
Aproximación terapéutica de la dependencia de cocaína

SAN MOLINA, L.; ARRANZ, B.

Benito Menni, Complejo Asistencial en Salud Mental. Barcelona.

Enviar correspondencia: Benito Menni. Complejo Asistencial en Salud Mental. C/ Dr. Antoni Pujades,38
08830 SANT BOI DE LLOBREGAT. (Barcelona). Tel. 93 652 99 69

RESUMEN

Objetivo: en los últimos años se han ensayado un gran número de fármacos para el tratamiento de la dependencia de cocaína conjuntamente con diversos abordajes psicológicos. En líneas generales, las estrategias utilizadas son adaptaciones de las utilizadas para el tratamiento de otras dependencias. *Material y método:* analizar la eficacia clínica del tratamiento psicofarmacológico en pacientes con dependencia de cocaína. *Resultados:* los ensayos clínicos abiertos han sido el primer paso para la evaluación de nuevos fármacos, sin embargo los estudios controlados, doble ciego y aleatorizados son los que permiten confirmar o desmentir la eficacia de los tratamientos. Los grupos farmacológicos utilizados han sido antidepresivos, eutimizantes, agonistas dopaminérgicos, estimulantes del SNC, precursores de los neurotransmisores, agonistas y antagonistas opioides, y una larga lista de fármacos que se encuentran en fase experimental y pueden constituir una alternativa terapéutica para el tratamiento de la dependencia de cocaína. *Conclusiones:* la combinación de terapias farmacológicas y conductuales o cognitivas son las que ofrecen mejores resultados en el tratamiento de los pacientes con dependencia de cocaína.

Palabras clave: Tratamiento. Dependencia cocaína. Prevención recaídas. Fármacos

INTRODUCCIÓN

El progreso en el conocimiento del mecanismo de acción de la cocaína ha abierto una serie de expectativas e investigaciones en un intento por mejorar el alcance de

ABSTRACT

Objective: during recent years, several pharmacological and psychological approaches for the treatment of cocaine dependence have been developed. Overall, the strategies are similar to those applied in the drug dependence field. *Material and methods:* to assess the clinical response to pharmacotherapy in cocaine dependent patients. *Results:* although open clinical trials are the first step in the evaluation of new pharmacological treatments, randomized, double-blind, controlled trial are the best instrument to confirm the efficacy in the treatment programs. Accordingly, different pharmacological agents as antidepressants, mood stabilizers, dopaminergic, serotonergic, CNS stimulants, precursors, opioid, and other experimental drugs, are some examples of the variety of therapeutic tools now available for the treatment of cocaine dependence. *Conclusions:* the joining of pharmacotherapy and psychotherapy has shows the best results for cocaine dependent patients.

Key Words: Treatment. Cocaine dependence. Relapse prevention. Drugs.

los tratamientos farmacológicos y psicosociales (1-20). En la tabla 1 se resumen los distintos medicamentos ensayados en la farmacoterapia de la dependencia de cocaína. El desarrollo de estos fármacos ha seguido dos abordajes. Por un lado se han intentado iden-

Tabla 1. Fármacos ensayados en el tratamiento de la dependencia de cocaína.	
Agonistas	Bromocriptina, Amantadina, Pergolida, Lisurida, L-dopa/carbidopa
Dopaminérgicos	Otros agonistas dopaminérgicos Estimulantes del SNC: Metilfenidato, Pemolina
Antagonistas	Antidepresivos Tricíclicos
Dopaminérgicos	Otros antidepresivos
Otros tratamientos	Litio, Carbamacepina Precusores de los Neurotransmisores: L- triptófano, L-tirosina Agonistas y Antagonistas Opioides: Metadona, Naltrexona, Buprenorfina Fármacos experimentales Vacunas

tificar los medicamentos que actúan como antagonistas de la cocaína y por otro se han desarrollado fármacos análogos de la cocaína con una acción más prolongada. Entre los antagonistas de la cocaína se incluirían aquellos fármacos que atenúan los efectos reforzadores agudos de la cocaína, así como otros efectos subjetivos. Los antagonistas de la cocaína deben disminuir los efectos euforizantes de la cocaína y presentar una correcta tolerabilidad y un bajo potencial de abuso para garantizar un correcto cumplimiento del tratamiento farmacológico. El problema que plantean estos fármacos es que inducen disforia en la medida que los efectos reforzadores de la cocaína están mediados por el sistema dopaminérgico.

Los fármacos análogos de la cocaína con una acción más prolongada, serían fármacos que indirectamente bloquearían los efectos agudos de la cocaína al inducir tolerancia cruzada. En general estos fármacos disminuyen la sintomatología de la abstinencia de cocaína y mejoran el estado de ánimo. Los problemas que plantean son el potencial de abuso y que en algunos casos pueden aumentar el "craving" para la cocaína.

AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

Tras el consumo prolongado de cocaína se produce una deplección de dopamina en el

SNC que desencadena "craving" y la necesidad de consumir nuevamente cocaína, en un intento por aumentar de forma pasajera la concentración de dopamina sináptica. Este déficit postsináptico de dopamina se corrige temporalmente con una nueva administración de cocaína que se acompaña de una hipersensibilidad de los receptores dopaminérgicos. Partiendo de la hipótesis de la deplección dopaminérgica como mecanismo de acción de la cocaína, se ha planteado la utilización de agonistas dopaminérgicos para revertir las manifestaciones de abstinencia de cocaína, puesto que consigue corregir la hiperprolactinemia y el aumento en la densidad de los receptores dopaminérgicos postsinápticos. Los agonistas dopaminérgicos que ya han sido utilizados en investigación son la bromocriptina, la amantadina, la pergolida y la lisurida. A continuación se describen una serie de estudios abiertos, controlados y en pacientes en mantenimiento con metadona realizados con estos fármacos (7,8).

La *bromocriptina*. Es un agonista dopaminérgico D2 postsináptico y débil antagonista D1, que no comparte los efectos agonistas noradrenérgicos o serotoninérgicos de la cocaína. Se ha ensayado con éxito en experimentación animal demostrándose que durante la abstinencia cocaínica se produce una disminución del metabolismo cerebral que puede evitarse mediante la administración de bromocriptina.

Estudios abiertos

Los primeros estudios con bromocriptina se desarrollaron en 1985. En estos ensayos se observó una disminución del "craving" con mínimos efectos secundarios, por lo que se propuso su utilización en la abstinencia cocaínica. La administración de bromocriptina por vía oral a dosis crecientes mejoró las manifestaciones de "craving", la anergia y la depresión observadas durante el síndrome de abstinencia de cocaína.

Sin embargo, en un ensayo abierto realizado en 25 usuarios de cocaína, se observó que tanto el "craving" como los síntomas de abstinencia se reducían mínimamente con la bromocriptina. En otros casos se ha utilizado el pretratamiento con bromocriptina para antagonizar el "craving" para la cocaína inducido por la administración de cocaína intravenosa.

En un estudio abierto realizado en 10 pacientes dependientes de "crack" hospitalizados, con dosis de bromocriptina de 0,625 a 1,875 mg tres veces al día durante 6-20 días, se observó a los pocos días una disminución del "craving" y de los síntomas de abstinencia, con escasos efectos secundarios exceptuando las náuseas. Otros autores cuestionan estos resultados positivos; así en un ensayo abierto ambulatorio realizado en 7 pacientes abusadores o dependientes de cocaína, la mayoría de ellos experimentaron una disminución de la euforia y del "craving" sin conseguir la abstinencia en las 12 semanas de tratamiento.

En un estudio abierto realizado en 41 pacientes con dependencia de cocaína y comparando la bromocriptina y la pergolida, en lo que respecta a días de permanencia en tratamiento, porcentaje de altas voluntarias y "craving", el mejor resultado fue para la pergolida, seguida por la bromocriptina, mientras que aquellos pacientes que no recibieron tratamiento presentaron un peor resultado.

Estudios controlados

En un primer estudio cruzado, controlado con placebo se observó que una dosis única

de bromocriptina disminuía el "craving" en 13 pacientes con abuso de cocaína expuestos a estímulos de consumo. Sin embargo los sujetos del estudio fueron capaces de discriminar entre la bromocriptina y el placebo por lo que no está claro si los efectos de la bromocriptina fueron mediatizados farmacológica o psicológicamente.

