



DEPARTAMENT DE FARMACOLOGIA, DE TERAPÈUTICA I DE
TOXICOLOGIA

PROGRAMA DE DOCTORAT EN FARMACOLOGIA

TESI DOCTORAL

**Evaluación de la eficacia de medicamentos empleados en
el tratamiento de la dependencia de cocaína:
Revisión sistemática y metaanálisis de los fármacos
antiepilépticos y antipsicóticos**

Memòria presentada per la llicenciada en Medicina Yolanda Álvarez García per optar al títol de doctora per la Universitat Autònoma de Barcelona en el programa de doctorat en Farmacologia, sota la direcció del doctor Magí Farré Albaladejo, Catedràtic del Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia de la Facultat de Medicina, i Cap de Secció de l'Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM).

Yolanda Álvarez García

Firma:

Magí Farré Albaladejo

Firma:

Octubre 2014

**Departament de Farmacologia,
de Terapèutica i de Toxicologia**
Edifici M
08193 Bellaterra (Barcelona), Spain
Tel. 34 93 581 19 52
Fax. 34 93 581 29 86



Magí Farré Albaladejo, Catedràtic de Farmacologia del Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia de la Universitat Autònoma de Barcelona

CERTIFICA:

Que la memòria presentada per Yolanda Álvarez García amb títol “Evaluación de la eficacia de medicamentos empleados en el tratamiento de la dependencia de cocaína: Revisión sistemática y metaanálisis de los fármacos antiepilépticos y antipsicóticos”, ha estat realitzada sota la seva direcció. La memòria reuneix les condicions per ser presentada per optar al grau de Doctor.

I perquè consti als efectes oportuns signo el present certificat a Barcelona, a 28 d’octubre de 2014.

Prof. Magí Farré Albaladejo

*Just living is not enough... one must have
sunshine, freedom, and a little flower.*

Hans Christian Andersen

AGRADECIMIENTOS

Primero de todo, me gustaría dar las gracias al catedrático Dr. Magí Farré. No tengo muchas ocasiones para agradecerle todo lo que aprendí como investigadora y crecí como persona teniéndolo como profesor durante mis estudios de Medicina, como tutor en mi residencia en Farmacología Clínica y como director de mi tesis. Magí ha sido una continua inspiración profesional, de superación y perfeccionismo. Le agradezco, que a pesar de la distancia (más de 1.000 km de Londres a Barcelona), siempre ha encontrado un momento para mí.

En este largo camino de nueve años he sido muy afortunada de conocer y trabajar con gente excelente. Especial gracias a mis compañeras de trabajo, Esther, Marta, Sandra, Jimena y Laura; a mis residentes pequeños, Diego y Ricardo; y, a Pere, un ejemplo a seguir. Agradezco el cariño y la amistad de las chicas del laboratorio, Neus, Montserrat y Meritxell. Finalmente, a las coautoras de mis artículos (Marta, Clara y Francina), gracias por ayudarme a hacerlos realidad.

Doy las gracias a mis padres y hermano, por sus cuidados. A mis suegros y mi cuñado, por tratarme como parte de la familia desde el primer momento. Un especial guiño a mis padrinos. Todos ellos me han ayudado a no sentirme nunca sola y a crecer fuerte y positiva.

Ha sido a veces duro compaginar trabajo y tesis, por eso agradezco la confianza depositada en mí por mis managers, Jim de la European Medicines Agency y más recientemente, Wendy, Liz y Steve de GlaxoSmithKline, siempre apoyándome en mis aspiraciones.

Finalmente, agradezco a mi marido y a mi hija su existencia. Jordi ha hecho que la luz al final del túnel quedara mimetizada por su luz interior, un verdadero amorcillo. Elsa es un afluente de felicidad y energía, y junto con esta tesis, es el legado que dejo al mundo con gran cariño.

LONDRES, OCTUBRE 2014

ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN.....	1
1.1	COCAÍNA	3
1.1.1	<i>Historia de la cocaína</i>	3
1.1.2	<i>Farmacología</i>	5
1.1.2.1	Origen	5
1.1.2.2	Estructura química	6
1.1.2.3	Propiedades fármacocinéticas.....	8
1.1.2.4	Propiedades fármacodinámicas	11
1.1.3	<i>Epidemiología</i>	12
1.1.4	<i>Patología asociada</i>	18
1.2	ADICCIÓN	22
1.2.1	<i>Definición de adicción</i>	22
1.2.2	<i>Teorías de la adicción</i>	24
1.2.3	<i>Circuitos neuronales involucrados en la adicción</i>	26
1.2.3.1	Circuito de recompensa	27
1.2.3.2	Circuitos de control motor	29
1.2.3.3	Cuerpo estriado	30
1.2.3.4	Neuronas espinosas medianas	31
1.3	ACCIONES DE LA COCAÍNA EN EL PROCESO DE ADICCIÓN.....	33
1.3.1	<i>Acción de la cocaína a nivel dopaminérgico: Uso recreacional</i>	33
1.3.1.1	Bloqueo de los recaptadores de dopamina	34
1.3.1.2	Activación de CREB	34
1.3.1.3	Expresión de Δ FosB	35
1.3.2	<i>Acción de la cocaína a nivel glutamatérgico: Uso compulsivo</i>	36
1.4	TRATAMIENTOS	38
1.4.1	<i>Tratamiento de la intoxicación</i>	38
1.4.2	<i>Tratamiento de la abstinencia</i>	38
1.4.3	<i>Tratamiento farmacológico de la adicción</i>	39
1.4.3.1	Terapias dopaminérgicas	39

1.4.3.2	Terapias serotoninérgicas	42
1.4.3.3	Terapias GABAérgicas.....	44
1.4.3.4	Terapias glutamatérgicas.....	46
1.4.3.5	Nuevas estrategias terapéuticas	50
1.4.4	<i>Intervenciones psicosociales</i>	51
1.4.5	<i>Acupuntura</i>	52
2	METODOLOGÍA DEL METAANÁLISIS	53
2.1	EL METAANÁLISIS COMO HERRAMIENTA EN MEDICINA	55
2.2	DEFINICIÓN DE LA PREGUNTA A REVISAR Y LOS CRITERIOS DE INCLUSIÓN	58
2.3	BÚSQUEDA DE ENSAYOS Y EXTRACCIÓN DE DATOS	59
2.4	SESGO DE PUBLICACIÓN	62
2.5	TÉCNICAS ESTADÍSTICAS	66
2.5.1	<i>Agregación de resultados</i>	66
2.5.2	<i>Estudio de la heterogeneidad</i>	67
2.5.3	<i>Método del inverso de la varianza</i>	68
2.5.3.1	Método de efectos fijos	68
2.5.3.2	Método de efectos aleatorios.....	69
2.5.4	<i>Método de Mantel-Haenszel</i>	70
2.5.5	<i>Fijo vs. aleatorio</i>	71
2.6	PRESENTACIÓN DE RESULTADOS	73
2.6.1	<i>QUORUM y PRISMA</i>	73
2.6.2	<i>Gráfico del bosque</i>	76
3	OBJETIVOS E HIPÓTESIS	79
3.1	OBJETIVOS	81
3.2	HIPÓTESIS	81
4	MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS.....	83
4.1	ANTICONVULSANT DRUGS IN COCAINE DEPENDENCE: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS	87
4.2	ANTIPSYCHOTIC DRUGS IN COCAINE DEPENDENCE: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS	97

5	DISCUSIÓN.....	109
5.1	ESTUDIO DE ANTIEPILÉPTICOS (2010).....	111
5.2	ESTUDIO DE ANTIPSICÓTICOS (2013)	120
5.3	DISCUSIÓN GENERAL	125
6	CONCLUSIONES.....	131
7	REFERENCIAS	137

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1.1 Ejemplos de anuncios de productos que contienen cocaína.....</i>	<i>4</i>
<i>Figura 1.2 Detalles de la planta de coca.....</i>	<i>6</i>
<i>Figura 1.3 Estructura química de la cocaína.....</i>	<i>7</i>
<i>Figura 1.4 Estructuras químicas de atropina y escopolamina.....</i>	<i>7</i>
<i>Figura 1.5 Intensidad del efecto euforizante de la cocaína en diferentes vías y dosis.....</i>	<i>9</i>
<i>Figura 1.6 Metabolismo de la cocaína.....</i>	<i>10</i>
<i>Figura 1.7 Formación de cocaetileno por esterificación con etanol.....</i>	<i>11</i>
<i>Figura 1.8 Mecanismos de acción central de la cocaína a nivel de la dopamina.....</i>	<i>12</i>
<i>Figura 1.9 Tasas de visitas al departamento de urgencias asociadas con drogas de abuso ..</i>	<i>13</i>
<i>Figura 1.10 Prevalencia del consumo de cocaína entre los adultos jóvenes.....</i>	<i>14</i>
<i>Figura 1.11 Número de consumidores que iniciaron tratamiento de drogodependencia.....</i>	<i>15</i>
<i>Figura 1.12 Evolución de la prevalencia de consumo de cocaína y edad media de inicio.....</i>	<i>15</i>
<i>Figura 1.13 Prevalencia de consumo de cocaína en los últimos 12 meses.....</i>	<i>16</i>
<i>Figura 1.14 Evolución del porcentaje de consumidores en estudiantes de secundaria.....</i>	<i>17</i>
<i>Figura 1.15 Evolución de la proporción de muertes por reacción aguda.....</i>	<i>18</i>
<i>Figura 1.16 Variables que afectan el inicio y continuación del abuso y adicción.....</i>	<i>24</i>
<i>Figura 1.17 Circuito mesocorticolímbico.....</i>	<i>28</i>
<i>Figura 1.18 Vía directa e indirecta del movimiento.....</i>	<i>30</i>
<i>Figura 1.19 Cascada dopamina-CREB-ΔFos.....</i>	<i>33</i>
<i>Figura 2.1 Jerarquía de estudios.....</i>	<i>56</i>
<i>Figura 2.2 Número de publicaciones indexadas en PubMed utilizando “Meta-analysis”.....</i>	<i>56</i>
<i>Figura 2.3 Concordancia en la importancia asignada a diferentes variables.....</i>	<i>59</i>
<i>Figura 2.4 Gráfico de embudo.....</i>	<i>63</i>
<i>Figura 2.5 Gráfico de embudo tras eliminar los estudios sin significancia estadística.....</i>	<i>64</i>
<i>Figura 2.6 Diagrama de flujo de la información según la declaración PRISMA.....</i>	<i>74</i>
<i>Figura 2.7 Ejemplo de gráfico de bosque.....</i>	<i>77</i>
<i>Figura 5.1 Gráfico de bosque mostrando los abandonos en cada estudio.....</i>	<i>117</i>
<i>Figura 5.2 Gráfico de bosque mostrando los resultados de los ensayos con vigabatrina.....</i>	<i>118</i>
<i>Figura 5.3 Deseo de consumir vs. potencia como antagonista D2.....</i>	<i>123</i>
<i>Figura 5.4 Orinas positivas (RR) vs abandonos (RR).....</i>	<i>126</i>
<i>Figura 5.5 Orinas positivas (diferencia de medias) vs abandonos (RR).....</i>	<i>127</i>

ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 2.1 Tasas de error en la extracción independiente de variables en metaanálisis</i>	<i>61</i>
<i>Tabla 2.2 Ejemplo de tabla de contingencia</i>	<i>71</i>
<i>Tabla 2.3 Puntos a incluir en la publicación según la declaración PRISMA.....</i>	<i>75</i>
<i>Tabla 5.1 Mecanismo de acción de los fármacos incluidos en el metaanálisis</i>	<i>112</i>
<i>Tabla 5.2 Potencias para receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos</i>	<i>120</i>
<i>Tabla 5.3 Comparación de resultados: modelos de efectos fijos y aleatorios..</i>	<i>129</i>

1 INTRODUCCIÓN

1.1 Cocaína

1.1.1 Historia de la cocaína

Las hojas de coca se han masticado durante miles de años por los indios andinos debido a sus propiedades estimulantes y su capacidad de reducir los síntomas asociados con el mal de altura, como los mareos y las náuseas, así como la disminución del apetito.

El primer conocimiento científico de la planta de coca en Europa ocurre en los escritos de un médico de Sevilla, Nicolás Monardes, en 1565 (Blejer-Prieto, 1965) y se cree que el primer uso medicinal de las hojas de coca se llevó a cabo por un médico también español en 1596 (Cregler & Mark, 1986).

No fue hasta 1855 que la cocaína fue aislada de las hojas y caracterizada químicamente por Albert Niemann, un estudiante alemán al que también se le atribuye haber acuñado la palabra “cocaína”.

En 1884, el médico austriaco Sigmund Freud mencionó el uso terapéutico de la cocaína como estimulante contra el hambre y la fatiga, en el tratamiento de la adicción al alcohol y la morfina, en el tratamiento del asma, como afrodisíaco y como anestésico local. Su amigo Karl Koller fue el primero en introducir el uso legal de la cocaína como anestésico local en cirugía oftalmológica. La anestesia ha sido la única propiedad útil medicinal que ha persistido en el tiempo para la cocaína.

Debido a su popularidad a raíz de recomendaciones de figuras conocidas fuera y dentro del ámbito médico, muchos productos medicinales y elixires conteniendo cocaína se comercializaron sin receta a finales del siglo XIX. Entre los más conocidos cabe destacar el vino Mariani, el aerosol para el tratamiento del asma Dr. Tucker y la Coca-Cola (Petersen, 1977).

1. INTRODUCCIÓN

The image displays two distinct historical advertisements side-by-side. The advertisement on the left is for 'VIN MARIANI', featuring a central black box with white text that reads 'THE POPULAR TONIC VIN MARIANI (MARIANI WINE) Nourishing - Strengthening - Refreshing For Overworked Men Delicate Women Sickly Children'. Surrounding this central box are nine circular portraits of prominent figures, each with a testimonial. The testimonials include: Jules Verne ('Vin Mariani prolongs life, it is wonderful'), Charles Gounod ('Honor to Vin Mariani, it restored my health'), Victorien Sardou ('Vin Mariani is perfect. It drives away the blues'), Henri Rochefort ('Vin Mariani completely renewed my constitution, you should offer more to the French Government'), Emile Zola ('Vin Mariani is a fountain of youth, gives life and vigor'), Max O'Reil ('Vin Mariani made a new man of me'), Bartholdi ('Vin Mariani brightens our faculties, it is precious'), and Alexandre Dumas ('Vin Mariani, exquisite in taste, in health, elixir of life'). At the bottom, it states 'Send for Album of Portraits, with endorsements from Emperors, Emperors, Princes, Cardinals, Archbishops and other distinguished personages. Write for book, mention this magazine. Vin Mariani and all reliable druggists. MARIANI & CO., 52 West 15th St., New York. PARIS: 41 St. Rouman. LONDON: 63 Marlborough Street. MONTREAL: 20-20 Hospital Street.' The advertisement on the right is for 'COCA-COLA SYRUP * AND * EXTRACT'. It features the brand name in large, bold letters, followed by 'For Soda Water and other Carbonated Beverages.' Below this, a paragraph describes the drink as an 'INTELLECTUAL BEVERAGE' and 'TEMPERANCE DRINK' containing 'valuable TONIC and NERVE STIMULANT properties of the Coca plant and Cola (or Kola) nuts'. It lists various ailments it treats: 'SICK HEAD-ACHE, NEURALGIA, HYSTERIA, MELANCHOLY, &c.' The advertisement concludes with the signature 'J. S. Pemberton; Chemist, Sole Proprietor, Atlanta, Ga.'

Figura 1.1 Ejemplos de anuncios de productos que contienen cocaína.

Originalmente considerada inofensiva, con el tiempo se hizo aparente la generación de dependencia y la aparición de efectos psicóticos e incluso muerte a consecuencia de su abuso y se consideró necesaria la introducción de controles gubernamentales.

En 1931 la Convención para Limitar la Fabricación y Regular la Distribución de Narcóticos, promulgada en Ginebra por la Liga de Naciones colocó a la cocaína en el grupo de estupefacientes que debería ser sometido a estricta regulación, imponiendo cuotas de producción y controlando su comercio. En 1948, el Protocolo de París establece que la OMS decidirá como clasificar sustancias con potencial de adicción de acuerdo con la clasificación internacional existente.

En la década de 1950, la anfetamina reemplazó gradualmente la cocaína como el estimulante más común de abuso. Sin embargo, esta tendencia se invirtió en los años ochenta con la aparición del crack (Gawin & Ellinwood, Jr., 1988).

En 1961, la Convención Única en Narcóticos, ratificada en Nueva York por 184 países, estandariza criterios entre países y crea una clasificación basada en cuatro listas. Prohíbe la producción y suministro de determinadas sustancias específicas (lista IV) con la excepción de uso para investigación. El resto de listas corresponde a distintos niveles de control dependiendo de la probabilidad de abuso, siendo el más estricto la lista I (donde la cocaína está ubicada), que requerirá una receta oficial de estupefacientes (United Nations, 1966).

La Convención Única sirve de base para las legislaciones nacionales de los países firmantes. En España se introduce a través de la Ley 17/1967, de 8 de abril, "de estupefacientes" (RCL, 1967). En Estados Unidos, la Convención Única entra en legislación a través del Acta de Prevención y Control de Drogas de Abuso de 1970. Para evitar confusión, es de interés remarcar que Estados Unidos introduce 5 listas en su legislación, siendo la lista I la lista de sustancias sin uso médico y por tanto de prescripción prohibida (equivalente a la lista IV de la Convención Única) y el resto de listas ordenadas según el nivel de control debido a su potencial de generar adicción, siendo el más alto el correspondiente a la lista II, donde Estados Unidos ha ubicado a la cocaína (Drug Enforcement Administration (DEA), 2013).

La última actualización de la lista de narcóticos publicada por la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes es de diciembre de 2011 (Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes, 2011).

1.1.2 Farmacología

1.1.2.1 Origen

La cocaína es un alcaloide tropánico que se extrae de las hojas de la planta de la coca (*Erythroxylon coca*), común en los valles calientes y húmedos de la vertiente oriental de la Cordillera de los Andes (principalmente en Colombia y Perú) y desde allí se exporta al resto del mundo.

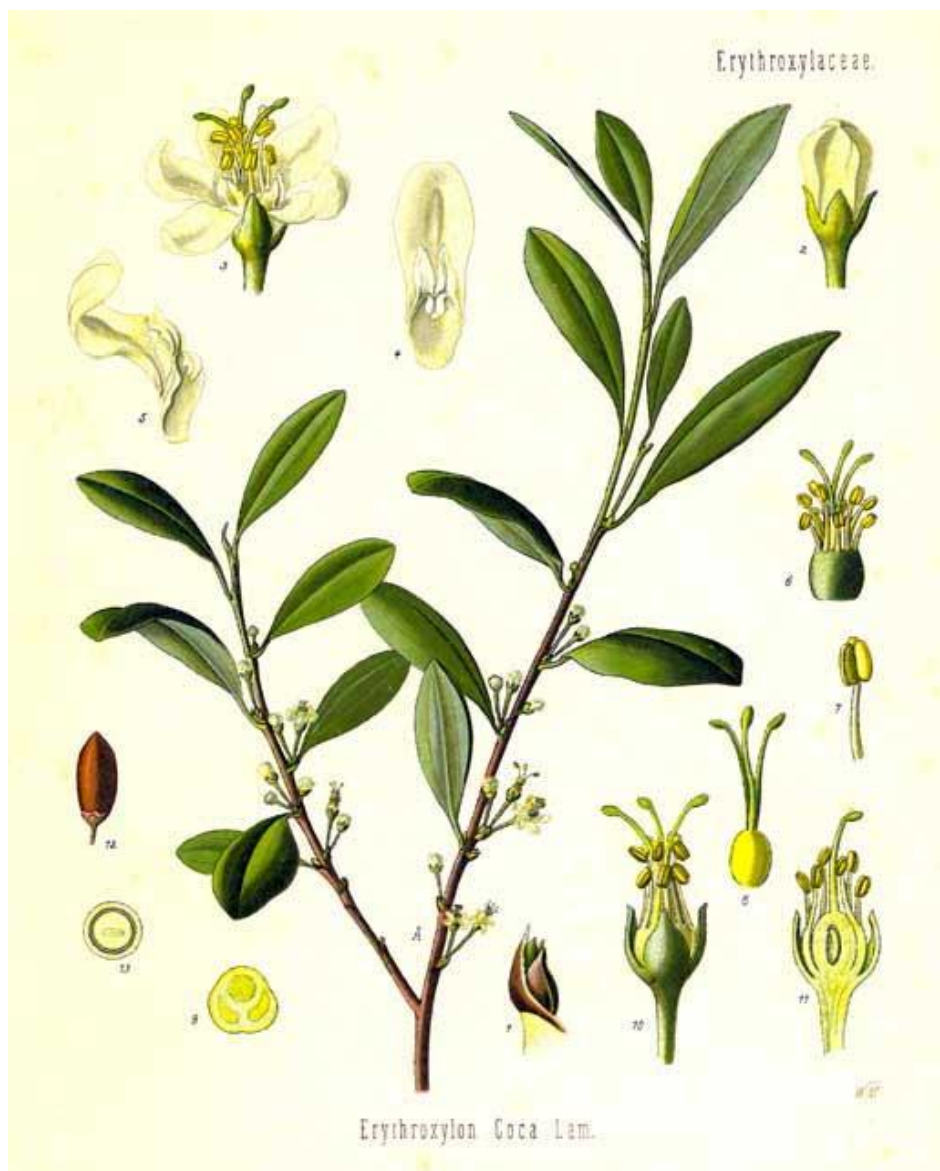


Figura 1.2 Detalles de la planta de coca (atlas de plantas medicinales de Köhler).

1.1.2.2 Estructura química

El nombre químico de la cocaína es benzoil-metil-ecgonina y su fórmula química es $C_{17}H_{21}NO_4$. Su estructura (figura 1.3) le dota de un carácter anfílico facilitando su paso a través de barreras biológicas como las barreras hematoencefálica y placentaria.

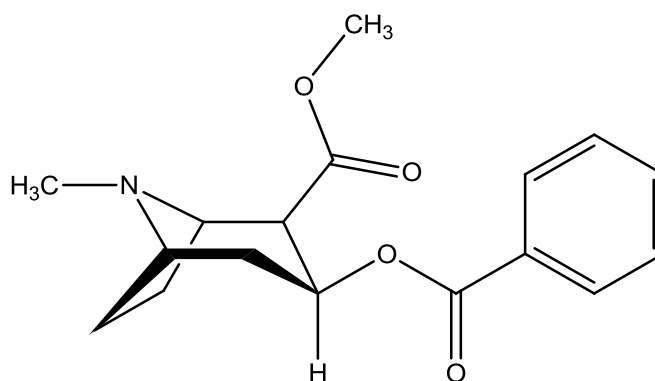


Figura 1.3 Estructura química de la cocaína.

Como alcaloide tropánico, la cocaína presenta similitudes estructurales con los fármacos anticolinérgicos atropina y escopolamina (figura 1.4), también alcaloides de la misma familia, aunque extraídos de plantas de la familia de las Solanáceas.

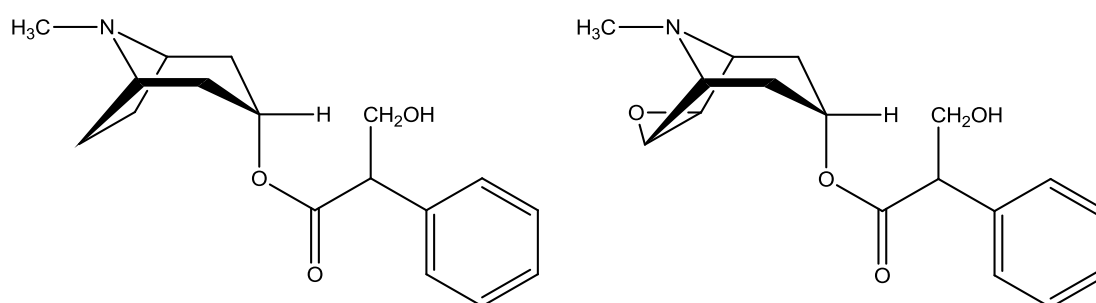


Figura 1.4 Estructuras químicas de atropina (izquierda) y escopolamina (derecha).

