in the presence of ethanol. *Drug Metab Dispos* 26, 203-206

Boyer CS and Petersen DR (1992) Enzymatic basis for the transesterification of co-



caine in the presence of ethanol: evidence for the participation of microsomal carboxylesterases. *J Pharmacol Exp Ther* 260, 939-946

Bradford, J.M.W., Greenberg, D.M. & Motayne, G.G. (1992) Substance abuse and criminal behaviour. *Psychiatric Clinics of North America*, 15, 605-622

Brzezinski MR, Abraham TL, Stone CI, Dean RA, and Bosron WF (1994) Purification and characterization of a human liver cocaine carboxylesterase that catalyzes the production of benzoylcegonine and the formation of cocaethylene from alcohol and cocaine. *Biochem Pharmacol* 48, 2747-1755

Brzezinski MR, Spink BJ, Dean RA, Berkman CE, Cashman JR, and Bosron WF (1997) Human liver carboxylesterase hCE-1: binding specificity for cocaine, heroin and their metabolites and analogs. *Drugs Metab Dispos* 25, 1089-1096

Budd, R. D., Muto, J. J. & Wong, J. K. (1989) Drugs of abuse found in fatally injured drivers in Los Angeles County. *Drug and Alcohol Dependence*, 23, 153-158.

Bunn, W. H. & Giannini, A. J. (1992) Cardiovascular complications of cocaine abuse. *American Family Physician*, 46, 769-773

Calle, R.; Nuevos tratamientos farmacológicos en la deshabituación de cocaína. Ediciones mayo 2001: 8-9

Cami, J., Farré, M., González, M.L., Segura, J. & De la Torre, R. (1998) Cocaine metabolism in humans alter use of alcohol. Clinical and research implications. *Recent Developments in Alcoholism*, 14, 437-455

Carmen, D. R. & Alvarez, F. J. (2000) Presence of illegal drugs in drivers involved in fatal road traffic accidents in Spain. *Drug and Alcohol Dependence*, 57, 177-182.

Carroll, K.M., Rounsaville, B. J. & Bryant, K.J. (1993) Alcoholism in treatment-seeking cocaine abusers: clinical and prognostic significance. *Journal of Studies on Alcohol*, 54, 199-208

Chambers, D. R. (1990) Determination of the cases of fires and explosions by the analysis of biological materials. *Forensic Science International*, 46, 47-50

Chiappelli, F.; Kung, M.A. et al., 1995 "Inmunotoxicity of cocaethylene", *Inmunopharmacol.-Inmunotoxicol.*, May, 17(2), 399-417.

Cimbura, G., Lucas, D. M., Bennett, R. C., Warren, R.A. & Simpson, H.M. (1982) Incidence and toxicological aspects of drugs detected in 484 fatally injured drivers and pedestrians in Ontario. *Journal of Forensic Sciences*, 27, 855-867.

Consenso de la Sociedad Española de Psiquiatría SEP. Diagnóstico y Tratamiento del alcoholismo y otras dependencias 2000. Ed. Aula Médica; 47-55, 125-126

Cornelius, J.R., Thase, M.E., Salloum, I.M. Cornelius, M.D., Black, A. & Mann, J.J. (1998) Cocaine use associated with increased suicidal behaviour in depressed alcoholics. *Addictive Behaviors*, 23, 119-121

Daisley, H., Jones, L.E., Cointe, A., Hutchinson, G. & Simmons, V. (1998) Fatal cardiac toxicity temporally related to polydrug abuse. *Veterinary and Human Toxicology*, 40, 21-22

Dean, R.A.; Bosron, W.F.; Zachman, F.M. and Brzezinski, M.R. (1997). Effects of ethanol on cocaine metabolism and disposition in the rat. *NIDA Research monograph* 173, 35-47

Dean RA, Christian CD, Sample RHB, and Bosron WF (1991) Human liver cocaine esterases: ethanol-mediated formation of ethylcocaine. *FASEB* 5, 2735-2739