En un estudio doble ciego realizado en 24 pacientes adictos a cocaína tratados con bromocriptina o placebo durante 6 semanas, se observó una disminución en el Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) en aquellos pacientes tratados con bromocriptina pero no con placebo. En este estudio no se evaluó el "craving" o la abstinencia de cocaína. En otro estudio doble ciego, controlado con placebo, llevado a cabo en 36 pacientes abusadores de cocaína, en el que se estudiaron de forma comparativa, la bromocriptina y la asociación bromocriptina-desipramina frente a placebo (12 pacientes en cada grupo de tratamiento, durante 99 días), la bromocriptina fue superior al placebo en el tratamiento del síndrome de abstinencia de cocaína; sin embargo la asociación bromocriptina-desipramina fue superior a la bromocriptina sola y ésta superior al placebo. En otro ensayo controlado realizado con placebo en 30 pacientes abusadores de cocaína, se observó que la bromocriptina y la amantadina eran más eficaces que el placebo durante los primeros 15 días; sin embargo la eficacia de la amantadina iba disminuyendo hasta ser inferior al placebo, siendo la bromocriptina más eficaz en la última etapa del ensayo.

En otro ensayo doble ciego realizado en 14 pacientes abusadores de cocaína y comparando la amantadina y la bromocriptina a dosis superiores a 2,5 mg tres veces al día, ésta última se mostró escasamente eficaz para atenuar los síntomas de abstinencia, produciendo importantes efectos secundarios, y una tasa de abandonos del 70%. Adicionalmente, en otro estudio doble ciego realizado en 8 pacientes abusadores de cocaína por vía endovenosa hospitalizados no se observó que el pretratamiento con bromocriptina modificara los efectos subjetivos o vegetativos de la administración endovenosa

de cocaína, ocasionando además efectos secundarios que limitan su utilización a nivel ambulatorio.

En un estudio doble ciego, controlado con placebo, realizado en 20 pacientes dependientes de cocaína hospitalizados, no se observaron diferencias entre la bromocriptina (1,25 mg dos veces al día) y el placebo frente a estímulos de consumo. Sin embargo, en otro estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, realizado en 29 pacientes consumidores de cocaína que acudieron a un servicio de urgencias donde se les administró bromocriptina (1,25 mg tres veces al día) o placebo durante dos semanas, se observó una disminución en los controles de orina positivos a cocaína en el grupo que recibió bromocriptina, sin que se presentaran efectos indeseables relevantes.

Estudios en pacientes en mantenimiento con metadona

La bromocriptina a dosis de 2,5 mg/día durante 4-8 semanas también se ha ensayado en medio ambulatorio en 6 pacientes abusadores diarios de cocaína incluidos en PMM (dosis media de metadona de 60 mg/día), observándose una disminución del "craving" y del consumo de cocaína en 4 de los 6 pacientes. Sin embargo tres pacientes presentaron efectos secundarios que obligaron a reducir la dosis.

En un reciente estudio, doble ciego de seis semanas de duración, 24 pacientes recibieron bromocriptina y 26 placebo, sin que se observaran diferencias en el uso de cocaína, los controles de orina positivos a cocaína, el "craving", la resistencia al consumo y los síntomas anímicos, que mejoraron en ambos grupos a lo largo del estudio.

La *amantadina*. Es un agonista dopaminérgico indirecto que provoca la liberación de DA y actúa corrigiendo la deplección dopaminérgica asociada al consumo prolongado de cocaína, disminuyendo la sintomatología de abstinencia.

Estudios abiertos

En un estudio piloto llevado a cabo a nivel ambulatorio en 12 pacientes durante 4 semanas, la amantadina a dosis de 200-300 mg/día no se demostró eficaz. Además sólo 3 de los 12 pacientes completaron el periodo de estudio.

Estudios controlados

En un estudio doble ciego realizado durante 10 días, la amantadina se demostró superior a la bromocriptina en la tasa de retención al tratamiento en 14 abusadores primarios de cocaína, puesto que la presencia de náuseas, vómitos e hipotensión limitaron la utilidad clínica de la bromocriptina. La tasa de abandonos fue alta en ambos grupos (5 en el grupo amantadina y 1 en el grupo bromocriptina) al no completar los 10 días de tratamiento. En otro estudio doble ciego realizado en 42 pacientes dependientes de cocaína en medio hospitalario, 21 recibieron 100 mg de amantadina dos veces al día durante dos semanas y los 21 restantes recibieron placebo. Si bien no se encontraron diferencias en las autoevaluaciones de los pacientes, los controles de orina efectuados durante las dos semanas de tratamiento y durante el siguiente mes, mostraron un menor porcentaje de orinas positivas (17%) a cocaína en el grupo amantadina que en el grupo placebo (47%). Sin embargo, en otro estudio doble ciego y controlado con placebo la amantadina no se mostró eficaz. En otro estudio controlado con placebo realizado en 30 pacientes abusadores de cocaína, se observó que la bromocriptina y la amantadina eran más eficaces que el placebo durante los primeros 15 días de tratamiento, aunque la eficacia de la amantadina iba disminuyendo hasta ser inferior al placebo.

Es interesante comentar el trabajo realizado por Weddington y col. por su correcta metodología, en el que la amantadina no se mostró superior a la desipramina en un grupo de 54 pacientes dependientes de cocaína durante un periodo de 12 semanas, en relación a la tasa de retención en tratamiento, al "craving"

y al número de días sin consumo de cocaína. A la misma conclusión se llegó en otro estudio doble ciego, realizado en 20 pacientes dependientes de cocaína, que recibieron amantadina (200 mg/día) o placebo y donde la amantadina no mostró ningún efecto.

En un estudio doble ciego controlado con placebo, y realizado durante 4 semanas en 61 pacientes dependientes de cocaína, tampoco fue efectiva la amantadina (100 mg tres veces al día) en parámetros como la tasa de retención en tratamiento o los controles de orina a cocaína.

Estudios en pacientes en mantenimiento con agonistas

En un primer estudio abierto de seis semanas de duración realizado en 12 pacientes en PMM se sugirió la utilidad de la amantadina (dosis 200-400 mg/día) para el tratamiento del abuso de cocaína, puesto que este fármaco producía una disminución del "craving", de las autodeclaraciones sobre uso de cocaína y de los síntomas depresivos determinados con la escala de Beck.

En otros dos trabajos efectuados en pacientes en PMM, en el primero de ellos se comparó la amantadina frente a la desipramina y el placebo durante 56 días de tratamiento sin que se apreciaran diferencias entre ellos. En el segundo estudio se comparó la desipramina frente a la amantadina y al placebo con un diseño doble ciego, controlado y aleatorizado en 22 pacientes dependientes de cocaína. Si bien se observó una disminución en el uso de cocaína, el "craving" y los síntomas depresivos, no hubo diferencias entre los fármacos administrados.

Adicionalmente en un reciente estudio con un correcto diseño doble ciego, controlado con placebo, realizado durante 12 semanas en 94 pacientes dependientes de opioides y cocaína incluidos en PMM, no se hallaron diferencias entre la amantadina (300 mg/día), la desipramina (150 mg/día) y el placebo. La retención en tratamiento y el cumplimiento de la medicación fue muy buena puesto que más del 75% de los pacientes completaron

las 12 semanas de tratamiento. Aunque el consumo de cocaína referido por los pacientes del grupo amantadina y desipramina fue significativamente menor en la 4ª semana, esta diferencia ya no fue significativa en la 8ª semana y además no se hallaron diferencias en los controles de orina.

En un ensayo clínico doble ciego realizado en 21 pacientes dependientes de opiáceos en mantenimiento con buprenorfina (8 mg), que eran además abusadores de cocaína, se estudio de forma comparativa la eficacia de la amantadina (300 mg) frente a la desipramina (150 mg) y la fluoxetina durante 12 semanas. La mayor tasa de retención fue para el grupo tratado con desipramina (83.3%) seguido por la amantadina (66.7%) y la fluoxetina (20%). Los pacientes tratados con desipramina y amantadina presentaron menos controles de orina positivos a opiáceos o cocaína.