De hecho los alcaloides tropánicos se suelen dividir en dos grupos, los derivados de tropina y los derivados de ecgonina. Mientras que los miembros del primer grupo son explotados por la industria farmacéutica debido a sus propiedades medicinales (midriáticos, antieméticos, broncodilatadores y antiespasmódicos), los miembros del segundo grupo no son utilizados debido a sus propiedades adictivas (Gryniewicz & Gadzikowska, 2008).

1.1.2.3 *Propiedades farmacocinéticas*

La cocaína suele consumirse en tres presentaciones: pasta, clorhidrato de cocaína y cocaína base.

- 1) Las hojas de coca son tratadas con disolventes tipo keroseno o gasolina para formar pasta de cocaína o bazuco, que contiene 40-80% de cocaína.
- 2) La pasta de cocaína se trata con ácido clorhídrico para formar clorhidrato de cocaína o cocaína en polvo, que es soluble en agua. La deshidratación produce un polvo blanco que es la forma de presentación más común de la droga y se puede inyectar o inhalar.
- 3) La cocaína base (*freebase* o *crack*), que es insoluble en agua y se puede fumar. Se produce cuando se procesa clorhidrato de cocaína con amoníaco o bicarbonato sódico y agua, y luego se calienta para eliminar el clorhidrato. El término “crack” se refiere al sonido crujiente que se oye al fumar esta mezcla.

La forma en que se administra la cocaína determina el momento del inicio y el tiempo que dura el efecto inmediato de euforia. Mientras más rápida es la absorción, más intenso es la euforia o “*high*” que resulta; pero al mismo tiempo, cuanto más rápida es la absorción, menor es la duración del efecto de la droga. El “*high*” que se produce al esnifar la droga se demora en llegar pero puede durar de 15 a 30 minutos. En contraste, los efectos que se obtienen fumando la cocaína suelen durar de 5 a 10 minutos. Así mismo, cuanto más rápida es la absorción, antes aparece el deseo de consumir más cocaína. Los usuarios de crack suelen desear más cocaína después de 10-30 minutos (figura 1.5) (Chiang & Hawks, 1990).

Se han observado diferencias de género en la farmacología de la cocaína. Los hombres alcanzan concentraciones plasmáticas de cocaína más altas y experimentan una mayor intensidad de efectos subjetivos, tanto positivos como negativos, comparados con las mujeres. Sin embargo, las frecuencias cardíacas máximas no difieren entre sexos, lo que sugiere que las mujeres pueden ser más sensibles que los hombres a los efectos cardiovasculares (Lukas et al., 1996).

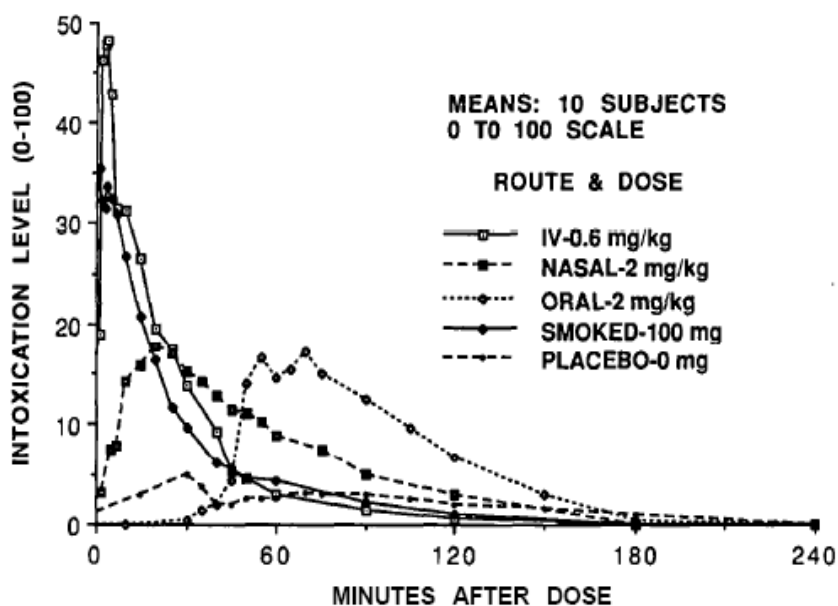


Figura 1.5 Intensidad del efecto euforizante de la cocaína en diferentes vías y dosis comparadas con placebo.

La vía principal de metabolismo de la cocaína implica la hidrólisis de cada uno de sus dos grupos éster ($R-COO-R'$) por medio de la enzima butirilcolinesterasa (BChE) y las carboxiesterasas humanas (hCE-1 y 2), que metabolizan la cocaína con gran rapidez (semivida de eliminación o $t_{1/2}$ ~50 minutos) y abundan principalmente en el hígado. Uno de los principales productos de la hidrólisis es la benzoilecgonina, producida tras la pérdida del grupo metilo ($-CH_3$), que representa el principal metabolito urinario y puede encontrarse en la orina hasta 5 días después de un atracón o incluso hasta 10 en usuarios frecuentes (figura 1.6). Por tal razón, la prueba de benzoilecgonina es un método válido para detectar el consumo de cocaína.

La demetilación de cocaína a norcocaína mediada por el citocromo 3A4 se considera relevante, ya que la norcocaína es un vasoconstrictor más potente que la cocaína y mantiene los efectos farmacológicos de la cocaína. El uso regular de inductores del citocromo 3A4 (rifamicinas, hierba de San Juan y barbitúricos) incrementa la posibilidad de toxicidad debido a un exceso de efectos norcocaína dependiendo su severidad de la rapidez de las mencionadas esterasas en transformar la norcocaína a metil-éster-norecgonina. Si la persona tiene una baja actividad de estas esterasas (ej. polimorfismos BChE), entonces las posibilidades de toxicidad de la cocaína (temblores, agitación, paranoia, tensión arterial alta, pulso débil) son mucho más altas. Se conoce que los consumidores de cocaína a veces se autoadministran

1. INTRODUCCIÓN

insecticidas, como los organofosforados o los carbamatos, que bloquean las esterasas para prolongar la permanencia de la cocaína en el plasma. Esto podría aumentar la euforia, así como inducir toxicidad grave, como convulsiones y arritmia (Coleman, 2010).

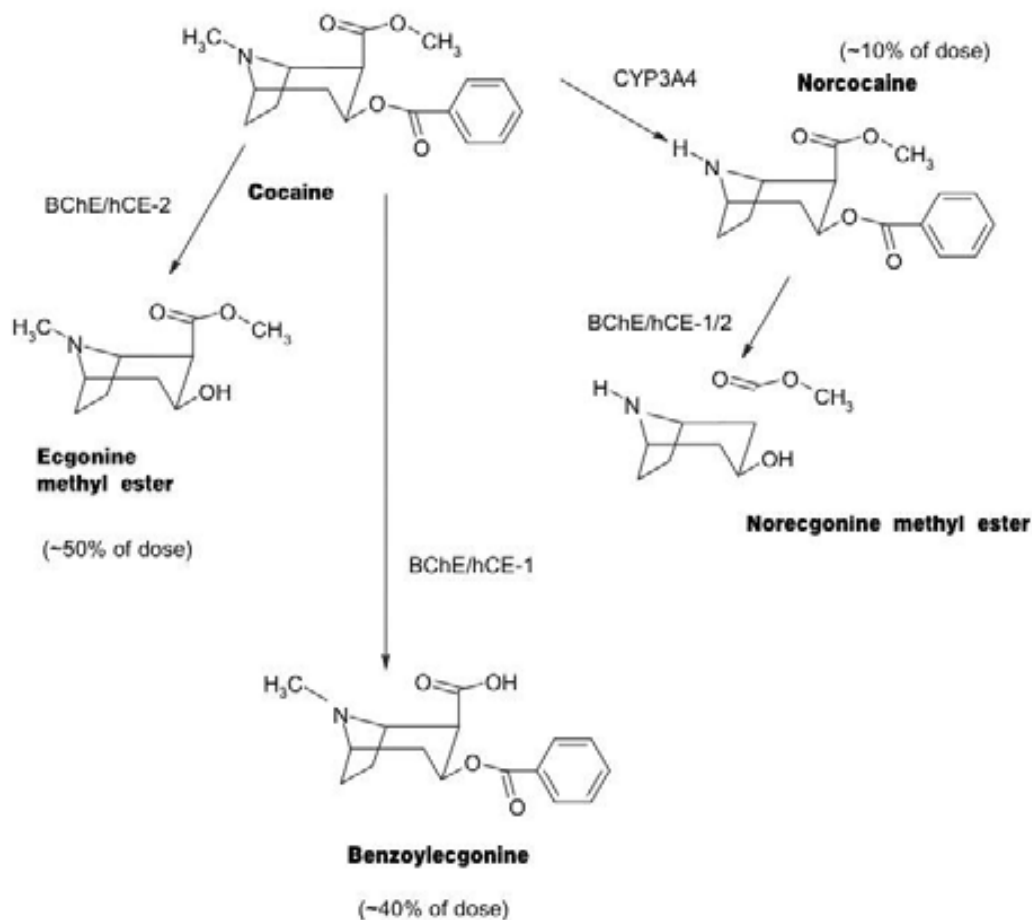


Figura 1.6 Metabolismo de la cocaína, mostrando el papel del CYP3A4 en la demetilación (vía tóxica) y las carboxilesterasas humanas (hCE-1 y 2) y butirilcolinesterasa (BChE). Extraída de Coleman (2010).

El etanol se abusa con frecuencia con la cocaína, ya que la combinación aumenta y prolonga la sensación de sentirse bien y de euforia inducida por la cocaína y reduce el deterioro del rendimiento inducido por el alcohol (Farre et al., 1993).

Cuando la cocaína y alcohol se toman al mismo tiempo, la cocaína puede ser transesterificada a etilcocaína o benzoiletilecgonina (figura 1.7), que es equipotente a la cocaína en el bloqueo de la recaptación de DA (Hearn et al., 1991) pero con una semivida el doble de larga con lo que provoca efectos más prolongados. La desventaja es que es más

cardiotóxico y puede inducir convulsiones en concentraciones más bajas (Camí, Farré, González, Segura, & Torre, 1998; Hearn, Rose, Wagner, Ciarleglio, & Mash, 1991).

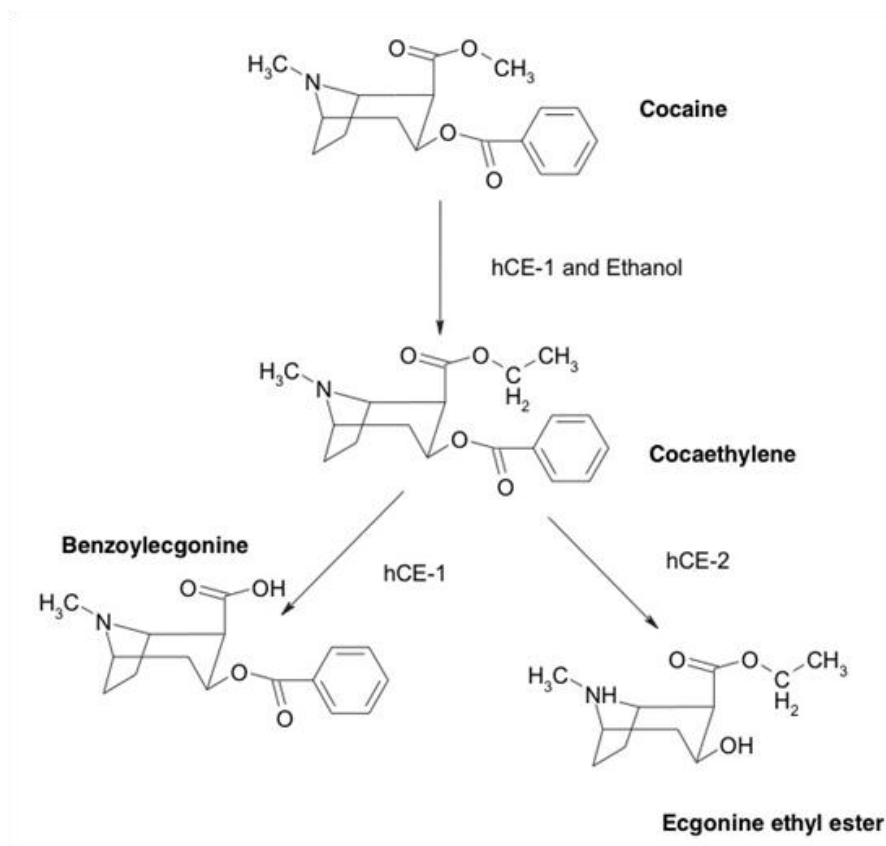


Figura 1.7 Formación de cocaetileno por esterificación con etanol y el metabolismo del producto por esterasas (hCE- 1/2) Extraída de Coleman (2010).

El 5% de la cocaína se excreta sin cambios por la orina (detectable 3-6 h después de su consumo).

1.1.2.4 Propiedades farmacodinámicas

Los efectos locales de la cocaína son a través del bloqueo de los canales de sodio voltaje-dependiente durante la despolarización que bloquea la transmisión de señales eléctricas, ejerciendo sus efectos de anestésico local (Ruetsch, Boni, & Borgeat, 2001).

Los efectos sistémicos de la cocaína se producen debido a la inhibición de la recaptación presináptica de las monoaminas dopamina, noradrenalina y serotonina, prolongando su duración en el espacio extracelular, y la movilización de reservas de

1. INTRODUCCIÓN

monoaminas existentes en la neurona, aumentando la cantidad de neurotransmisores liberados en cada despolarización (Venton et al., 2006). De esta manera, la cocaína ejerce sus efectos psicológicos, tóxicos y adictivos (figura 1.8).

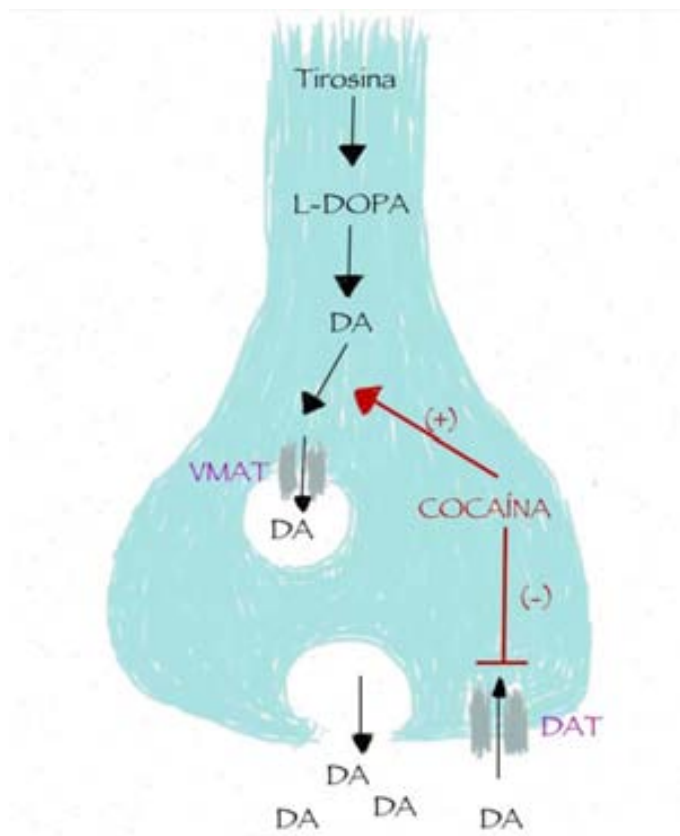


Figura 1.8 Mecanismos de acción central de la cocaína a nivel de la dopamina (DA). L-DOPA: L-dihidroxifenilalanina, VMAT: Transportador vesicular de monoaminas, DAT: Transportador de dopamina.

Además, la cocaína actúa como potente agente simpaticomimético, ya que aumenta la liberación de catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) en la circulación sanguínea desde la médula adrenal, efectos que son responsables de la vasoconstricción, hipertensión, hiperglucemia, hipertermia, midriasis y efectos inotrópicos y cronotrópicos positivos a nivel cardíaco, causando arritmias (Chiueh & Kopin, 1978).

1.1.3 Epidemiología

Según el Informe Mundial sobre las Drogas 2013 de la Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC), a nivel mundial, la cocaína es la segunda

sustancia psicoactiva ilegal más utilizada después del cannabis. Se estima que 17 millones de personas usaron cocaína al menos una vez en el año 2012, representando una prevalencia del 0,37% de la población global adulta (15-64 años). El mercado de la cocaína ha ido disminuyendo en Norte América y el oeste y centro de Europa en los últimos años pero ha aumentado en Sudamérica, África y Asia (UNODC, 2013).

En Estados Unidos la cocaína es la droga ilícita más comúnmente involucrada en visitas a urgencias hospitalarias (211 visitas por 100,000 personas) de la población de 21 años o más, suponiendo aproximadamente un 40% del total de visitas relacionadas con drogas ilícitas en dicha población, y es la causa más frecuente de muertes relacionadas con drogas de abuso (SAMHSA, 2010) (figura 1.9).

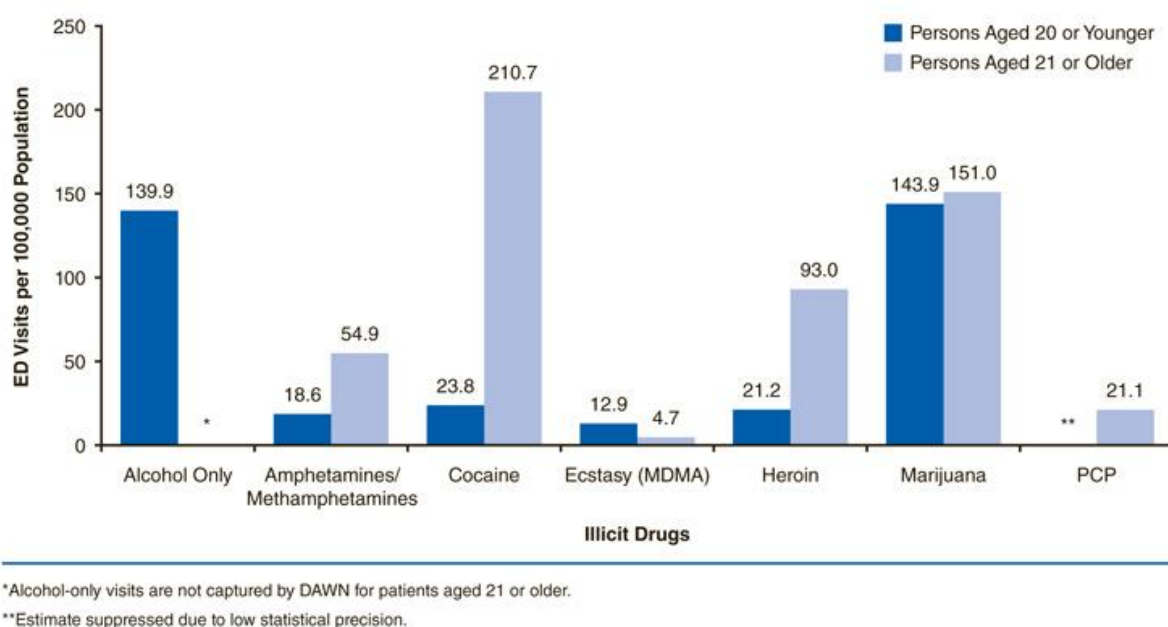


Figura 1.9 Tasas de visitas al departamento de urgencias asociadas con drogas de abuso por cada 100,000 personas, edad y droga en 2010.

Según el Informe Europeo sobre Drogas 2014 del Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (EMCDDA), la cocaína es la droga estimulante más consumida en Europa y los problemas de salud relacionados con su consumo han aumentado desde finales de los 90, habiéndose alcanzado un máximo hacia 2008 en España y Reino Unido (figura 1.10).

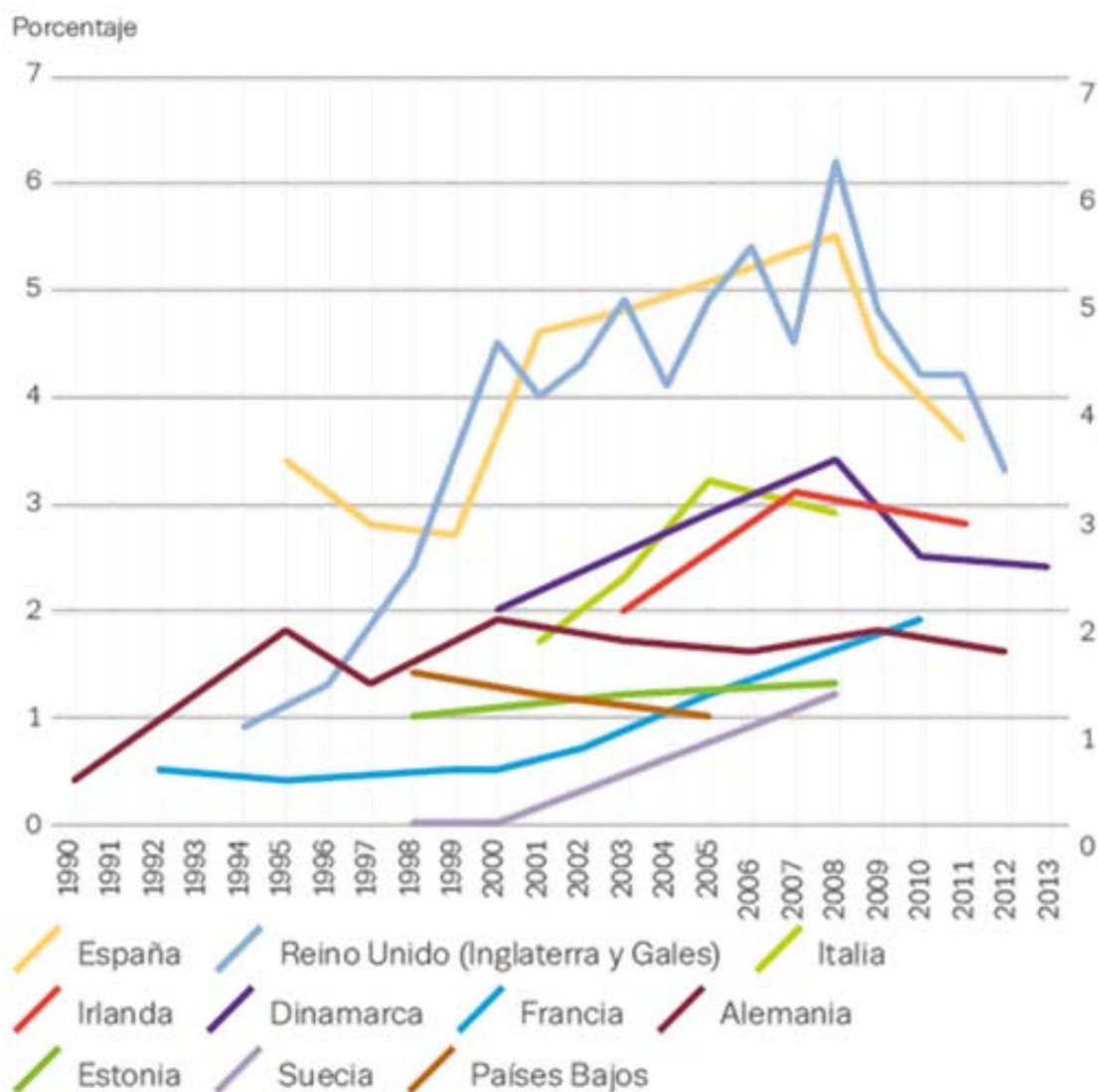


Figura 1.10 Prevalencia del consumo de cocaína en el último año entre los adultos jóvenes.

Se estima que al menos 1,3 millones de personas recibieron tratamiento por consumo de drogas ilegales en Europa durante 2012. Los consumidores de opiáceos representan el grupo mayor, mientras que el segundo y tercer lugar corresponden a los consumidores de cannabis y de cocaína, aunque con diferencias observables entre unos países y otros (figura 1.11) (EMCDDA, 2014).

