



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**  
**Nuevos avances farmacológicos en el tratamiento  
de las drogodependencias**

Autor: Irene Cavada Carranza y Elvira María Marbán Álvarez

D.N.I.:05717938-T y 0602221-K

Tutor: Elena González Burgos

Convocatoria: Junio 2016

## **1. Resumen**

La cocaína es la segunda droga ilegal más consumida en la Unión Europea y la droga que causa mayor número de muertes en España. El objetivo de este trabajo es el de realizar una amplia revisión bibliográfica para exponer los principales resultados obtenidos hasta el momento en la búsqueda de vacunas potenciales frente a la adicción a cocaína.

Para la realización de esta revisión bibliográfica se han empleado las bases de datos Pubmed, Google Académico y Biblioteca Cochrane. También se han consultado datos epidemiológicos relativos al abuso de drogas en España a través de la página web del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad ([www.msssi.gob.es](http://www.msssi.gob.es)).

Debido a la falta de un tratamiento que sea realmente efectivo, la presente revisión bibliográfica demuestra la necesidad de desarrollar una estrategia que pueda ser empleada en la prevención del consumo y en el tratamiento de los sujetos drogodependientes a cocaína, centrando la inmunoterapia como tal estrategia. Han quedado evidenciados los importantes avances que se han ido desarrollando a lo largo de los años, de ahí, la importancia de destacar los logros que se han obtenido de los diferentes estudios y ensayos clínicos, además del planteamiento y necesidad de nuevos estudios u otras alternativas que han ido surgiendo de manera paralela en este transcurso.

**Palabras claves.** Cocaína, drogodependencia, tratamiento anticocaínico, inmunoterapia, vacunas.

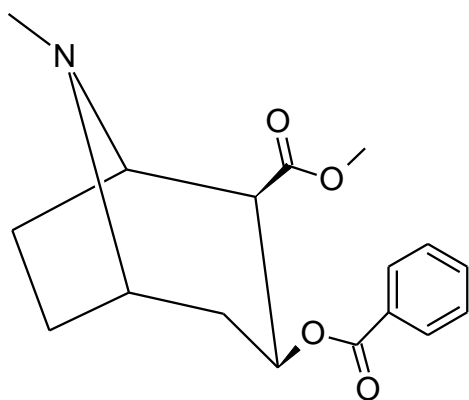
## **2. Introducción y Antecedentes**

Las drogas de abuso son un grupo de sustancias (anfetaminas, cocaína, marihuana, heroína y drogas de diseño, entre otras) cuyo consumo puede crear hábito, producir problemas de dependencia psicológica, adicción física y síndrome de abstinencia y, tener importantes efectos nocivos para la salud. El tráfico de todas estas drogas de abuso está penalizado en todos los países civilizados.

El consumo de muchas de estas drogas de abuso se ha incrementado tanto en España como en otros países del mundo y cada vez a edades más tempranas. En la actualidad constituye uno de los problemas de salud pública más importantes por sus graves consecuencias sociales, en la salud, legales y económicas.

La cocaína es un alcaloide natural obtenido de las hojas de la planta *Erythroxylum coca* (Figura 1). Procedente de Sudamérica, se cultiva en Perú, Colombia y Bolivia, en Europa tuvo su puerta de entrada a través de España y los Países Bajos. En relación a las formas de

abuso es importante destacar: (i) pasta de coca o pasta base que se obtiene por maceración de las hojas de la planta en una solución alcalina junto con petróleo o keroseno y ácido sulfúrico; (ii) clorhidrato de cocaína que se obtiene mediante el tratamiento de la pasta base con amoníaco, permanganato potásico, disolventes orgánicos y ácido clorhídrico y, que también se puede ver adulterada junto con otras sustancias, tanto activas como inactivas, como talco, psicoactivas, otras drogas, etcétera; (iii) cocaína base que se obtiene de la mezcla del compuesto anterior en solución básica con éter y (iv) el Crack que se obtiene de la mezcla de clorhidrato de cocaína o pasta base con amoníaco o carbonato sódico y agua y la posterior trituración de la pasta dura que se obtiene<sup>1</sup>. En la Unión Europea, la cocaína es la segunda droga ilegal más consumida; aproximadamente 7,5 millones de jóvenes la han probado alguna vez<sup>2</sup>. Hoy en día, existe un gran arsenal de diferentes drogas ilegales, sin embargo, nuestro trabajo se centra en la cocaína, droga que causa el mayor número de muertes en España. Aunque en los últimos años se haya podido observar una disminución de su consumo, la prevalencia continúa siendo muy elevada. Cabe destacar, además, el enorme peligro que supone esta droga, al presentar una importante capacidad adictiva, lo que dificulta el abandono del consumo<sup>3</sup>.

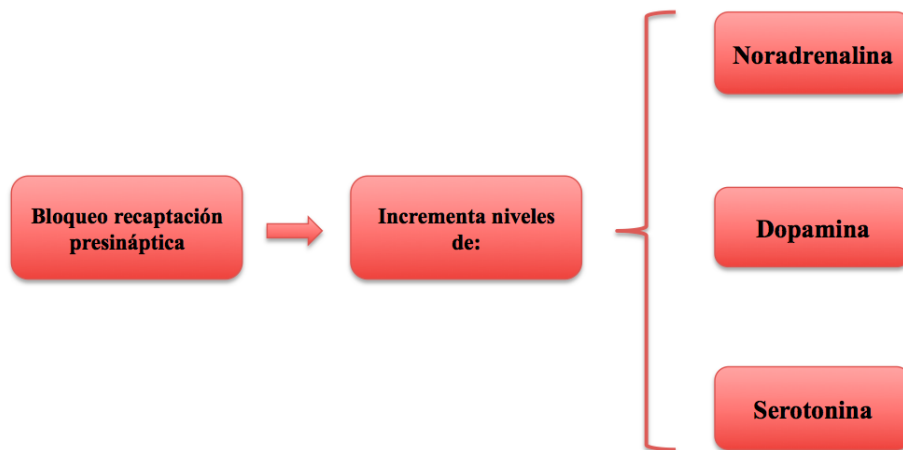


El consumo de cocaína ha tenido diferentes patrones a lo largo de los años. Así por ejemplo, se pudo observar una tendencia creciente hasta el año 2004, la cual, posteriormente descendió hasta 2006. Además, es de gran importancia destacar que la prevalencia de consumo también varía en función del sexo, siendo en los chicos superior que en las chicas<sup>4</sup>.

**Figura 1. Molécula cocaína.**

La cocaína puede consumirse de diferente manera: por vía nasal, forma mayoritaria de consumo, y por vía intravenosa o intrapulmonar, de menor frecuencia y muy asociada al policonsumo.

El mecanismo de acción de la cocaína se desencadena como consecuencia del bloqueo que produce en la recaptación de diferentes neurotransmisores, como son la noradrenalina, dopamina y serotonina (Figura 2).



**Figura 2. Esquema, mecanismo acción cocaína.**

Como consecuencia de lo anterior, se produce un incremento de los niveles de estos neurotransmisores originando una cascada de efectos que derivan en el abuso de esta droga. Debido al incremento de los niveles de noradrenalinase desencadenarán la mayoría de los efectos fisiológicos y complicaciones agudas. Dentro de estas se encuentra, la dilatación de las pupilas, temblores y aumento de la presión arterial, entre otras. Por otra parte, el incremento de dopamina produce la sensación de euforia y posteriormente derivará en la adicción (Figura 3). La dopamina es el principal neurotransmisor participante en el circuito de recompensa cerebral, de esta manera cuando el consumo se vuelve repetido en el tiempo se producen cambios en su biodisponibilidad, disminuyendo su síntesis, niveles endógenos, liberación y disponibilidad de sus receptores, haciendo que el sujeto tenga que consumir mayor cantidad de droga para lograr experimentar los mismo efectos, es decir, el individuo desarrolla tolerancia<sup>3</sup>.