También se ha ensayado con una metodología doble ciego en 20 pacientes dependientes de cocaína, la administración de amantadina (200 mg/día) en comparación con el placebo en la reactividad frente a estímulos de consumo, observando que la amantadina incrementa la reactividad ante estos estímulos y sin embargo no disminuye el deseo de consumo, por lo que se podría cuestionar su utilización en clínica.

La *pergolida*, un agonista dopaminérgico D1 y D2, fue introducido en el mercado para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y posee una potencia de 10 a 100 veces superior a la de la bromocriptina. En un estudio abierto realizado en 21 sujetos dependientes de cocaína, la pergolida se mostró efectiva en 16 pacientes que refirieron una mejora en el sueño y otras manifestaciones de abstinencia y una disminución del "craving" hacia la cocaína. En un estudio abierto realizado en régimen hospitalario durante 30 días en 41 dependientes de cocaína, comparando pergolida frente a bromocriptina y un grupo de pacientes sin tratamiento, el mejor resultado fue para la pergolida, seguida por la bromocriptina, en relación a los días de permanencia en tratamiento, altas voluntarias y "craving".

En un estudio doble ciego, controlado con placebo se han descrito escasos efectos secundarios y aunque su eficacia no está correctamente establecida, parece un fármaco seguro excepto cuando existen contraindicaciones. También se ha investigado su eficacia en estudios de auto-administración de cocaína, observándose una disminución de los efectos subjetivos y cardiovasculares.

La *lisurida*, como la bromocriptina, es un agonista dopaminérgico de los receptores D2 y un antagonista D1, que se ha ensayado como fármaco antiparkinsoniano y en la dependencia de psicoestimulantes en animal de experimentación. En humanos, en un estudio doble ciego de 3 semanas de duración, controlado con placebo, se observó una mejoría en algunas de las manifestaciones de abstinencia de los pacientes hospitalizados aunque no fue significativamente mayor que con placebo.

OTROS AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

Entre los agonistas dopaminérgicos, también se ha ensayado con escaso éxito la combinación de *L-dopa/carbidopa*, frente a placebo, sin que se observaran diferencias significativas en las puntuaciones de abstinencia entre ambos tratamientos.

El *mazindol*, es de un inhibidor de la recaptación de dopamina que no presenta potencial de abuso. En un estudio realizado en 8 pacientes abusadores de cocaína incluidos en un programa de mantenimiento con metadona, se observó una reducción del "craving" respecto al periodo basal, así como una menor euforia asociada al reinicio del consumo de cocaína; sin embargo, en otro estudio doble ciego cruzado con placebo en 19 pacientes también en PMM no se mostró efectivo. El mazindol también se ha estudiado durante 6 semanas de forma doble ciego en 43 pacientes dependientes de cocaína, sin que en este caso se observaran diferencias respecto al placebo. Sin embargo en otro estudio doble ciego de doce semanas de

duración realizado en 37 pacientes en PMM los resultados fueron positivos. Diversos autores han alertado respecto a la posible interacción medicamentosa entre el mazindol y la cocaína, así como otros riesgos como el aumento del "craving" hacia la cocaína observado en 19 pacientes dependientes de cocaína en mantenimiento con metadona durante las dos semanas de estudio.

Algunos estudios recientes de tipo farmacológico, post-mortem en humanos y de genética implican al receptor D3 en la dependencia de sustancias (21), incluso se ha diseñado un agonista selectivo D3 (*BP 897*), que se comporta como un agonista parcial in vitro y actúa in vivo tanto como agonista como antagonista y que inhibe la conducta de búsqueda de cocaína sin ninguna actividad intrínseca o efecto reforzador primario, por lo que podría utilizarse en el futuro para disminuir el "craving" y la vulnerabilidad a las recaídas precipitadas por estímulos ambientales de consumo (22). También los fármacos que comparten con la cocaína la propiedad de ser agonistas dopaminérgicos indirectos o que actúan como agonistas directos en el receptor D2 pueden reinstaurar la conducta de búsqueda de cocaína; mientras que fármacos con actividad agonista del receptor D1 bloquean los efectos de la cocaína, sugiriendo distintos papeles para los receptores D1 y D2 en los mecanismos de recaída. Es probable que fármacos con actividad agonista D1, agonistas parciales o antagonistas puedan introducirse en la farmacoterapia de la dependencia de cocaína (23).

El *Pramipexol*, un agonista dopaminérgico con una relativa selectividad para el receptor D3 y que también tiene efectos sobre D4 y D2 se ha ensayado en animal de experimentación y en humanos en un paciente con depresión comorbida refractaria (24). Otro agonista D3 (*PD 128,907*) se ha ensayado en animal de experimentación observándose que bloquea la sintomatología psicótica inducida por PCP, disminuye la conducta de auto-administración por lo que puede disminuir el "craving" en humanos, produce un efecto sedativo similar a la clozapina, no produce

SEP y disminuye las convulsiones y otros efectos letales inducidos por la cocaína.

ESTIMULANTES DEL SNC

El *metilfenidato* o la *pemolina* también se han ensayado en el tratamiento de la dependencia de cocaína. Ambos fármacos disminuyen el "craving", aunque producen tolerancia y dependencia, excepto en los trastornos por déficit de atención del adulto.

En un estudio abierto realizado durante 8 semanas en 10 pacientes en PMM, la administración de pemolina produjo muchos efectos secundarios, resultando ser además un fármaco poco eficaz. El metilfenidato tampoco parece ser un fármaco eficaz en ausencia del diagnóstico de trastorno por déficit de atención, tal como se observó en un estudio abierto realizado en 5 abusadores de cocaína sin este diagnóstico adicional, debiéndose contemplar asimismo su propio riesgo de abuso. En resumen, estos dos fármacos no pueden considerarse un tratamiento eficaz puesto que producen resultados prácticamente similares al placebo, pueden empeorar algunas de las manifestaciones de abstinencia de la cocaína, y en el caso de la pemolina, puede ocasionar hepatotoxicidad.

ANTAGONISTAS DOPAMINÉRGICOS ANTIDEPRESIVOS

La teoría que justifica la utilización de antidepresivos se basa en el supuesto que la cocaína a largo plazo ocasiona un déficit de dopamina, noradrenalina y serotonina que se acompaña de fenómenos de hipersensibilidad de los receptores postsinápticos. Estas manifestaciones se podrían corregir mediante la utilización de antidepresivos por su acción bloqueante sobre la recaptación de dichos neurotransmisores y de hiposensibilización de los receptores postsinápticos (1-8).

Antidepresivos tricíclicos

Desipramina. Es un antidepresivo tricíclico que bloquea la recaptación de distintos neurotransmisores y ha sido el más ampliamente ensayado. Parecía potencialmente eficaz tanto en pacientes con el diagnóstico específico de depresión como en aquellos que no lo presentaban. También se ha ensayado para reducir el "craving" hacia la cocaína y así poder facilitar la abstinencia en sujetos dependientes.

Estudios abiertos

La primera referencia aparece en un estudio publicado en 1983 en dos pacientes con abuso de cocaína, en los que la administración durante 14 días de desipramina mejoró las manifestaciones de abstinencia, aunque el fármaco no tuvo ninguna influencia en el consumo posterior de cocaína. Posteriormente apareció otro estudio abierto realizado en 22 pacientes (8 dependientes de anfetaminas y 14 dependientes de cocaína), 19 de los cuales (86%) refirieron abandonar el consumo durante 2 a 7 días; 15 de ellos (68%) presentaron controles de orina negativos a anfetaminas o cocaína. En general los resultados de este estudio son difíciles de interpretar porque tras la primera semana de tratamiento tan sólo 3 individuos continuaron en el estudio. En un ensayo comparativo desipramina con litio, conjuntamente con psicoterapia; aquéllos pacientes que recibieron desipramina mostraron una marcada disminución en el "craving" hacia la cocaína tras 2-3 semanas de tratamiento, independientemente de la presencia de un trastorno afectivo.

En un estudio abierto, aleatorizado, controlado con placebo y realizado durante 40 días, en 20 abusadores de cocaína y 20 abusadores de fenciclidina (PCP), se comparó la eficacia de la desipramina con el placebo en dos grupos de 10 pacientes. La retención en tratamiento entre los abusadores de cocaína fue igual que con placebo (80%). Los pacientes que recibieron desipramina mostraron una disminución de los síntomas depresivos inde-

pendientemente de que la sustancia de abuso fuera PCP o cocaína.