- Debra S. Harris, E. Thomas Everhart, John Mendelson, Reese T. Jones. (2003) The pharmacology of cocaethylene in humans following cocaine and ethanol administration. *Drug and Alcohol Dependence* 72, 169-182
- ElSohly, M.A. & Salomone, S. J. (1999) Prevalence of drug used in cases of alleged sexual assault. *Journal of Analytical Toxicology*, 23, 141-146
- Erzouki HK, Baum I, Goldberg SR, and Schindler CW (1993) Comparison of the effects of cocaine and its metabolites on cardiovascular function in anesthetized rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 22, 557-563
- Farré, M., De La Torre, R., González, M. L., Terán, M. T., Roset, P. N., Menoyo, E. & Camí, J. (1997) Cocaine and alcohol interactions in humans: neuroendocrine effects and cocaethylene metabolism. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 283, 164-176
- Farré, M., De La Torre, R., Llorente, M., Lamas, X., Ugena, B., Segura J. & Camí J. (1993) Alcohol and cocaine interactions in humans. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 266, 1364-1373
- Flanner BA, Morgenstern J, McKay J y cols. Co-occurring alcohol and cocaine dependence: recent finding clinical and field studies. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28, 976-81
- Foltin, R. W. & Fischman, M. W. (1988) Ethanol and cocaine interactions in humans: cardiovascular consequences. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 31, 877-883
- Foltin, R.W., Fischman, M.W., Phippen, P.A. & Nelly, T.H. (1993) Behavioral effects of cocaine alone and in combination with ethanol or marijuana in humans. *Drugs and Alcohol Dependence*, 32: 93-106
- Haro G, Cervera G, Martínez-Raga J y cols. Pharmacological treatment of substance dependence from a neuroscientific perspective (I): opiates and cocaine. *Actas Esp Psiquiatr* 2003; 31: 205-19
- Hart CL, Jatlow P, Sevarino KA y cols. Comparison of intravenous cocaethylene and cocaine in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 2000; 149: 153-62
- Hayase, T.; Abiru, H.; Yamamoto, Y.; Yamamoto, K. and Fukui, Y. (1998). Brain Endorphin immunoreactivity as an index of cocaine and combined cocaine-ethanol toxicities. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 60, 263-270
- Hearn, WL; Flynn, D.D.; Hime G. W.; Rose, S.; Confino, J.C.; Mantero-Atienza, E.; Wetli, C.W. and Mash, D.C. (1991). Cocaethylene: A unique cocaine metabolite displays high affinity for the dopamine transporter. *J Neurochem* 56, 698-701
- Heil, S.H., Badger, G.J. & Higgins, S.T. (2001) Alcohol dependence among cocaine-dependent outpatients: demographics, drug use, treatment outcome and other characteristics. *Journal of Studies on Alcohol*, 62, 14-22
- Henning RJ and Wilson LD (1996) Cocaethylene is as cardiotoxic as cocaine but less toxic than cocaine plus ethanol. *Life Sci* 59, 615-627
- Higgins, S.T., Roll, J.M. & Bickel, W.K. (1996) Alcohol pre-treatment increases preference for cocaine over monetary reinforcement. *Psychopharmacology*, 123, 1-8
- Higgins, S.T., Rush, C.R., Bickel, W.K., Hughes, J.R., Lynn, M. & Capeless, M.A. (1993). Acute behavioral and cardiac effects of cocaine and alcohol combinations in humans. *Psychopharmacology*, 111, 285-294
- Higgins, S.T., Rush, C.R., Hughes, J.R., Bickel, W.K., Lymmm, M. & Capeless, M.A. (1992) Effects



of cocaine and alcohol, alone and in combination, on human learning and performance. *Journal of the Experimental Analysis and Behavior*, 58: 87-105

Iyer, R.N.; Nobilette, J.B.; Jatlow, P.I. and Bradberry, C.W. (1995). Cocaine and cocaethylene: effects on extracellular dopamine in the primate. *Psychopharmacology* 120, 105-110

Jatlow, P., Elsworth, J.D., Bradberry, C.W., Wnger, G.; Taylor, J.R., Rusell, R. & Roth, R.H. (1991). Cocaethylene: a neuropharmacologically active metabolite associated with concurrent cocaine-ethanol ingestion. *Life Sciences*, 48, 1787-1794

Jatlow, P., McCance, E. F., Bradberry, C.w., Elsworth, J.D., Taylor, J.R. & Roth, R.H. (1996) Alcohol plus cocaine: the whole is more than the sum of its parts. *Therapeutic Drug Monitoring*, 18, 460-464

Keller KB, Lemberg L. The cocaine-abused heart. *Am J Crit Care* 2003; 125: 562-6

Kleber HD. Pharmacologic treatments for heroin and cocaine dependence. *Am J Addict* 2003; Suppl 2: S5-S18

Kleinman PH, Miller AD, Millman RB y cols. Psychopathology among cocaine abusers entering treatment. *J Nerv Ment Dis* 1990; 178, 442-7

Knuepfer mm (2003) Cardiovascular disorders associated with cocaine use: myths and truths. *Pharmacol Ther* 97:181-222

Landabaso, M.; Larrazabal, A.; Actualización farmacológica en los programas de deshabituación. Libro ponencias del VIII Congreso de la SET 2001: 201-209, 213-215

Landry, M. (1992) An overview of cocaethylene, an alcohol derived, psychoactive cocaine metabolite. *Journal of Psychoactive Drugs*, Jul-Sep; 24 (3) 273-6.