En cuanto a los hallazgos neuropsicológicos, se ha comprobado que el consumo abusivo de cocaína está asociado a una disminución de las funciones cognitivas. Los consumidores abusivos manifiestan problemas en la toma de decisiones, un aumento de su impulsividad, alteraciones en la percepción visual y disminución de la memoria, entre otros. Estudios de neuroimagen han evidenciado que estos problemas están relacionados con disfunciones en la corteza prefrontal, además de la existencia de hipoperfusión en diferentes áreas cerebrales<sup>5</sup>. Para poder comprender la necesidad de estudiar nuevos métodos para abordar el consumo abusivo de este tóxico, es necesario tener claro que la cocaína genera dependencia, tolerancia y síndrome de abstinencia (Figura 4).

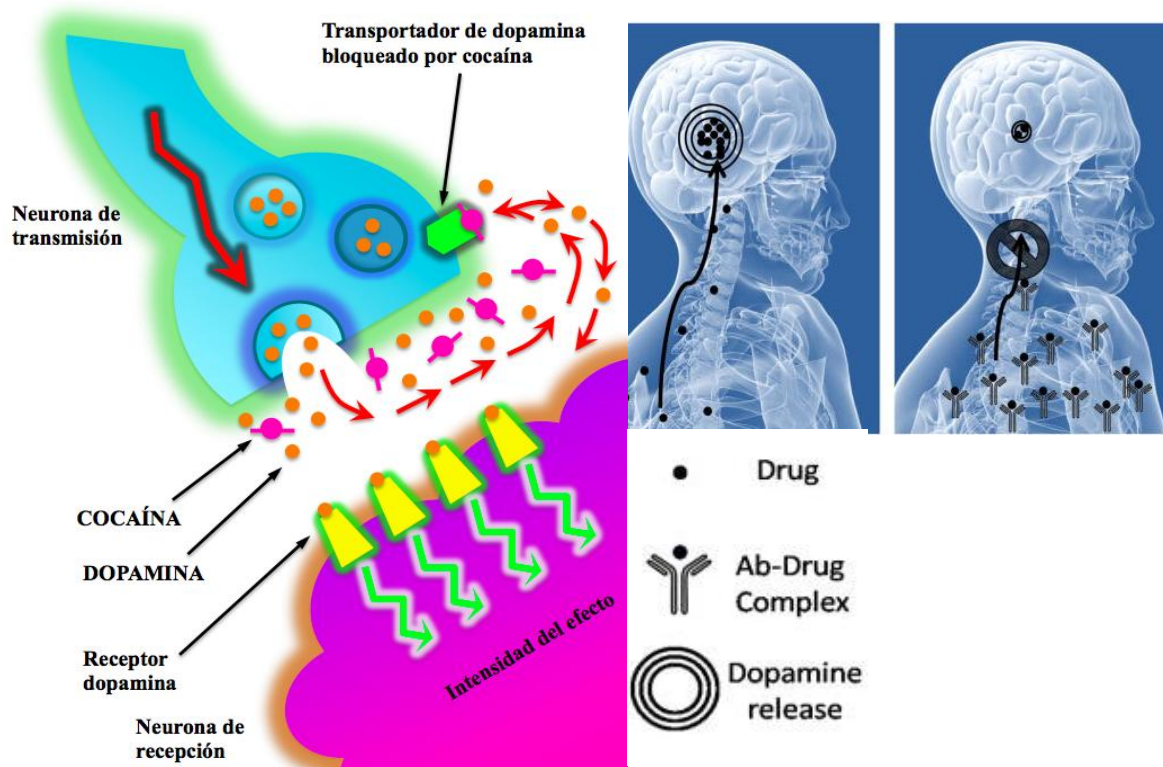
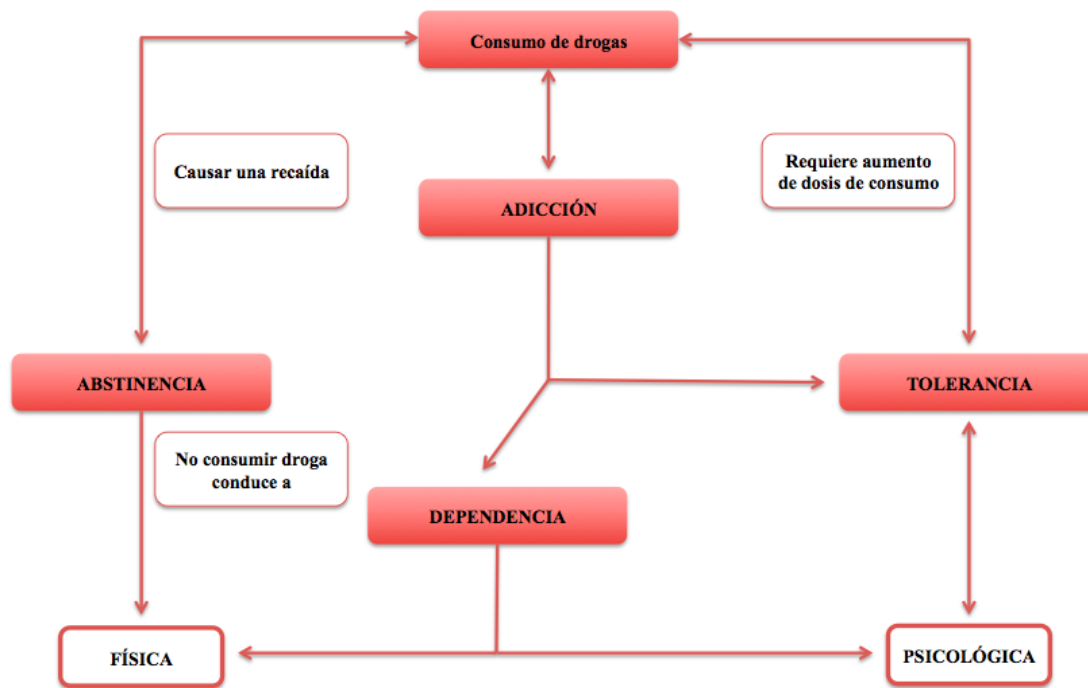


Figura 3. Acción cocaína en el circuito de recompensa cerebral.

La dependencia se define como el estado en el cual el individuo tendrá la necesidad de continuar con el consumo de la droga con el fin de evitar los síntomas desagradables, físicos o psicológicos, derivados del síndrome de abstinencia, que es resultante del abandono del consumo de la droga. Por ello, normalmente se distinguen dos tipos de dependencia: física y psicológica. En el caso de los consumidores de cocaína, se manifiestan ambos tipos.

La tolerancia, por otra parte, se trata de la necesidad de incrementar la dosis consumida de la droga con el fin de alcanzar efectos que, anteriormente, se conseguían con dosis menores. Esto ocurre, como se ha mencionado con anterioridad, debido a la adaptación celular al consumo de drogas.

Antes de abordar el tratamiento utilizado en la actualidad, es importante destacar la tasa de abandonos de los programas de tratamiento de las drogodependencias. Se han llevado a cabo numerosos estudios de efectividad y eficacia de los mismos, llegando a la conclusión de que las tasas de cumplimiento son de alrededor a un 50%. También, se ha observado que individuos que son capaces de permanecer en los programas de tratamiento más de seis meses reducen su consumo posterior<sup>6</sup>.



**Figura 4. Adicción, Dependencia, Abstinencia y Tolerancia.**

Retomando el abordaje del tratamiento del que se dispone actualmente, se debe diferenciar entre el tratamiento farmacológico de la intoxicación aguda y el tratamiento de la dependencia. Para situaciones de intoxicación aguda, la cocaína carece de antídoto, por lo que siempre se deben monitorizar las constantes vitales del sujeto y proceder al tratamiento de la sintomatología. El fármaco de elección es el diazepam (ansiolítico, derivado de la benzodiacepina), que ejerce acción ansiolítica, sedativa, hipnótica, relajante muscular y anticonvulsivante, administrado por vía oral, sublingual o intravenosa con perfusión lenta en caso de que el individuo presente convulsiones, taquicardia, hipertensión o arritmias<sup>7</sup>. En caso de que se produzcan simultáneamente las dos últimas se utilizará labetalol (agente bloqueante de receptores alfa y beta) que disminuye la presión sanguínea mediante el bloqueo de receptores arteriales periféricos. Además, mediante el bloqueo de los receptores beta, favorece la cardioprotección<sup>8</sup>.