Estudios controlados

El primer estudio controlado fue un ensayo comparativo, doble ciego desipramina vs placebo con resultados negativos. De los 22 pacientes estudiados durante más de 6 semanas, 11 recibieron desipramina (100-150 mg) y 11 placebo, siendo la tasa de retención en tratamiento del 55% para ambos grupos. Los pacientes que recibieron desipramina presentaron un 64% de orinas negativas, frente a un 70% de los del grupo placebo. Tampoco se apreciaron diferencias en la supresión de síntomas de abstinencia o en los autoinformes de los pacientes sobre la eficacia del tratamiento farmacológico. Sin embargo, en otro estudio doble ciego y aleatorizado se compararon 10 pacientes en tratamiento con desipramina frente a 10 a los que se les administró placebo durante un periodo de tratamiento de 45 días. Aunque el tratamiento con desipramina fue más efectivo que el placebo en el mantenimiento de la abstinencia, ambos grupos presentaron una tasa de retención del 80% sin que exista información sobre los controles de drogas en orina. Este mismo autor publicó el mismo año otro trabajo doble ciego, comparativo de desipramina asociada a bromocriptina, frente a bromocriptina y a placebo realizado en 36 pacientes durante 99 días. Los resultados de este estudio parecen ser positivos puesto que la asociación desipramina-bromocriptina facilita la abstinencia de cocaína, al disminuir la disforia; siendo la eficacia de la bromocriptina aislada inferior a la de esta asociación y superior a la del placebo.

Por contra un estudio doble ciego de 6 semanas de duración en el que se compara a nivel ambulatorio la eficacia de la desipramina, frente al litio y placebo en 72 pacientes dependientes de cocaína, aquellos pacientes que recibieron desipramina presentaron una mayor retención en tratamiento, menor "craving" y un mayor porcentaje de abstinencia en comparación con el litio o placebo.

En un metaanálisis (14) realizado sobre seis estudios aleatorizados y controlados con placebo, efectuados desde 1985 a 1991, en un total de 200 pacientes se ha puesto en duda la eficacia de la desipramina. Es interesante destacar el estudio realizado por Weddington y col, con un diseño simple ciego, aleatorizado y controlado con placebo realizado en un grupo de 54 dependientes de cocaína durante un periodo de 12 semanas. Los pacientes fueron asignados al azar a los grupos desipramina 200 mg/día, amantadina 400 mg/día o placebo, conjuntamente a tratamiento psicosocial. A las 12 semanas no se observaron diferencias entre los tres grupos en los controles de orina positivos a cocaína, el "craving" o los síntomas psiquiátricos. Tampoco se apreciaron diferencias significativas en la tasa de retención (desipramina 53% y placebo 75%).

En un estudio de seguimiento, 43 de los 72 pacientes que previamente habían participado en un ensayo clínico aleatorizado de 6 semanas de duración, mostraban a los 6 meses unos autoinformes de abstinencia de cocaína significativamente mayores tras tratamiento con desipramina (44%) que con litio (19%) o placebo (27%). El grupo que recibió placebo presentó mayor frecuencia de depresión (36% vs. 6%) y abuso diario de alcohol (36% vs. 15%) que los grupos con medicación activa. La capacidad de mantener la abstinencia de cocaína durante el ensayo de 6 semanas fue el predictor más fiable de abstinencia durante el seguimiento.

En un estudio ambulatorio realizado en 121 abusadores de cocaína que recibieron de forma aleatoria psicoterapia y farmacoterapia (desipramina o placebo) sola o en combinación durante 12 semanas y que fueron reentrevistados al mes, 3, 6 y 12 meses de finalizado el tratamiento, en todos los grupos se observó una disminución en el consumo de cocaína y una mejoría en el funcionamiento psicológico. La desipramina disminuyó de forma significativa el consumo de cocaína comparado con placebo en la semana 6 pero no en la semana 12 de tratamiento y fue más efectiva para los cocainómanos menos gra-

ves. En el periodo de seguimiento se pudo comprobar que persistía el efecto del tratamiento, siendo las medidas de consumo de cocaína mejores o iguales.

También hay que destacar un estudio doble ciego entre desipramina y placebo realizado en un grupo de 65 pacientes cocaínómanos en el que no se apreciaron diferencias entre el principio activo y el placebo.

Estudios en pacientes en mantenimiento con agonistas

Diversos estudios indican que más de un 40% de pacientes en programas de mantenimiento con metadona (PMM) presentan abuso de cocaína. Debido a esta elevada prevalencia diversos estudios han evaluado la eficacia de la desipramina en esta población. En un estudio abierto realizado en 16 abusadores de cocaína en PMM, 8 de ellos recibieron desipramina y 8 únicamente metadona. Durante las ocho semanas de tratamiento aquellos pacientes que recibieron desipramina refirieron un menor "craving" y disforia, así como un menor uso de cocaína.

En otro estudio controlado realizado en 38 pacientes en mantenimiento con metadona, 24 de ellos recibieron desipramina frente a 14 que recibieron placebo durante 84 días. Aquellos que recibieron desipramina presentaron menor sintomatología de abstinencia, "craving," disforia y menor consumo de cocaína.

En otro estudio doble ciego, aleatorizado y realizado en pacientes en PMM, 35 recibieron desipramina y 18 placebo durante 72 días, con resultados similares para ambos grupos en uso de drogas y cocaína, actividades ilegales, "craving" para la cocaína y controles de orina positivos a cocaína.

En un trabajo posterior se estudió de forma comparativa la desipramina frente a la amantadina y al placebo durante 56 días, sin que se apreciaran diferencias entre los fármacos activos y el placebo, presentando el grupo desipramina un porcentaje de abstinentes inferior al grupo placebo (38 vs 55%).

Algunos autores han estudiado las concentraciones plasmáticas de desipramina y su metabolito hidroxilado en 72 pacientes tratados con desipramina por síntomas de depresión o abuso de cocaína. De estos últimos, 11 se encontraban en mantenimiento con metadona y presentaron unas concentraciones plasmáticas del fármaco inferiores a las de los pacientes depresivos o a las de los cocaínómanos que no estaban en mantenimiento con metadona, sin que estas diferencias pudieran atribuirse a las dosis de desipramina. Estos resultados sugieren la necesidad de monitorizar las concentraciones plasmáticas de desipramina en los pacientes en mantenimiento con metadona.

En un estudio doble ciego, controlado con placebo, realizado durante 12 semanas en 94 pacientes en PMM que cumplían criterios de dependencia de cocaína, no se hallaron diferencias entre la amantadina (300 mg/día), la desipramina (150 mg/día) y el placebo en la retención en tratamiento y en el cumplimiento de la medicación ya que más del 75% de los pacientes completaron las 12 semanas de tratamiento. Aunque el abuso de cocaína fue menor en el grupo desipramina en la cuarta semana, esta diferencia desapareció en la octava semana.

En otro estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, realizado durante 12 semanas en 59 pacientes en PMM que cumplían criterios de abuso de cocaína, la desipramina no se mostró superior al placebo. El 59% de los pacientes completaron las 12 semanas del estudio, y el 94% fueron reentrevistados 1, 3 y 6 meses después del tratamiento. Las comparaciones basales vs la semana 12, indicaron mejorías en ambos grupos. Durante las 12 semanas de tratamiento farmacológico y en el primer mes posterior, los controles de drogas en orina no fueron distintos en ambos grupos, pero a los 3 y 6 meses el grupo placebo presentó de forma significativa menos controles de cocaína positivos. En este mismo estudio se compararon aquellos pacientes con concentraciones plasmáticas calificadas como terapéuticas (150-300 ng/mL) con el grupo placebo, sin que

tampoco se apreciaran diferencias entre ambos fármacos.

En otro estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y realizado en 22 pacientes dependientes de cocaína incluidos en PMM, se estudió la eficacia de la desipramina en comparación con amantadina y el placebo durante 12 semanas. En los tres grupos se observó una disminución significativa en el uso de cocaína, el "craving" y los síntomas depresivos, aunque sin diferencias entre grupos. Los pacientes con desipramina presentaron sin embargo una mayor tasa de retención en tratamiento y un menor consumo de cocaína al final del estudio.