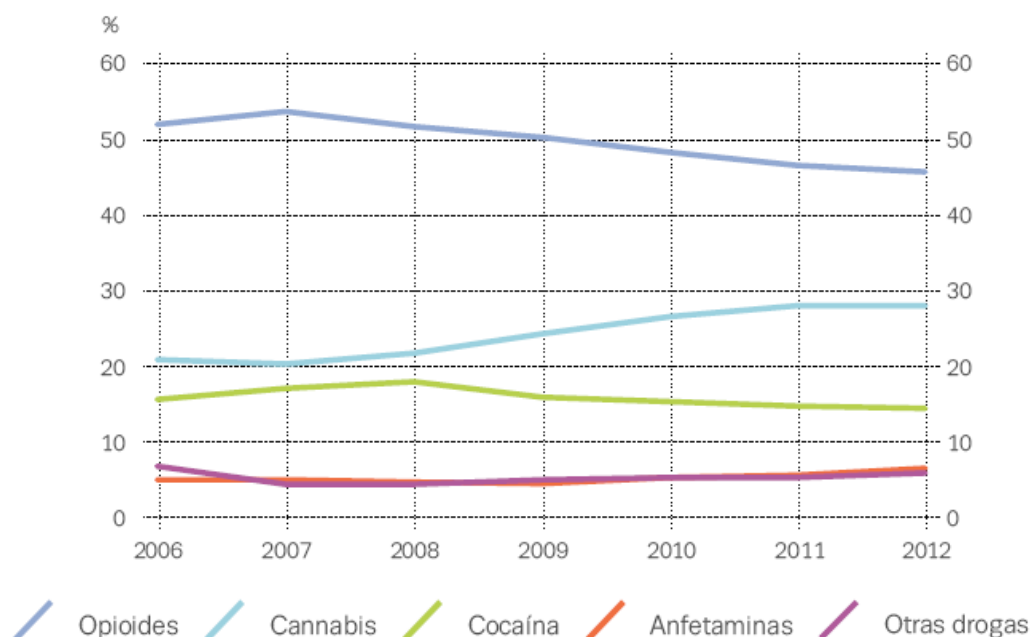


Figura 1.11 Porcentaje de consumidores que iniciaron tratamiento especializado de la drogodependencia, por drogas principales. Europa, 2006-2012.

Según el Observatorio Español de la Droga y las Toxicomanías (OEDT), la encuesta domiciliaria sobre alcohol y drogas (EDADES 2011-2012), estima que la población de 15-64 años tiene una prevalencia de 8,8% en el uso de cocaína “alguna vez en la vida”, 2,2% “en los últimos 12 meses” y 1,1% “en los últimos 30 días”, observándose una reducción respecto a la tendencia ascendente que venía manifestándose desde hacía una década y que había alcanzado su máximo en el 2009 (Reitox 2012) (figura 1.12).

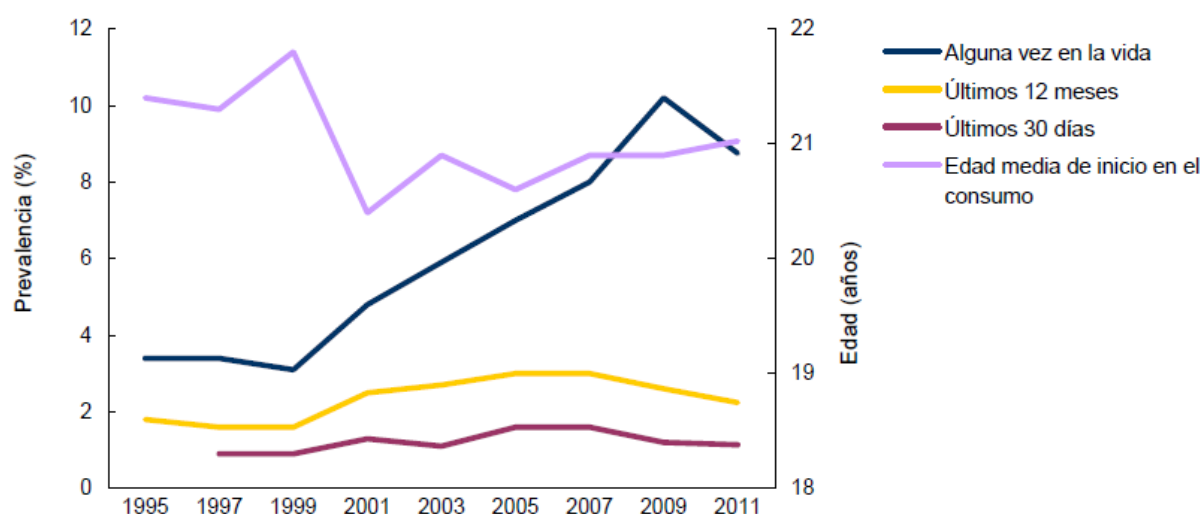


Figura 1.12 Evolución de la prevalencia de consumo de cocaína en polvo y edad media de inicio en la población española de 15-64 años. España, 1995-2011.

Con relación al grupo de edad y sexo, los mayores consumidores es el grupo de los adultos jóvenes (de 15-34 años) y, la proporción de consumidores entre los hombres es de 4 veces mayor que la observada entre las mujeres (figura 1.13).

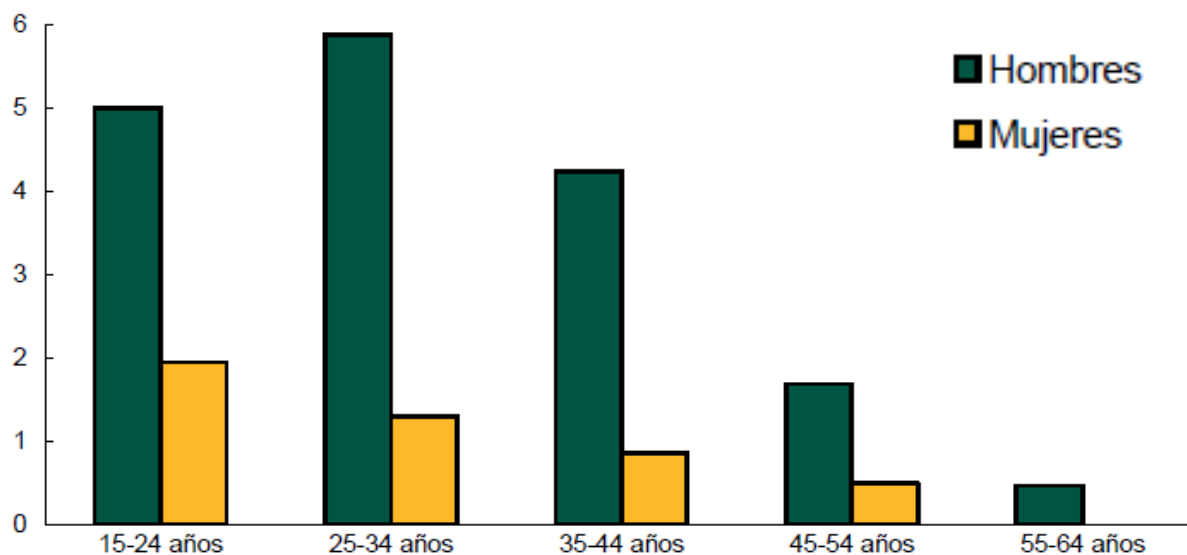


Figura 1.13 Prevalencia de consumo de cocaína en los últimos 12 meses, según grupo de edad y sexo. España, 2011.

Profundizando en los detalles de consumición de drogas de abuso entre la población más joven, España cuenta con una de las mayores encuestas escolares a nivel mundial. La encuesta, conocida como ESTUDES (Encuesta Estatal Sobre Uso de Drogas en Enseñanzas Secundarias) tiene como objetivo la población de estudiantes en enseñanza secundaria (edades de entre 14 a 18 años) y se realiza cada dos años. Los resultados de la última encuesta, realizada en el curso escolar 2012/2013 y con una muestra de 27.503 estudiantes, indican que el 2,5% de los estudiantes entre 14 y 18 años consumieron cocaína en el año de la encuesta. La proporción de estudiantes consumidores aumenta con la edad, siendo la cocaína consumida por el 1% de los estudiantes de 14 años, 2,2% de los estudiantes de 16 años y 4,8% de los estudiantes de 18 años. La edad media de inicio en la cocaína en la población encuestada es 15,5 años (Observatorio Español sobre Drogas 2014).

Los resultados también confirman una tendencia descendente iniciada en 2004 del consumo de cocaína en la población de estudiantes de secundaria. Desde entonces, la prevalencia en dicha población se ha reducido casi tres veces (figura 1.14).

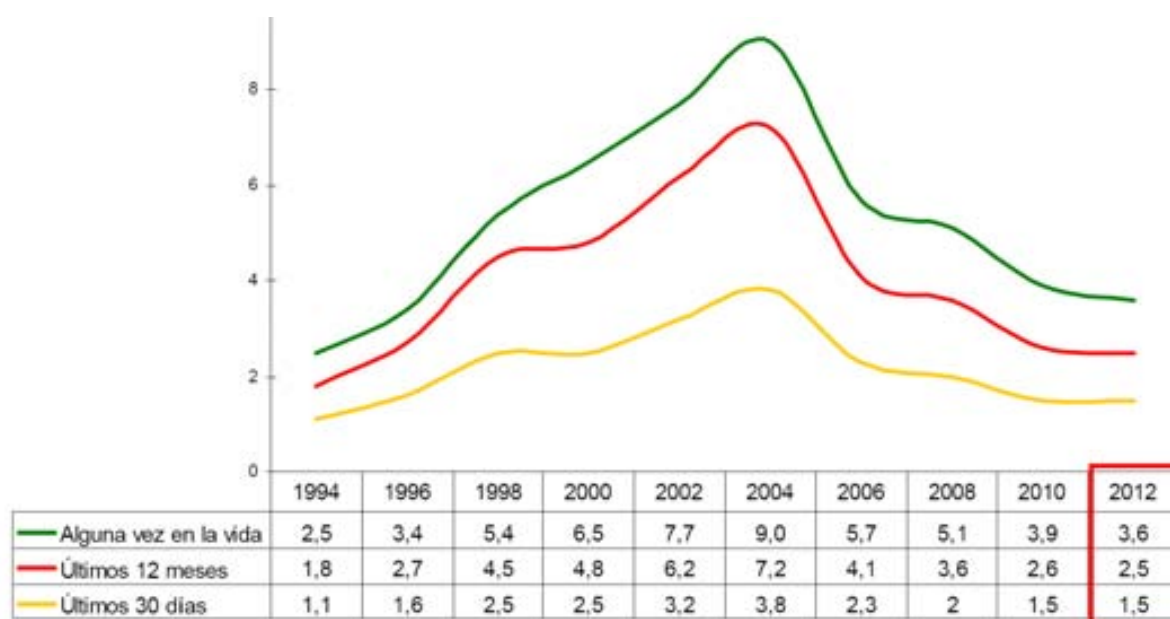


Figura 1.14 Evolución del porcentaje de consumidores de cocaína en la población de estudiantes de secundaria (14-18 años) en España.

Por lo que respecta a vías de administración, en España la cocaína se consume mayoritariamente en polvo por vía intranasal (esnifada), siendo la prevalencia de consumo de cocaína base o crack muy baja. En números absolutos, en el 2005, el número de casos tratados por vía intranasal (esnifada) fue de 12.298 (83%), por vía fumada fue de 1755 (12%) y, por vía inyectada tan solo fue de 793 (5%).

La cocaína representaba alrededor del 40% de todas las admisiones a los programas de tratamiento para el abuso de drogas. En 2010, la cocaína se encontró presente en el 57,3% de las muertes por reacción aguda tras el consumo de sustancias psicoactivas (Reitox, 2012) (figura 1.15).

La mayoría de las personas que experimentan con drogas de alto potencial adictivo no intensifican su consumo ni pierden el control. El riesgo de desarrollar adicción entre aquellos que prueban la cocaína es de 16,7% (O'Brien, 2011). Se estima que el 5% de los consumidores de cocaína desarrollará dependencia durante el primer año de uso (Wagner & Anthony, 2002).

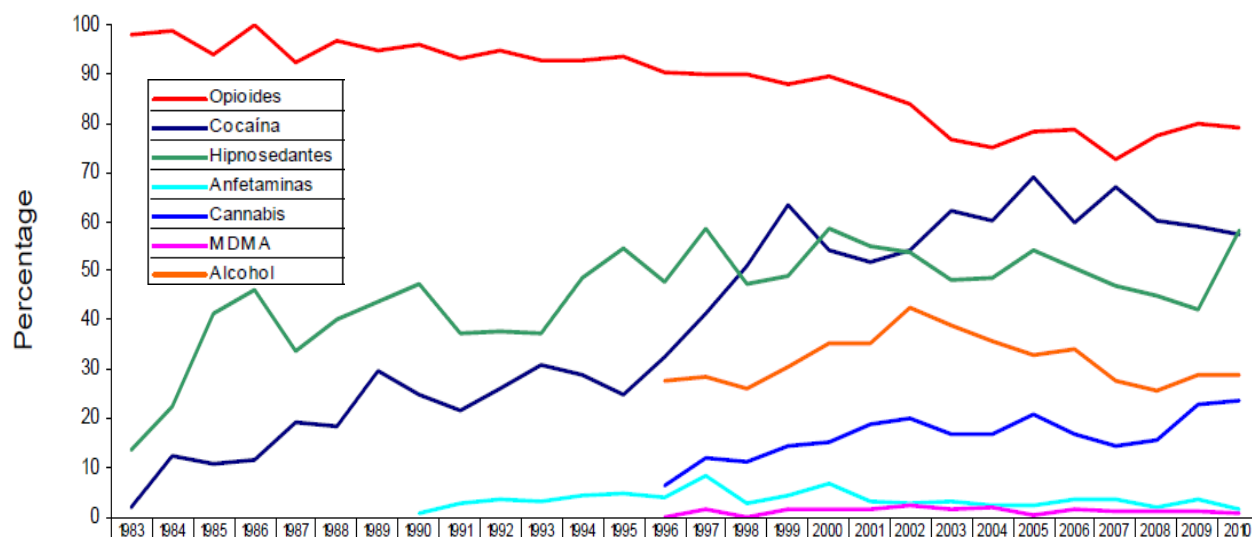


Figura 1.15 Evolución de la proporción de muertes por reacción aguda tras consumo de sustancias psicoactivas según tipo de sustancia detectado en el análisis toxicológico. España, 1983-2010.

1.1.4 Patología asociada

La naturaleza crónica y recurrente de la adicción cumple con los criterios de una enfermedad crónica, pero debido a su componente voluntario en la iniciación, el concepto de enfermedad es controvertido (McLellan, Lewis, O'Brien, & Kleber, 2000).

En general, se estima que la reducción de la esperanza de vida por abuso de drogas es de 13,6 y 14,8 años para hombres y mujeres, respectivamente (Chang et al., 2011).

La patología asociada al abuso de cocaína puede subdividirse en las siguientes cuatro categorías (White & Lambe, 2003):

a) Patología asociada con el estilo de vida del adicto a drogas

El precio de la cocaína en la calle oscila entre 56-77 €/g y la pureza entre 29-48% (EMCDDA, 2013). Con un consumo promedio de 1g semanal en los usuarios recreativos y de 1g diario en los usuarios dependientes, el consumo de la cocaína es un hábito caro (Colzato, van den Wildenberg, & Hommel, 2007). Por tanto, los adictos a la cocaína sin dinero para pagarla (el desempleo es más común en consumidores de drogas) pueden incurrir en actividades criminales o conductas de riesgo con el objetivo de financiar su consumo.

Al igual que ocurre con otros estimulantes, la cocaína suprime el apetito y sus consumidores pueden decidir comprar drogas en lugar de alimento, sufriendo así los efectos asociados con una dieta pobre.

Para terminar, mencionar que la cocaína raramente se abusa de manera aislada. Los adictos a cocaína suelen tomar otras drogas. De los TUS asociados a la cocaína, los más prevalentes fueron: alcohol (75,0%), cannabis (56,6%) y opiáceos (35,9%) (Arias et al., 2013). Este policonsumo expone al adicto a las patologías asociadas con las drogas concomitantes.

b) Patología asociada con la intoxicación

La disfunción en la transmisión serotoninérgica que ocurre inmediatamente después de una dosis de cocaína puede llevar a comportamientos impulsivos y agresivos y al desarrollo de tendencias suicidas y psicóticas. También puede afectar la habilidad del individuo para coordinar movimientos y su capacidad de percepción.

Por ejemplo, en un estudio realizado sobre muertes violentas en Nueva York, la cocaína fue la principal sustancia asociada a los fallecimientos en el grupo de edad de 15 a 24 años. El consumo de cocaína (confirmado por análisis toxicológicos) estaba presente en el 69,7% de todas las muertes por sobredosis, el 29,2% de los homicidios, el 15,3% de los suicidios y en el 9,3% de otras muertes accidentales (Marzuk et al., 1995).

c) Patología asociada con su administración

La vasoconstricción producida por la cocaína esnifada puede dar lugar a necrosis isquémica del cartílago nasal y su consumo crónico puede resultar en perforación del tabique nasal (Goodger, Wang, & Pogrel, 2005). La vasoconstricción de la mucosa es seguida por hiperemia de rebote. Sintomáticamente esto produce congestión nasal, con rinitis persistente y rinorrea.

Las complicaciones pulmonares son casi exclusivas de la cocaína fumada. Entre ellas se incluyen la lesión térmica de vías aéreas (debido a la exposición prolongada de los vapores calientes de la cocaína bajo sus efectos anestésicos), el barotrauma (debido a inspiraciones profundas y prolongadas para intentar maximizar la cocaína absorbida) y los granulomas (debido a materiales usados para vaporizar la cocaína) (Restrepo et al., 2007).

El abuso de cocaína intravenosa es menos común debido a la morbilidad y mortalidad asociada. Esta vía se asocia con vasculitis, miocarditis, endocarditis infectiva, embolismos pulmonares y cerebrales e infección (virus hepatitis B y C y VIH) (Moss & Munt, 2003).

Los adulterantes pueden producir morbilidad adicional (Shannon, 1988). La cocaína de la calle puede estar adulterada con sustancias para disminuir su pureza y aumentar la cantidad para obtener mayor ganancia en el mercado. Entre los adulterantes más frecuentes se encuentran fenacetina, lidocaína, procaína, cafeína, diltiazem y levamisol. Estos adulterantes pueden dar lugar a reacciones adversas, como el levamisol, medicamento inmunomodulador y antihelmíntico de uso veterinario, que se retiró del mercado por sus efectos secundarios graves en humanos, como leucopenia y vasculitis (Arora, 2013).

d) Patología resultante de su acción farmacológica

Las complicaciones cardiovasculares relacionadas con la cocaína son la causa más común de muerte en consumidores de cocaína y puede ocurrir tanto con el abuso agudo como crónico. El dolor de pecho es el problema médico más común relacionado con la cocaína. La cocaína puede causar o empeorar la hipertensión, aterosclerosis, espasmo arterial coronario, isquemia e infarto miocárdico, miocarditis, arritmias, disección aortica y la muerte súbita (Maraj, Figueredo, & Lynn, 2010).

Además de las citadas anteriormente, otras complicaciones respiratorias asociadas con el crack incluyen neumonitis por hipersensibilidad, hemorragia pulmonar, bronquiolitis obliterante, asma y edema pulmonar (Ettinger & Albin, 1989).

Entre las complicaciones neuropsiquiátricas más frecuentes del consumo de cocaína se encuentra la cefalea vascular tras su retirada. Además, la cocaína se ha asociado con accidentes cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos (Neiman, Haapaniemi, & Hillbom, 2000), hipertermia, delirio y ataques de pánico. También se ha descrito con el uso crónico la aparición de trastornos como déficits de atención, memoria, aprendizaje y juicio (Madoz-Gurpide, Blasco-Fontecilla, Baca-Garcia, & Ochoa-Mangado, 2011), depresión (Vergara-Moragues et al., 2012), alteraciones del movimiento (*crack dancing*) (Daras, Koppel, & Atos-Radzion, 1994), precipitación de epilepsias (Dhuna, Pascual-Leone, Langendorf, & Anderson, 1991) y psicosis (Brady, Lydiard, Malcolm, & Ballenger, 1991), creyéndose responsable de los dos últimos el fenómeno de tolerancia inversa a la cocaína (*kindling effect*).

La cocaína produce diferentes trastornos mentales. Según el DSM-V los trastornos relacionados con sustancias se dividen en dos grupos: los trastornos por consumo de sustancias y los trastornos inducidos por sustancias. El trastorno por consumo de sustancias agrupa los diagnósticos anteriores de abuso y dependencia, introduciendo la gravedad. En el apartado siguiente se comentan los criterios diagnósticos. Entre los trastornos mentales inducidos por la cocaína se incluyen la intoxicación, abstinencia, trastornos psicóticos, trastorno bipolar, trastornos depresivos, trastornos de ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos del sueño-vigilia, disfunciones sexuales, síndrome confusional y trastornos neurocognitivos.

La presencia de un trastorno por uso de sustancias y otro trastorno mental (comorbilidad dual) es frecuente. A la luz de distintas series epidemiológicas está claro que los trastornos psiquiátricos favorecen el consumo de drogas y viceversa. Tres de cada 4 adictos a la cocaína tiene una patología dual (Arias et al., 2013).

También se han descrito insuficiencia renal aguda originada por rhabdomiólisis debido a hipertermia muscular (Welch, Todd, & Krause, 1991) e isquemia mesentérica e intestinal debido a vasoconstricción local y trombosis (Lee, LaMaute, Pizzi, Picard, & Luks, 1990).

Debido a su bajo peso molecular, la cocaína puede cruzar fácilmente la placenta y la barrera hematoencefálica del feto, causando vasoconstricción e hipoxia que puede dar lugar a desprendimiento de la placenta y la ruptura prematura de membranas (Addis, Moretti, Ahmed Syed, Einarson, & Koren, 2001).

1.2 Adicción

1.2.1 Definición de adicción

“Adicción” se define como un patrón desadaptativo de consumo de sustancias que conlleva un deterioro o malestar clínicamente significativos.

Las adicciones se diagnostican principalmente utilizando el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM, en la actualidad DSM-V) (American Psychiatric Association, 2013). El DSM-V agrupa en un solo trastorno denominado “trastorno por consumo de sustancias o adicción” los antiguos diagnósticos de abuso y dependencia del DSM-IV. Realmente se han sumado ambos para dar un total de 11 criterios actuales. Los criterios incluyen la gravedad de los síntomas aplicados directamente a psicoestimulantes, incluyendo cocaína y anfetamina, y son los siguientes:

Un modelo de consumo de sustancias anfetamínicas, cocaína u otros estimulantes que provoca un deterioro o malestar clínicamente significativo y que se manifiesta al menos por dos de los hechos siguientes en un plazo de 12 meses:

1. Se consume el estimulante con frecuencia en cantidades superiores o durante un tiempo más prolongado del previsto.
2. Esfuerzos fracasados de abandonar o controlar el consumo de estimulantes.
3. Se invierte mucho tiempo en las actividades necesarias para conseguir el estimulante, consumirlo o recuperarse de sus efectos.
4. Ansias o un poderoso deseo o necesidad de consumir estimulantes.
5. Consumo recurrente de estimulantes que lleva al incumplimiento de los deberes fundamentales en el trabajo, la escuela o el hogar.
6. Consumo continuado de estimulantes a pesar de sufrir problemas sociales o interpersonales persistentes o recurrentes, provocados o exacerbados por sus efectos.
7. El consumo de estimulantes provoca el abandono o la reducción de importantes actividades sociales, profesionales o de ocio.
8. Consumo recurrente de estimulantes en situaciones en las que provocan un riesgo físico.

9. Se continúa con el consumo de estimulantes a pesar de saber que se sufre un problema físico o psicológico persistente o recurrente probablemente causado o exacerbado por ellos.

10. Tolerancia, definida por alguno de los siguientes hechos:

- a. Una necesidad de consumir cantidades cada vez mayores de estimulantes para conseguir la intoxicación o el efecto deseado.
- b. Un efecto notablemente reducido tras el consumo continuado de la misma cantidad de un estimulante.

11. Abstinencia, manifestada por alguno de los hechos siguientes:

- a. Presencia del síndrome de abstinencia característico de los estimulantes.
- b. Se consume el estimulante (o alguna sustancia similar) para aliviar o evitar los síntomas de abstinencia.

Hay que tener en cuenta que no se considera que se cumplen los criterios 10 ó 11 en aquellos individuos que sólo toman estimulantes bajo supervisión médica adecuada.

Los criterios de tolerancia y/o abstinencia, indican adaptación neurológica, también llamada dependencia física o fisiológica. Sin embargo, esta adaptación fisiológica por sí mismo no es ni necesaria ni suficiente para el diagnóstico de dependencia de sustancias (Glass, 1994). De hecho, los que reciben un diagnóstico de dependencia deben además mostrar un deseo compulsivo y el uso de la droga(s) a pesar de consecuencias adversas graves, como por ejemplo, el consumo en lugar de o durante la realización de actividades importantes.

