

VII. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA ADICCIÓN A LA COCAÍNA

¿FRUSTACIÓN O ESPERANZA?

SE CONSIDERA A LA COCAÍNA la droga de abuso más temible. El incremento en su consumo es evidente en los últimos años y las perspectivas de tratamiento farmacológico son muy limitadas, por lo que se requieren investigaciones que den resultados a corto plazo.

Bases de la adicción

La cocaína es un potente estimulante del sistema nervioso central. Después de su administración por cualquier vía, llega al cerebro y activa directamente los centros de recompensa y sus efectos pueden durar de minutos a varias horas. El blanco de la cocaína, así como de otras drogas de consumo ilícito, se encuentra en la sinapsis. La estimulación la realiza a través de la inhibición del transportador de la dopamina en los circuitos dopaminérgicos localizados en el área tegmental ventral, el núcleo accumbens y la corteza prefrontal (sistemas de recompensa) (17). La ocupación del receptor de dopamina está relacionada con la mayor dosis, es decir, a mayor dosis mayor porcentaje del transportador inhibido (12). Esta inhibición lleva a una rápida y muy marcada elevación de las cantidades de dopamina en la hendidura sináptica de dichos centros, modificando el metabolismo de las neuronas, principalmente de la glucosa, como se ha demostrado en estudios de metabolismo realizados con tomografía por emisión de positrones (8) en adictos crónicos. También se ha comprobado que en la región postsináptica induce la producción de AMPc y modifica la síntesis proteínica, lo que eleva las frecuencias de los impulsos nerviosos en estos sitios (21). La administración crónica de cocaína conduce a depleción de los niveles de dopamina y disminución de su síntesis en las neuronas dopaminérgicas. Esta disrupción neuroquímica probablemente explica las bases físicas de abstinencia más que las psíquicas, hecho que ha modificado los conoci-

mientos en los aspectos neurobiológicos de la adicción (5). A la fecha no existe un receptor específico reconocido en el que actúe la cocaína. Esta manera de activar los centros de recompensa lleva al reforzamiento, que sirve de base para generar la tolerancia y el abuso en su consumo. Mediante estudios de tomografía por emisión de positrones, los pacientes han sido evaluados en relación con receptores de tipo D1, D2 y D3, y las alteraciones que presentan los que están en detoxificación pueden persistir por tiempos mayores a los tres meses, lo que explica la frecuente recaída en muchos de ellos (8). La principal expresión de los receptores de tipo D2 se encuentra en la corteza frontal, en la órbitofrontal y en el giro del cíngulo, lo que aclara el mecanismo de reforzamiento a que da lugar en la adicción en las conductas repetitivas e impulsivas. Las proyecciones dopaminérgicas desde las áreas de recompensa también tienen su expresión a través de las vías dopaminérgicas, como la mesolímbica. En este aspecto se ha demostrado que la amígdala desempeña un papel importante en los mecanismos del comportamiento de la adicción (19, 7).

Por otro lado, se ha estudiado en ratones con deficiencia genética del transportador de dopamina (*knockout mice*) que la ausencia de éste conduce a concentraciones elevadas de dicha sustancia en la hendidura sináptica, pero no bloquea la autoadministración de cocaína (25). El mapeo de sitios de distribución de cocaína en el cerebro ha demostrado la activación de otras áreas de tipo serotoninérgico en estos ratones, por lo que la participación de la serotonina también puede estar implicada en los mecanismos de autoadministración (25).

Recientemente se ha demostrado que el uso crónico de cocaína produce liberación del ácido gama amino butírico y de glutamato en el núcleo dorsolateral septal de la rata, lo que se ve reflejado en los cambios de actividad neuronal y mayormente expresado en receptores GABAB, acción que debe servir como base para explicar algunos aspectos de la adicción, así como de diversos tratamientos (28). Asimismo, la administración de antagonistas de receptores NMDA ha demostrado que disminuyen la actividad motora estereotipada en animales de experimentación (18).

La cocaína puede ser inhalada, ingerida o inyectada. En su forma pura de base libre o también en la variedad conocida como *crack* puede ser fumada. Sin embargo, el polvo es lo que más se utiliza por su rápida absorción a través de diversas mucosas. Sus efectos inmediatos produ-

cen euforia, incremento de la energía y una sensación descrita como *high* y que dura de 20 a 30 minutos, por lo que el consumo repetido es necesario para mantener el nivel. La vida media de la cocaína es de 50 minutos y su presencia en el sistema nervioso central produce liberación de dopamina, aunque se ha demostrado que también los niveles de noradrenalina y de serotonina se incrementan. Estos cambios son los responsables de las respuestas simpáticas observadas durante la fase de intoxicación: euforia, incremento de la temperatura corporal, vasoconstricción, elevación de la presión arterial, temblor, pérdida del apetito, pérdida de peso e insomnio. En dosis altas aparecen taquiarritmias (ya que actúa como anestésico local bloqueando los canales de sodio y potasio), crisis hipertensivas y daño vascular (por las propiedades procoagulantes a que induce la cocaína), la vasoconstricción y la hipertensión arterial, así como crisis convulsivas (2, 26, 31, 17, 13). Sin embargo, otros autores piensan que la respuesta presora vista durante la ingesta de cocaína es derivada de los mecanismos dopaminérgicos (32).