La eficacia clínica de la desipramina (150 mg) también se ha estudiado en un ensayo doble ciego realizado durante 12 semanas en 21 pacientes abusadores de cocaína en mantenimiento con buprenorfina (8 mg), demostrándose la superioridad de la desipramina frente a la amantadina (300 mg) o la fluoxetina (60 mg) en la tasa de retención y en controles de orina para opiáceos y cocaína.

Todos estos resultados parecen evidenciar que la eficacia de la desipramina no es superior al placebo. La principal desventaja del tratamiento con desipramina es el retraso de 2-3 semanas antes de que el fármaco sea efectivo, así como las elevadas tasas de abandono (20 a 50%), durante este periodo inicial. Por otra parte, se han descrito casos en los que la desipramina ha provocado un aumento del "craving" después de 1 mes de tratamiento.

OTROS ANTIDEPRESIVOS

Otros antidepresivos utilizados para el tratamiento de la dependencia de cocaína son la *Doxepina* o la *Maprotilina*. En un estudio abierto, 9 de 11 abusadores de cocaína completaron las 7 semanas de tratamiento con maprotilina y 8 se mantuvieron abstinentes durante un mes como mínimo utilizando dosis de 150-200 mg/día. Los pacientes refirieron menor "craving", ansiedad, disforia o

depresión, sin embargo la mayoría de ellos presentaban otros diagnósticos psiquiátricos como trastorno depresivo mayor o trastorno bipolar.

Los *IMAOS*, también han sido ensayados en el tratamiento de la dependencia de cocaína. En un estudio abierto realizado en 24 pacientes tratados con fenelcina se obtuvieron buenos resultados, al igual que en otro trabajo realizado en 26 pacientes utilizando dosis máximas de 90 mg/día. Se cree que la fenelcina corrige los defectos bioquímicos causados por el consumo prolongado de cocaína, es decir la deplección dopaminérgica, noradrenérgica y serotoninérgica. Sin embargo esta combinación farmacológica presenta algunos riesgos, como la aparición de crisis hipertensivas que ya fueron descritas en adictos a las anfetaminas, por lo que no es recomendable el uso combinado de estos dos fármacos por su posible letalidad. Recientemente ha aparecido otro estudio en el que se preconiza la utilización de los *IMAOS* como agentes aversivos, ante el temor de una crisis hipertensiva caso de producirse un nuevo consumo de cocaína.

La implicación del sistema serotoninérgico también ha sido estudiada en el campo de la adicción y así se han ensayado fármacos como el *Bupropión*, un antidepresivo de segunda generación, inhibidor de la recaptación de la serotonina y la dopamina. Este fármaco se ha estudiado de forma abierta durante 8 semanas en 6 pacientes en PMM dependientes de cocaína con unos buenos resultados. Sin embargo, en otro estudio doble ciego, controlado con placebo y realizado en régimen hospitalario en 46 pacientes dependientes de cocaína, el bupropión se utilizó a dosis de 100 mg tres veces al día sin excesivo éxito y en un ensayo clínico multicéntrico, doble ciego en el que se compararon de forma aleatoria 300 mg/día de bupropión con placebo en 149 pacientes en PMM tampoco se observaron diferencias. En un intento por mejorar su eficacia también se ha ensayado conjuntamente con bromocriptina aunque con resultados escasos.

Otros estudios han utilizado la *Trazodona*, un antidepresivo no tricíclico que actúa básicamente a nivel serotoninérgico. En un estudio doble ciego, realizado en 8 pacientes consumidores, se compararon los efectos fisiológicos y subjetivos de 2 g/k de cocaína oral tras la administración previa de una dosis de 100 mg de trazodona o placebo. La trazodona disminuyó algunos de los efectos inducidos de la cocaína, como aumento de la presión arterial, la midriasis y la disminución de la temperatura cutánea, aunque no la euforia. Otros autores, en un estudio abierto, refieren la reducción de los síntomas de abstinencia y del deseo de consumo y recientemente se ha ensayado con éxito en los trastornos conductuales inducidos por cocaína. La *Nefazodona*, un fármaco con un perfil farmacológico similar también ha sido ensayado en experimentación animal.

La *Fluoxetina*, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, ha demostrado su eficacia en una gran variedad de trastornos psiquiátricos como la depresión, el alcoholismo, el trastorno obsesivo compulsivo y los trastornos de la alimentación. Así, se han ensayado dosis de 20 a 60 mg de fluoxetina en combinación con terapia de aconsejamiento en pacientes con dependencia de cocaína, obteniéndose los mejores resultados con dosis de 20 a 40 mg en régimen ambulatorio durante 12 semanas de tratamiento.

También se ha ensayado en pacientes abusadores de cocaína incluidos en PMM y seguidos durante un periodo de 1 a 6 meses. De estos 8 pacientes, 5 fueron capaces de mantenerse abstinentes de cocaína (63%) durante los 6 meses del seguimiento. En otro estudio abierto realizado durante 9 semanas en 16 pacientes dependientes de cocaína y opiáceos incluidos en PMM (dosis media de metadona de 52 mg/día), se observó una disminución en el consumo declarado de cocaína, en los controles de orina y en el "craving", así como pocos efectos secundarios ocasionados por la combinación de fluoxetina con metadona y sin que se produjeran alteraciones en las concentraciones plasmáticas de metadona. En otro estudio doble ciego reali-

zado en 21 pacientes en mantenimiento con buprenorfina (8 mg), la administración de fluoxetina (60 mg) no fue superior a la desipramina (150 mg) o a la amantadina (300 mg) durante las 12 semanas de tratamiento en lo relativo a la tasa de retención en tratamiento o al número de controles de orina positivos a opiáceos o cocaína.

La *Ritanserina*, un antagonista 5-HT₂, se ha ensayado con resultados dispares en animal de experimentación, por lo que aun no se ha llevado a cabo ningún estudio en pacientes dependientes de cocaína. Los receptores 5-HT₃ también han sido implicados en los mecanismos de la adicción, en base a una posible disminución de la función dopaminérgica en el SNC. En concreto, el *Ondansetrón*, un antagonista selectivo 5-HT₃, parece ejercer su acción bloqueando los signos de abstinencia de una variedad de agentes adictivos. Sin embargo, los resultados negativos obtenidos sobre la abstinencia de cocaína en animal de experimentación no parecen avalar el papel del sistema 5-HT₃ como mediador de los efectos reforzadores de la cocaína. También se ha observado que el ondansetrón bloquea algunos de los efectos subjetivos de las anfetaminas en voluntarios sanos o que la administración conjunta de ondansetrón y cocaína en ratas impide el desarrollo de sensibilización y tolerancia a la cocaína así como de algunos efectos subjetivos.

La *Sertralina*, un antidepresivo inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, también ha sido ensayada en el tratamiento de la dependencia de cocaína en un estudio abierto en medio ambulatorio realizado en 11 pacientes dependientes de cocaína, en el que se pudo observar una disminución del "craving" y una mejoría de las funciones psicológicas.

OTROS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS

El *Litio* fue introducido inicialmente como un agente bloqueante de la euforia inducida

por cocaína en estudios no controlados y en pacientes con trastornos afectivos simultáneos al uso de cocaína. En un estudio abierto con 9 pacientes, se sugiere que el litio puede ser efectivo en un subgrupo de abusadores de cocaína con trastorno bipolar o ciclotímico y en casos de psicosis cocaínica. Sin embargo, en un ensayo clínico abierto, el litio mostró escasa eficacia en 10 abusadores de cocaína y tan sólo aquellos pacientes con un diagnóstico comórbido de trastorno bipolar parecían responder a este fármaco. Este fármaco se utiliza a dosis semejantes a las administradas para el trastorno bipolar (profilaxis de la fase maníaca), (600-1800 mg/día) debiéndose mantener la litemia entre 0,6-1,2 mmol/l. El litio parece ser de utilidad en los pacientes con el diagnóstico de personalidad ciclotímica o de trastorno afectivo bipolar, no siendo eficaz si no existen trastornos afectivos o si existen trastornos distímicos (depresión "neurótica crónica"). Por todo ello es importante hacer una correcta valoración psiquiátrica del paciente, ya que un 20-30% de los pacientes con dependencia de cocaína padecen trastornos distímicos o bipolares.