Lindholm, S.; Rosin, A.; Dahlin, I.; Georgieva, J. and Franck, J. (2001) Ethanol administration potentiates cocaine-induced dopamine levels in the rat nucleus accumbens. *Brain Research* 915, 176-184

Mannelli, P., Janiri, L., Tempesta, E. & Jones, R.T (1993) Prediction in drug abuse: cocaine interactions with alcohol and buprenorphine. *British Journal of Psychiatry*, 163 (suppl.21), 39-45.

Mason, A. P. & McBay, A. J. (1984) Ethanol, marijuana, and other drug use in 600 drivers killed in single-vehicle crashes in North Carolina, 1978-81. *Journal of Forensic Sciences*, 29, 987-1026.

McCance-Katz, E. F., Kosten, T. R. & Jatlow, P. (1998) Concurrent use of cocaine and alcohol is more potent and potentially more toxic than use of either alone—a multiple-dose study. *Biological Psychiatry*, 44, 250-259

McCance-Katz, E. F., Price, L. H., McDougale, C. J., Kosten, T. R., Black, J. E. & Jatlow, P. I. (1993) Concurrent cocaine-ethanol ingestion in humans: pharmacology, physiology, behavior, and the role of cocaethylene. *Psychopharmacology*, 111, 39-46

McKay, J.R., Alterman, A.L., Rutherford, M.J., Cacciola, J.S. & McLellan, A.T. (1999) The relationship of alcohol use to cocaine relapse in cocaine dependent patients in an aftercare study. *Journal of Studies on Alcohol*, 60, 176-180

Mercer, G.W. & Jeffery, W.K. (1995) Alcohol, drugs, and impairment in fatal traffic accidents in British Columbia. *Accident, Analysis and Prevention*, 27, 335-343.

Pan W.J. and Hedaya, M.A. (1999). Cocaine and alcohol interactions in the rat: effect of cocaine and alcohol pretreatments on cocaine pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Pharma Sci* 88 (12), 1266-1274.