Avidez

La avidéz o *craving* es una de las manifestaciones más importantes de los pacientes con adicción a la cocaína. Los efectos de la sustancia en el sistema nervioso central y la vida media de la misma hacen que los pacientes busquen el nivel *high* para mantenerse en ese estado constantemente (17). El reforzamiento y el papel de los centros de recompensa en la liberación de dopamina y la estimulación sobre receptores dopaminérgicos, principalmente de tipo D3, son los responsables de este tipo de conducta. La inhibición selectiva de estos receptores puede mejorar el fenómeno (23), del que actualmente se sabe que no sólo aparece en la fase de abstinencia, sino que puede desarrollarse aún meses después de haber suspendido el consumo, lo que dificulta de manera importante las estrategias de manejo (8) y explica las frecuentes recaídas. Mediante estudios efectuados con tomografía por emisión de fotón único (SPECT), en los que se mide la cantidad de transportador de dopamina, se ha demostrado su incremento durante la fase de abstinencia, por lo que su expresión puede determinar la búsqueda de la droga para obtener la recompensa deseada (20). En fechas recientes se han iniciado estudios prototipo sobre la acción de diversas drogas en el tejido cerebral evaluados con resonancia magnética funcional. Esto indudable-

mente aportará nuevos conocimientos acerca de los mecanismos fisiopatológicos de la adicción (30).

TRATAMIENTO

El tratamiento del abuso de cocaína es problemático. La ausencia de un receptor específico hace difícil ofrecer alternativas de bloqueo o de terapia sustitutiva. Los diversos receptores dopaminérgicos estimulados por la presencia de grandes cantidades de dopamina en la hendidura sináptica han sido estudiados en la búsqueda de estrategias de tratamiento, principalmente los D2 de dopamina, aunque algunos ensayos clínicos han probado con agonistas de receptores del tipo D3. El tratamiento de la etapa de detoxificación regularmente no exige grandes alternativas farmacológicas, y los estados depresivos asociados no requieren, en general, de administración de antidepresivos para su manejo.

Terapia conductual y psicoterapia cognitiva

Estas formas de tratamiento apoyan o refuerzan el estado libre de cocaína. Numerosos estudios se han efectuado con resultados variables y siempre deben ser considerados como elementos de apoyo al tratamiento farmacológico, debido a que los procesos de reforzamiento y búsqueda pueden ser muy perdurables (22).

Bloqueo de receptores y terapia sustitutiva

Numerosos intentos con fármacos que actúan sobre los receptores de dopamina han sido llevados a cabo principalmente con neurolépticos, antidepresivos tricíclicos y agonistas dopaminérgicos. La base de estos tratamientos se apoya en investigaciones acerca de los centros de recompensa y del principal neurotransmisor que participa en su expresión: la dopamina. Se han usado fármacos que bloquean la recaptura de monoaminas, como la desipramina, pero los resultados no han sido claramente convincentes, tal vez debido a que este medicamento actúa más sobre la norepinefrina (14, 22). La amantadina tiene uso antiviral y la capacidad de aumentar la liberación de dopamina de las terminales nerviosas dopaminérgicas, lo que permite una mejor oferta del neuro-

transmisor en las vías respectivas. Su uso en el tratamiento de la adicción a la cocaína ha sido útil para desintoxicar a algunos pacientes; su principal inconveniente es la vida corta que tiene, por lo que las respuestas a largo plazo no son tan efectivas (1).

Los diversos receptores conocidos hasta la fecha permiten planear una estrategia de bloqueo de receptores, como los D1, D2 y D3 de dopamina. Los resultados con flupentixol han sido variables, pues el mecanismo de acción bloquea el receptor (D1 y D2), pero no inhibe el transportador, sitio donde actúa la cocaína; sin embargo, reduce la ingesta de la droga así como la tasa de recaída (29).

La bromocriptina es un agonista de los receptores D2 de dopamina que parece disminuir la avidez y la abstinencia, según estudios controlados (6, 16).

Otras pruebas que han tenido como fin modular la respuesta gabaérgica han resultado promisorias con el uso de baclofen. Su acción se realiza a través de la estimulación de receptores GABAB y se ha demostrado una reducción importante en la autoadministración de cocaína, por lo que su uso debe ser tomado en cuenta dentro de los programas de tratamiento (3, 24).

Otro fármaco en investigación, como el BP 897, con una acción selectiva de agonista parcial de receptores D3, ha sido investigado con resultados favorables en cuanto a abatir la conducta de búsqueda en adictos (23). Esto es prometedor, ya que una de las causas de recaída de los pacientes es precisamente el fenómeno de la avidez y búsqueda prolongada.

