

Bupropion y dependencia a cocaína

*Dr. Anel Prado García, **Dr. Javier Martínez Anselmo, Dra. Josefa Martínez Martínez, Lic. Guillermo Mercado Cuéllar, ***Dr. Mario Souza y Machorro

*Director de Adicciones.

**Personal de la Subdirección de Investigación y Enseñanza en Adicciones.

***Subdirector de Investigación y Enseñanza y Coordinador de la Sección Permanente de Farmacodependencia y Alcoholismo de la Asociación Psiquiátrica Mexicana A.C.

Fideicomiso de los Institutos para los Niños de la Calle y Adicciones. FINCA.

Secretaría de Desarrollo Social. Gobierno del Distrito Federal.

INTRODUCCIÓN

El avance psiquiátrico en el campo de las adicciones se organiza como un trabajo cada vez más especializado, bajo el esquema de la Psiquiatría de Adicciones⁽¹⁾, cuyo modelo integrativo, resulta más amplio conceptualmente, que los otros usados tradicionalmente⁽²⁾. Está dispuesto a enfrentar la magnitud desproporcionada de un fenómeno que rebasa las posibilidades para su contención por otros medios^(3,4), pues en las últimas 3 décadas en nuestro país, la dispersión de las adicciones ha involucrado a jóvenes y mujeres como núcleos demográficos con aumento de consumo de ciertos psicotrópicos^(3,4), presentando mayores y más numerosos trastornos por adicción⁽⁵⁾.

En el inicio del consumo tiende a incluirse en mayor proporción que antes a la cocaína, sustancia a la que, tan sólo hace unos pocos años, se accedía después de cierta mayor edad, por una mínima parte de la población abusadora y después de cierto grado de avance en la carrera adictiva⁽⁵⁾. No obstante, el campo terapéutico nacional de las adicciones, no ha sido completamente desarrollado, de modo que no se ha formalizado un manejo integral, que incluya atención farmacológica, psicoterapéutica, familiar y sociolaboral de calidad, a todas las condiciones sindrómicas (agudas, subagudas y crónicas). Por ello resulta imprescindible que todo el personal que labora en el equipo de salud-, esté al tanto de los nuevos y diversos tratamientos para la atención de esta grave problemática⁽⁶⁾. Por otra parte, los estudios cerebrales de la Biología Molecular de los últimos años aportaron información acerca de cómo afectan las sustancias adictivas la neuroquímica cerebral⁽⁶⁾. Esta información permite hipotetizar el uso de ciertos fármacos con fines terapéuticos.

FARMACODINAMIA DE LA COCAÍNA

La cocaína es un alcaloide natural de la planta de coca, muy adictivo: uno de los estimulantes del SNC más poderosos que se conocen^(7,5), el cual produce aumento en la actividad locomotora y sensación de energía. La proteína transportadora de dopamina debido a su alta afinidad, presenta gran susceptibilidad a ser bloqueada por la cocaína, lo cual incrementa los niveles de dopamina en el espacio intersináptico. Así, el aumento dopaminérgico en las terminales, juega un papel fundamental en la extraordinaria propiedad adictiva del alcaloide^(8,9). Su principal efecto sobre el comportamiento, está relacionado con este bloqueo de la proteína transportadora en la recaptura de dopamina, que al incrementar la concentración de dopamina, activa los receptores D1 y D2 bloqueando así la recaptura de otras catecolaminas: noradrenalina y serotonina⁽¹⁰⁾. Dicha competencia por el sitio de unión, induce cambios en la conformación del sitio de reconocimiento de dopamina con el consecuente bloqueo de su recaptura⁽¹¹⁾.

Cabe señalar que los estudios realizados con resonancia magnética funcional, diferencian las áreas del cerebro activadas durante el efecto inmediato al bolo estimulante de la cocaína -llamado *rush*-, de las que se activan durante el anhelo vehemente de consumo de la sustancia y su correspondiente conducta de búsqueda descrito en la literatura anglosajona como *craving*, ambos mecanismos esenciales de la adicción a éste psicotrópico^(12,9).