En cuanto a la dependencia, el tratamiento se basa en el bloqueo de los receptores postsinápticos de dopamina y la afinidad a los autorreceptores presinápticos encargados de la regulación de la liberación. Aparte del abordaje farmacológico, es de suma importancia el tratamiento no farmacológico de la dependencia mediante intervenciones psicoterapéuticas que se centran en diferentes aspectos, como el Enfoque de Refuerzo Comunitario o Comunidad Terapéutica, tratamiento cognitivo – conductual (TCC) o la prevención de recaídas<sup>3</sup>. Mediante estas terapias, se intenta que el sujeto sea consciente del peligro que

conlleva la práctica del consumo, la situación en la que se encuentra y, sobre todo, inducirle la motivación necesaria para que no abandone el programa de deshabituación.

A pesar del gran esfuerzo empleado en el desarrollo de nuevos medicamentos, no se han obtenido efectos clínicos realmente efectivos. Como consecuencia, a día de hoy, se emplean tratamientos para paliar los síntomas de consumo asociados a terapia psicológica, como se ha descrito anteriormente<sup>9</sup>.

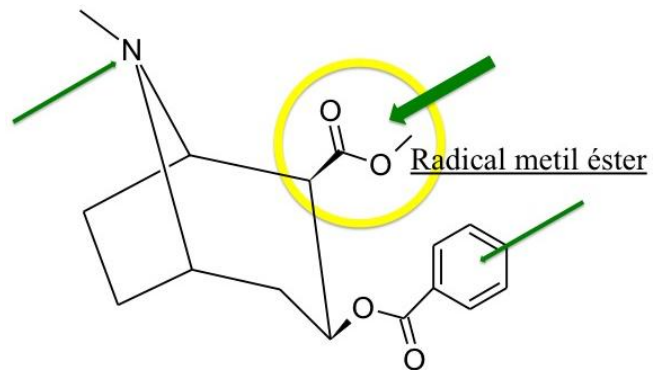
Entre los avances en este campo, la inmunización activa frente al consumo adictivo de drogas de abuso constituye una estrategia prometedoras y alternativa a los tratamientos clásicos, que han demostrado una pobre eficacia terapéutica en la atenuación de la dependencia a estas sustancias. Dado que los efectos fisiológicos y la participación en el circuito de recompensa cerebral de estas moléculas depende de su acceso al Sistema Nervioso Central, el principal objetivo de la vacunación radica en su capacidad de inducir la producción de anticuerpos séricos específicos capaces de secuestrar la droga en el torrente sanguíneo e impedir, de esta manera, su paso a través de la barrera hematoencefálica (BHE)<sup>10</sup>.

Las vacunas anti-drogas desarrolladas hasta ahora han demostrado resultados prometedores a nivel preclínico tanto en roedores como en seres humanos<sup>11</sup>. En lo referente a las investigaciones en seres humanos, cabe destacar los estudios de fases clínicas I-III en el caso particular de la cocaína. El éxito de la terapia supondría una disminución del refuerzo inducido por la droga a nivel central, lo que conllevaría un decremento significativo del porcentaje de recaídas<sup>10</sup>.

Las drogas de abuso, incluida la cocaína, son moléculas pequeñas que, por sí mismas, no son capaces de inducir una respuesta inmunitaria mediada por anticuerpos. Por ello, en la elaboración de vacunas anti-droga, estas moléculas se conjugan con proteínas *carrier* inmunogénicas por medio de enlaces de tipo covalente; la cocaína presenta diferentes alternativas de unión a estas proteínas *carrier* (Figura 5), de tal manera que el puente de unión entre la cocaína y la proteína reside en el radical metil éster de la molécula de cocaína, el cual se puede sustituir, a su vez, por un éster o por una amida sin que suponga un cambio significativo ni en la estructura ni en la carga de la molécula. Asimismo, otros grupos funcionales pueden ser modificados para facilitar la unión, como el radical benzoilo, que puede ser sustituido por un ácido benzoico, o el metilo sobre el nitrógeno, que podría sustituirse por otro grupo funcional más adecuado. Sin embargo, a la hora de realizar este tipo de modificaciones, se debe tener en cuenta el impacto que supone tanto en la carga como en la estructura molecular, dado que podrían condicionar la respuesta inmunológica. Los complejos

conjugados resultantes se purifican y se mezclan con agentes adyuvantes (aluminio en seres humanos) que potencian la respuesta inmunitaria<sup>10</sup>.

La efectividad de estas vacunas viene dada por la cantidad y la calidad de los anticuerpos cuya producción son capaces de inducir. Hay que tener en cuenta que el bloqueo de la droga por acción de anticuerpos es dosis dependiente, por tanto, existe riesgo de saturación de los mismos ante la administración de dosis muy



**Figura 5. Puntos unión a proteína *carrier*.**

elevadas de droga. Aplicando la ley de acción de masas es posible estimar la cantidad de anticuerpos de una determinada afinidad que se necesita para el bloqueo de una determinada dosis de droga. Las únicas técnicas que han permitido estimar y con bastantes limitaciones, la cantidad de anticuerpos que es necesario generar para favorecer el desarrollo de una respuesta inmunitaria robusta frente a drogas de abuso son ELISA y la diálisis de equilibrio<sup>12</sup>.

Por otro lado, y tal como se ha señalado con anterioridad, el éxito de la vacunación también vendrá determinado por la actitud del paciente que deberá acudir durante al menos 3 meses a centros especializados para su vacunación. Aunque la continuación con el abuso de la droga no interfiere en la capacidad de la vacuna para inducir la producción de anticuerpos, sí podría suponer un riesgo de fracaso en la adherencia terapéutica.

### **3. Objetivos**

El objetivo de este trabajo es el de realizar una amplia revisión bibliográfica para exponer los principales resultados obtenidos hasta el momento en la búsqueda de vacunas potenciales frente a la adicción a cocaína.

### **4. Metodología**

Se realizó una revisión bibliográfica utilizando las bases de datos Pubmed, Google Académico y Biblioteca Cochrane. Además, se consultaron datos epidemiológicos relativos al abuso de drogas en España a través de la página web del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad ([www.msssi.gob.es](http://www.msssi.gob.es)).

La búsqueda de artículos se llevó a cabo mediante el empleo de los descriptores en inglés: *cocaine*, *cocaine vaccines*, *anti-drug vaccines*, *immunotherapy* y *drug abuse*.

Se han tenido en cuenta los siguientes criterios de inclusión:



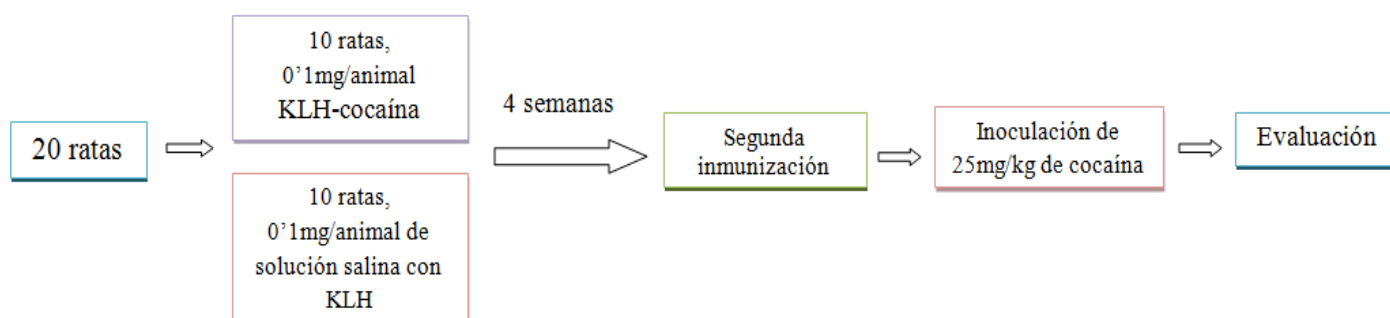
- La búsqueda se realizó sin restricciones temporales. Los artículos seleccionados abarcan del año 1992 a 2016.
- Los artículos seleccionados están redactados en inglés o español.
- Los artículos incluidos en el trabajo hacen referencia a estudios preclínicos *in vivo* y a un ensayo clínico llevado a cabo en humanos.