En un estudio doble ciego, ambulatorio de 6 semanas de duración en el que se comparó el litio con la desipramina o el placebo en 72 pacientes dependientes de cocaína, el litio mostró una eficacia inferior a la desipramina en la disminución del "craving" y en la tasa de retención en tratamiento. De los 72 pacientes que participaron en este ensayo, 43 fueron seguidos a los 6 meses, observándose que los autoinformes de abstinencia de cocaína fueron significativamente mayores en los pacientes tratados con desipramina (44%) que en aquellos tratados con litio (19%) o placebo (27%). Incluso algunos autores consideran que la administración de litio puede estar contraindicada en estos pacientes.

Partiendo de la hipótesis de que el "craving" puede ser una manifestación neurofisiológica del fenómeno del "kindling" se ha ensayado la eficacia de la *Carbamacepina* con resultados dispares tanto en animal de experimentación como en humanos.

Estudios abiertos

En un ensayo realizado en 21 pacientes con un consumo de cocaína de seis años de duración, 6 de los 13 que aceptaron participar en el estudio, refirieron una disminución del "craving" y del número de días de consumo de cocaína tras 100 días de tratamiento con dosis de 200-400 mg/día de carbamacepina, mientras que en los 7 restantes se obtuvieron resultados parciales. En otro estudio realizado en 16 consumidores de "crack"; la carbamacepina fue eficaz en 7 pacientes y parcialmente eficaz en 6, declarando los pacientes una reducción en el número de días de consumo de cocaína durante un periodo de 100 días.

En otro estudio abierto realizado en 35 usuarios de cocaína, 26 de ellos mostraron una disminución variable del consumo de cocaína, una correlación entre el grado de cumplimiento de la medicación y la disminución del consumo, la intensidad, frecuencia y duración del "craving" tras la administración de cocaína; sin que hubiera modificaciones en los 9 pacientes que no recibieron el fármaco. Sin embargo, en este estudio los autoinformes de uso de cocaína no se validaron con controles de orina.

Estudios controlados

En un primer estudio doble ciego, cruzado, controlado con placebo, realizado durante 20 días en 32 usuarios de "crack"; la carbamacepina disminuyó de forma significativa el número de controles de orina positivos a cocaína en comparación con el placebo.

En 1995, en un mismo número de la revista *Drug and Alcohol Dependence* se publicaron los resultados de tres ensayos clínicos independientes, doble ciego, sobre la eficacia de la carbamacepina en la dependencia de cocaína que merecieron un comentario editorial justificando su publicación conjunta en la medida que todos ellos mostraron resultados negativos. El primero de ellos es un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con

placebo, en el que se administraron 600 mg/día de carbamacepina a 40 varones dependientes de cocaína. Durante las 12 semanas de tratamiento no se apreciaron diferencias significativas entre fármacos en lo relativo al uso de cocaína, consumo de alcohol y síntomas de ansiedad y depresión. A los tres meses de finalizado el tratamiento farmacológico, la única diferencia que pudo apreciarse fue que los sujetos tratados con carbamacepina refirieron un menor consumo de alcohol. El segundo estudio se llevó a cabo de forma doble ciego en 62 pacientes dependientes de cocaína que fueron tratados durante 8 semanas a nivel ambulatorio con carbamacepina o placebo. Durante este tiempo pudo apreciarse en ambos grupos un aumento significativo en el número de controles de orina negativos a cocaína, una disminución en el uso de cocaína (cantidad de dinero gastada y cantidad de cocaína consumida), así como una disminución en los síntomas de depresión y psicopatología general. Sin embargo no pudieron apreciarse diferencias entre la carbamacepina y el placebo. El último estudio se realizó en 82 sujetos dependientes de cocaína que durante 10 semanas fueron asignados a tratamiento de forma aleatoria y doble ciego con carbamacepina o placebo. Ambos grupos no presentaron diferencias en la tasa de retención en tratamiento, muestras de orina positivas a cocaína y deseo de consumo o efectos secundarios referidos por los pacientes.

Algo similar ocurrió en un estudio doble ciego comparativo de carbamacepina con desipramina y placebo realizado en un grupo de 65 pacientes cocaínómanos que participaron en un programa de tratamiento en régimen ambulatorio.

En un estudio de reciente publicación, se ha objetivado que dosis de 400 mg/día de carbamacepina y las concentraciones plasmáticas de este fármaco se correlacionan con una reducción en las determinaciones urinarias positivas de cocaína, con una disminución del "craving", del número de días de consumo y con una mayor retención en tratamiento.

Estudios en pacientes en mantenimiento con metadona

En un ensayo clínico abierto realizado en 12 pacientes en PMM, seis de ellos estuvieron en tratamiento con carbamacepina durante 144 días refiriendo una disminución en el uso de cocaína que fue documentada por controles de orina realizados al azar. Por el contrario, los seis pacientes que sólo tomaron el fármaco durante unos 17 días no mostraron ningún cambio en sus consumos de cocaína.

A todos estos estudios habría que añadir el posible potencial de abuso de la carbamacepina en algunas subpoblaciones de pacientes alcohólicos o toxicómanos y sus posibles efectos secundarios de tipo hematológico.

Otros estudios

En un estudio doble ciego, cruzado y controlado con placebo se determinaron los efectos de la carbamacepina tras una dosis única de cocaína base fumada. Seis pacientes varones usuarios de cocaína recibieron 400 mg de carbamacepina o placebo, durante un periodo de 5 días cada uno. Al final de los 5 días, se administraron 40 mg de cocaína fumada. En los pacientes del grupo carbamacepina se observó un aumento significativo de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial diastólica en comparación con el grupo placebo, sin que se observara ninguna modificación de los efectos subjetivos. Por esta razón, los autores aconsejan precaución en el uso de la carbamacepina para el tratamiento del abuso de cocaína puesto que puede incrementar los efectos cardiovasculares de la cocaína. No obstante algunos autores consideran que el hecho de que la retención en tratamiento fuera más alta que con placebo durante las 6 primeras semanas de tratamiento y que el consumo de alcohol fuera menor debe tenerse en cuenta a la hora de evaluar la posible indicación de este fármaco.

PRECURSORES DE LOS NEUROTRANSMISORES

Puesto que la administración prolongada de cocaína produce una deplección de dopa-

mina, noradrenalina y serotonina con una hipersensibilidad resultante de los receptores, algunos autores recomiendan el uso de aminoácidos, solos o en combinación con antidepresivos, para el tratamiento de los pacientes adictos a cocaína. El L-Triptófano es el aminoácido precursor de la serotonina, y la L-Tirosina el precursor de la dopamina y la noradrenalina. La razón de su uso es que pueden facilitar o inducir la síntesis y la restauración de los depósitos depleccionados de los neurotransmisores implicados. Sin embargo, su eficacia no ha sido establecida. En animal de experimentación, el L-triptofano redujo la conducta de refuerzo inducida por infusiones de cocaína.

En un estudio realizado en 25 pacientes abusadores de cocaína, la asociación de precursores con imipramina produjo unos resultados positivos, con una menor sintomatología de abstinencia, "craving" y consumo de cocaína. Sin embargo, en un estudio posterior no se ha confirmado que la administración de aminoácidos afecte al "craving" o al uso de cocaína. Así en un estudio doble ciego de 6 meses de duración realizado en medio hospitalario en 29 sujetos dependientes de cocaína, la administración de estos precursores no disminuyó de forma significativa los síntomas de abstinencia o el "craving" hacia la cocaína. También se ha ensayado la utilización de L-Triptófano como modulador de la reactividad frente a estímulos de consumo, por lo que podría ser un factor implicado en los procesos de recaída.

Además en un reciente estudio se ha comprobado la relación entre un síndrome caracterizado por eosinofilia y mialgia y la administración de triptófano, por lo que no se recomienda la utilización de este precursor para el tratamiento de la dependencia de cocaína hasta que este trastorno fatal haya sido suficientemente clarificado.