Hay muchas variables que operan simultáneamente para influir en la probabilidad de que un consumidor de drogas comience a perder el control y desarrolle una adicción. Estas variables se pueden organizar en tres categorías: agente (cocaína), huésped (usuario) y medio ambiente y se resumen en la figura 1.16.

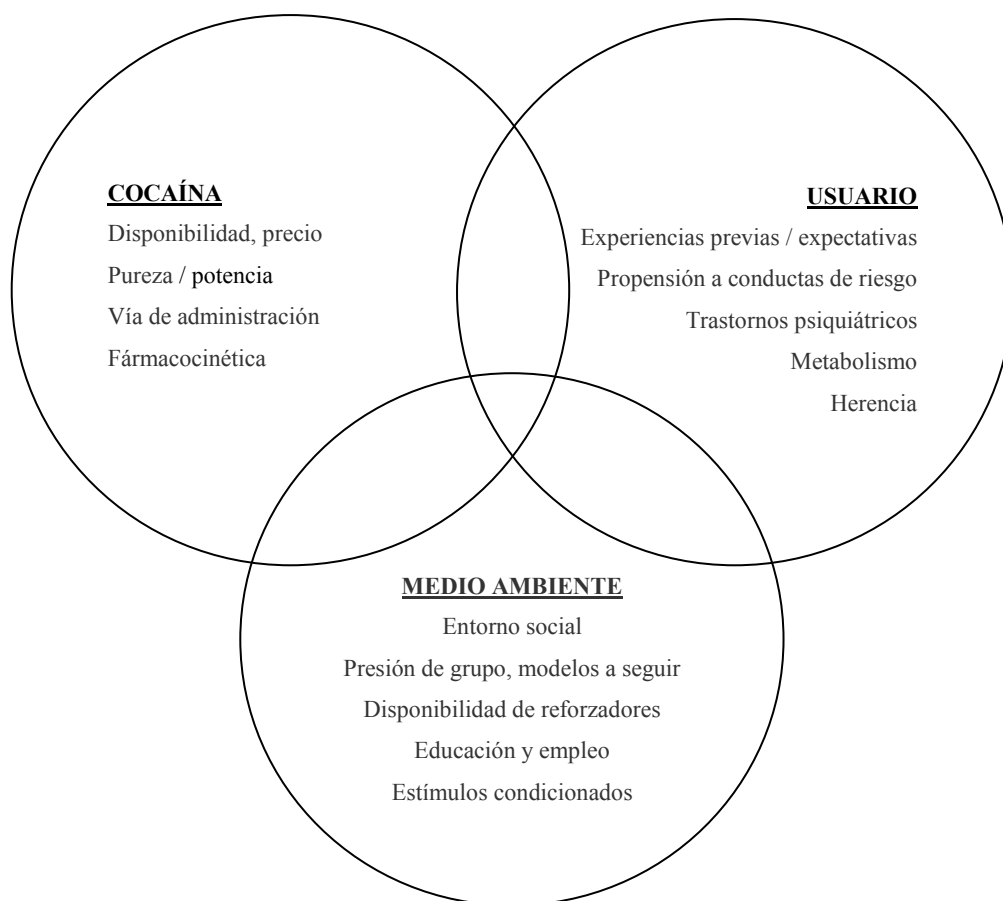


Figura 1.16 Variables que afectan el inicio y continuación del abuso de sustancias y adicción. Adaptación de O'Brien (2011).

1.2.2 Teorías de la adicción

Para entender la adicción es necesario entender el proceso por el cual el hábito de tomar drogas se convierte en un hábito compulsivo.

La idea de que individuos adictos al consumo de drogas deberían simplemente desengancharse de los hábitos autodestructores impulsados por la adicción ha distraído a la sociedad de considerar la adicción como una enfermedad neurológica crónica. La investigación en los últimos 25 años ha demostrado que la adicción a drogas es una enfermedad producida por cambios patológicos en el cerebro como respuesta a repetidas “agresiones” farmacológicas a circuitos neuronales que median como una persona interpreta y responde a estímulos motivacionales (Kalivas & O'Brien, 2008).

A día de hoy, no existe una teoría que permita explicar la adicción en su totalidad. Tradicionalmente, los modelos de adicción se podían clasificar en dos grupos: modelos de refuerzo negativo (la droga se toma para evitar los síntomas de su retirada) y modelos de

refuerzo positivo (la droga se toma por sus efectos placenteros). Aunque ambas líneas de pensamiento no son mutuamente excluyentes e incluso pueden ser complementarias son incapaces de dar una explicación a ciertos fenómenos observados durante la adicción.

Por ejemplo, la teoría de refuerzo negativo no puede dar una explicación a la falta de correlación observada para diferentes clases de drogas entre la búsqueda de droga y la gravedad de los efectos causados por su retirada. Además, también se ha observado que periodos de máxima autoadministración frecuentemente no coinciden con periodos de máximo estrés debido a la retirada de la droga (Wise & Bozarth, 1987). En el particular caso de la cocaína, el deseo para consumirla suele aumentar inmediatamente después de su consumo, cuando está produciendo su máximo efecto placentero (subjetivo). Finalmente, no se puede explicar porque hay recaídas mucho tiempo después de la última toma de la droga y cuando los efectos debidos a su retirada hace ya tiempo que han desaparecido.

En el caso de la teoría de refuerzo positivo, uno de sus problemas es que no existe una clara relación entre la habilidad de producir un estado placentero subjetivo y su potencial adictivo. Por ejemplo, la nicotina es altamente adictiva pero no produce la euforia o elevados estados placenteros que otras drogas menos adictivas producen. También se puede argumentar en su contra que las consecuencias negativas del consumo continuado de droga (pérdida de salud, amigos, familia, trabajo, etc.) son enormes en comparación con el placer obtenido, provocando más daño que beneficio y contradicen la idea de un refuerzo positivo. De hecho, a veces los adictos explican que su vida esta arruinada, que la droga no da ya el mismo placer, pero aún así, la siguen tomando (Lamb et al., 1991).

De más reciente aparición, la teoría de “Sensibilización de Incentivos” trata de ofrecer una explicación a las cuestiones que las anteriores teorías no son capaces de explicar (Robinson & Berridge, 1993). La teoría postula que los circuitos neuronales que median el placer obtenido al consumir droga y el deseo de consumir son independientes y que el consumo repetido de droga resultaría en cambios incrementales y permanentes en el sistema neuronal que mediaría el deseo por la droga. Dicho circuito sería responsable de atribuir la categoría de “Incentivo Prominente” a la droga y a estímulos asociados con ella. Los cambios mencionados sensibilizarían el circuito que media el deseo de tal manera que éste se activaría de manera desmesurada a los estímulos asociados con droga, haciéndola irresistiblemente deseada y controlando el comportamiento del individuo. Dichos cambios no afectarían al circuito que media en los placeres subjetivos desencadenados por la droga, o, en todo caso, si

algún cambio se observa, éste sería una reducción del placer debido a la aparición de tolerancia.

A nivel psicológico, la teoría propone tres etapas en la adquisición de sensibilización: 1) Identificación de una fuente de placer, 2) reconocimiento de estímulos que pueden predecir la llegada del placer identificado, un proceso que puede denominarse aprendizaje por asociación y 3) atribución de la categoría de incentivo prominente al estímulo asociado.

La primera etapa puede corresponderse con el consumo recreativo de la droga, la segunda con recaídas controladas y la tercera con recaídas compulsivas (Kalivas & O'Brien, 2008).

1.2.3 Circuitos neuronales involucrados en la adicción

A nivel farmacológico, se debe comprender como los efectos de una dosis inicial conducen progresivamente a cambios moleculares y celulares relativamente estables en el cerebro después de dosis repetidas. La teoría de “Sensibilización a Incentivos” apunta a la activación de circuitos dopaminérgicos como condición necesaria para inducir sensibilización.

Desde la publicación de la teoría, se han realizado grandes avances en el estudio de los circuitos cerebrales y neurotransmisores que ejercen funciones críticas en la adquisición de memorias motivacionales, recompensa y en la ejecución de comportamientos aprendidos y como dichos circuitos se corresponden con las etapas mencionadas en el desarrollo de adicción. Así, el aprendizaje de la adicción que ocurre a través del consumo recreativo involucra la dopamina del circuito mesocorticolímbico (Berridge & Robinson, 1998), mientras que las recaídas involucran circuitos glutamatérgicos en el área prefrontal, en el caso de las recaídas controladas, y en el área corticoestriatal, en el caso de las compulsivas (Everitt & Robbins, 2005). Trabajos más recientes también atribuyen un rol a las vías nigroestriatales en los procesos de recompensa y adicción (Wise, 2009). En concreto, las nuevas tendencias en investigación relacionan cambios en las vías de control motor con a la aparición de compulsión (Volkow, Wang, Fowler, & Tomasi, 2012; Belin, Jonkman, Dickinson, Robbins, & Everitt, 2009).

1.2.3.1 Circuito de recompensa

El circuito mesocorticolímbico y sus eferentes son parte del sistema motivacional que regula respuestas de recompensa a estímulos naturales como el comer, el beber, el sexo y la interacción social y es también conocido como el circuito de recompensa.

Nuestro cerebro se asegura de que repetiremos actividades críticas para sobrevivir asociando dichas actividades con placer o premio. Cuando el circuito de recompensa es activado, el cerebro entiende que algo importante está sucediendo y necesita ser recordado y nos enseña a hacerlo de nuevo de manera inconsciente.

El circuito contiene dos de las principales vías dopaminérgicas del cerebro, la vía mesocortical, que parte del área tegmental ventral y comunica principalmente con el córtex prefrontal, y la vía mesolímbica, que también parte del área tegmental ventral y comunica con el núcleo accumbens, la amígdala y el hipocampo. Las dos vías no son independientes ya que existe comunicación entre sus constituyentes y además, casi todas las áreas que reciben una proyección desde el área tegmental ventral, también proyectan de vuelta hacia ella, formándose un complejo circuito. Así, el núcleo accumbens conecta por medio de neuronas gabaérgicas con el córtex prefrontal y el área tegmental ventral, mientras que el córtex prefrontal conecta con el núcleo accumbens y el área tegmental ventral por medio de neuronas excitatorias glutamatérgicas (Camí & Farré, 2003). La figura 1.17 esquematiza la estructura del sistema mesocorticolímbico y sus principales eferentes.

La liberación de dopamina en el circuito es crucial para su activación y para facilitar el aprendizaje. Así, estímulos debidos a actividades placenteras como el comer y el sexo provocan una descarga de dopamina para reforzar dicho estímulo y la repetición de la actividad en el futuro para asegurar la supervivencia del individuo. El proceso involucra a neuronas en el área tegmental ventral que, como ya se ha mencionado, liberan dopamina en el córtex prefrontal, la amígdala y el núcleo accumbens, todos ellos parte del circuito de recompensa. Normalmente, la dopamina se descarga cuando los individuos se ven expuestos a nuevas actividades placenteras y ayudará a relacionar dicha actividad con estímulos que la pueden rodear en el entorno y que pueden ayudar a orientar al individuo hacia dicha actividad (estímulos condicionados). Una vez las relaciones han sido aprendidas, la liberación de dopamina para facilitar aprendizaje ya no es necesaria y no ocurrirá (Schultz, 2004). No obstante, descargas de dopamina seguirán existiendo como respuesta a los estímulos

condicionados que anuncian la llegada de una actividad placentera para preparar al individuo para recibirla (Schultz, 1998).

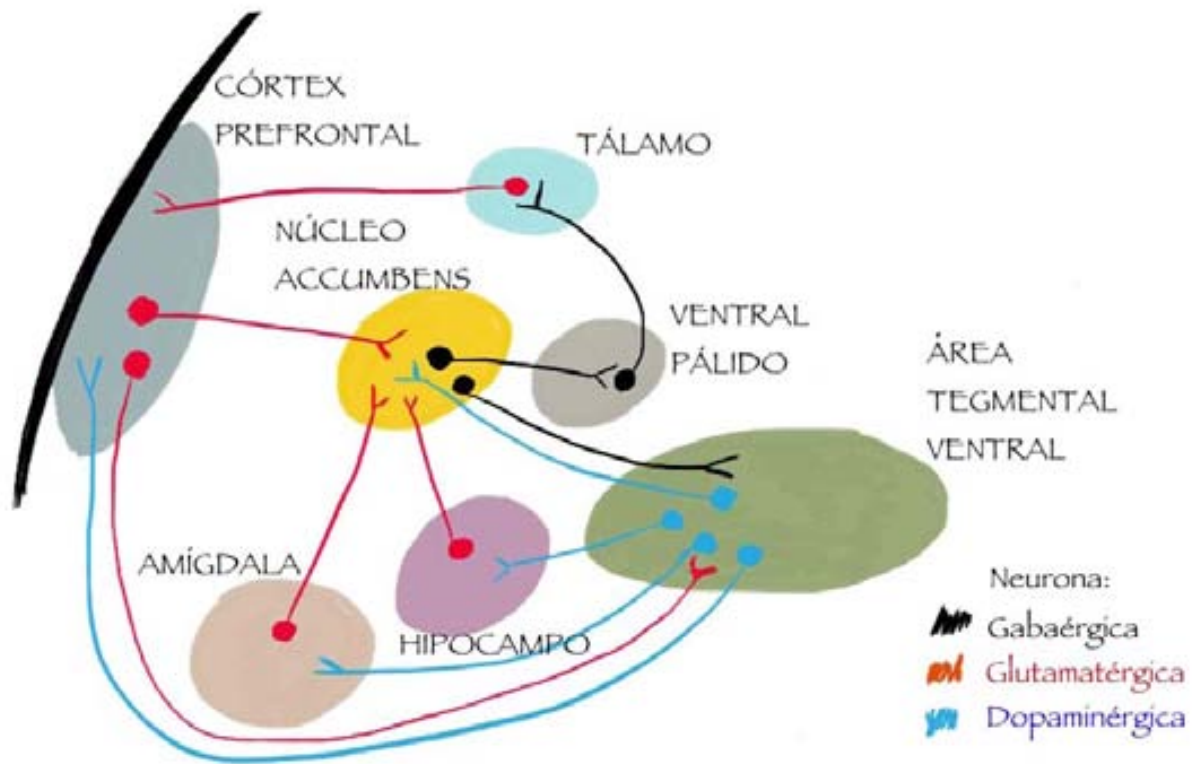


Figura 1.17 Circuito mesocorticolímbico.

Numerosos estudios muestran que inhibir la transmisión de dopamina disminuye la motivación y el aprendizaje, mientras que su estimulación promueve la adquisición de comportamientos aprendidos (Kalivas & O'Brien, 2008).

Como resumen, se puede decir que las funciones de la dopamina son:

- 1- Facilitar el aprendizaje de adaptaciones para responder a importantes estímulos
- 2- “Activar” la recuperación de la información necesaria para ejecutar la adaptación del comportamiento cuando las condiciones del entorno predicen que una recompensa es eminente.

Todas las drogas conocidas, a pesar de sus muchas distintas acciones en el cerebro, activan el circuito mesocorticolímbico, siendo el núcleo accumbens (la parte ventral del estriado) concretamente el punto de convergencia de la acción de todas ellas. De una manera

u otra todas las drogas provocan un aumento de la concentración de dopamina en el núcleo accumbens, ya sea por medio de la activación del área tegmental ventral o por medio de acciones locales en el mismo núcleo (Nestler, 2001).

Las principales diferencias entre la dopamina liberada a consecuencia de la toma de drogas y la dopamina liberada por estímulos naturales radica en la cantidad masiva de dopamina liberada por la droga, una cantidad que sobrepasa cualquier mecanismo homeostático, y en el hecho de que, a diferencia de lo que ocurre con los estímulos naturales, cada toma de droga siempre provoca la liberación de dopamina. Se estima que la concentración de dopamina puede aumentar entre 2 y 10 veces en comparación con la cantidad liberada por un estímulo natural como puede ser el comer (NIDA, 2010).

La dopamina liberada por la droga promueve, o podríamos decir “fuerza”, nuevo aprendizaje, por ejemplo, nuevas asociaciones de la droga con el entorno o refuerzo de previos aprendizajes e inspira al adicto a ejecutar la búsqueda de droga.

1.2.3.2 Circuitos de control motor

Las neuronas del estriado no solo tienen un papel importante como encrucijada entre las vías mesolímbicas y mesocorticales, por medio del núcleo accumbens, como se ha explicado en el apartado anterior, sino que también están conectadas con las vías corticoestriatales y nigroestriatales de control motor a través de su parte dorsal.

Las neuronas del dorsal estriado integran señales dopaminérgicas que reciben desde la sustancia nigra y excitatorias glutamatérgicas que provienen del córtex.

Las neuronas del estriado que expresan receptores D1 descargan GABA en la zona interna del globo pálido y forman parte de lo que se conoce como “vía directa del movimiento”, encargada de transformar señales excitatorias que llegan al estriado en una activación de las neuronas de las áreas motoras, promoviendo, a través de una vía que también implica el tálamo, el inicio y ejecución de movimientos.

Por el contrario, las neuronas que expresan receptores D2 descargan GABA en la zona externa del globo pálido y pertenecen a lo que se conoce como “vía indirecta”, cuya activación resulta en la inhibición de las neuronas en el área motora y la consecuente supresión del movimiento. Dicha vía incluye también el subtálamo y la sustancia nigra, además del tálamo. La siguiente figura (1.18) muestra de manera esquematizada las dos vías del circuito motor.

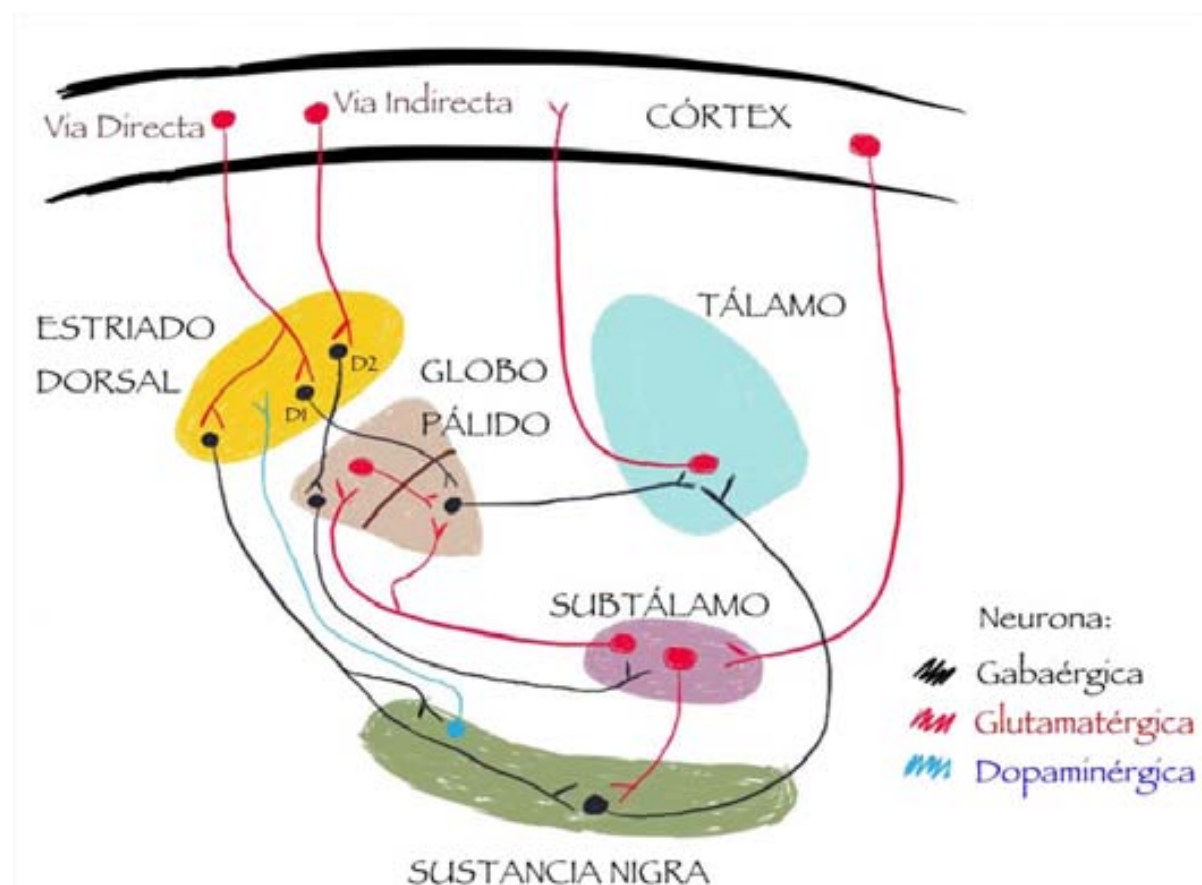


Figura 1.18 Vía directa e indirecta del movimiento.

1.2.3.3 Cuerpo estriado

El estriado es el componente mayor de los ganglios basales y juega un papel principal para entender la adicción dado que tanto el circuito mesocorticolímbico asociado con procesos de recompensa, y los circuitos nigro y córtico estriatales asociados con el control motor convergen en él. Se ha observado que las drogas de abuso ejercen potentes cambios moleculares y alteraciones celulares en el estriado (Lobo & Nestler, 2011).

Tradicionalmente, el estriado se ha separado en dos partes, una parte dorsal que incluye el núcleo caudado y el putamen y que estaría involucrada en procesos sensoriales y motores, y una parte ventral, que incluye el núcleo accumbens, involucrada en procesar información límbica, y el bulbo olfatorio.

Anatómicamente, las dos áreas tienen la misma estructura básica y no existen claras divisiones neurofisiológicas, con lo que en los últimos años se han propuesto nuevas maneras

de separar las partes del estriado más acorde con las funciones de cada área (Voorn, Vanderschuren, Groenewegen, Robbins, & Pennartz, 2004).

La parte dorsal del estriado recibe señales dopaminérgicas desde la sustancia nigra y señales excitatorias glutamatérgicas desde áreas sensoriales y motores del córtex. Por otro lado, el núcleo accumbens en la parte ventral recibe conexiones dopaminérgicas desde el área tegmental ventral y señales excitatorias glutamatérgicas desde el córtex prefrontal, la amígdala y el hipocampo.

El núcleo accumbens ha sido objeto de numerosos estudios relacionados con la adicción por su papel en el circuito mesocorticolímbico de recompensa. Aunque éste circuito es clave para la etapa de adicción que implica aprendizaje, investigaciones recientes también involucran a la parte dorsal del estriado y sus circuitos en el proceso de adicción, especialmente jugando un papel importante en el proceso de evolución de toma controlada a toma compulsiva (Volkow et al., 2012; Belin et al., 2009).

Para entender el papel del estriado en la adicción es importante conocer las características de las neuronas que lo constituyen.

1.2.3.4 Neuronas espinosas medianas

El estriado está formado en su mayor parte, hasta un 96%, por un tipo especial de neuronas gabaérgicas conocidas como neuronas espinosas medianas (en inglés “*medium spiny neurons*”), llamadas así por la presencia de espinas en sus dendritas (Stocco, Lebiere, & Anderson, 2010).

Dichas neuronas expresan receptores glutamatérgicos y dopaminérgicos. Dependiendo de los tipos de receptores dopaminérgicos que expresan, las neuronas espinosas medianas se clasifican en dos subpoblaciones:

- 1- Neuronas que expresan receptores dopaminérgicos D1, dinorfina y sustancia P
- 2- Neuronas que expresan receptores dopaminérgicos D2 y encefalina.

Se cree que ambas subpoblaciones y sus respectivas vías ejercen acciones complementarias y a veces opuestas en los comportamientos que están controlados por el circuito corticoestriatal.

La activación de receptores dopaminérgicos en cada subpoblación desencadena diferentes cascadas de eventos a nivel intracelular. La activación de receptores D1 estimula la

actividad de la protein kinasa A (PKA) mientras que la activación de receptores D2 la inhibe. La baja afinidad del receptor D1 hace este sólo se active ante la presencia de grandes concentraciones de dopamina, lo que lo implica directamente en procesos de recompensa y reflejo condicionado (Volkow et al., 2012). Por el otro lado, la alta afinidad del receptor D2 hace que éste sea estimulado a bajas concentraciones de dopamina, por ejemplo, niveles tónicos, y dado el carácter inhibitorio de las vías a que pertenece, limite procesos locomotores y de recompensa (Durieux et al., 2009).