FARMACOTERAPIA

Con base en distintos estudios neurobioquímicos, la Food and Drug Administration ha desarrollado guías y recomendaciones para el estudio de aquellos medicamentos destinados al tratamiento de la adicción a psicotrópicos^(7,8,9) en un intento

Correspondencia y reimpresos: Dr. Mario Souza y Machorro
J. Ma. Ibararán 47, 7-8ª piso. Col. San. José Insurgentes C.P. 03900.
Delegación Alvaro Obregón. Souzaym@mexis.com

para proveer bases comunes a la planeación, evaluación e interpretación de estudios clínicos y facilitar así el desarrollo de nuevos fármacos efectivos -ahora más selectivos-, para su terapéutica^(7,5). En la farmacoterapia destinada a la adicción a psicotrópicos, es preciso considerar los diferentes propósitos en el orden lógico progresivo, que va desde la reducción en el riesgo de adicción hasta la prevención de recaídas vía rehabilitación y restauración de la(s) función(es) afectada(s)⁽²⁾.

En el usuario crónico de cocaína, la permanencia de la actividad dopaminérgica elevada contribuye a la presentación de serios efectos colaterales^(13,8). Como en los casos de abuso/adicción a opiáceos y alcohol, el síndrome de abstinencia de cocaína u otros estimulantes reviste cierto peligro, usualmente requiere de cierta experiencia en el manejo de casos y sobre todo una cuidadosa intervención farmacológica, pronta y efectiva^(9,14).

El desarrollo de psicofármacos para el manejo de las consecuencias de la adicción a cocaína se ha dado desde hace varios años. Una gran variedad de éstos se han destinado hacia el síndrome de abstinencia, especialmente dirigido a disminuir las recaídas de su abuso, como piedra angular del problema, que se estima de la máxima importancia en la reiteración patológica del consumo, mecanismo básico del proceso adictivo⁽³⁾. Por esta conexión con la dopamina, algunos fármacos de actividad dopaminérgica han sido considerados como recursos de la terapéutica contra la adicción a cocaína. En tal sentido, la desipramina -un conocido antidepresivo tricíclico todavía en boga- fue el primer medicamento que recibió un apoyo sustancial de los clínicos debido a su eficacia, la cual fue demostrada tanto en la reducción del anhelo de consumo como en el mantenimiento de la abstinencia a largo plazo⁽¹⁵⁾. Posteriormente, la buprenorfina ha demostrado utilidad con adictos a opiáceos que abusan de cocaína⁽¹⁶⁾. Asimismo, otros agentes farmacológicos como el mazindol, la sertralina y más recientemente el flupentixol, los bloqueadores de los canales de calcio así como algunos otros fármacos anticonvulsivos como la carbamazepina, se han destinado al propósito terapéutico con éxito variable, tanto para el mantenimiento de la abstinencia como para la reducción del anhelo de consumo⁽²¹³⁾.

FARMACOLOGÍA DEL BUPROPIÓN

Es un agente antidepresivo recientemente introducido a México, distinto de los tricíclicos, inhibidores de la recaptura de serotonina (ISRS) e inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAOS). Ha

sido re-nominado anfebutamona y comercializado en México, es el único antidepresivo que pertenece a la categoría de los inhibidores de recaptura de dopamina. El bupropión se absorbe a nivel gastrointestinal y alcanza concentraciones plasmáticas pico a las tres horas; se metaboliza en el hígado produciéndose por lo menos cuatro metabolitos activos; su vida media es de catorce horas y sus principales mecanismos de acción son: A). Aumento de los niveles extracelulares de dopamina en el núcleo acumbens tras su administración crónica B). Reducción de la producción norepinefrínica del locus coeruleus y a dosis mayores, reducción de los "pulsos" de actividad dopaminérgicos en las áreas A9 y 10 C.

El uso crónico de Bupropión disminuye la reactividad de la tirosina-hidroxilasa en el locus coeruleus de animales de experimentación, lo que se traduce en un posible indicio de que esta sustancia puede influir en la síntesis de noradrenalina y dopamina^(17,13). Los estudios sobre el empleo de esta sustancia en el manejo de pacientes adictos a la nicotina -conocido estimulante menor-, reportan resultados variables, aunque exitosos la mayoría.

No obstante, en lo relativo al manejo de abusadores/adictos a la cocaína se ha publicado todavía poca información, de la cual por cierto, una porción que reporta resultados preliminares, se refiere al empleo de la sustancia con pacientes seropositivos, adictos mixtos de drogas fuertes (cocaína-opiáceos). En esa dirección los resultados muestran una disminución significativa tanto del consumo de cocaína intravenosa, como de la producción de anhelo vehemente de consumo y la aparición de cierta sintomatología depresiva⁽¹⁸⁾.