- Perez-Reyes M. (1994). The order of drug administration: Its effects on the interaction between cocaine and ethanol. *Life Sciences*, 55, 541-550
- Perez-Reyes M. & Jeffcoat, A. R. (1992) Ethanol-cocaine interaction: cocaine and cocaethylene plasma concentrations and their relationship to subjective and cardiovascular effects. *Life Sciences*, 51, 553-563
- Pirozhkov, S.V.; Watson, R.R., Chen, G., 1993, "Ethanol enhances immunosuppression induced by cocaine". *Alcohol. Alcohol Suppl.* 2, 75-82.
- Pirwitz M. J., Willard J. E., Landau C., Lange R. A., Glamann D. B., Kessler D. J., Foerster E. H., Todd E. & Hillis L. D. (1995) Influence of cocaine, ethanol, or their combination on epicardial coronary arterial dimensions in humans. *Archives of International Medicine*, 155, 1186-1191
- Qin, Z.; Morgan, J.P. (1993) "Differential effects of cocaine and cocaethylene on intracellular Ca²⁺ and myocardial contraction in cardiac myocytes", *Br. J. Pharmacol.*, Jun., 109(2), 8-293
- RET, *Revista de Toxicomanías*. Nº. 36 – 2003 Este artículo se ha publicado en la revista *Journal of Addictive Diseases*, 2002
- Rafla F.K. and Epstein R.L. (1979). Identification of cocaine and its metabolites in human urine in the presence of ethyl alcohol. *J Anal Toxicol* 3: 59-63
- Rasch, R. F., Weisen, C. A., MacDonald, B., Wechsberg, W.M., Perritt, R. & Dennis, M.L. (2000) Patterns of HIV risk and alcohol use among African-American crack abusers. *Drug and Alcohol Dependence*, 58, 259-266.
- Raven, M.A.; Necessary, B.D.; Danluck, D.A. and Ettenberg, A. (2000) Comparison of the reinforcing and anxiogenic effects of intravenous cocaine and cocaethylene. *Exp Clin Psychopharmacol* 8, 117-124
- Riddles PW, Richards LJ, Bowles MR, and Pond SM (1991) Cloning and analysis of a cDNA encoding a human liver carboxylesterase. *Gene* 108: 289-292
- Roberts, S.M., Roth, L., Harbison RD, James RC. (1992) "Cocaethylene hepatotoxicity in mice", *Biochem-Pharmacol.* 8; 43(9), 1989-95
- Rodenas, J.M., Osuna, E. & Luna, A (1989) Alcohol and drug use by rapists and their victims. *Medicinal Law*, 8, 157-164
- Rose S, Hearn WL, Hime GW. Cocaine and cocaethylene concentrations in human postmortem cerebral cortex. *Soc Neurosci Abst* 1990; 11: 6-14
- Rounsaville B, Carroll K. Psychiatric disorders in treatment-entering cocaine abusers. *NIDA Res Monogr* 1991; 110, 227-51
- Roy A. (2001) Characteristics of cocaine-dependent patients who attempt suicide. *American Journal of Psychiatry*, 158, 1215-1219
- S. Casey Laizure, Timothy Mandrell, Naomi M. Gades, And Robert B. Parker: (2003) Cocaethylene metabolism and interaction with cocaine and ethanol: role of carboxylesterases. *Drug Metab Dispos* 31, 16-20
- Salloum I.M., Douaihy A., Ndimbie O.K., Kirisci L. Concurrent alcohol and cocaine dependence impact on physical health among psychiatric patients. *J Addict Dis* 2004; 23, 71-81
- Salloum I.M., Daley D.C., Cornelius J.R., Kirisci, L. & Thase, M.E. (1996) Disproportionate lethality in psychiatric patients with concurrent alcohol and cocaine abuse. *American Journal of Psychiatry*, 153, 953-955



Schwer H., Langmann T., Diag R., Becker A., Aslanidis C., and Schmitz G. (1997) Molecular cloning and characterization of a novel putative carboxylesterase present in human intestine and liver. *Biochem Biophys Res Commun* 233, 117-120

Shearer J, Wodak A, van Beek J y cols. Pilot randomized double blind placebocontrolled study of dexamphetamine for cocaine dependence. *Addiction* 2003; 98: 1137-41

Signs, S.A. Dickey-White, H. I., Vanck, V. W.; Perch, S., Schechter, M.D. & Kultes, A.T. (1996) The formation of cocaethylene and clinical presentation of ED patients testing positive for the use of cocaine and ethanol. *American Journal of Emergency Medicine*, 14: 665-670

Torres G.; Horowitz J.M.; Lee S. and Rivier C. (1996). Cocaethylene stimulates the secretion of ACTH and corticosterone and the transcriptional activation of hypothalamic NGFI-B *Brain Res Mol Brain* 43, 225-232

Van den Brink W., van Ree J.M. Pharmacological treatments for heroin and cocaine addiction. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003; 13: 476-87

Vanek, V.W., Dickey-White, H.L., Signs, S.A., Schechter, M.D., Buss, T. & Kulies, A.T. (1996) Concurrent use of cocaine and alcohol by patients treated in the emergency department. *Annals of Emergency Medicine*, 28, 508-514

Volkow N.D. & Fowler J.S. (1994) Brain-imaging studies of the combined use of cocaine and alcohol and of the pharmacokinetics of cocaethylene. *NIDA Research Monograph*, 138, 41-56

Wilson L.D., Hennig R.J., Sutthamer C., Lavins E., Balraj E., and Earl S. (1995) Cocaethylene causes dose-dependent reductions in cardiac function in anesthetized dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 26, 965-973

Xu Y.Q.; Crumb, W.J. ; Clarkson, C.W. "Cocaethylene a metabolite of cocaine and ethanol, is a potent blocker of cardiac sodium channels", (1994) *J. Pharmacol-Exp-Ther.*, Oct. 27(1), 25-319

Yarvis, R.M. (1994) Patterns of substance abuse and intoxication among murderers. *Bulletin of the American Academy of Psychiatry and the Law*, 22, 133-144

Yu, J. (1998) Alcohol, cocaine and criminality: specifying an interaction effect model. *Journal of Criminal Justice*, 26, 237-249