El comportamiento de las neuronas espinosas medianas D1 y D2 ante dosis altas y continuadas de dopamina puede ofrecer una explicación para el fenómeno de la adicción a nivel de circuitos. Una de las diferencias clave entre las dos subpoblaciones de neuronas radica en el hecho de que las D1 experimentan cambios en sus dendritas, como por ejemplo, formación de nuevas espinas, como respuesta al factor de transcripción Δ FosB que se expresa en las neuronas espinosas medianas después de continuadas exposiciones a altas concentraciones de dopamina (Grueter, Robison, Neve, Nestler, & Malenka, 2013). Dichas modificaciones potencian las vías D1 y están relacionadas con la aparición de sensibilización a cocaína, como se explicará con más detalle en el capítulo siguiente. Dado que dicho proceso no se da en las neuronas D2, las vías inhibitorias de las que forman parte quedarán a la larga en desventaja frente al carácter estimulador de las vías D1, lo que también se ha relacionado con la aparición de comportamientos compulsivos con respecto a la cocaína (Bertran-Gonzalez et al., 2008). Dichos procesos se han observado tanto a nivel del dorsal estriado (Kravitz, Tye, & Kreitzer, 2012) como a nivel del núcleo accumbens (Lobo & Nestler, 2011).

1.3 Acciones de la cocaína en el proceso de adicción

1.3.1 Acción de la cocaína a nivel dopaminérgico: Uso recreacional

Una de las hipótesis más aceptadas actualmente para explicar la aparición de sensibilización a nivel farmacológico es una cascada de eventos que involucra en secuencia un aumento de dopamina seguido por aumentos en los factores de transcripción CREB y Δ FosB y finalizando en cambios estables que incrementan la complejidad de las dendritas en la sinapsis neuronal. Dicha cascada, que podemos denominar dopamina-CREB- Δ FosB, y que aparece resumida en la figura 1.19, se ha observado en neuronas espinosas medias del núcleo accumbens que expresan receptores D1 (Kalivas & O'Brien, 2008).

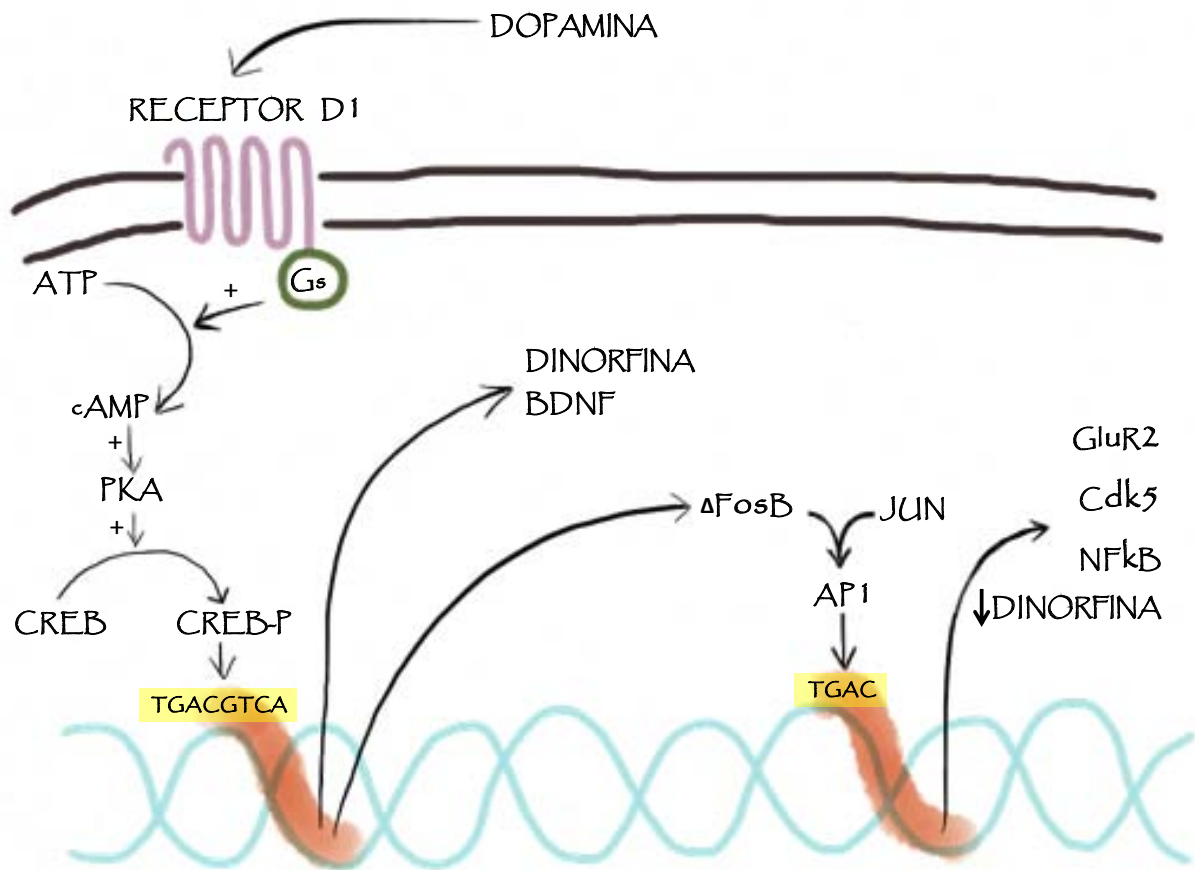


Figura 1.19 Cascada dopamina-CREB- Δ FosB.

Se ha visto también que Δ FosB es inducido prácticamente por todas las drogas de abuso conocidas (Perrotti et al., 2008), y también como respuesta a la repetida exposición a

estímulos biológicos placenteros (Kalivas & O'Brien, 2008). Δ FosB se considera condición necesaria y suficiente para cambios en dendritas inducidos por cocaína (Maze et al., 2010).

1.3.1.1 Bloqueo de los recaptadores de dopamina

En el caso de la cocaína, ésta ejerce su efecto bloqueando los transportadores que recaptan monoaminas en la sinapsis neuronal. Entre ellos los recaptadores de dopamina. El bloqueo de dichos transportadores aumenta la cantidad de dopamina disponible en áreas que reciben descargas dopaminérgicas, como son el núcleo accumbens, el córtex prefrontal y la amígdala.

1.3.1.2 Activación de CREB

La activación de cocaína de los receptores dopaminérgicos en el núcleo accumbens, en concreto el receptor D1, acoplado a proteína G, conlleva un aumento de la concentración de AMP cíclico (cAMP) que resultará en la activación de la protein kinasa A (PKA) y la proteína de unión al elemento de respuesta a cAMP (CREB). La fosforilación de CREB en una serina (Ser133) por parte de la PKA estabilizará la forma activa de CREB, la cual, activará la transcripción de diferentes genes relacionados con el proceso de adicción.

La forma activa de CREB se une a los genes que tienen lo que se conoce como un elemento de respuesta a cAMP (CRE) en sus regiones de regulación. La secuencia de bases de dicha región es TGACGTCA. Dicha unión será responsable de activar la transcripción de proteínas que contribuirán a compensar los efectos de la masiva descarga de dopamina.

De entre las proteínas transcritas a consecuencia de CREB cabe destacar la preprodinorfina, responsable de la producción del péptido opioide dinorfina en neuronas espinosas medianas del núcleo accumbens y en regiones estriatales relacionadas. La dinorfina será responsable de bloquear la actividad de neuronas dopaminérgicas por medio de su interacción con receptores opioides tipo K y producir efectos de disforia después de la toma de la droga además de inhibir la transmisión dopaminérgica en neuronas del área tegmental ventral (Shippenberg & Rea, 1997). Experimentos en animales han mostrado que la disforia puede ser bloqueada por un antagonista opioide K (Carlezon, Jr. et al., 1998).

Se ha observado en estudios animales que el aumento de CREB en el núcleo accumbens disminuye la recompensa a la toma de cocaína, mientras que el efecto contrario se ha observado en animales con mutantes de CREB que carecen de Ser133 y que por tanto, no puede ser activado por la PKA (Carlezon, Jr. et al., 1998).

También se ha observado que aumentos de actividad de PKA en el núcleo accumbens disminuye la recompensa mientras que la inhibición de PKA la aumenta (Self et al., 1998)

Además de cambios en la transcripción de genes, la activación de los receptores D1 en exceso incrementa la activación de la proteína GRK, una quinasa encargada de fosforilar receptores acoplados a proteína G. Dicha fosforilación provoca la unión del receptor a proteínas del tipo arrestinas lo cual conllevará la internalización endocítica del receptor (Boguth, Singh, Huang, & Tesmer, 2010). Dicha internalización contribuye a la generación de tolerancia a la droga sin necesidad de ningún mecanismo transcripcional.

Los fenómenos comentados conllevan un aumento del umbral de activación para asociar un estímulo con placer, devaluando el poder de la droga como actividad placentera y siendo necesarias cada vez concentraciones más altas de dopamina para obtener la misma respuesta. Desafortunadamente, dicha regulación también devalúa el placer asociado con estímulos biológicos. En otras palabras, se puede decir que la cocaína ha secuestrado el circuito de recompensa.

CREB no solo activa mecanismos compensatorios sino que también es responsable de iniciar mecanismos destinados a potenciar y recompensar el uso de la droga a largo plazo.

CREB es responsable de aumentar la expresión del Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF), un factor de crecimiento involucrado en procesos de aprendizaje como potenciación de sinapsis neuronales y memoria (Thoenen, 1995). El aumento de BDNF es transitorio, una sola toma de droga difícilmente creará una cantidad de BDNF por tiempo suficiente para que éste pueda influenciar ningún cambio neuronal.

Los cambios debidos a la activación de CREB se mantienen por un corto espacio de tiempo después de la retirada de la droga y pueden explicar los estados emocionales negativos durante los primeros días de la retirada de la droga.

1.3.1.3 Expresión de Δ FosB

CREB también activa la rápida inducción de diferentes miembros de la familia Fos (c-Fos, FosB y Fra1) en neuronas del núcleo accumbens que expresan receptores D1. Dicha inducción revierte de entre 4 a 12 horas después de la administración, principalmente debido a la inestabilidad de las proteínas de la familia Fos y de sus RNAs mensajeros (Nestler, 2001). No obstante, una versión truncada de FosB, conocida como Δ FosB y que actúa como factor de transcripción, destaca por su estabilidad y se acumula después de repetidas tomas de

la droga en el núcleo accumbens y en el dorsal estriado. Δ FosB puede aún detectarse de uno a dos meses después de la retirada de la droga (Nestler, 2001).

La resistencia a degradación de Δ FosB indica que este factor de transcripción puede ser responsable de los cambios de plasticidad neuronal y comportamiento que acompañan a la administración crónica de drogas (Nestler & Aghajanian, 1997). Así, Δ FosB provee un mecanismo molecular basado en la estabilidad de la proteína por el cual cambios inducidos por la toma de drogas en la expresión de genes pueden persistir por tiempo después de la retirada de éstas (Atkins et al., 1999).

Δ FosB dimeriza con un miembro de la familia de proteínas JUN para formar la proteína activadora 1 (AP1), la cual se une a secuencias TGAC presentes en varios genes. Entre las acciones de la Δ FosB, se halla la reducción de la expresión del gen de dinorfina y el incremento en la expresión de los genes GluR2, Cdk5 y NFkB (Nestler, 2008).

Por un lado, la represión de la expresión de dinorfina en el núcleo accumbens contribuye a la restauración de la actividad dopaminérgica, potenciando de nuevo los mecanismos de recompensa.

Por otro lado, el incremento de la expresión de la subunidad GluR2 del receptor glutamatérgico AMPA puede estar relacionado con la potenciación de mecanismos de reflejo condicionado, como se observó en un experimento en el que se administró bajas dosis de cocaína a ratones transgénicos. En este experimento, los ratones con GluR2 sobreexpresado mostraron mayor preferencia por el lugar en el que la droga se administraba (Kelz et al., 1999).

En el caso de los incrementos de la cyclin-dependent kinase-5 (Cdk5) y del factor nuclear kB (NFkB) mediados por Δ FosB, su expresión está directamente relacionada con incrementos en la densidad de dendritas en el núcleo accumbens (Norrholm et al., 2003), unos cambios permanentes que se creen responsables de la aparición de sensibilización a los estímulos relacionados con la cocaína (Russo et al., 2010).

1.3.2 Acción de la cocaína a nivel glutamatérgico: Uso compulsivo

En paralelo, la cocaína produce anomalías y malformaciones en las dendritas de neuronas piramidales del córtex prefrontal, el área del cerebro encargada de la integración de

información que interviene en el proceso de toma de decisiones e inhibición de comportamientos. Dicha modificación provoca alteraciones en la transmisión sináptica en la región frontal que merman progresivamente la capacidad de juicio del individuo, incapacitándolo para sopesar las consecuencias negativas del consumo continuado de la droga (Robinson, Gorny, Mitton, & Kolb, 2001).

El córtex prefrontal forma parte tanto del circuito de recompensa como del circuito de control motor. La descarga de glutamato desde el córtex prefrontal sobre el circuito motor estriatal es crítica para la ejecución voluntaria de procesos aprendidos (Kalivas, Volkow, & Seamans, 2005).

En muchos estudios se ha observado una correlación entre la intensidad del deseo por la droga y la actividad en el córtex prefrontal, siendo además dicha actividad mayor de la que ocurre como respuesta a estímulos relacionados con recompensas naturales (Kalivas & O'Brien, 2008). Además, también se ha registrado una menor actividad prefrontal como respuesta a estímulos naturales en individuos adictos. En resumen, el córtex prefrontal presenta una incapacidad cognitiva para evaluar estímulos correctamente y resistir la toma de droga.

A medida que un comportamiento, como en este caso la toma de droga, se va repitiendo, se cree que el papel del glutamato proyectado desde el córtex prefrontal pierde importancia a favor del glutamato proyectado desde áreas corticales sensoriales motoras sobre el dorsal estriado (Everitt & Robbins, 2005). De esta manera, el comportamiento deja de ser un acto voluntario para convertirse en un acto habitual automático. La transición de acto voluntario a hábito permite una ejecución más eficiente de comportamientos bien aprendidos sin necesidad de analizar la misma situación repetidas veces. Solo si el contexto cambia, el córtex prefrontal se entrometerá para interrumpir el hábito y desarrollar un nuevo comportamiento para adaptarse al nuevo entorno. Las discapacidades observadas en el córtex prefrontal de individuos adictos hacen muy difícil la interrupción del hábito de consumir droga, el cual acaba convirtiéndose en un acto automático y compulsivo.

En resumen, en palabras de Robinson y colaboradores, la combinación de las alteraciones motivacionales y cognitivas presentadas es una receta para adicción (Robinson et al., 2001).

1.4 Tratamientos

1.4.1 Tratamiento de la intoxicación

No existe ningún antídoto específico para la cocaína. El tratamiento de la intoxicación de cocaína suele ser sintomático para tratar los síntomas de delirios o hiperactividad autonómica, que normalmente son autolimitados y no se requiere ningún tratamiento (Kleber et al., 2007).

Para los síntomas cardíacos, tipo dolor de pecho, se ha utilizado β -bloqueadores, aunque según la Asociación Americana del Corazón (AHA) no existe suficiente evidencia para dicha práctica (McCord et al., 2008), debido al potencial riesgo de agravar el espasmo coronario e inducir muertes (Fareed, Chan, & Hoffman, 2007).

Los pacientes gravemente agitados pueden beneficiarse de la sedación con benzodiacepinas (Hoffman, 2010).

Aunque los antipsicóticos se han utilizado en el tratamiento de los síntomas psicóticos, la mayoría de los pacientes se recuperan en cuestión de horas y no se requiere ningún tratamiento (Satel et al., 1991).

No hay evidencia que los antiepilépticos prevengan las convulsiones inducidas por estimulantes.

1.4.2 Tratamiento de la abstinencia

La discontinuación de la cocaína no siempre produce síntomas de abstinencia, aunque después de la interrupción súbita o de la reducción del consumo excesivo y prolongado, puede aparecer un síndrome de abstinencia (“*crash*”) caracterizado por ansiedad, fatiga, depresión, anhedonia, disforia, alteraciones del sueño (tanto insomnia como hipersomnia), hiperfagia, y retraso motor, que disminuye paulatinamente durante las siguientes semanas (O'Malley & Gawin, 1990).

Estudios realizados con agonistas dopaminérgicos (amantadina, bromocriptina y pergolida) han mostrado resultados inconsistentes pero en general negativos para reducir los síntomas producidos tras la retirada de la cocaína. Solo propranolol ha mostrado beneficio en pacientes con síntomas graves de abstinencia (Kampman et al., 2001; Kampman et al., 2006).

1.4.3 Tratamiento farmacológico de la adicción

No existe ninguna terapia farmacológica autorizada para el tratamiento de la dependencia de la cocaína ya que ningún tratamiento ha demostrado ser eficaz.

Se han ensayado las siguientes terapias:

1.4.3.1 Terapias dopaminérgicas

Dado que la dopamina juega un papel crucial en los procesos de recompensa y placer y la cocaína afecta sus concentraciones por medio del bloqueo de los transportadores encargados de recaptarla, los fármacos con actividad dopaminérgica han sido siempre de interés en la exploración de tratamientos contra la adicción. De hecho, los fármacos dopaminérgicos son uno de los grupos con más ensayos clínicos realizados, representando un 40% de todos los ensayos clínicos en fase II en 2014 para el tratamiento de la adicción a cocaína (Kim & Lawrence, 2014).

a) Agonistas

Como se ha explicado en la sección 1.2.3.4, se ha observado que las vías dopaminérgicas D1 están más potenciadas que las D2 en estados de adicción, dicha observación ha llevado a considerar como tratamiento potencial la administración de agonistas D2 con el objetivo de restaurar el equilibrio. También se ha descrito una disminución en los niveles de dopamina basal con lo que las terapias agonistas también persiguen restaurar los niveles fisiológicos (Martinez et al., 2009). Los cocainómanos muestran bajos niveles del transportador vesicular de monoaminas (VMAT) (Little, Krolewski, Zhang, & Cassin, 2003), presente en neuronas presinápticas y encargado de liberar dopamina en la sinapsis y, niveles aumentados de los transportadores encargados de recaptar dopamina de la sinapsis (DAT) (Crits-Christoph et al., 2008). Dichos fenómenos pueden explicar los bajos niveles basales de dopamina.

La idea tras la administración de agonistas es una terapia substitutiva con el objetivo de reducir el síndrome de abstinencia, producir tolerancia a los efectos reforzadores de la toma de cocaína y, eventualmente, extinguir la necesidad de buscar y tomar la droga (Gorelick, Gardner, & Xi, 2004).

Dicha estrategia se ha usado con éxito en dependencia a nicotina (Silagy, Lancaster, Stead, Mant, & Fowler, 2000). Un metaanálisis de ensayos clínicos controlados y aleatorios (ECAs) publicado en 2007 estudiando en la eficacia de estimulantes del sistema nervioso

central en el tratamiento de la adicción a cocaína no mostró una reducción significativa en variables como el consumo o el deseo de consumir, pero mostró resultados prometedores para dexamfetamina y modafinilo (Castells et al., 2007). Dichos resultados prometedores para anfetaminas fueron también identificados por un metaanálisis posterior en 2010, el cual además también indicó bupropión como otro fármaco con potencial para el tratamiento de la adicción (Castells et al., 2010; Perez-Mana, Castells, Vidal, Casas, & Capella, 2011).

Las anfetaminas tienen un modo de acción similar a la cocaína, siendo capaces de bloquear los transportadores y activar el transportador VMAT, por lo que se ha pensado en su uso como terapia substitutiva para restaurar los niveles dopaminérgicos. Un ECA más reciente y posterior a los metaanálisis, con 81 voluntarios estudiando el efecto de una combinación de sales de anfetamina con topiramato, mostró un aumento significativo en el número de semanas consecutivas de abstinencia (Mariani et al., 2012).

El uso de de anfetaminas no está libre de controversia debido a su potencial adictivo (Darke, Kaye, McKetin, & Duflou, 2008). Aunque existen casos de abuso y sobredosis de anfetaminas, se considera que las sales a las dosis prescritas tienen poco potencial adictivo (Wilens et al., 2008). No obstante, si se quiere introducir las anfetaminas como terapia, se considera esencial el desarrollo de formulaciones que permitan la lenta liberación de anfetamina y que impidan su uso recreacional (Shorter & Kosten, 2011). También se ha comunicado una reducción de la actividad criminal en la substitución de cocaína por sales de anfetamina (Shearer, Wodak, Van Beek, Mattick, & Lewis, 2003), un hecho mencionado por los defensores de dicha terapia substitutiva, que consideran que el objetivo de la terapia no es curar la adicción pero mejorar la calidad de vida de los individuos adictos.

Modafinilo es un fármaco aprobado para el tratamiento de la narcolepsia (US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group, 2000). Su mecanismo de acción no es del todo claro aunque se postula que inhibe los transportadores DAT para incrementar los niveles extracelulares de dopamina y que también tiene actividad agonista D2 (Mignot, Nishino, Guilleminault, & Dement, 1994; Korotkova et al., 2007). La popularidad del modafinilo radica en un teóricamente bajo riesgo de abuso, en comparación con las anfetaminas (Jasinski, 2000), hecho apoyado por los resultados de un pequeño ECA de 12 voluntarios en el que modafinilo fue seleccionado por los voluntarios con la misma frecuencia que placebo (Vosburg, Hart, Haney, Rubin, & Foltin, 2010). Por lo que respecta a su eficacia, modafinilo no mostró diferencias significativas respecto a placebo en la reducción del consumo de

cocaína en un ECA con 210 voluntarios (Dackis et al., 2012). No obstante, modafinilo mostró reducción del deseo de consumir y, al analizar los resultados por subgrupos, una disminución del consumo en aquellos voluntarios con dependencia al alcohol, sugiriendo una posible subpoblación para la cual el fármaco puede ser efectivo. Finalmente, aunque un ECA más reciente no mostró ningún beneficio en modafinilo comparado con terapias del comportamiento (Schmitz et al., 2014), modafinilo ha mostrado en distintos ECAs mejoría de la capacidad de toma de decisiones, inhibición de respuestas impulsivas y mejoras en la atención y memoria de trabajo (Turner et al., 2003; Baranski, Pigeau, Dinich, & Jacobs, 2004; Kalechstein, Mahoney III, Yoon, Bennett, & Garza II, 2013). Dado su efecto en la memoria de trabajo, se ha llegado a recomendar su uso como facilitador de terapias cognitivo-conductuales que dependen en aprender respuestas inhibitorias a los efectos de la cocaína (Kim & Lawrence, 2014).

Bupropión también es un débil inhibidor del transportador encargado de recaptar dopamina de la sinapsis neuronal (DAT) (Meyer et al., 2002) y un antagonista nicotínico (Arias, 2009) y se ha usado con éxito en terapias para dejar de fumar (Wu, Wilson, Dimoulas, & Mills, 2006). Dado su potencial para revertir los estados de baja dopamina basal presente en cocainómanos su efectividad ha sido probada en ensayos clínicos. No obstante, los ECAS realizados han mostrado resultados variados, como falta de efecto alguno en combinación con terapia cognitiva en un estudio con 70 voluntarios (Shoptaw et al., 2008) o una significativa reducción del consumo de cocaína en pacientes en programas de metadona en un estudio con 106 voluntarios (Poling et al., 2006).

Otros agonistas dopaminérgicos directos, incluyendo amantadina, bromocriptina, pergolida, han demostrado resultados poco concluyentes o negativos (Soares, Lima, Reisser, & Farrell, 2003).

Finalmente, remarcar otro fármaco con efectos potenciadores de la actividad dopaminérgica que ha sido objeto de estudio: el disulfiram. Una de las principales razones que han suscitado interés en el disulfiram es su uso aprobado para tratar la dependencia alcohólica (Vallari & Pietruszko, 1982; Carroll, Nich, Ball, Mccance, & Rounsavile, 1998). Disulfiram es un inhibidor de la aldehído deshidrogenasa además de un inhibidor de la dopamina- β -hidrolasa, la enzima que transforma dopamina en noradrenalina. La inhibición de dicha hidrolasa lleva a una disminución de las concentraciones de noradrenalina en la

sinapsis neuronal en relación con dopamina y como resultado, hay mayor concentración de dopamina (Bourdélat-Parks et al., 2005).