Recientemente se han sintetizado bloqueadores de la recaptura de monoaminas, cuyo principal efecto es actuar como prodroga y que sus metabolitos se asemejen a la molécula adictiva con poca o nula actividad. Su base de acción lenta y de duración prolongada se basa en prevenir el abuso de este tipo de bloqueadores de los transportadores (11). Por otro lado, la investigación en inhibidores del transportador de dopamina ha tomado gran interés en la búsqueda de una alternativa de manejo para este tipo de adicción. Basados en la acción directa sobre los receptores de dopamina, se han desarrollado análogos que simulan la acción de la cocaína; su limitante es el riesgo potencial de abuso, por lo que al igual que los inhibidores de monoaminas deben poseer las características de acción lenta y duración prolongada (15).

VACUNAS

La ausencia de un receptor específico para la cocaína ha animado a grupos de investigadores a buscar nuevas estrategias de bloqueo periférico con anticuerpos específicos a la cocaína. Cuando se une la cocaína a un transportador o antígeno proteínico se ha podido inducir una respuesta inmune en animales de experimentación (4). Los resultados han sido prometedores, ya que la producción de anticuerpos específicos de tipo Ab2beta han sido obtenidos en ratas, lo que ha permitido bloquear la cocaína en la sangre periférica e impedir su ingreso al sistema nervioso central. Asimismo, esta vacuna disminuye la autoadministración de la droga (9,10, 27), lo que promete ser una gran posibilidad terapéutica en un futuro próximo. Se requiere de más estudios clínicos antes de disponer de este tipo de tratamiento.

CONCLUSIONES

La adicción a la cocaína es un problema de salud pública mundial. El bloqueo del transportador de dopamina como mecanismo de acción, desencadena una respuesta aguda al incrementar los niveles de dopamina en la hendidura sináptica y, por consiguiente, en su respuesta sobre los receptores de los sistemas dopaminérgicos. La ausencia de un receptor específico para la cocaína es lo que ha hecho difícil obtener un fármaco definido para su tratamiento, sin embargo existen numerosos estudios que han tratado de mediar las respuestas a través de agonistas o antagonistas de tipo dopaminérgico. Otros neurotransmisores han sido detectados en las respuestas inducidas por la cocaína, y esto ha abierto líneas de investigación para ensayos terapéuticos futuros. Quizá lo más prometedor es el desarrollo de anticuerpos a través de una vacuna que bloquee a la cocaína antes de su penetración al sistema nervioso central. Por el momento, la lucha por mejorar los tratamientos contra la adicción a la cocaína debe continuar.

Resumen

No existe en la actualidad una terapia farmacológica bien comprobada para el tratamiento de la adicción a la cocaína. La principal razón es

que su mecanismo de acción no está completamente entendido. La cocaína bloquea en forma aguda al transportador de dopamina y, mediante este sistema inhibitorio de la retoma, aumenta en forma rápida la cantidad de dopamina en la unión sináptica. La dopamina acumulada se une al receptor de la dopamina postsináptica. El incremento agudo de esta sustancia en el núcleo accumbens presumiblemente produce los síntomas eufóricos, lo que equivale a postular que la dopamina en sí misma es adictiva. Sin embargo, esta hipótesis presenta varias dificultades. Los ratones *knock out* que carecen del gen del transportador de la dopamina se autoadministran cocaína y pueden hacerse adictos. El bloqueo del transportador de la dopamina no anula completamente la avidez, aunque sí la disminuye. El bloqueo crónico de los receptores dopaminérgicos con neurolépticos ha producido resultados contradictorios. Como la cocaína no estimula directamente ningún receptor postsináptico, es difícil pensar en alguna forma de terapia sustitutiva o de bloqueo de receptores. La mejor opción parece ser la vacuna. Los anticuerpos pueden unirse a la droga e impedir que acceda al sistema nervioso central. Tal vez se requiera de una terapia combinada de medicamentos y vacuna. La terapia génica y la farmacogenómica pueden ser opciones para el futuro. En el momento actual es importante educar a la población acerca de los peligros de la adicción a la cocaína y de la carencia de un tratamiento farmacológico efectivo.

Summary

There is no proven pharmacological therapy for cocaine addiction. The main reason is that the mechanism of addiction for cocaine is far from understood. Cocaine acutely blocks the dopamine transporter and thereby increase rapidly the amount of dopamine at the synaptic junction due to the lack of uptake. The accumulated dopamine then binds to the postsynaptic dopamine receptor. The acute increase of dopamine at the accumbens nucleus presumably produces the euphoric symptoms of the drug. The reinforcement is highly important with this drug. This is equivalent to postulate that dopamine itself is addictive. However, there are several difficulties with this hypothesis. Knock out mice who lack the dopamine transporter gen self administer cocaine and may become addicted. Blockade of the dopamine transporter does not completely abolish the craving for cocaine although it improves it. Chronic neuroleptic blockade of

the dopamine receptor has produced contradictory results. Given the fact that cocaine does not directly stimulate a postsynaptic receptor it is difficult to use substitution therapy or a blockade receptor strategy. A cocaine vaccine may be the best strategy for the future. The antibody may bind the drug in the blood before it enters to the central nervous system. A combined strategy may be needed. Genetic therapy and pharmacogenomic therapies may have to be developed in the future. In the meantime it is important to educate the population of the dangers of the addiction and the lack of an effective pharmacological treatment.