## 5. Resultados y Discusión

En la revisión se han identificado 13 publicaciones, de las cuales, 9 corresponden a estudios realizados en ratas y/o ratones, y 4 a estudios en humanos.

A nivel preclínico, se ha observado que la inmunización activa induce la producción de elevados niveles de anticuerpos capaces de reconocer con alta especificidad a la cocaína en el torrente sanguíneo, lo que conduce a una atenuación de las alteraciones conductuales inducidas por diversas dosis de la droga<sup>11</sup>.

En 1992, Bagasra y colaboradores desarrollan la primera vacuna anticocaína como alternativa terapéutica en la profilaxis del abuso de drogas<sup>13</sup>. El conjugado empleado en la inmunización, KLH-cocaína, se sintetizó por medio de la unión covalente de la cocaína y la hemocianina del molusco *Keyhole Limpet* (Figura 6).

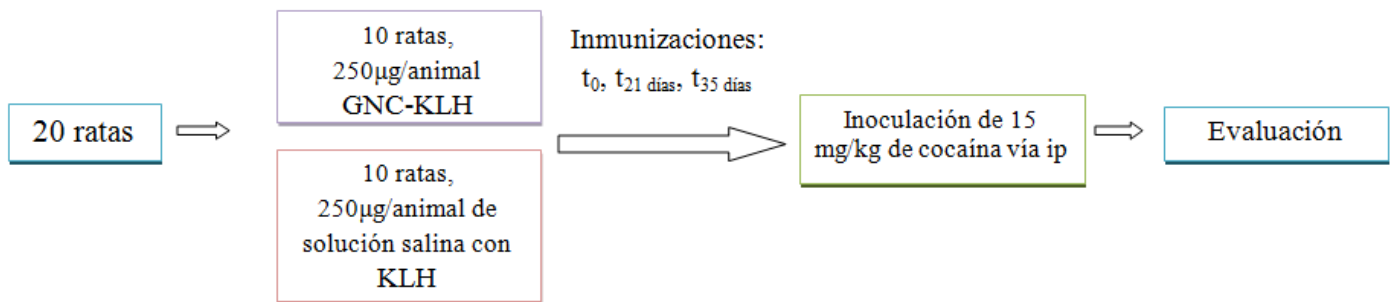


**Figura 6. Procedimiento del ensayo *in vivo* con KLH-cocaína en ratas Fisher.**

Los estudios *in vivo* llevados a cabo en ratas Fisher macho elucidaron que la inmunización resultó efectiva a la hora de reducir los efectos analgésicos inducidos por dosis de 25 mg/kg de cocaína, sin embargo, a dosis superiores, los títulos de anticuerpos generados no resultaron óptimos.

No obstante, la primera vacuna anticocaínica, que ha sido denominada como “real”, fue sintetizada en 1995 por Carrera y colaboradores<sup>14</sup>, constituida por el hapteno GNC, conjugado de formado por la unión mediante métodos estándar de un derivado estérico de la benzilegonina y la hemocianina del molusco *Keyhole Limpet*. Esta vacuna se conoce como GNC-KLH<sup>14</sup>. Se desarrollaron una serie de ensayos en los que comprobaron la eficacia de la

inmunización tanto activa como pasiva frente a cocaína en ratas Wistar. En primer lugar, se evaluaron los efectos de la inmunización de los animales con GNC-KLH (Figura7).



**Figura 7. Procedimiento del ensayo *in vivo* con GNC-KLH en ratas Wistar.**

Los animales inmunizados con GNC-KLH (Figura 9) generaron altos títulos de anticuerpos con alta afinidad para cocaína, los cuales disminuyeron significativamente tanto la actividad locomotora como las conductas estereotipadas inducidas por la administración intraperitoneal de cocaína. Además, se observó una reducción significativa de casi un 80% de los niveles tisulares de cocaína libre en tejido cerebral. Sin embargo, estos niveles de anticuerpos no fueron suficientes para bloquear las alteraciones conductuales inducidas al incrementarse la dosis o frecuencia de administración de cocaína.

Posteriormente, se sintetizó un nuevo hapteno, denominado GND (Figura 9), muy similar al GNC con la diferencia de presentar dos grupos amida en lugar de los dos grupos éster<sup>15</sup>. Este cambio se realizó con la finalidad de obtener mayor estabilidad y efectividad de la vacuna. El ensayo efectuado fue similar al anterior. Como resultado, se obtuvieron niveles de anticuerpos prácticamente iguales y patrones similares de supresión de la conducta de abuso; sin embargo, en este caso, los títulos de anticuerpos obtenidos permitieron un mejor control de la actividad locomotora a largo plazo (hasta casi dos semanas después de la última inmunización).

En cuanto a la inmunización pasiva, realizada por la inoculación intravenosa del anticuerpo monoclonal GNC92H2, se observó una disminución de la actividad locomotora y las conductas de abuso; sin embargo, la inmunización no resultó tan robusta ni persistente como en el caso anterior. Además, se observó que los efectos generados eran dosis dependiente.

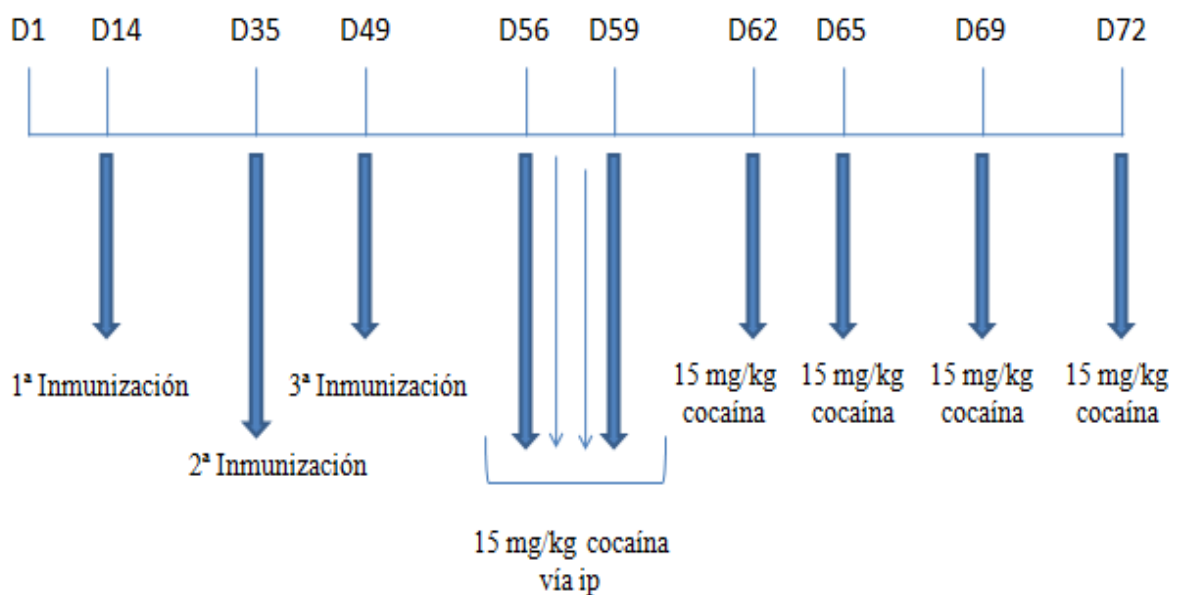
En el año 2000, Schabacker introdujo una idea revolucionaria, una vacuna comprendida por un anticuerpo monoclonal anti-cocaína. Su finalidad era emplearlo como anti-idiotipo de ésta. El idiotipo, que se localiza en la zona de unión al antígeno, es el determinante característico de un anticuerpo y lo diferencia de cualquier otro. Además presenta la posibilidad de ser reconocido por los linfocitos como epítipo, es decir, como antígeno. De esta manera, se

consigue mimetizar a la cocaína, presentándose al sistema inmunitario. Al vacunar a ratones, se observó un descenso en los niveles de cocaína que lograban acceder al cerebro, además de encontrarse niveles similares de anticuerpo anticocaína en comparación con los ratones que fueron vacunados con GNC-KLH.