Un metaanálisis publicado en 2010 mostró una tendencia favorable a disulfiram en lo que respecta a retención y abstinencia, sin embargo, los resultados no fueron estadísticamente significativos (Pani et al., 2010). Un ECA posterior al metaanálisis estudiando el uso de disulfiram para el tratamiento de la adicción a cocaína en pacientes en programas de metadona mostró una reducción significativa en el consumo de cocaína con respecto a placebo, medida como proporción de orinas negativas (Oliveto et al., 2011).

b) Antagonistas

Con una lógica contraria a la que respalda el uso de agonistas dopaminérgicos, se ha considerado el uso de antagonistas dopaminérgicos con el objetivo de bloquear los efectos placenteros causados por los altos niveles de dopamina desencadenados por la cocaína y así, hacer la droga menos placentera y tentadora. No obstante, dicha terapia también puede llevar a anhedonia y un incremento en el deseo de consumir, fenómenos que no ayudarían a combatir la adicción (Kuhar & Pilotte, 1996). Por dicha razón, los antagonistas dopaminérgicos puros no se han considerado adecuados en el tratamiento de la adicción y los esfuerzos en esta área se han concentrado más en probar antagonistas cuya actividad no se limite solamente en bloquear receptores dopaminérgicos, como por ejemplo, los antipsicóticos atípicos que también bloquean receptores serotoninérgicos (Filip, Alenina, Bader, & Przegalinski, 2010; McMahon & Cunningham, 2001).

Un metaanálisis en 2007 que incluía los antipsicóticos atípicos risperidona y olanzapina y el típico haloperidol no mostró diferencias con placebo, aunque dicho metaanálisis estaba limitado por el bajo número de estudios incluidos y la poca información que pudo ser extraída de ellos (Amato, Minozzi, Pani, & Davoli, 2007).

1.4.3.2 Terapias serotoninérgicas

Además de inhibir los transportadores encargados de recaptar dopamina, la cocaína también inhibe los transportadores encargados de recaptar noradrenalina (NET) y de serotonina (SERT) (Rothman & Baumann, 2003). Así, durante la toma de cocaína, no solo la transmisión dopaminérgica está aumentada sino también la serotoninérgica, la cual se cree también implicada en procesos de recompensa y refuerzo (Pentkowski, Acosta, Browning, Hamilton, & Neisewander, 2009)

En el núcleo rafe, el incremento de niveles de serotonina lleva a la activación de autoreceptores 5-HT_{1A} que reducen la liberación de serotonina. De hecho, se ha observado que los niveles basales de serotonina en el núcleo accumbens están reducidos durante la abstinencia (Parsons, Koob, & Weiss, 1996) y, por lo tanto, los agonistas serotoninérgicos se han investigado por su potencial de compensar dicha disminución (Parsons et al., 1996).

Un metaanálisis de ECAs combinando antidepresivos tricíclicos (desipramina, imipramina), inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina o ISRS (fluoxetina), ritanserina, y gepirona demostró resultados inconsistentes o negativos (Torrens, Fonseca, Mateu, & Farre, 2005).

Sin embargo, más recientemente, un estudio de citalopram (ISRS) en combinación de terapias cognitivo-conductuales ha dado lugar a resultados prometedores (Moeller et al., 2007).

Ibogaína, el alcaloide principal encontrado en la raíz del arbusto africano *Tabernanthe iboga*, ha mostrado ser también prometedor en el tratamiento de múltiples drogas de abuso, incluyendo la dependencia de la cocaína, alcohol, opiáceos y metanfetamina. Ibogaína ha demostrado tener afinidad por numerosos receptores, incluyendo el opioide kappa, NMDA, sigma, DAT, SERT y nicotínico (Glick & Maisonneuve, 1998). Es considerado por algunos el primer agente que podría ser útil en trastornos por uso de sustancias múltiples (Glick & Maisonneuve, 2000).

Otros fármacos probados han sido la buspirona (agonista 5-HT_{1A}), que mostró una reducción significativa de los síntomas asociados con la retirada de la cocaína en un ECA controlado con placebo (Giannini, Loiselle, Graham, & Folts, 1993), aunque los encargados de valorar los síntomas no estaban cegados, y un posterior ECA doble ciego no mostró ningún efecto (Moeller et al., 2001); y el ondansetrón (antagonista 5-HT₃), cuyo único ECA publicado hasta el momento indicó efectividad en la reducción del consumo de cocaína (Johnson et al., 2006) pero cuyos resultados pueden estar distorsionados por diferencias basales y extremadamente bajos números de orinas negativas reportadas (Kim & Lawrence, 2014).

Una última sustancia, actualmente probándose en un ECA y cuyos resultados aún no han sido publicados, es la psilocibina, un agonista 5-HT_{2A} y 5-HT_{1A} (Passie, Seifert, Schneider, & Emrich, 2002) que se encuentra de manera natural en setas alucinógenas. El uso

de psilocibina no deja de ser controvertido dado su potencial adictivo y alucinógeno (Kim & Lawrence, 2014).

1.4.3.3 Terapias GABAérgicas

El ácido γ -aminobutírico, conocido como GABA por sus siglas en inglés, es el principal neurotransmisor inhibitorio del cerebro. Sus receptores pueden ser de dos tipos: GABA_A y GABA_B. Los receptores GABA_A son canales iónicos que, cuando están activados, reducen rápidamente la excitabilidad neuronal por medio de un incremento en el influjo de iones cloruro. En contraste, los receptores metabotrópicos GABA_B son receptores acoplados a proteína G y de respuesta más lenta pero más prolongada. A nivel pre-sináptico los receptores GABA_B actúan como autoreceptores cuya activación inhibe la liberación de GABA mientras que a nivel post-sináptico reducen la excitabilidad neuronal por medio de activación de canales de potasio (Blein, Hawrot, & Barlow, 2000).

Las vías GABAérgicas son de potencial interés como diana terapéutica en la adicción ya que la cocaína aumenta la concentración de dopamina y las señales dopaminérgicas son transmitidas a través de neuronas GABAérgicas en zonas como el núcleo accumbens, lo cual muestra una conexión anatómica entre el sistema dopaminérgico y el gabaérgico (McFarland & Kalivas, 2001). De hecho, se conoce que la activación de receptores gabaérgicos en el área tegmental ventral reducen la actividad dopaminérgica en el núcleo accumbens (Koob & Nestler, 1997), por lo que se postula que el efecto inhibitorio del GABA puede ser efectivo en bloquear los incrementos de dopamina en el núcleo accumbens debido al efecto de cocaína y, por lo tanto contribuir a reducir su refuerzo y consumo (Kushner, Dewey, & Kornetsky, 1999; Kalivas, 2007; Sofuoglu & Kosten, 2006; Weerts, Froestl, & Griffiths, 2005).

Experimentalmente, diferentes líneas de evidencia sugieren que el GABA puede modular los efectos de la cocaína. Por un lado, estudios en animales han probado que neuronas GABAérgicas pueden modular los niveles de dopamina en el circuito mesolímbico y los efectos placenteros de la cocaína. Por ejemplo, se ha observado que la inhibición irreversible de la GABA transaminasa por parte de γ -vinil-GABA (vigabatrina) bloquea los aumentos de dopamina en el núcleo accumbens debidos a los efectos de la cocaína (Morgan & Dewey, 1998). También se ha observado que la administración de baclofeno, un agonista del receptor GABA_B en el interior del área tegmental ventral reduce los niveles de dopamina en dicha área (Klitenick, DeWitte, & Kalivas, 1992) y bloquea aumentos de actividad locomotora inducidos por administración de cocaína (Kalivas, Duffy, & Eberhardt, 1990).

Los efectos de baclofeno son menores en ratas consumidoras crónicas de cocaína. Dicho fenómeno puede estar involucrado con un desacoplamiento funcional entre el receptor GABA_B y su proteína G en el área tegmental ventral. Dicho desacoplamiento reduciría la capacidad del receptor GABA_B para inhibir la liberación de dopamina en el núcleo accumbens (Kushner & Unterwald, 2001). De hecho, se ha observado que ratas sensibilizadas a cocaína tienen reducida la señal inhibitoria gabaérgica en el cuerpo estriado, lo cual puede contribuir a la potenciación de la señal dopaminérgica asociada con la sensibilización a cocaína (Jung, Dawson, Sealey, & Peris, 1999). Por otro lado, estudios clínicos han mostrado que adictos a la cocaína tienen mayor sensibilidad a los efectos de las benzodiazepinas. Por ejemplo, se han reportado casos de intensa somnolencia en cocainómanos tras la administración de lorazepam incluso a dosis bajas (Volkow et al., 1998). Dicho fenómeno podría estar relacionando con un aumento de la sensibilidad de los receptores gabaérgicos, en concreto GABA_A, como respuesta a una reducción de la actividad gabaérgica causada por la cocaína.

Las evidencias han llevado a la realización de ECAs en los que se ha probado la eficacia de fármacos que actúan sobre vías gabaérgicas, ya sea de manera directa o indirecta. Entre los fármacos probados se incluyen topiramato, un agonista GABA_A (Kampman et al., 2004; Johnson, Ait-Daoud, & Wang, 2013), baclofeno, un agonista GABA_B (Shoptaw et al., 2003; Kahn et al., 2009), ácido valproico, un inhibidor de la succinato-semialdehído deshidrogenasa implicada en el metabolismo de GABA (Reid et al., 2005), tiagabina, un inhibidor de la recaptación de GABA (Gonzalez et al., 2003; Winhusen et al., 2007; Winhusen et al., 2005) y vigabatrina, un inhibidor de la GABA transaminasa (Somoza et al., 2013; Brodie et al., 2009).

Los resultados no son concluyentes aunque los fármacos más prometedores parecen ser baclofeno, vigabatrina y topiramato.

Baclofeno mostró efectividad en reducir el uso de cocaína comparado con placebo en un ECA con 70 sujetos, aunque no mostró efecto ninguno en el deseo de consumir (Shoptaw et al., 2003). Posteriormente, otro ECA con 160 sujetos diagnosticados con dependencia severa a cocaína, no mostró ninguna eficacia (Kahn et al., 2009). Los resultados podrían indicar que baclofeno podría ser útil en el tratamiento de individuos con dependencias leves (Shorter & Kosten, 2011).

En el caso de vigabatrina, un ECA con 103 sujetos mostró éxito en probar su eficacia en incrementar la abstinencia a cocaína comparado con placebo (Brodie et al., 2009). No obstante, el estudio fue criticado debido al alto porcentaje de sujetos incluidos en el estudio con dependencia alcohólica concomitante (46% en el grupo tratado) y un estudio más reciente con 186 sujetos parece contradecir su efectividad al no encontrar diferencias significativas con placebo (Somoza et al., 2013).

En el caso de topiramato, un primer ECA con 40 pacientes mostró un aumento significativo de la abstinencia a cocaína (Kampman et al., 2004) a la vez que un ensayo abierto mostró una reducción significativa de la intensidad del deseo de consumir cocaína (Reis, Castro, Faria, & Laranjeira, 2008). Recientemente, un ECA con 142 sujetos mostró que el topiramato es más eficaz que placebo en incrementar la abstinencia a cocaína (Johnson et al., 2013). No obstante, no está del todo claro que los efectos observados en topiramato sean exclusivamente debidos a sus efectos gabaérgicos, ya que topiramato también inhibe receptores glutamatérgicos. Es posible que los efectos de topiramato sean el resultado combinado de una estabilización de la transmisión neuronal e inhibición de excesiva excitación (Kalivas, 2007).

1.4.3.4 Terapias glutamatérgicas

El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio en el cerebro y un mediador de la plasticidad sináptica necesaria para adaptar el comportamiento a cambios del entorno (Kalivas, LaLumiere, Knackstedt, & Shen, 2009). Sus receptores se dividen en dos grupos en función de su mecanismo de activación: ionotrópicos y metabotrópicos.

Los receptores ionotrópicos son canales iónicos que se activan cuando interaccionan con glutamato, produciendo una respuesta rápida. Los receptores ionotrópicos se subclasifican en tres familias: AMPA, Kainate y NMDA. Los receptores AMPA y Kainate median la rápida despolarización de las neuronas en el sistema nervioso central, mientras que los receptores NMDA están más asociados con la inducción de varias formas de plasticidad sináptica por medio de procesos de potenciación o depresión a largo término y su excesiva activación puede desencadenar toxicidad neuronal (Molinoff, 2011).

Los receptores metabotrópicos activan indirectamente canales iónicos por medio de activación de proteínas G, por lo que su respuesta es más lenta pero más prolongada. Existen 8 tipos de receptores metabotrópicos repartidos en tres subgrupos. Los receptores metabotrópicos, entre otras funciones, modulan la actividad de receptores NMDA (receptores

del grupo I la incrementan, mientras que receptores de los grupos II y III la reducen), regulando la vulnerabilidad de la neurona a toxicidad debida a una excesiva descarga de glutamato (Pin & Duvoisin, 1995).

Se postula que el desarrollo de adicción requiere la estimulación de receptores glutamatérgicos en el área tegmental ventral y el núcleo accumbens (Kalivas & Duffy, 1995; McFarland, Lapish, & Kalivas, 2003).

La intensa estimulación glutamatérgica desencadena un proceso conocido como “potenciación a largo plazo” que refuerza la sinapsis neuronal y se considera uno de los principales mecanismos celulares de aprendizaje y memoria (Cooke & Bliss, 2006). Una única administración sistémica de cocaína es capaz de inducir el proceso en ratones (Ungless, Whistler, Malenka, & Bonci, 2001) y dicho proceso es de relevancia no solo para la aparición de sensibilización sino también para la autoadministración de cocaína (Jones & Bonci, 2005).

El proceso de potenciación a largo plazo está principalmente mediado por los receptores glutamatérgicos AMPA y NMDA. Los receptores AMPA son permeables a iones sodio y permiten su entrada en la neurona postsináptica después de ser activados por glutamato. Los receptores NMDA son permeables a sodio y a calcio pero están bloqueados por un ión magnesio. Solo cuando la cantidad de iones sodio en la neurona postsináptica es suficiente para crear un campo electrostático de suficiente intensidad para repeler el ión magnesio del receptor NMDA, lo cual sólo ocurre después de intensas y repetidas descargas de glutamato, éste permitirá la entrada de calcio y más sodio. La entrada de calcio provoca, inicialmente, la externalización de receptores AMPA que estaban en vesículas en el interior de la neurona postsináptica, aumentando la respuesta a glutamato y, en una segunda fase, causará la producción de más receptores AMPA por medio de la activación del factor de transcripción CREB. La activación de CREB también conllevará la activación de factores de crecimiento que llevará a la creación de más dendritas (Robinson & Kolb, 2004).

De hecho, se ha observado que en ratas los niveles de receptores AMPA aumentan en el área tegmental ventral y el núcleo accumbens después de repetidas tomas de cocaína (Churchill, Swanson, Urbina, & Kalivas, 1999; Boudreau & Wolf, 2005) así como la actividad de receptores NMDA (Schilström et al., 2006).

El aparente papel del glutamato en los procesos de desarrollo y expresión de adicción en modelos animales han colocado al glutamato como una potencial diana terapéutica para el tratamiento de la adicción.

En uno de los preliminares estudios relacionando el glutamato con la adicción, se bloqueó el desarrollo de sensibilización en modelos animales tras la administración de dizocilpina, un antagonista del receptor NMDA (Karler, Calder, Chaudhry, & Turkanis, 1989). Con la misma idea de estudiar el efecto que el bloqueo de receptores NMDA tiene en la adicción en humanos, un ECA promovido por el *New York Psychiatric Institute* y con el objetivo de evaluar la efectividad de dosis subanestésicas de ketamina está en curso, aunque por el momento no se publicado ningún resultado (NCT01535937). No obstante, su posible aplicación no deja de ser controvertida dado su potencial de abuso y dependencia, incluso en concomitancia con cocaína (Jansen & Darracot-Cankovic, 2001; Lankenau, Bloom, & Shin, 2010).

Por lo que respecta al receptor AMPA, mientras que teóricamente es posible bloquearlo para tratar la adicción, la posibilidad de severos efectos secundarios hace la terapia insostenible, por lo que los esfuerzos en el área están más dirigidos a una actuación más indirecta sobre los receptores glutamatérgicos, siendo el método más prometedor la inhibición de la liberación de glutamato a nivel presináptico (Kalivas et al., 2009). La liberación de glutamato puede ser inhibida mediante la estimulación de receptores mGluR_{2/3}, cuyo rol es el de actuar como autoreceptores (Dietrich, Kral, Clusmann, Friedl, & Schramm, 2002) jugando un papel importante frente a excitotoxicidad por elevadas descargas glutamatérgicas. En condiciones fisiológicas, los receptores mGluR_{2/3} están activados de manera tónica por las concentraciones basales de glutamato extracelular. Se ha observado que en roedores tratados con cocaína de manera crónica, las concentraciones de glutamato extracelular son más bajas de lo normal, lo que conlleva una menor activación tónica de los receptores mGluR_{2/3} que se ha relacionado con comportamientos de búsqueda de estímulos placenteros (Baker et al., 2003b; Kalivas et al., 2005). De hecho, en estudios con ratas, se ha mostrado como la administración de agonistas mGluR_{2/3} inhibe el comportamiento de búsqueda de droga (Baptista, Martin-Fardon, & Weiss, 2004; Kim, Austin, Tanabe, Creekmore, & Vezina, 2005; Peters & Kalivas, 2006). Aunque no hay datos en humanos, el fármaco experimental eglumegad (LY354740), un agonista mGluR_{2/3}, en desarrollo para el tratamiento de ansiedad, se está investigando también por su potencial efecto en adicción

(Klodzinska et al., 1999; Neugebauer, Zinebi, Russell, Gallagher, & Shinnick-Gallagher, 2000).

Un método alternativo, pero en la misma dirección, tiene como objetivo estimular el sistema intercambiador de cisteína y glutamato mediante el uso de N-acetilcisteína. En el cerebro, el intercambiador de cisteína y glutamato se encarga de mantener los niveles basales de glutamato extracelular intercambiando cisteína extracelular por glutamato intracelular pero se ha observado que la cocaína es capaz de reducir la actividad de dicho intercambiador, sugiriendo un posible mecanismo para explicar la reducción de glutamato extracelular observada en animales consumidores de cocaína crónicos (Baker et al., 2003b). La N-acetilcisteína actúa como precursor de cisteína, provocando su intercambio por glutamato a través del intercambiador y aumentando los niveles de glutamato extracelular. Dicho aumento ha mostrado ser capaz de estimular receptores mGluR_{2/3}, reducir la liberación aguda de glutamato en el núcleo accumbens e inhibir comportamientos relacionados con búsqueda de cocaína en ratas (Baker et al., 2003a; Moran, McFarland, Melendez, Kalivas, & Seamans, 2005; Madayag et al., 2007).

El hecho de que N-acetilcisteína se usa actualmente para diferentes usos terapéuticos como agente mucolítico y terapia de rescate en sobredosis de paracetamol, ha facilitado su autorización en ensayos clínicos de adicción. Hasta la fecha existen dos ECA (LaRowe et al., 2006; LaRowe et al., 2013) y dos ensayos abiertos (Mardikian, LaRowe, Hedden, Kalivas, & Malcolm, 2007; Schmaal, Veltman, Nederveen, van den Brink, & Goudriaan, 2012) probando la eficacia de N-acetilcisteína en el tratamiento de la adicción a cocaína. El primer ECA de LaRowe et al., cruzado, con 13 voluntarios, demostró para N-acetilcisteína una tendencia a reducir los síntomas de la retirada de cocaína y deseo de consumir. Sin embargo, posteriormente, un segundo ECA publicado por los mismos investigadores, que contó con 111 voluntarios, no demostró eficacia en la reducción de consumo de cocaína en adictos pero sí en la prevención de recaídas en individuos abstinentes. Por lo que respecta a los ensayos abiertos, el ensayo abierto de Mardikian et al. de 23 voluntarios, mostró una reducción significativa del consumo de cocaína medido por análisis de orina, mientras que el otro ensayo abierto, Schmaal et al., de 22 voluntarios, mostró una reducción significativa de la impulsividad, que a la vez se relacionó con una reducción significativa de los niveles de glutamato en núcleo accumbens medidos por resonancia magnética.

1.4.3.5 *Nuevas estrategias terapéuticas*

Actualmente, se están experimentando terapias con el objetivo de interceptar la cocaína antes de que alcance los centros de recompensa del cerebro o evitar la transcripción de genes que conlleven los cambios inducidos por la cocaína a largo plazo. Dichas terapias están en estados muy iniciales de desarrollo.

a) Vacuna anti-cocaína

La cocaína es una molécula que, por sí misma, es demasiado pequeña para inducir respuesta de anticuerpos. Sin embargo, su conjugación con proteínas portadoras inmunogénicas (por ejemplo, la subunidad B de la toxina del cólera) puede permitir la producción de anticuerpos anti-cocaína. Estos anticuerpos se unirán a la cocaína en el torrente sanguíneo, formando complejos antígeno-anticuerpo demasiado grandes para cruzar la barrera hematoencefálica. Un ECA en pacientes con co-dependencia a opiáceos demostró resultados prometedores (Martell et al., 2009). Sin embargo, otro ECA más reciente, en pacientes sin otras dependencias más que a la cocaína, no demostró una disminución significativa de su consumo, incluso cuando se alcanzaron los niveles de anticuerpos suficientes (Kosten et al., 2014).

b) Hidrolasa de cocaína

Una hidrolasa de cocaína (CocH), elaborada a partir de mutaciones de la enzima humana butirilcolinesterasa (BChE), podría metabolizar la cocaína rápidamente a metabolitos inactivos. Estudios animales sugieren su potencial como terapia aguda mediante inyección directa de esta proteína y como terapia a largo plazo por ingeniería de transferencia de genes por medio de un vector viral (Zlebnik et al., 2014).

Estudios en roedores han demostrado que la combinación de la hidrolasa con la vacuna podría ofrecer un tratamiento verdaderamente robusto para ayudar a mantener la abstinencia a la cocaína en cocainómanos (Carroll et al., 2012; Brimijoin, Shen, Orson, & Kosten, 2013). En la actualidad se están realizando ECAs con algunos de estos derivados.

c) Δ FosB como diana terapéutica

En 2012 se publican las estructuras químicas de compuestos capaces de modular la unión de Δ FosB al ADN (Wang et al., 2012). Δ FosB se puede convertir en una atractiva diana terapéutica dado que se acumula en partes muy específicas del cerebro en respuestas a

estímulos crónicos y media cambios neuronales y de comportamiento que duran por largo tiempo. Los compuestos químicos citados en el artículo fueron capaces de suprimir la función de Δ FosB en experimentos in vitro e in vivo en modelos animales. La reducción de la actividad de Δ FosB disminuye la sensibilidad a los efectos de recompensa de la cocaína. Aunque los compuestos identificados están muy lejos de poder convertirse en fármacos, son de utilidad como herramientas para entender el funcionamiento de Δ FosB y valorar su utilidad como diana terapéutica.

1.4.4 Intervenciones psicosociales

Las intervenciones psicosociales han demostrado ser efectivas en el tratamiento de la dependencia de cocaína (Magill & Ray, 2009; Lussier, Heil, Mongeon, Badger, & Higgins, 2006).

Dos de los enfoques psicosociales más prometedores son la terapia cognitivo-conductual (TCC) y la gestión de contingencias (GC).

Los dos componentes de TCC son análisis funcional y entrenamiento en habilidades de afrontamiento. Con la ayuda del análisis funcional los pacientes aprenden a identificar sus pensamientos, sentimientos y circunstancias antes y después del uso de cocaína y a reflexionar en sus consecuencias. Con el entrenamiento en habilidades de afrontamiento, los pacientes desaprenden los hábitos disfuncionales asociados con el uso de cocaína y reaprenden habilidades más funcionales.

La GC se basa en la aplicación de refuerzos o castigos para conseguir los objetivos terapéuticos. Un refuerzo puede ser un premio monetario que se incrementa por cada análisis de orina negativo, mientras que el castigo puede ser la retirada del premio económico y empezar con el mínimo premio otra vez.

La primera opción de tratamiento para la dependencia de cocaína son las intervenciones psicosociales (EMCDDA, 2013). Una reciente revisión sistemática de ECAs mostró que, entre las intervenciones psicosociales, la GC es la más eficaz, mostrando efectos positivos, rápidos y duraderos en el consumo de cocaína, mientras que los efectos de TCC sólo emergen después del tratamiento y no se producen con tanta fiabilidad (Farronato, Dursteler-MacFarland, Wiesbeck, & Petitjean, 2013).