BUPROPIÓN Y DEPENDENCIA

La relevancia epidemiológica que ha cobrado el fenómeno de la adicción a cocaína, así como la utilidad que puede representar esta sustancia, sugieren la realización de estudios indagatorios sobre su eficacia, ya sea como sustancia única del manejo o bien comparativos, empleándolo como apoyo de la psicoterapia individual y/o de grupo; psicoterapia vs. placebo, etc. Dado que el aumento de la administración de cocaína bloquea la dopamina y produce aumento intersináptico de catecolamina, el empleo de un antidepresivo bloqueador de la recaptura de dopamina (bupropión) teóricamente ha de poder aliviar el síndrome de abstinencia, el anhelo vehemente de su consumo, y por tanto, vigorizar la permanente abstinencia de tales pacientes.

REFERENCIAS

1. SOUZA Y MM. Etiopatogenia de las Adicciones. En: Souza y MM. Diagnóstico y Tratamiento de los Síndromes Adictivos. Subdirección de Investigación y Enseñanza. Fideicomiso para los Institutos de Niños de la calle y las Adicciones. FINCA. Secretaría de Desarrollo Social. Gobierno del Distrito Federal. Editorial Ciencia y Cultura Latinoamericana. México, 2000.
2. SOUZA Y MM, MARTÍNEZ AJ, MERCADO CG. Consideraciones sobre la Farmacoterapia del Alcoholismo. *Psiquiatría. Época* 2, 15(1): 12-19, 1999.
3. GAWIN H, KLEBER D, ROUNSAVILLE J, KOSTEN R, JATLOW I, MORGAN C. Desipramine facilitation of initial cocaine abstinence. *Arch Gen Psychiat*, 46: 117-121, 1989.
4. SOUZA Y MM. Educación en Salud Mental para Maestros. Editorial El Manual Moderno, México, 1988.
5. CARROL M, NICH C, BALL SA, MCCANCE E, ROUNSAVILLE J. Treatment of cocaine and alcohol dependence with psychotherapy and disulfiram. *Addiction* 93(5): 713-27, 1998.
6. SOUZA Y MM. Estado Actual de la Enseñanza e Investigación en Adicciones en la Ciudad de México. *Psiquiatría Época* 2, 14(3): 100-106, 1998.
7. KEPLER A. Uso de la farmacología en el tratamiento de las adicciones. *Scientific American* 23-26, 1991.
8. KAPLAN H, SADOCK B. *Synopsis of Psychiatry*. 7th. Ed. Williams-Wilkins. 1994.
9. DE LA FUENTE R.; ALVAREZ LFJ. *Biología de la Mente*. Fondo de Cultura Económica. México, 1998.
10. SALÍN RJ. *Bases Bioquímicas y Farmacológicas de la Neuropsiquiatría*. McGraw-Hill Interamericana. México, 1997.
11. NIDA. NATIONAL INSTITUTE OF DRUG ABUSE. Cocaine activates different brain regions for rush vs. craving. NIDA Notes. Publication No. 99-33478, 1999.
12. KOSTEN R. Pharmacotherapeutic interventions for cocaine abuse. Matching patients to treatments. *J Nerv Ment Dis*, 177: 379-389, 1989.
13. SOUZA Y MM. Diagnóstico y Tratamiento de los Síndromes Adictivos. Ciencia y Culturas Latinoamérica. México, 2000
14. HALL M, TUNIS S, TRIFFLEMAN E, BANYS P, CLARCK W, TUSEL P, PRESTI D. Continuity of care and desipramine in primary cocaine abusers. *J Nerv Ment Dis*, 182(10): 570-5, 1994.
15. MUNTANER C, KUMOR K, NAGOSHI C, JAFFE J. Effects of nifedipine (a Ca⁺⁺ modulator) pre-treatment on cardiovascular and subjective responses to intravenous cocaine administration in humans. En: Harris LS. (ed.) : *Problems of Drug Dependence Proceedings of the 50th Annual Scientific Meeting, The Committee on Problems of Drug Dependence*. NIDA Research Monograph 90. Washington, D.C.: 388, 1988.
16. SALÍN RJ. *Manual de Prescripción de Antidepresivos*. McGraw-Hill Interamericana. México, 1999.
17. KLEIN M. Research issues related to development of medications for treatment of cocaine addiction. *Ann N Y Acad Sci*, 844: 75-91, 1998.
18. FEIGHNER P, BOYER F. *Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina*. John Wiley and Sons Ltd. Inglaterra, 1991.