En 2004, Carrera y colaboradores procedieron a la combinación del anticuerpo monoclonal GNC92H2 con un bacteriófago<sup>16</sup>. La modificación de las proteínas de superficie del mismo permitió la generación de una malla esponjosa capaz de capturar las moléculas de cocaína. Se observó que la eficacia de la vacuna, en este caso, era dependiente del número de copias de bacteriófago inoculadas.

En 2011, la línea de estudio basada en la combinación de derivados del estado de transición de la cocaína con microorganismos prosigue con el ensayo *in vivo* desarrollado por Wee y su grupo de investigación en el cual se empleó como inmunógeno el conjugado dAd5GNE, formado por el derivado GNE acoplado a la cápsida del adenovirus-5<sup>16</sup>.

El procedimiento del ensayo se basó en tres inmunizaciones, tras las cuales, se sometió a los animales de experimentación a dosis seriadas de 15 mg/kg de cocaína (Figura 8).

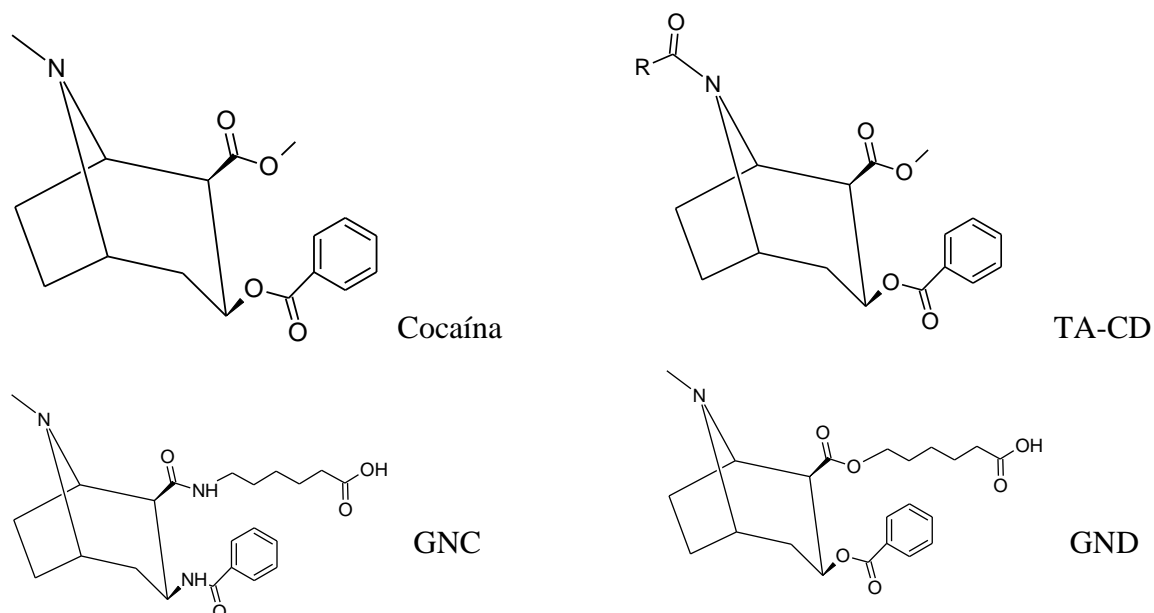


**Figura 8. Procedimiento del ensayo *in vivo* con dAd5GNE en ratas Wistar.**

Como resultado, se observó una atenuación de la actividad locomotora y de las conductas de búsqueda y consumo inducidas por cocaína así como una limitación en el acceso de la cocaína tanto al cerebro como a órganos periféricos sensibles.

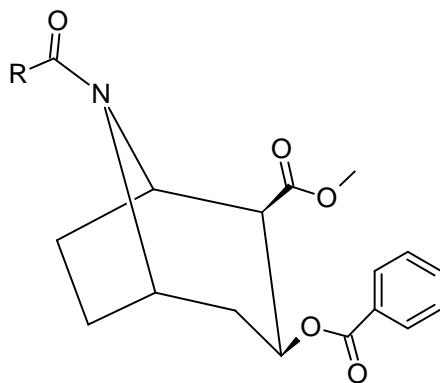
Por último, cabe destacar los ensayos realizados *in vivo* en ratas Wistar con la vacuna IPC-1010. Esta vacuna, precursora de la vacuna TA-CD, actualmente testada en seres humanos, surge de la combinación de norcocaína con albúmina bovina sérica (BSA).

El ensayo se basó en la administración seriada de 3 inmunizaciones de 10 µg de vacuna y la evaluación sus efectos frente a la administración de dosis de 1 mg/kg de cocaína vía intravenosa. Se observó una disminución general de las conductas de búsqueda y consumo en los animales, sin embargo, sólo aquellos que alcanzaron títulos de anticuerpos superiores a 50 µg/ml manifestaron una atenuación significativa de estas conductas.



**Figura 9. Estructuras de las moléculas de cocaína, GNC, GND y TA-CD.**

A nivel clínico, los estudios se encuentran actualmente en fase III, y se basan en la evaluación de la eficacia, inmunogenicidad y seguridad de la molécula TA-CD, desarrollada por *Cantab Pharmaceuticals* (Figura 10). Se trata de una vacuna formada por la unión covalente de succinilnorcocaína (SNC) y la subunidad B de la toxina colérica (CTB) adsorbida en hidróxido de aluminio, que actúa como adyuvante<sup>21-23</sup>.

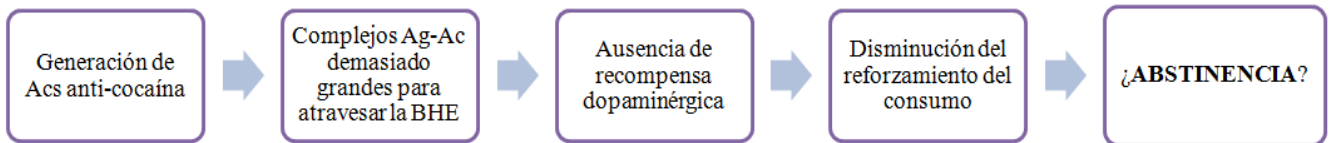


**Figura 10. TA-CD.**

**Tabla 1. Estudios *in vivo* frente a la adicción a cocaína**

<b>Tipo de estudio</b>	<b>Inmunización</b>	<b>Vía de administración</b>	<b>Determinaciones y técnicas de medida</b>	<b>Resultados</b>	<b>Observaciones</b>	<b>Referencias</b>
<i>In vivo</i> Ratas Fisher macho	KLH-cocaína	Intraperitoneal	Niveles AcsIgG específicos anti-cocaína: ELISA	Acs séricos anti-cocaína: 4-19 µg/ml	↓ Efectos analgésicos	11, 13
<i>In vivo</i> Ratas Wistar macho	GNC-KLH	Intraperitoneal	Niveles de AcsIgG específicos anti-cocaína: ELISA	Acs séricos anti-cocaína: 1:25000	↓ Actividad locomotora ↓ 80% cocaína libre en tejido cerebral	11, 14, 17
<i>In vivo</i> Ratas Wistar macho	GND-KLH	Intraperitoneal	Niveles de AcsIgG específicos anti-cocaína: ELISA	Acs séricos anti-cocaína: 1:25000	↓ Actividad locomotora a largo plazo	11, 14, 17
<i>In vivo</i> Ratas Wistar macho	Anticuerpo monoclonal GNC92H2	Intravenosa	-	-	↓ Niveles cocaína libre en cerebro ↓ Conductas de consumo	11, 16, 18
<i>In vivo</i> Ratas Wistar macho	GNC92H2-pVIII	Intranasal	Afinidad de GNC92H2-pVIII por cocaína: RIA	-	↓ Actividad locomotora ↓ Conductas de consumo	11, 16
<i>In vivo</i> Ratas Wistar macho	dAd5GNE	Intramuscular	Niveles de AcsIgG específicos anti-cocaína: ELISA	-	↓ Actividad locomotora ↓ Conductas de consumo	11, 16, 19
<i>In vivo</i> Ratas Wistar macho	IPC-1010	Intraperitoneal	Niveles de AcsIgG específicos anti-cocaína: ELISA	Anticuerpos séricos anti-cocaína: 8-70µg/ml	↓ Conductas de búsqueda y consumo	11, 20

La vacuna TA-CD (Figura 10) permite la generación de anticuerpos frente a cocaína, dando lugar a la generación de una serie de complejos antígeno-anticuerpo demasiado grandes para atravesar la BHE. Esto supondría una disminución de los niveles de cocaína que alcanzan el cerebro, la ausencia de recompensa en el circuito dopaminérgico cerebral y, por tanto, el decremento del consumo (Figura 11).