1.4.5 Acupuntura

Los mecanismos de acción de la acupuntura no están claramente definidos. Los efectos de la acupuntura sobre el dolor son los mejores estudiados. Se sugiere que sus efectos podrían estar mediados por la liberación de opioides centrales endógenos, β -endorfina (Clement-Jones et al., 1980) y dinorfina (Han & Xie, 1984).

Ningún estudio aleatorizado y controlado ni ningún metaanálisis ha demostrado ser más efectivo que técnicas de relajación o la acupuntura simulada (Margolin et al., 2002; Gates, Smith, & Foxcroft, 2006). No obstante, la acupuntura se sigue utilizando para la cocaína. Defensores de ésta técnica cuestionan los resultados de los estudios anteriores argumentando que sus efectos pueden variar en función de los diferentes acupuntos, la utilización de electro-acupuntura, la punción bilateral, el número de sesiones realizadas y, que la comparación con dispositivos simulados no es verdaderamente un placebo inerte (White, 2013). Por lo tanto, la evidencia de los beneficios de la acupuntura es débil y debería ser solo empleada como parte de un enfoque de tratamiento psicosocial.

2 METODOLOGÍA DEL METAANÁLISIS

2.1 El metaanálisis como herramienta en medicina

En el mundo de la investigación clínica existen muchos estudios que no son capaces de demostrar una hipótesis particular debido a su reducido tamaño de muestra. También puede ocurrir el caso de que estudios de mayor tamaño son capaces de responder cuestiones generales pero no explicar efectos observados en un determinado subgrupo.

Múltiples estudios se publican sobre el potencial de nuevas terapias, sin embargo, es difícil a veces definir la calidad y relevancia de cada estudio y no son raros los casos en que diferentes estudios sobre una misma terapia muestran resultados opuestos. A fin de poder llegar a alguna conclusión es necesaria la ayuda de expertos que pueden analizar los diferentes estudios existentes y producir artículos de revisión sobre la materia.

Los metaanálisis combinan en una única conclusión los resultados de estudios diferentes e independientes que evalúan la misma hipótesis con los mismos métodos. Cuando están bien diseñados y ejecutados, se convierten en una herramienta poderosa para sintetizar resultados y conclusiones. Comparados con otras formas de revisión, el metaanálisis tiene la gran ventaja de estar menos influenciado por la opinión del autor disminuyendo, por tanto, las posibilidades de conclusiones sesgadas. Además, normalmente un metaanálisis también publica los resultados de cada estudio por separado, con lo que el lector puede fácilmente recalcular los resultados y compararlos con las opiniones del autor. Dichas características colocan al metaanálisis en la cima de la jerarquía de métodos usados en medicina basada en evidencia (Sackett, Rosenberg, Gray, Haynes, & Richardson, 1996) (Figura 2.1). En otras palabras, si un metaanálisis bien diseñado y ejecutado muestra, por ejemplo, que un tratamiento determinado es más efectivo que otro, se puede asumir que la conclusión es correcta y no será necesaria más investigación en dicho asunto.

El término metaanálisis, que puede ser traducido como “análisis de análisis”, fue acuñado en 1976 (Glass, 1976) aunque los metaanálisis se han ido llevando a cabo desde muchas décadas antes. Su uso en medicina se ha incrementado en los últimos años debido a un mayor interés en la técnica mostrado tanto por profesionales médicos como por estadísticos, especialmente motivados por la práctica de medicina basada en evidencia. De hecho, el metaanálisis requiere una colaboración cercana entre expertos en investigación clínica y expertos en estadística aplicada al campo biomédico. La figura 2.2 muestra el número de publicaciones indexadas en PubMed por año con la palabra clave “*meta-analysis*”.



Figura 2.1 Jerarquía de estudios, adaptación de Harbour (2001).

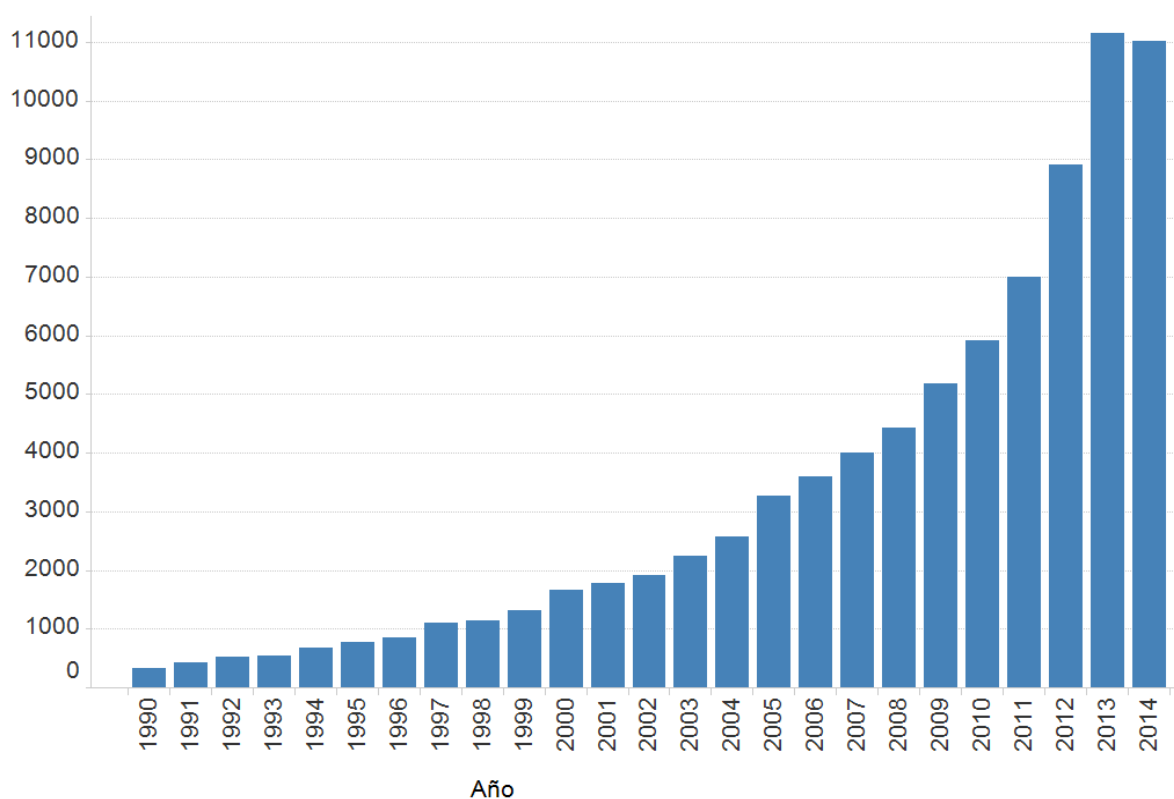


Figura 2.2 Número de publicaciones indexadas en PubMed por año de publicación utilizando la palabra clave "Meta-analysis". El 2014 solo incluye resultados hasta 20 de octubre de 2014.

Entre las aplicaciones del metaanálisis se pueden destacar:

1. Incrementar el poder estadístico
2. Mejorar la estimación del efecto de un tratamiento
3. Contrastar los resultados de diferentes estudios
4. Contestar nuevas cuestiones
5. Analizar subgrupos elegidos de diferentes estudios
6. Analizar tendencias
7. Identificar áreas en las que se necesita más investigación
8. Analizar si previos ensayos han cambiado el conocimiento en un tema específico

También es interesante mencionar que siempre es posible, y de hecho, aconsejable, actualizar un metaanálisis cuando están disponibles nuevos ensayos clínicos en literatura.

Es un error común considerar el metaanálisis como una simple herramienta estadística. Realmente, el metaanálisis constituye una disciplina de estudio en sí misma y es de vital importancia entender todas las etapas necesarias para su correcta aplicación para minimizar la introducción de sesgos.

Como en el caso de los ensayos clínicos, un metaanálisis debe ser diseñado a consciencia con tal de evitar la posibilidad de errores que pueden afectar la interpretación de sus resultados.

En este aspecto, la Colaboración Cochrane, una organización fundada en el año 1993 con la intención de realizar revisiones sistemáticas de todos los ensayos clínicos de relevancia, ha jugado un papel relevante en la definición de metodologías estandarizadas y buenas prácticas en este ámbito. El manual publicado por dicha organización recoge todas las etapas y puntos a tener en cuenta para realizar un metaanálisis (Higgins & Green 2011). También son responsables de un programa informático, RevMan, para llevarlo a cabo (The Nordic Cochrane Centre, 2012).

2.2 Definición de la pregunta a revisar y los criterios de inclusión

Todo metaanálisis empieza con una cuestión bien formulada y con límites definidos. Idealmente, la cuestión debería poder ser resumida en una sola frase.

La definición de la cuestión a revisar marcará los tipos de población, intervenciones, comparaciones y resultados de interés. Estos componentes, junto con los tipos de estudio que se revisarán, forman la base de los criterios de inclusión para el metaanálisis.

En el caso de los tipos de población a incluir, los criterios deben ser suficientemente amplios para englobar la diversidad de estudios pero también suficientemente restrictivos para poder obtener una conclusión con sentido. El manual de la Colaboración Cochrane recomienda considerar los tipos de población en dos pasos:

1. Definir los criterios para establecer la presencia o ausencia de las enfermedades o condiciones de interés.
2. Definir el grupo de población de interés, por ejemplo, en términos de edad, presencia de alguna condición particular, ser paciente hospitalizado, etc.

En el caso de las intervenciones y comparaciones, se deberán considerar factores como la forma farmacéutica, vía de administración, dosis, duración del tratamiento y frecuencia para la intervención de interés así como el tipo de intervención que se utilizará como comparador control, por ejemplo, placebo u otra terapia.

En el caso de los resultados de los ensayos a analizar, el metaanálisis debería incluir todos los resultados que pueden ser de utilidad para profesionales clínicos, pacientes, público en general, administraciones y reguladores. La Colaboración Cochrane recomienda no usar más de 7 resultados, centrándose en 2 ó 3 para poder abordar la cuestión a resolver.

Para acabar, en lo que respecta a los estudios, los ensayos clínicos aleatorios y controlados (ECAs) son la primera elección. La aleatorización es la única manera de prevenir las diferencias sistemáticas entre los participantes en intervenciones diferentes por lo que respecta a confusores (conocidos o no). Por otro lado, las bases de datos, en especial la de la Colaboración Cochrane, han hecho más esfuerzos en identificar los ECAs existentes que en identificar otro tipo de estudios, por lo que un metaanálisis basado en ECAs tiene menos riesgo de error debido a un sesgo de publicación.

2.3 Búsqueda de ensayos y extracción de datos

Es importante definir dónde y cómo se realizará la búsqueda de ensayos. Las búsquedas deben priorizar sensibilidad, lo cual puede aumentar el número de ensayos irrelevantes devueltos por el sistema, pero es importante asegurarse de que ningún estudio relevante será excluido.

Las bases de datos que se utilizan con mayor frecuencia en las revisiones sistemáticas son el *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), la *Excerpta Medica* (EMBASE) y la biblioteca Cochrane, incluyendo *Cochrane Review Group Registers* y el *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) (Michaleff et al., 2011). EMBASE puede ser de más difícil acceso dado que requiere el pago de una suscripción.

Decidir qué estudios serán incluidos es una de las partes más importantes de un metaanálisis pero dicha decisión no está exenta de subjetividad por parte del investigador. Por tal motivo, la Colaboración Cochrane recomienda como buena práctica que al menos dos investigadores realicen en paralelo la selección y se mida el nivel de concordancia entre los estudios elegidos. Se ha probado que la involucración de más de un investigador en el proceso reduce las posibilidades de omitir ensayos relevantes (Edwards, Mrcgp, Hood, & Rollnick, 2000) (figura 2.3).

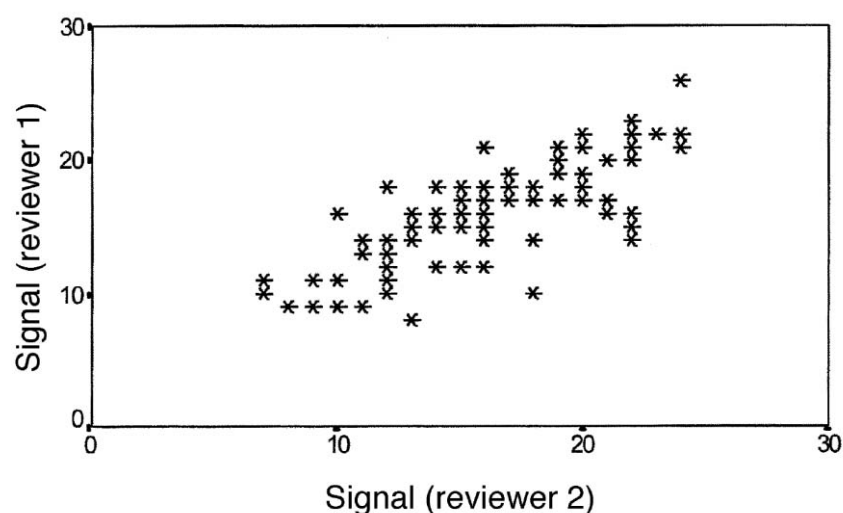


Figura 2.3 Concordancia en la importancia asignada a diferentes variables por dos investigadores independientes. Extraída de Edwards, Mrcgp, Hood, & Rollnick (2000).

Dado que expertos en el área a la cual refiere el metaanálisis pueden tener visiones muy sesgadas sobre la relevancia y validez de los ensayos, se recomienda que uno de los encargados de seleccionar los ensayos no sea un experto en el contenido de los mismos (Oxman & Guyatt, 1993). También se ha llegado a sugerir que el proceso de inclusión oculte información como la revista donde el ensayo se ha publicado, o los autores del ensayo o promotores para evitar sesgos de selección (Berlin, 1997). Berlin et al. no llegaron a encontrar diferencias significativas en su análisis e incluso parecen recomendar que no vale la pena el esfuerzo necesario para ocultar de manera eficaz la identidad del artículo. No obstante, las conclusiones de Berlin et al. han sido criticadas por la población pequeña analizada (5 metaanálisis) (West, 1997).

Principios similares a la selección de ensayos se aplican a la extracción de datos de los mismos, donde también se recomienda que al menos dos investigadores lleven a cabo la tarea la extracción de manera independiente, como mínimo en aquellas áreas en las que los datos a extraer están sujetos a interpretación subjetiva. En este ámbito, un estudio mostró que la extracción de datos realizada de manera independiente por dos investigadores resultó en menores errores que la extracción de datos por un único investigador seguido de la verificación por un segundo (Buscemi, Hartling, Vandermeer, Tjosvold, & Klassen, 2006).

En esta área, también es interesante mencionar un estudio prospectivo, realizado también por el equipo de Buscemi y colaboradores, en el que 70 investigadores con diferentes niveles de experiencia en metaanálisis fueron invitados a realizar un metaanálisis sobre el tratamiento del insomnio. El estudio mostró una tasa de error en la extracción individual de datos de alrededor del 30% (aproximadamente la mitad de ellos por omisión y la otra mitad por imprecisión), y un tiempo de extracción por ensayo de entre 3 y 4 horas. La experiencia en metaanálisis no mostró afectar de manera significativa la precisión con la que se extraen los datos, aunque si el tiempo necesario para realizar la tarea (Horton et al., 2010).

Tabla 2.1 Tasas de error (%) en la extracción independiente de variables según experiencia en metaanálisis. Modificado de Horton et al. (2010).

Variable	Experiencia en metaanálisis			p
	Mínima (n = 28)	Moderada (n = 19)	Considerable (n = 23)	
Características de los estudios incluidos				
Autor principal y título	7.7	7.3	4.5	0.58
Año y país	2.6	0.0	1.5	0.67
Financiación	23.1	16.4	16.9	0.16
Tipo de estudio	15.4	14.5	12.1	0.46
Identificación de intención de tratar	38.5	29.1	25.8	0.08
Número de participantes	0.0	7.3	1.5	0.48
Participantes que completaron el ensayo y fueron analizados	1.9	2.7	8.9	0.13
Edad de los participantes	38.5	48.6	46.5	0.27
Edad de los participantes que completaron el estudio	25.0	18.9	24.4	0.94
Número de abandonos y retiradas	7.7	16.2	17.8	0.17
Número y razones de las retiradas	71.2	59.5	75.6	0.77
Criterios de diagnóstico para insomnio y su duración	52.6	27.3	47.0	0.36
Insomnio: primario vs. secundario	33.3	21.8	22.7	0.17
Dosis y régimen de administración	50.0	40.0	37.9	0.20
Número de participantes por grupo y por tratamiento	62.8	58.2	37.9	0.01
Métodos para medir resultados	28.2	38.2	34.8	0.42
Resultados del estudio				
Tiempo para conciliar el sueño				
Resultado grupo control	30.8	40.0	40.9	0.20
Resultado grupo tratamiento	30.8	40.0	42.4	0.21
Comparación estadística	52.6	49.1	45.5	0.36
Desvelo después de conciliar el sueño				
Resultado grupo control	40.4	44.4	43.2	0.53
Resultado grupo tratamiento	40.4	47.2	43.2	0.54
Comparación estadística	55.8	52.8	63.6	0.32
Duración del sueño				
Resultado grupo control	17.3	16.7	20.5	0.64
Resultado grupo tratamiento	15.4	19.4	20.5	0.33
Comparación estadística	25.0	25.0	34.1	0.30
Calidad del sueño				
Resultado grupo control	36.5	54.1	46.7	0.31
Resultado grupo tratamiento	40.4	51.4	46.7	0.52
Comparación estadística	36.5	45.9	46.7	0.40
Efectos adversos				
Resultado grupo control	21.2	13.5	31.1	0.33
Resultado grupo tratamiento	36.5	27.0	37.8	0.99
Comparación estadística	69.2	77.8	52.2	0.28

2.4 Sesgo de publicación

El sesgo de publicación es causado por dificultades en extraer todos los estudios realizados sobre un tema. Dado que normalmente solo son publicados ensayos mostrando diferencias significativas es posible que ensayos completados que no han mostrado diferencias no sean accesibles y por lo tanto, no incluidos en el metaanálisis. Esto afecta especialmente a los ensayos clínicos con pocos sujetos, dado que necesitan encontrar diferencias de mayor magnitud de la que sería necesaria en un ensayo más grande para poder mostrar significancia estadística. Es muy probable que dichas omisiones tengan un efecto en el resultado final del metaanálisis.

Otra fuente de sesgo de publicación radica en que, generalmente, tanto autores como editoriales son usualmente más reacios a publicar resultados negativos. Lo mismo ocurre con los promotores del ensayo clínico.

Finalmente, el sesgo de publicación puede ser también debido a sesgos de opinión. Dicho sesgo puede actuar de dos maneras opuestas: la primera debido a lo que puede llamarse “conformismo” en un área en la que existe una opinión general fuertemente establecida y que, por lo tanto, facilitará publicaciones acordes con la opinión. La segunda manera puede denominarse “conformismo inverso”, en la que ensayos confirmando la opinión establecida pueden considerarse redundantes y mientras que ensayos ofreciendo resultados discordantes a lo establecido se pueden considerar novedosos y aceptados para publicación más fácilmente.

Existen diferentes maneras de detectar la presencia de sesgo de publicación, entre ellas una de las más difundidas es el método del gráfico de embudo (en inglés “*funnel plot*”). El método parte de la idea de que los resultados de los estudios más pequeños están más esparcidos alrededor de un efecto medio debido a un mayor error aleatorio, por lo tanto, un gráfico mostrando tamaño de muestra en el eje de ordenadas versus efecto del tratamiento en el eje de abscisas debería tener una forma parecida a la de un embudo. Es frecuente utilizar un parámetro relacionado con el tamaño de muestra del estudio, como por ejemplo, el error estándar, en el eje de ordenadas, y un parámetro resumiendo el resultado del ensayo, como por ejemplo, un riesgo relativo, en el eje de abscisas tal como se muestra en la figura 2.4.

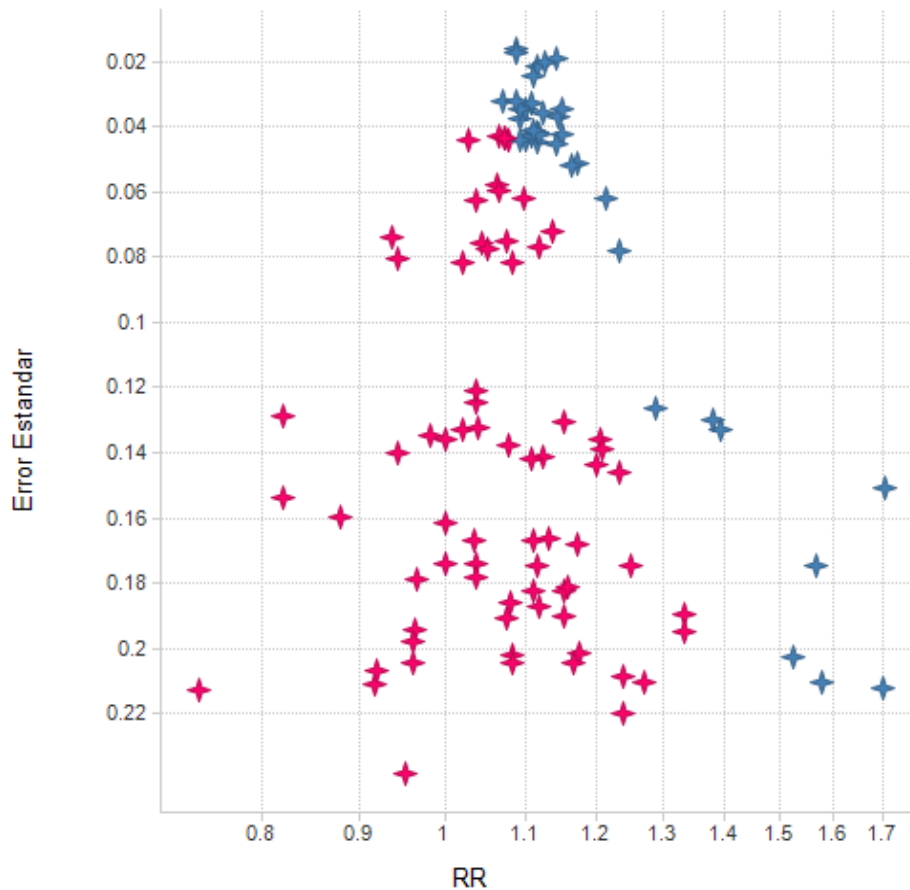


Figura 2.4 Gráfico de embudo con los resultados de una simulación mostrando los valores esperados para estudios midiendo el efecto de una intervención que presenta un incremento en el RR de un 10% (+ ensayos estadísticamente significativos; + estudios sin significancia estadística).

La figura 2.4 muestra un gráfico de embudo lo que sería una distribución aleatoria de resultados de ensayos realizados sobre muestras para un hipotético evento marcado por un riesgo relativo de 1.1 para la población. Los puntos coloreados en rojo no muestran significancia estadística (intervalo de confianza contiene el valor 1 para riesgo relativo). En otras palabras, la gráfica muestra la distribución esperada de estudios disponibles para diferentes tamaños de muestra.

Si existe un sesgo de publicación debido a alguno de los fenómenos ya comentados, solo los efectos mostrando resultados significativos se publicarán y el gráfico de embudo tendrá un aspecto parecido al de la figura 2.5.