AGONISTAS Y ANTAGONISTAS OPIOIDES

Otra estrategia utilizada para el tratamiento del abuso de cocaína en pacientes en PMM

es incrementar las dosis de *Metadona*. Diversos estudios han examinado la eficacia de dosis altas vs bajas de metadona en la prevención del abuso de distintas sustancias, incluyendo la cocaína. La disminución de la dosis de metadona en respuesta al abuso de cocaína en estos pacientes disminuye por lo general la eficacia del tratamiento de la dependencia de opiáceos. En cuatro estudios se ha examinado el efecto producido por el aumento de la dosis de metadona en combinación con un aumento de las tomas domiciliarias, en pacientes con abuso de cocaína y otras drogas incluidos en PMM. En el primer estudio, el aumento de la dosis de metadona no ocasionó ningún efecto. En el segundo estudio se observó que la combinación de dosis altas (80 vs 50 mg) con un aumento de las tomas domiciliarias (5 vs 2 tomas por semana) fue más efectiva. En ambos estudios se asoció una variable no farmacológica (tomas domiciliarias) con una variable farmacológica, no pudiéndose diferenciar el efecto aislado producido por el aumento de la dosis de metadona. En el tercer estudio se siguió la estrategia de aumentar o disminuir las dosis de metadona en función del consumo de cocaína, observándose que el incremento de las dosis de metadona consiguió una abstinencia de cocaína en un 80% de los pacientes, frente a un 33% en el grupo en el que se redujeron las dosis. En el cuarto estudio el aumento en las dosis de metadona en 6 pacientes también se acompañó de una disminución del consumo de cocaína al alcanzar una dosis media de metadona de 115 mg/día.

La *Naltrexona*. Ya en 1976 se planteó la hipótesis de que los antagonistas opioides podían bloquear el efecto euforizante de la cocaína. Aunque en los primeros ensayos realizados en animal de experimentación no se observó este efecto, estudios más recientes han podido constatar que la administración de naltrexona conlleva una disminución en la autoadministración de cocaína, confirmando la participación del sistema opioide en el refuerzo inducido por cocaína y sugiriendo que la naltrexona ejerce este efecto a través de su acción en el SNC.

En estudio realizado en nuestro país en 50 pacientes dependientes de opiáceos, se observó un aumento en el consumo de alcohol y una disminución en el consumo de cocaína tras la administración de naltrexona; y en nuestra propia experiencia, en un estudio doble ciego, controlado con placebo realizado en pacientes dependientes de heroína que también consumían cocaína, aquellos que recibieron naltrexona (50 mg/día) a lo largo de 6 meses de tratamiento presentaron una disminución en el consumo de cocaína y una menor positividad en los controles de orina en comparación con el grupo placebo.

La *Buprenorfina* es un opioide sintético con un interesante perfil farmacológico, comportándose como un agonista parcial o bien como antagonista frente a los agonistas puros bloqueando sus propiedades reforzadoras. Su administración en animal de experimentación produce una marcada disminución de la autoadministración de cocaína mientras que en humanos se han descrito resultados positivos en un grupo de 41 pacientes dependientes de opioides que también utilizaban cocaína y fueron tratados con buprenorfina o con metadona. Entre aquellos pacientes que recibieron buprenorfina, los controles de orina indicaron una menor utilización de cocaína en comparación con el grupo metadona. En un estudio realizado en 138 adictos a opioides se comprobó que fármacos como la naltrexona o la buprenorfina disminuían el consumo de cocaína de 5 a 8 veces en comparación con el tratamiento con metadona. Asimismo, en un estudio abierto utilizando dosis de 4 y 8 mg de buprenorfina para el tratamiento de 22 pacientes con el doble diagnóstico de dependencia de opiáceos y cocaína, la retención en tratamiento fue del 91% a las 12 semanas, observándose una disminución en el uso de opiáceos y cocaína y en el "craving", y con unos mínimos efectos secundarios con ambas dosis. Sin embargo, en un estudio doble ciego realizado en 51 pacientes con doble diagnóstico y comparando la metadona con la buprenorfina, ambos fármacos mostraron igual eficacia en la retención en tratamiento, y en los controles de orina posi-

tivos para opiáceos y cocaína. También en otro estudio doble ciego realizado durante 24 semanas en 110 pacientes dependientes de opioides y cocaína, no se observó que la buprenorfina fuera superior a la metadona en el consumo de cocaína.

En otro estudio se evaluó si dosis elevadas de buprenorfina y metadona presentaban una eficacia superior que dosis bajas de ambos fármacos para disminuir la utilización de opiáceos ilegales, y comprobar asimismo si la buprenorfina era superior a la metadona en la disminución del consumo de cocaína. Un total de 116 pacientes fueron asignados al azar a cuatro grupos de tratamiento de mantenimiento con dosis altas o bajas diarias de buprenorfina sublingual (12 o 4 mg) o de metadona (65 o 20 mg) en un diseño doble ciego de 24 semanas de duración. Las variables de resultado fueron la retención en tratamiento y el consumo de opiáceos ilegales y de cocaína, mediante la determinación toxicológica en orina y los autoinformes de los pacientes. Se observaron unos efectos significativos del tratamiento de mantenimiento con ambos fármacos en las tasas de consumo de opiáceos ilegales, sin observarse diferencias significativas en la tasa de retención en tratamiento o en las tasas de consumo de cocaína. La proporción de controles de orina positivos fue menor en el grupo de 65 mg de metadona (45%), seguido del grupo de 12 mg de buprenorfina (58%), del de 20 mg de metadona (72%) y del de 4 mg de buprenorfina (77%). Se detectó un contraste significativo entre el grupo de pacientes que recibieron 65 mg de metadona y los dos grupos de tratamiento a dosis bajas, y entre el grupo de 12 mg de buprenorfina y los dos grupos de tratamiento a dosis bajas. Estos resultados avalan la superioridad de dosis altas de buprenorfina o metadona en los programas de mantenimiento, frente a la utilización de dosis bajas, en relación con la reducción del uso de opiáceos ilegales. Sin embargo, no avalan la superioridad de la buprenorfina frente a la metadona en la disminución del consumo de cocaína en pacientes en programas de mantenimiento.

FÁRMACOS EN FASE EXPERIMENTAL

Muchos otros fármacos han sido ensayados para el tratamiento de la dependencia de cocaína como: flupentixol, buspirona, gepiróna, nifedipina, amperocide, clorhidrato de m-clorofenilpiperacina, fenfluramina, disulfiram, alfa-metil-paratiroxina, gabapentina, baclofen y un largo etcétera, si bien la mayoría de ellos se encuentran en fase experimental (16,17). También se ha planteado la combinación de diversos fármacos para mejorar la eficacia de tratamientos aislados o bien para tratar la frecuente asociación entre el consumo de cocaína y otras sustancias, así se ha planteado la utilización de naltrexona en pacientes con consumos de cocaína y alcohol.

Otra de las estrategias terapéuticas ensayadas consiste en considerar a las drogas como agentes infecciosos, desarrollando vacunas para inducir inmunidad frente a los efectos negativos de su uso. Diversos estudios han demostrado que es posible vacunar e inducir inmunización activa contra los efectos psicoestimulantes de la cocaína (19,20). Sin embargo, este tipo de vacuna no se corresponde totalmente con el concepto clásico de vacunación y con la efectividad a largo plazo de las vacunas recibidas en la infancia. En definitiva, se ha demostrado que la inmunización activa contra la cocaína o que la transferencia pasiva de anticuerpos anticocaína es capaz de neutralizar los efectos psicoestimulantes y reforzadores de la cocaína al impedir su llegada al cerebro o bien de antagonizar de forma reversible una conducta aprendida de autoadministración de cocaína. En su aplicación terapéutica en humanos, los anticuerpos formados tras la vacunación neutralizarían un consumo posterior, pero en la medida que los anticuerpos antidroga formados tras la vacunación tienen una efectividad limitada en el tiempo y que las drogas no poseen por sí mismas capacidad inmunogénica, resulta evidente que se requerirá una vacunación periódica y frecuente para poder proteger contra los efectos de estas sustancias (25).