**Figura 11. Inmunización con TA-CD.**

En el ensayo clínico de **Fase I** (N=34) se demostró la capacidad de la vacuna TA-CD para inducir la generación de anticuerpos específicos anti-cocaína en todos los sujetos vacunados. Los participantes manifestaron una atenuación de la euforia generada por cocaína administrada vía intrapulmonar (fumada). Se observa una producción de anticuerpos específicos anti-cocaína proporcional a la dosis de inmunógeno inoculado en todos los pacientes, sin embargo, estos niveles no persistieron más allá de un año, y el efecto inmunológico permaneció durante un periodo aproximado de entre 2 y 4 meses tras la última vacunación (Figura 12).

Cabe destacar que el perfil de seguridad de la vacuna fue bastante favorable. 33 de 34 sujetos reportaron dolor en el sitio de inyección, sin detectarse diferencias entre los grupos placebo y control. Además, no se detectaron efectos adversos graves en los 12 meses posteriores a la vacunación.

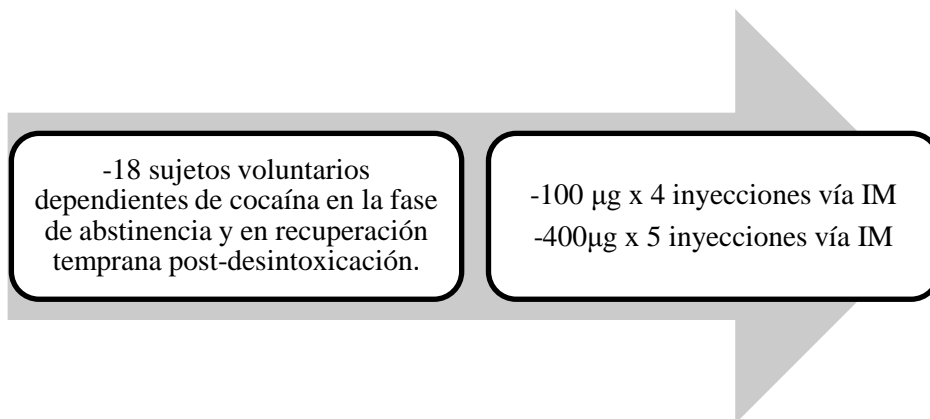


**Figura 12. Ensayo clínico Fase I.**

En el ensayo clínico de **Fase IIa** (N=18), se procedió a la administración de TA-CD a dosis diferentes (100 µg x 4 inyecciones o 400µg x 5 inyecciones). La vacuna fue capaz de

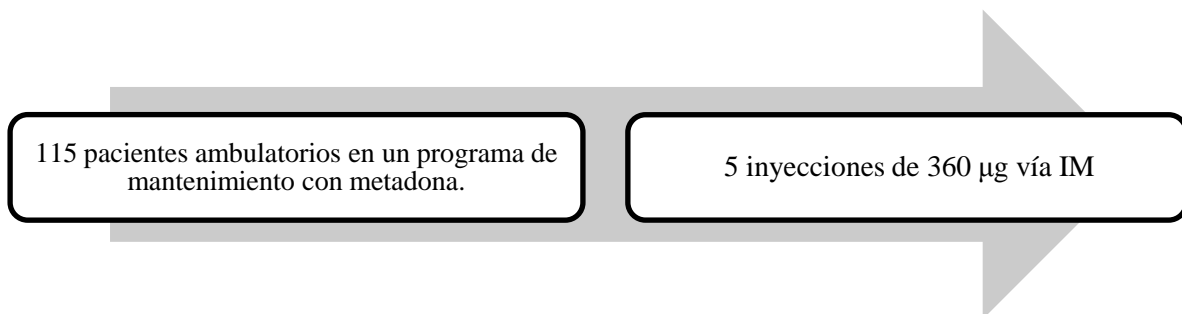
inducir una respuesta inmunológica en los sujetos de ambos grupos, que generaron anticuerpos anti-cocaína que persistieron al menos 6 meses. Los niveles de anticuerpos generados fueron más elevados en el grupo que recibió dosis mayores de vacuna. Además, los sujetos pertenecientes a este grupo presentaron un menor porcentaje de recaídas (43% vs 89%).

16 de los 18 participantes en el ensayo (89%) completaron satisfactoriamente el estudio; no se registraron hospitalizaciones, muertes ni efectos adversos de gravedad. Los dos sujetos que no completaron el estudio recibieron una única dosis de vacuna y no reportaron efectos adversos tras abandonar el tratamiento (Figura 13).



**Figura 13 . Ensayo clínico Fase IIa.**

En el ensayo clínico de **Fase IIb**, se dividió aleatoriamente a los sujetos en dos grupos a los que se administró bien TA-CD a dosis de 360 µg en 5 inyecciones, o bien un placebo. Los 115 participantes eran dependientes de cocaína y participaban en un programa de mantenimiento con metadona (Figura 14).



**Figura 14. Ensayo clínico Fase IIb.**

Aquellos pacientes que recibieron la vacuna fueron analizados de forma estratificada en base a su respuesta inmunológica: alta o baja. El grupo que obtuvo mayores niveles de anticuerpos presentó un mayor número de muestras de orina negativas para metabolitos derivados de la

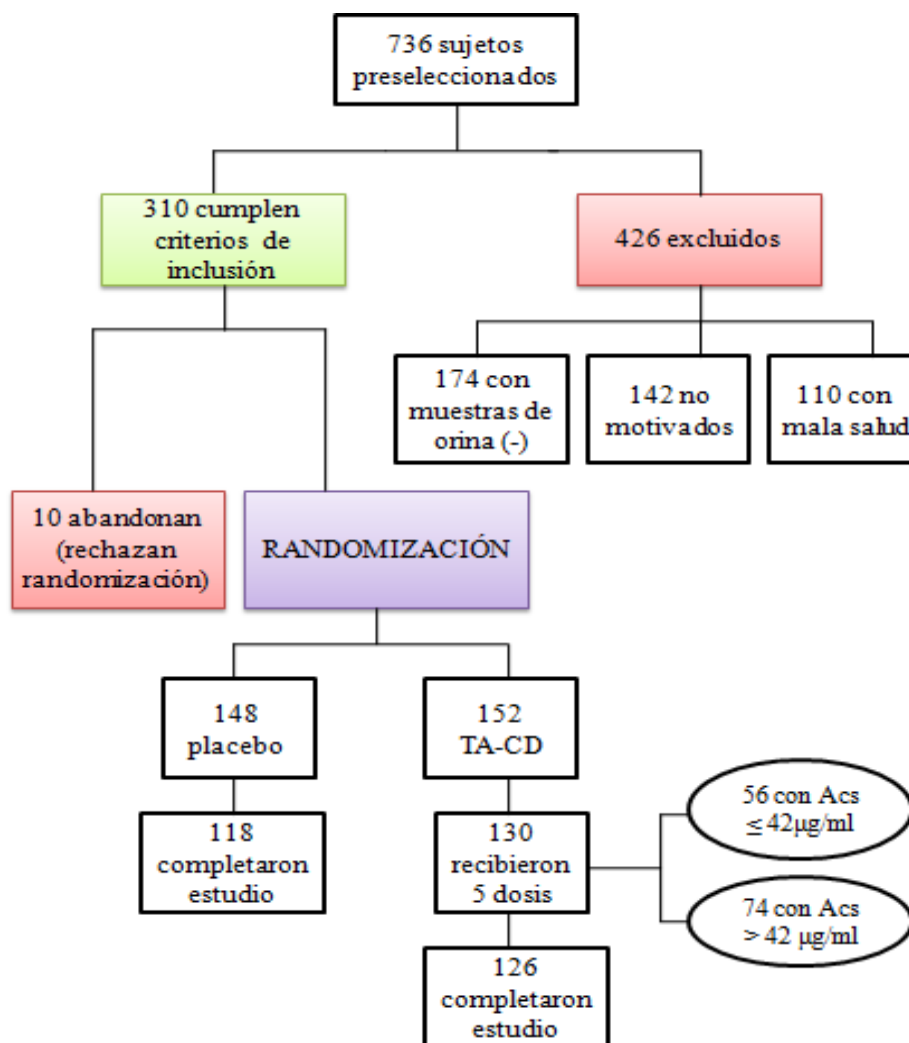
cocaína. Además, el perfil de seguridad de la vacuna fue favorable al no detectarse efectos adversos asociados a la vacunación.

El nivel de corte de anticuerpos se determinó en 20 µg/ml, que es el que se necesita para reducir los efectos tóxicos de una dosis fumada habitual de cocaína (Tabla 2).

**Tabla 2. Niveles de anticuerpos obtenidos por los pacientes en los estudios en fase IIIb.**

Nivel de Acsin efecto	< 20 µg/ml	1/3 de los pacientes
Nivel bajo de Acs	20-43 µg/ml	1/3 de los pacientes
Nivel alto de Acs	> 43 µg/ml	1/3 de los pacientes

Por último, en los estudios de **Fase III**, Kosten y colaboradores evaluaron la inmunogenicidad, eficacia y seguridad de la vacuna TA-CD mediante un ensayo clínico doble ciego, placebo-control, randomizado, en sujetos consumidores habituales de cocaína<sup>24</sup> (Figura 15).



**Figura 15. Selección y resultados obtenidos en el ensayo clínico TA-CD vs. Placebo.**



El estudio, de 24 semanas, tenía como principal objetivo comparar los efectos de la vacuna TA-CD frente a placebo, en un periodo de 8 semanas (9 a 16, ambas inclusive).

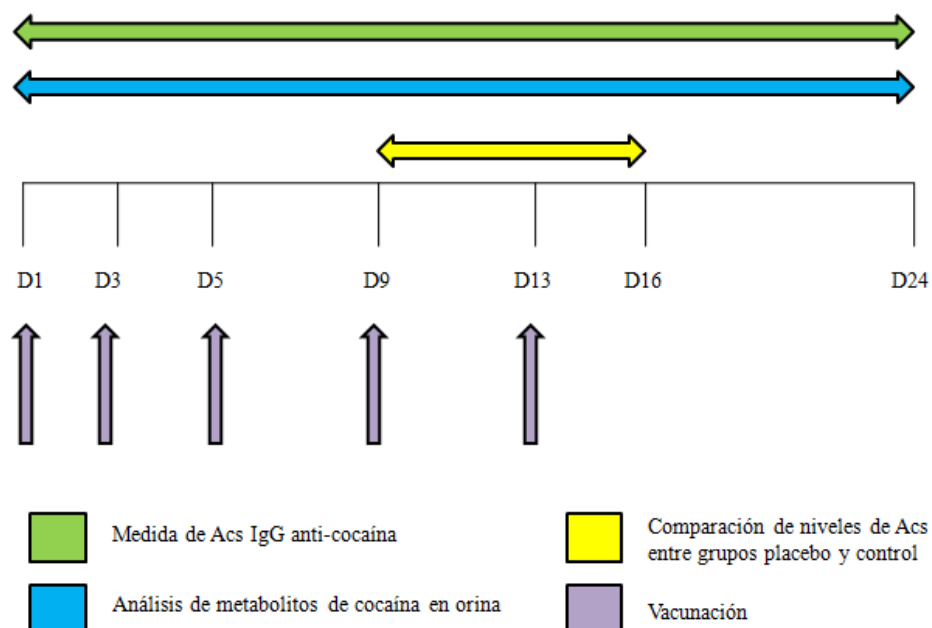
Por otra parte, también se evaluó la seguridad y tolerabilidad de la vacuna durante las 24 semanas que abarcaba el estudio completo.

El reclutamiento de pacientes se realizó en seis clínicas estadounidenses diferentes, seleccionando aleatoriamente sujetos dependientes de cocaína en base a los criterios de la DSM-IV (*Asociación de Psiquiatría Americana, 1994*).

Los 736 sujetos preseleccionados en el screening, se sometieron a un segundo proceso de cribado en base a los siguientes criterios:

<u>Criterios de inclusión</u>	<u>Criterios de exclusión</u>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sujetos dependientes de cocaína (criterios DSM-IV).</li> <li>• Fumadores habituales de cocaína (durante al menos 13 días/mes).</li> <li>• Sujetos en programa ambulatorio de deshabituación.</li> <li>• Edad: 18 a 55 años</li> <li>• Test de orina positivo para metabolitos de cocaína.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Test de orina negativo para metabolitos de cocaína.</li> <li>• Falta de motivación para el cese del abuso de droga.</li> <li>• Enfermedad psiquiátrica grave.</li> <li>• Tratamiento con psicótrpos o corticosteroides.</li> <li>• Enfermedad infecciosa actual.</li> <li>• Vacunación o uso de hemoderivados en los últimos 30 días.</li> </ul>

Finalmente, 300 sujetos fueron seleccionados y reagrupados aleatoriamente en dos grupos (placebo y control) para el desarrollo del ensayo (Figura 16).



**Figura 16.** Procedimiento seguido durante las 24 semanas de duración del ensayo clínico.

La inoculación se realizó para ambos grupos en las semanas 1, 3, 5, 9 y 13, administrando 0,5 ml vía IM de 400 µg de TA-CD o de placebo.

En base a estudios anteriores, se sabe que el pico de cocaína en sangre al que los usuarios experimentan euforia es aproximadamente de 0,5 µM. La neutralización del 90% de esta concentración de cocaína se conseguiría con la generación de alrededor de 42 µg/ml de anticuerpos IgG de alta afinidad.

Teniendo en cuenta esto, a la hora de evaluar la eficacia de la vacuna, se divide a los sujetos en tres grupos:

1. Elevados niveles de IgG ( $> 42 \mu\text{g/ml}$ ).
2. Bajos niveles de IgG ( $\leq 42 \mu\text{g/ml}$ ).
3. Placebo.

La determinación de los niveles de anticuerpos IgG anti-cocaína se realizó durante las 24 semanas de estudio, estableciendo una comparación entre la respuesta inmunológica de los pacientes placebo y controles en base a los resultados correspondientes a un periodo de 8 semanas (de la semana 9 a la 16, ambas inclusive), dado que en estudios previos se observó que los niveles óptimos de anticuerpos IgG se alcanzan tras la semana 8, y decaen tras la 16. La medida de los niveles de anticuerpos se realizó por técnicas de ELISA.

Por otro lado, se procedió a la determinación de metabolitos de la cocaína en orina tres veces a la semana durante las 24 semanas de estudio. Concretamente, se midieron los valores de bencilecgonina (BE) considerándose positivos niveles  $\geq 300 \text{ ng/ml}$ .

En la hipótesis principal del estudio se postuló que aquellos pacientes que obtuvieran unos niveles de anticuerpos superiores a 42 µg/ml obtendrían un menor número de muestras de orina positivas para BE, una abstinencia más sostenida en el tiempo y una mayor adherencia al tratamiento, sin embargo, los resultados obtenidos no fueron demasiado significativos a la hora de confirmar estas hipótesis.

No se detectaron diferencias significativas en los niveles de metabolitos en orina entre los grupos placebo y control, y aunque la abstinencia de cocaína fue más sostenida en el grupo de los sujetos vacunados (24% vs 18%), no resultó estadísticamente significativa.

Además, se observó un decremento unánime de los niveles de anticuerpos en las semanas 16 a 24, con lo que no se consigue generar una memoria inmunológica lo suficientemente robusta.

Las reacciones adversas no fueron significativas ni supusieron el abandono del estudio por parte de ningún sujeto.