PSICOTERAPIA VS FARMACOTERAPIA

Un aspecto relevante en el tratamiento de la dependencia de cocaína es el estudio de la eficacia de la combinación de farmacoterapia y psicoterapia. En un interesante estudio aleatorizado se ha comparado la combinación de psicoterapia con farmacoterapia (desipramina o placebo) en un ensayo clínico realizado a nivel ambulatorio en 139 abusadores de cocaína. Aunque todos los pacientes experimentaron alguna mejoría, ningún tratamiento mostró un efecto significativo hasta las 12 semanas. Durante las primeras 6 semanas de tratamiento, la desipramina fue más eficaz que el placebo pero no a las 12 semanas. Puesto que se detectó una respuesta diferencial a los distintos tratamientos en distintos subgrupos de pacientes (como aquellos con síntomas depresivos o con una mayor gravedad de la adicción), el estudio enfatiza la necesidad de desarrollar tratamientos especializados para distintos subtipos de abusadores de cocaína (26).

Aunque las alternativas propuestas son muy interesantes, desde un punto de vista teórico se requiere la realización y publicación de estudios controlados doble ciego y con asignación al azar para evaluar la correcta eficacia clínica de todos los fármacos y tratamientos psicológicos mencionados anteriormente (9). En líneas generales, las estrategias utilizadas para el tratamiento de los cocainómanos son adaptaciones de aquellos esquemas utilizados para la dependencia de heroína u otras drogas. Los ensayos clínicos abiertos son el primer paso para la evaluación de nuevos fármacos. Sin embargo, hay que tener en cuenta que existe una elevada correlación entre el cumplimiento de la medicación prescrita (independientemente del fármaco ensayado) y el resultado clínico. Así, paradójicamente, en ensayos clínicos sobre eficacia farmacológica, el cumplimiento del fármaco prescrito puede deberse más a las características de los individuos y/o al programa de tratamiento que a la eficacia intrínseca de la medicación. Los pacientes que voluntariamente toman la medicación prescri-

ta en estos estudios abiertos, pueden ser simplemente más cumplidores, tanto con la medicación como con el objetivo de alcanzar la abstinencia. Por otra parte, muchos hallazgos obtenidos en ensayos clínicos abiertos o con muestras pequeñas no se reproducen cuando estos estudios se realizan de forma rigurosa en condiciones doble ciego. Por esta razón, los ensayos clínicos controlados y aleatorizados son también esenciales para establecer el nivel de eficacia de los tratamientos en el terreno de la adicción. La aleatorización elimina el sesgo de la asignación a tratamiento, garantiza la validez estadística y equilibra los grupos de tratamiento (5).

CONCLUSIONES

Aunque actualmente no existe consenso sobre el tratamiento de la adicción a cocaína, recientemente se han producido una serie de avances tanto en experimentación animal como en humanos. Todos los abordajes terapéuticos comparten unos objetivos comunes: mantener el paciente en tratamiento, conseguir la abstinencia y prevenir la recaída. Una serie de fármacos como los agonistas y antagonistas dopaminérgicos y opioides y los fármacos serotoninérgicos han sido ensayados en el tratamiento de la dependencia de cocaína. Sin embargo tan sólo unos pocos han demostrado ser eficaces en estudios doble ciego, y en muchos casos los resultados positivos iniciales no han sido confirmados posteriormente (27). Las intervenciones de tipo no farmacológico también se han ensayado con relativa eficacia, con especial énfasis en aquellos métodos que pueden disminuir el "craving" o las recaídas. Los estudios actuales sugieren que la combinación de terapias farmacológicas y conductuales o cognitivas son las que ofrecen mejores resultados en el tratamiento de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

American Psychiatric Association. Cocaine related disorders: treatment principles and alternatives. *Am J Psychiatry* 1995; 152 (suppl): 36-39.

- Hall WC, Talbert RL, Ereshefsky L. Cocaine abuse and its treatment. *Pharmacotherapy* 1990; 10: 47-65.
- Jonas JM, Gold MS. The pharmacologic treatment of alcohol and cocaine abuse. *Psychiatric Clinics North America* 1992; 15: 179-190.
- Kosten TR. Pharmacotherapeutic interventions for cocaine abuse: matching patients to treatments. *J Nerv Ment Dis* 1989; 177: 379-389.
- Meyer RE. New pharmacotherapies for cocaine dependence... revisited. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 900-904.
- Miller NS, Summers GL, Gold MS. Cocaine dependence: alcohol and other drug dependence and withdrawal characteristics. *J Addict Dis* 1993; 12: 25-35.
- San L. Dependencia de la cocaína. En: Becoña E, Rodríguez A, Salazar I (eds). *Magister en Drogodependencias III. Drogas ilegales*. Santiago de Compostela, Universidad de Santiago de Compostela, 1996: 41-99.
- San L. Tratamiento de la dependencia de cocaína. En: *La Psiquiatría en la Década del Cerebro*. Madrid, ELA editorial, 1995: 20-24.
- Satel SL, Kosten TR. Designing drug efficacy trials in the treatment of cocaine abuse. *J Nerv Ment Dis* 1991; 179: 89-96.
- Schifano F. Cocaine misuse and dependence. *Current Opinion Psychiatry* 1996; 9: 225-230.
- Tims FM, Leukefeld CG. Cocaine treatment: research and clinical perspectives. *Rockville, NIDA Research Monograph* 135, 1993.
- Tutton CS, Crayton JW. Current pharmacotherapies for cocaine abuse: a review. *J Addict Dis* 1993; 12: 109-127.
- Withers NW, Pulvirenti L, Koob G, Gillin JC. Cocaine abuse and dependence. *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15: 63-78.
- Levin FR, Lehman AF. Meta-Analysis of desipramine as an adjunct in the treatment of cocaine addiction. *J Clin Psychopharmacol* 1991; 11: 374-378.
- Weddington WW, Brown BS, Haertzen CA, Hess JM, Mahaffey JR, Kolar AF, Jaffe JH. Comparison of amantadine and desipramine combined with psychotherapy for treatment of cocaine dependence. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1991; 17: 137-152.
- Dewey SL, Morgan AE, Ashby CR Jr, Horan B, Kushner SA, Logan J, Volkow ND, Fowler JS, Gardner EL, Brodie JD. A novel strategy for the

- treatment of cocaine addiction. *Synapse* 1998; 30: 119-129.
- Klein M. Research issues related to development of medications for treatment of cocaine addiction. *Ann NY Acad Sci* 1998; 844: 75-91.
- Halikas JA, Nugent SM, Crosby RD, Carlson GA. 1990-1991 Survey of pharmacotherapies used in the treatment of cocaine abuse. *J Addict Dis* 1993; 12: 129-139.
- Fox BS. Development of a therapeutic vaccine for the treatment of cocaine addiction. *Drug Alcohol Depend* 1997; 48: 153-158.
- Mets B, Winger G, Cabrera C, Seo S, Jamdar S, Yang G, Zhao K, Briscoe RJ, Almonte R, Woods JH, Landry DW. A Catalytic antibody against cocaine prevents cocaine's reinforcing and toxic effects in rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 10176-10181.
- Le Foll B, Schwartz JC, Sokoloff P. Dopamine D3 receptor agents as potential new medications for drug addiction. *Eur Psychiatry* 2000; 15: 140-6.
- Pilla M, Perachon S, Sautel F, Garrido F, Mann A, Wermuth CG, Schwartz JC, Everitt BJ, Sokoloff P. Selective inhibition of cocaine-seeking behaviour by a partial dopamine D3 receptor agonist. *Nature* 1999; 400: 371-375.
- Spealman RD, Khroyan TV, Barrett-Larimore RL, Rowlett JK, Platt DM. Dopaminergic mechanisms in relapse to cocaine-seeking behavior. Implications for medications development. *Ann NY Acad Sci* 2000; 909: 273-274.
- Rosenbaum JF, Fredman SJ. Pramipexole treatment for cocaine craving. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1834.
- Carrera MR, Ashley JA, Wirsching P, Koob GF, Janda KD. A second-generation vaccine protects against the psychoactive effects of cocaine. *Proc Natl Acad Sci* 2001; 98: 1988-1992.
- Carroll KM, Rounsaville BJ, Gordon LT, Nich C, Jatlow P, Bisighini RM, Gawin FH. Psychotherapy and pharmacotherapy for ambulatory cocaine abusers. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 177-187.
- Warner EA, Kosten TR, O'Connor PG. Pharmacotherapy for opioid and cocaine abuse. *Med Clin North Am* 1997; 81: 909-925.