No se detectaron diferencias entre los individuos vacunados y el grupo placebo ni se pudo establecer una relación entre los efectos adversos y el pico de anticuerpos alcanzado.

Por tanto, la administración de la vacuna no supuso una atenuación significativa en el consumo de cocaína, incluso al alcanzarse niveles elevados de anticuerpos. De hecho, en contra de lo postulado, se detectó que aquellos sujetos que habían alcanzado niveles altos de IgG (>42 µg/ml) presentaron un mayor número de muestras de orina positivas para metabolitos de cocaína que los sujetos que obtuvieron menores niveles de anticuerpos.

Sin embargo, y aunque los resultados del estudio no son demasiado esclarecedores, cabe destacar una serie de hallazgos clave que sugieren la relativa eficacia de la vacuna:

- **Abandono del tratamiento.** Se registra una tasa de abandono tres veces menor en aquellos individuos que obtuvieron niveles altos de IgG que los que alcanzaron bajos niveles y los sujetos pertenecientes al grupo placebo (7% vs 20%).
- **Abstinencia.** Los sujetos vacunados consiguen una abstinencia de al menos dos semanas, particularmente aquellos individuos que obtuvieron niveles de IgG más elevados.
- **Inmunogenicidad.** La vacuna permite a 2/3 de los pacientes alcanzar niveles superiores a 42 µg/ml de anticuerpos IgG entre las semanas 9 y 16, por tanto, la inmunización podría tener valor terapéutico en cierto porcentaje de pacientes.

## **6. Conclusiones**

- A día de hoy, no existe ningún tipo de agente farmacológico totalmente efectivo frente a la adicción a cocaína.
- Las vacunas anti-cocaína han demostrado cierta efectividad a corto plazo, pero la respuesta inmunogénica generada no es lo suficientemente robusta y duradera como para resultar en el cese definitivo del consumo.
- Se requiere la realización de un mayor número ensayos clínicos para la verdadera optimización de estas terapias.

## **7. Bibliografía**

1. Lizasoain I, Moro MA, Lorenzo P. Cocaína: aspectos farmacológicos. Adicciones. 2002; 14(1): 57 – 64.
2. González Llona I, Tumuluru S, González Torres MA, Gaviria M. Cocaína: una revisión de la adicción y el tratamiento. Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría. 2015; 35(127):555-571.
3. Montoya IV. Inmunoterapias para las adicciones a las drogas. Adicciones. 2008; 20(2):111-115.
4. Domingo Salvany. Epidemiología del consumo de alcohol y drogas en jóvenes españoles. Trastornos adictivos. 2011; 13(1):1-3.

5. LudCadet J, Bisagno V. Neuropsychological Consequences of Chronic Drug Use: Relevance to Treatment Approaches. *Frontiers in Psychiatry*. 2016; 6(189):1-10.
6. Sánchez – Hervás E, Secades – Villa R, Santonja Gómez J, Zacarés Romaguera F, García – Rodríguez O, Martín Yanez E et al. Abandono del tratamiento en adictos a la cocaína. *Adicciones*. 2010; 22(1):59 – 64.
7. AEMPS: Agencia Española de Medicamento y Productos Sanitarios [Internet] Madrid: AEMPS. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Enero 2001 Ficha Técnica Diazepam 10 páginas. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
8. AEMPS: Agencia Española de Medicamento y Productos Sanitarios [Internet] Madrid: AEMPS. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Enero 2001 Ficha Técnica Labetalol. 9 páginas. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
9. Orson FM, Wang R, Brimijoin S, Kinsey BM, Singh RAK, Ramakrishnan Metal. The future potential of cocaine vaccines. *Expert Opin Biol Ther*. 2014; 14: (9): 1271-1283.
10. Kinsey BM, Kosten TR, Orson FM. Anti-cocaine vaccine development. *Expert Rev Vaccines*. 2010; 9(9):1109-1114.
11. Salazar-Juárez A, Barbosa Méndez S, Jurado N, Munguía A, Antón B. Inmunoprotección activa contra cocaína. *Salud Mental*. 2015; 38 (6): 441-447.
12. Kinsey BM, Jackson DC, Orson FM. Anti-drug vaccines to treat substance abuse. *Immunology and Cell Biology*. 2009; 87: 309-314.
13. Bagasra O, Forman LJ, Howedy A, Whittle P. A potential vaccine for cocaine abuse prophylaxis. *Immunopharmacology*. 1992; 23 (3): 173-179.
14. Carrera MR, Ashley JA, Zhou B, Wirsching P, Koob GF, Janda KD. Cocaine vaccines: antibody protection against relapse in a rat model. *PNAS*. 2000; 97 (11): 6202-6206.
15. Carrera MR, Ashley JA, Wirsching P, Koob GF, Janda KD. A second-generation vaccine protects against the psychoactive effects of cocaine. *Proc Natl AcadSci USA*. 2001; 98 (4): 1988-1992.
16. Carrera MR, Kaufmann GF, Wee JM, Mejler MM, Koob GF. Treating cocaine addiction with viruses. *Proc Natl AcadSci USA*. 2004; 101 (28): 10416-10421.
17. Carrera MR, Ashley JA, Parsons LM, Wirsching P, Koob GF, Janda KD. Suppression of psychoactive effects of cocaine by active immunization. *Nature*. 1995; 378 (6558): 727-730.
18. Moreno AY, Janda KD. Immunopharmacotherapy: Vaccination Strategies as a Treatment for Drug Abuse and Dependence. *Pharmacol Biochem Behav*. 2009; 92 (2): 199-205.
19. Wee S, Hicks MJ, De BP, Rosenberg JB, Moreno AY, Janda KD et al. Novel cocaine vaccine linked to a disrupted Adenovirus gene transfer vector blocks cocaine psychoestimulant and reinforcing effects. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37 (5): 1083-1091.
20. Kantak KM, Collins SL, Lipman EG, Bond J, Giovanoni K, Fox BS. Evaluation of anti-cocaine antibodies and a cocaine vaccine in a rat self-administration model. *Psychopharmacology (Berl)*. 2000; 148 (3): 251-262.
21. Kosten TR, Domingo C, Orson FM, Kinsey BM. Vaccines against stimulants: cocaine and MA. *Br J Clin Pharmacol*. 2013; 77(2): 368-374.
22. Shen X, Kosten TR. Immunotherapy for Drug Abuse. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2011; 10 (8): 876-879.
23. Kinsey BM, Kosten TR, Orson FM. Active immunotherapy for the Treatment of Cocaine Dependence. *Drugs Future*. 2010; 35(4): 301 – 306.
24. Kosten TR, Domingo CB, Shorter D, Orson F, Green C, Somoza E et al. Vaccine for Cocaine Dependence: A Randomized Double-Blind Placebo –Controlled Efficacy Trial. *Drug Alcohol Depend*. 2014; 140: 42-47.

**Anexo 1. Resumen ensayos clínicos.**

<b>Fase</b>	<b>Participantes</b>	<b>Completaron el estudio...</b>	<b>Dosis</b>	<b>Resultados</b>
I	N=34, consumidores habituales de cocaína	27/34	6→Placebo 8→13µg 10→82µg 10→709µg	<b>Producción de Acs en todos los sujetos vacunados.</b> ↑ ↑ Acs en vacunados con dosis mayores.
Ila	N=18, sujetos dependientes de cocaína en busca de tratamiento	16/18	9→100µg x 4 inyecciones 7→400 µg x 5 inyecciones	<b>Sujetos vacunados con 400µg</b> • ↑ Acs • ↓ Muestras de orina + - ↓ Uso de cocaína y de la euforia en <b>ambos grupos.</b>
Ilb	N=115, sujetos dependientes de cocaína en terapia de mantenimiento con metadona	94/115	47→Placebo 47→360µg x 5 inyecciones	<b>Individuos que obtuvieron Acs &gt; 43 µg/ml</b> • ↑ Periodo de abstinencia • ↓ Muestras de orina +
III	N=300 (ver criterios de inclusión)	244/300	148→Placebo 152→400 µg en las semanas 1, 3, 5, 9 y 13 de estudio	Sujetos vacunados • ↑ Periodo de abstinencia • ↓ Abandono del tratamiento