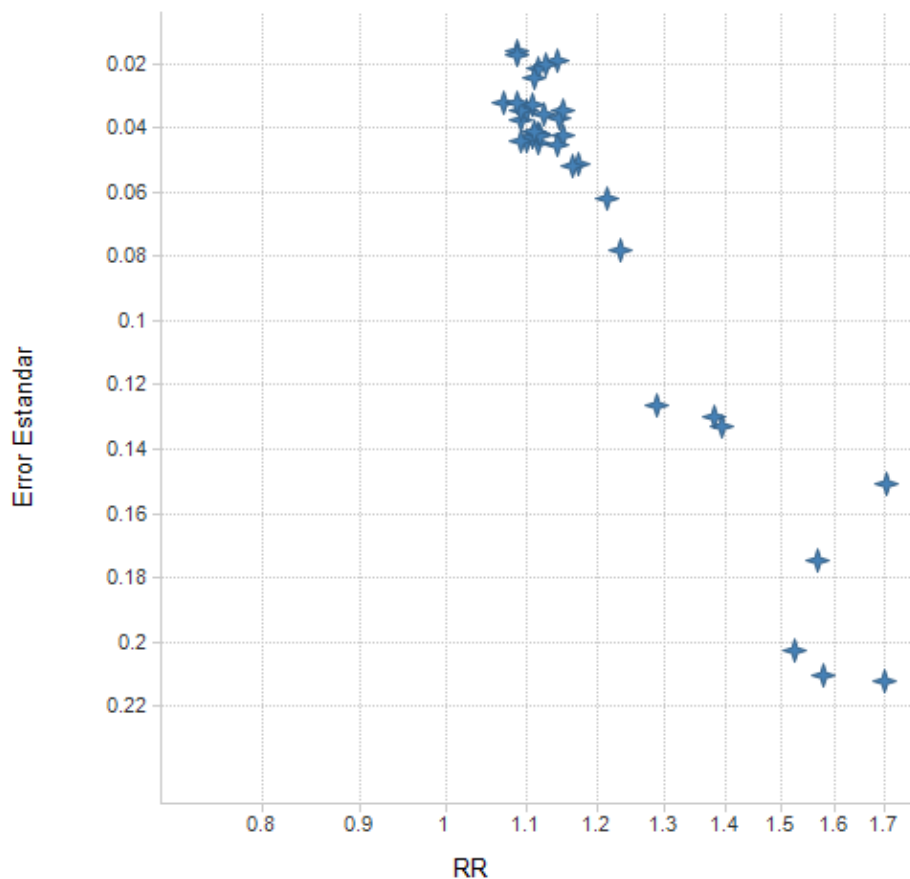


Figura 2.5 Apariencia del gráfico de embudo para la simulación presentada en la figura 2.4 tras eliminar los estudios sin significancia estadística.

En el caso particular de los ensayos con tamaño de muestra pequeño, el sesgo de selección provoca que solo se muestren aquellos ensayos que han encontrado efectos muy grandes, dado que a menor tamaño de muestra, el efecto observado debe ser mayor para poder ser estadísticamente significativo. Dicho fenómeno puede llevar a interpretar que el efecto de la intervención es mucho mayor de lo que es en realidad.

El sesgo es menos grave cuando el efecto real de la intervención es nula. En este caso, los pequeños estudios solo se publicarán si difieren mucho de cero, en cualquier dirección. El sesgo en el embudo será más difícil de detectar ya que el gráfico será simétrico pero podrá observarse un vacío en la zona central alrededor de cero para los estudios pequeños. Casos como éste en el que los resultados están polarizados pueden causar mucho debate pero, debido a cancelación de efectos, es bastante improbable que la estimación global combinando todos los estudios esté sesgada (Sutton, Abrams, Jones, Sheldon, & Song, 2000).

El gráfico de embudo presenta la limitación de estar expuesto a interpretaciones subjetivas sobre su forma y solo se puede aplicar cuando existe un rango de estudios con diferentes tamaños de muestra.

Para evitar la subjetividad de la interpretación visual, diferentes métodos estadísticos se han desarrollado para detectar el sesgo de publicación. Dichos métodos están basados en la idea de que si hay sesgo de publicación, existirá correlación entre la varianza en los estudios y la magnitud de sus efectos, dado que los estudios más pequeños (y de mayor varianza por tanto) solo se publicarían si presentan efectos de mayor magnitud. Los métodos estadísticos más utilizados son el método de Begg, basado en una correlación ordinal (Begg & Mazumdar, 1994), y el de Egger, basado en una correlación lineal (Egger, Davey, Schneider, & Minder, 1997).

Dado que en muchos casos los metaanálisis contienen un número pequeño de estudios, es difícil obtener significancia estadística en las correlaciones. En estos casos, se recomienda usar las correlaciones en combinación con los gráficos de embudo e incluso dar mayor énfasis a los resultados de la inspección visual (Begg & Mazumdar, 1994).

2.5 Técnicas estadísticas

Esta sección profundiza en los métodos estadísticos en que se basa el metaanálisis. Las ecuaciones presentadas han sido extraídas o modificadas de Delgado (2008).

2.5.1 Agregación de resultados

El metaanálisis es una técnica que permite la agregación de los resultados obtenidos individualmente en cada ensayo clínico considerado. El proceso consiste en dos etapas en las cuales, en la primera, se calcula un parámetro estadístico para medir el efecto de la intervención en cada ensayo por separado, mientras que en la segunda se combinan los resultados individuales para producir el resultado final.

Los parámetros estadísticos más empleados para medir el efecto de cada intervención individual son la razón de odds (OR), el riesgo relativo (RR) y la diferencia de riesgos (RD) en el caso de variables dicotómicas y la diferencia de medias (estandarizadas o no) en el caso variables continuas.

La combinación de los resultados individuales es la parte más crítica del proceso y de ella dependerá la confianza en el metaanálisis. Aunque en un principio puede ser tentador sumar todos los efectos y calcular su media, dicho procedimiento es totalmente incorrecto ya que cada resultado individual puede tener diferente precisión, un factor que debe tenerse en cuenta en el momento de combinar los resultados.

A la hora de promediar los resultados, el metaanálisis utiliza una media ponderada, otorgando diferentes pesos a los resultados de cada ensayo en función de su precisión de tal manera que ensayos cuyos resultados son menos precisos tendrán un peso menor y por lo tanto, menor influencia en el resultado final del metaanálisis.

$$\bar{\theta}_p = \frac{\sum_{i=1}^k w_i \bar{\theta}_i}{\sum_{i=1}^k w_i} \quad [1]$$

donde k es el número de ensayos clínicos incluidos en el metaanálisis, $\bar{\theta}_i$ es el parámetro estadístico utilizado en el estudio, w_i su peso asociado y $\bar{\theta}_p$ es la media ponderada.

El uso de una media ponderada asume normalidad en el parámetro estadístico utilizado, por lo que algunos parámetros deberán ser transformados antes de ser combinados

para satisfacer dicha condición. Por ejemplo, el riesgo relativo y la razón de odds necesitarán transformación logarítmica antes de ser combinadas mientras que las diferencias de riesgo pueden utilizarse sin transformar.

2.5.2 Estudio de la heterogeneidad

La existencia de heterogeneidad se puede detectar mediante la ejecución de una prueba χ^2 . Un valor significativo de p para la prueba es evidencia de que la varianza entre ensayos es mayor de la que puede atribuirse al azar y por tanto, revela la existencia de heterogeneidad.

El parámetro Q definido en la siguiente ecuación sigue una distribución similar a ley de χ^2 para un número de grados de libertad igual al total de estudios incluidos (k) menos 1 y, se utiliza como aproximación para obtener los correspondientes valores p.

$$Q = \sum_{i=1}^k w_i (\bar{\theta}_i - \bar{\theta}_p)^2 \quad [2]$$

El valor del peso asignado, w_i , dependerá de si se emplea un modelo de efectos fijos o un modelo de efectos aleatorios, que se explicará en el apartado siguiente.

Es importante comentar que la prueba χ^2 tiene poco poder cuando los tamaños de muestra de los ensayos que se comparan son pequeños. En este caso, mientras un resultado significativo para la prueba es señal de la existencia de heterogeneidad, un resultado negativo no la descarta. El problema del tamaño de muestra es frecuente en los metaanálisis, por lo que normalmente el umbral del valor p para considerar significativa la prueba se aumenta a 0,10 en lugar del típico 0,05 para aumentar su sensibilidad, aunque con esto se aumente el riesgo de obtener una conclusión falsa positiva (error tipo I).

Mientras que tamaños de muestra reducidos pueden dar lugar a la aparición de problemas en la detección de heterogeneidad, el caso contrario, grandes tamaños de muestra, también son problemáticos dado que la prueba χ^2 es tan potente que puede detectar heterogeneidades tan pequeñas que carecen de relevancia clínica.

Dados los problemas mencionados con la detección de heterogeneidad y el hecho de que posiblemente su aparición es inevitable, se han desarrollado métodos más centrados en determinar el efecto de ésta en el resultado del metaanálisis que en detectarla. Un valor

frecuentemente usado es I^2 , el cual describe la proporción (%) de variabilidad en la estimación de resultados que es debida a heterogeneidad entre los ensayos

$$I^2(\%) = \left(\frac{Q - (k-1)}{Q} \right) \times 100 \quad [3]$$

donde Q es el valor de la aproximación a la prueba χ^2 y k el número de estudios incluidos.

La heterogeneidad se considera alta si el valor de I^2 es mayor del 75%, moderada para valores entre 50% y 75% y baja para valores entre 25% y 50% (Higgins, Thompson, Deeks, & Altman, 2003).

2.5.3 Método del inverso de la varianza

El método del inverso de la varianza es un método conceptualmente simple y de aplicación general ya que puede usarse tanto con variables dicotómicas como con variables continuas.

El método otorga a cada ensayo un peso directamente proporcional a su precisión, la cual se considera inversamente proporcional a su varianza.

2.5.3.1 Método de efectos fijos

Los modelos de efectos fijos asumen que todos los ensayos evalúan exactamente el mismo efecto en la intervención y por tanto, pertenecen a una misma distribución de resultados (homogeneidad). Se asume que las diferencias observadas entre ensayos son fortuitas y debidas a la selección aleatoria de los sujetos incluidos en cada ensayo para describir la población total (varianza intraestudio). En otras palabras, si cada ensayo incluyera un tamaño de muestra infinito, todos los ensayos darían el mismo resultado.

La estimación del efecto combinado de las intervenciones se calcula por medio de la media ponderada empleando como peso para cada efecto individual observado el inverso de su varianza.

$$w_i = \frac{1}{var(\theta_i)} \quad [4]$$

Asimismo, la varianza asociada con la media ponderada se puede calcular como el recíproco de la suma de los pesos de cada ensayo

$$var(\bar{\theta}_p) = \frac{1}{\sum_{i=1}^k w_i} \quad [5]$$

y el error estándar (SE) como la raíz cuadrada de la varianza.

$$SE(\bar{\theta}_p) = \sqrt{\frac{1}{\sum_{i=1}^k w_i}} \quad [6]$$

Como $\bar{\theta}_p$ se asume normalmente distribuido, se puede calcular el intervalo de confianza (IC) para un determinado error α con la siguiente fórmula general:

$$IC = \bar{\theta}_p \pm z_{\alpha/2} SE(\bar{\theta}_p) \quad [7]$$

donde z es el número de desviaciones estándar de una distribución normal estandarizada asociada con el error α deseado. Por ejemplo, para un intervalo de confianza del 95%, α es igual a 0.05 y z toma el valor de 1.96.

Como se ha mencionado en la sección 2.5.1, el método asume normalidad en la media ponderada, con lo que los riesgos relativos y las razones de odds deberán transformarse logarítmicamente antes de aplicar el método.

2.5.3.2 Método de efectos aleatorios

Los modelos de efectos aleatorios asumen que existen diferencias entre cada ensayo y por lo tanto, no están midiendo el mismo efecto en el tratamiento (heterogeneidad). Se asume que las diferencias también incluyen, entre otras, las diferencias en protocolos, periodos de seguimiento, duración de los tratamientos y selección de los pacientes (varianza interestudios). En otras palabras, los sujetos seleccionados para cada ensayo se pueden considerar parte de diferentes poblaciones, cada una con su propia media. Así, al agregar los resultados $\bar{\theta}_i$ de cada ensayo, habrá que tener en cuenta dos fuentes de varianza, una relacionada con la varianza intraestudio, $var(\theta_i)$, y otra con la varianza interestudios, denominada como τ^2 .

La ecuación 8 permite derivar los pesos a utilizar para calcular la media ponderada en un modelo de efectos aleatorios, w_i^* , como

$$w_i^* = \frac{1}{var(\theta_i) + \tau^2} \quad [8]$$

donde τ^2 se calcula como:

$$\tau^2 = \max \left[0 ; \frac{Q-k+1}{\sum_{i=1}^k w_i - \left(\frac{\sum_{i=1}^k w_i^2}{\sum_{i=1}^k w_i} \right)} \right] \quad [9]$$

siendo Q el parámetro calculado en la ecuación 2.

De la ecuación 8 se puede concluir que en aquellos casos en que la varianza interestudio es cero, los pesos obtenidos serán los mismos que en un modelo de efectos fijos.

De nuevo, debido a la presunción de normalidad, los riesgos relativos y las razones de odd deberán transformarse logarítmicamente.

Cuando el parámetro estadístico utilizado en el metaanálisis en la diferencia de riesgos, el método se conoce como de DerSimonian y Laird (1986).

2.5.4 Método de Mantel-Haenszel

El método de Mantel-Haenszel se puede aplicar en aquellos casos en los que se dispone de tablas de contingencia con los datos de cada estudio (Mantel & Haenszel, 1959). El método utiliza el análisis estratificado para combinar las tablas en las que los diferentes estratos son cada uno de los estudios. El método es utilizado tanto para ponderar razones de odds como riesgos relativos.

La ecuación 10 muestra el ejemplo del cálculo de un riesgo relativo ponderado siguiendo la metodología de Mantel-Haenszel (RR_{MH}) para una tabla de contingencia expresada como:

Tabla 2.2 Ejemplo de tabla de contingencia.

	Caso	No caso
Expuesto	a	b
No Expuesto	c	d

$$RR_{MH} = \frac{\sum_{i=1}^k \frac{a_i(c_i+d_i)}{n_i}}{\sum_{i=1}^k \frac{c_i(a_i+b_i)}{n_i}} \quad [10]$$

donde a, b, c y d son las cuatro celdas de las tablas de contingencia para los $i=1 \dots k$ ensayos en que consiste el metaanálisis y n_i el total de sujetos en el estudio i.

El peso para cada estudio, w_i , viene definido por:

$$w_i = \frac{c_i(a_i+b_i)}{n_i} \quad [11]$$

En el particular caso del riesgo relativo, el error estándar se puede calcular como:

$$SE(\ln RR_{MH}) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^k \frac{(a_i+b_i)(a_i+c_i)(b_i+d_i)}{n_i^2} - \frac{a_i b_i}{n_i}}{\left(\sum_{i=1}^k \frac{a_i(b_i+d_i)}{n_i}\right) \left(\sum_{i=1}^k \frac{b_i(a_i+c_i)}{n_i}\right)}} \quad [12]$$

y el intervalo de confianza como:

$$IC = RR_{MH} e^{\pm z_{\alpha/2} SE(\ln RR_{MH})} \quad [13]$$

2.5.5 Fijo vs. aleatorio

La elección de modelo (fijo vs. aleatorio) es una discusión controvertida y no hay realmente una opinión uniforme al respecto.

Los defensores de los modelos de efectos fijos argumentan que, si bien, es de esperar que los resultados de una intervención realizada en diferentes circunstancias (por ejemplo,

diferentes poblaciones, grupos de edad, etc.) sean diferentes, dichas diferencias serán solo en la magnitud del efecto pero no en la dirección del mismo. La situación en que una intervención es favorable para un determinado grupo pero desfavorable para otro se considera como algo inusual (aunque ciertamente no imposible), con lo que los modelos de efectos fijos serían capaz de producir una respuesta como mínimo válida a nivel cualitativo (Peto, 1987). El objetivo del modelo de efectos fijos es determinar si la intervención puede producir algún efecto sin intentar proporcionar estimaciones precisas para poblaciones bien definidas.

Los defensores de los modelos aleatorios argumentan que la heterogeneidad es un fenómeno común y que debe ser tenido en cuenta en la estimación final (DerSimonian & Laird, 1986). Si se comparan los pesos del modelo de efectos fijos (ecuación 4) con los del modelo de efectos aleatorios (ecuación 8) se puede ver que estos últimos son más pequeños. Los pesos menores en el modelo de efectos aleatorios implican un mayor error estándar para la media ponderada y por lo tanto, un intervalo de confianza más amplio.

Los modelos aleatorios son criticados por asumir distribuciones no realísticas (la idea de una población de posibles intervenciones es difícil de entender) pero sin embargo, su metodología se reconoce consistente con el propósito de generalización.

Un problema inherente a los modelos de efectos aleatorios es su mayor exposición al sesgo de publicación ya que los ensayos más pequeños (y de mayor varianza) adquieren un peso relativo mayor en la media ponderada que el que tendrían en un modelo de efectos fijos. Esto se debe a que la introducción de la varianza interestudios (ecuación 8) reduce más los pesos de los ensayos con poca varianza intraestudio que la de los ensayos con gran varianza intraestudio, dándose incluso el caso de que en aquellos ensayos donde la varianza intraestudio es mucho más grande que la varianza interestudios quede el peso prácticamente inalterado.

2.6 Presentación de resultados

2.6.1 QUORUM y PRISMA

Con el objetivo de establecer unas normas para mejorar la calidad de la presentación de los metaanálisis de ECAs, la conferencia para la calidad de la información publicada en metaanálisis, QUORUM (del inglés “*Quality of Reporting of Meta-analysis*”) creó una lista de 18 puntos a incluir en la presentación de los resultados de un metaanálisis (Moher et al., 1999). Dicha lista debería ser considerada tanto por los autores como los editores de las revistas médicas a la hora de publicar un metaanálisis. QUORUM también estableció la necesidad de revisar dicha lista periódicamente para adaptarse a los avances en la ciencia del metaanálisis.

En 2009, QUORUM fue actualizado y ampliado en lo que se conoce como la declaración PRISMA (en inglés “*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analyses*”). Una de las principales razones para el cambio de nombre fue el deseo de incluir tanto metaanálisis como revisiones sistemáticas en su ámbito de aplicación y adaptándose a las definiciones de la Colaboración Cochrane para diferenciar ambas técnicas (Higgins & Green, 2011). Por un lado, una revisión sistemática sería el empleo de métodos sistemáticos y explícitos para identificar, seleccionar y evaluar críticamente investigación relevante y recoger y analizar datos de ensayos que están incluidos en la revisión con el objetivo de responder una pregunta claramente formulada. Dicho proceso puede emplear o no técnicas estadísticas para analizar los resultados de los ensayos incluidos. Por otro lado, metaanálisis se refiere al uso de técnicas estadísticas en una revisión sistemática para agregar los resultados de los ensayos incluidos (Moher, Liberati, Tetzlaff, & Altman, 2009).

PRISMA consiste en un diagrama de flujo de 4 fases (figura 2.6) y una lista de 27 ítems (tabla 2.3). El objetivo de PRISMA es ayudar a los investigadores a mejorar la presentación de resultados de revisiones sistemáticas y metaanálisis. Aunque PRISMA se centra en ECAs, sus autores consideran que también puede usarse como base para las presentaciones de revisiones sistemáticas y metaanálisis incluyendo otros tipos de investigación.

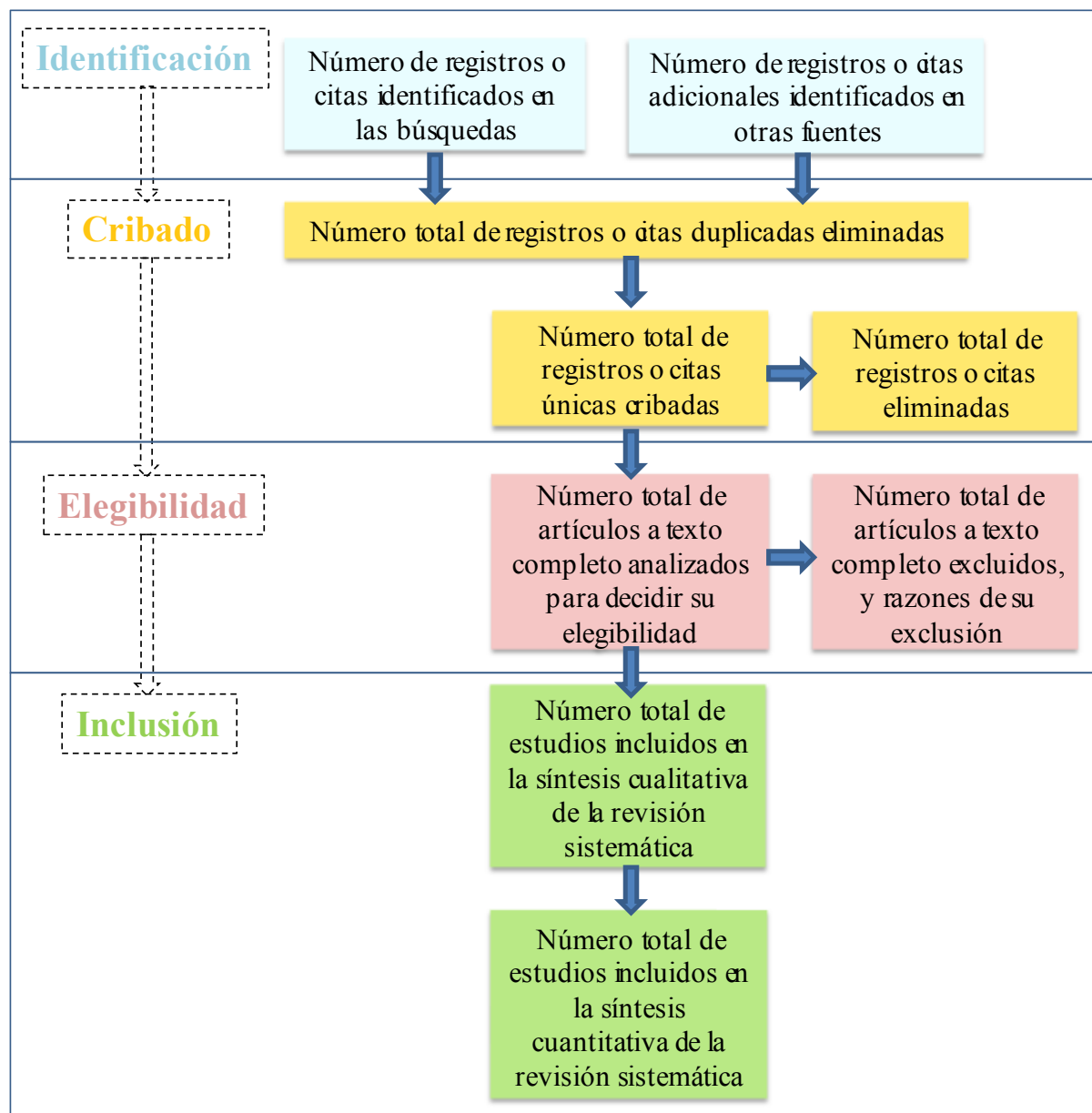


Figura 2.6 Diagrama de flujo de la información a través de las diferentes fases de una revisión sistemática o metaanálisis según la declaración PRISMA. Modificado de Urrútia (2010).

Tabla 2.3 Puntos a incluir en la publicación de una revisión sistemática o metaanálisis según la declaración PRISMA. Modificado de Urrútia (2010).

Sección/tema	Ítem	Descripción
Título		
Título	1	Identificar la publicación como revisión sistemática y/o metaanálisis
Resumen		
Resumen estructurado	2	Facilitar un resumen estructurado que incluya, según corresponda, antecedentes, objetivos, fuente de datos, criterios de elegibilidad de los estudios, participantes, intervenciones, evaluación de los estudios y métodos de síntesis, resultados, limitaciones, conclusiones e implicaciones de los hallazgos principales, número de registro de la revisión sistemática
Introducción		
Justificación	3	Describir la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce sobre el tema
Objetivos	4	Plantear de forma explícita las preguntas que se desea contestar en relación con los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño de los estudios (PICOS de sus siglas en inglés)
Métodos		
Protocolo y registro	5	Indicar si existe un protocolo de revisión al que se pueda acceder (por ej., dirección web) y, si está disponible, la información sobre el registro, incluyendo su número de registro
Criterios de elegibilidad	6	Especificar las características de los estudios (por ej., PICOS, duración del seguimiento) y de las características (por ej., años abarcados o estatus de la publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad y sus justificación
Fuentes de información	7	Describir todas las fuentes de información (por ej., bases de datos y periodos de búsqueda, contacto con los autores para identificar estudios adicionales, ...) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda realizada
Búsqueda	8	Presentar la estrategia completa de búsqueda electrónica en, al menos, una base de datos, incluyendo los límites utilizados, de tal forma que puede ser reproducible
Selección de los estudios	9	Especificar el proceso de selección de los estudios (por ej., el cribado y la elegibilidad incluidos en la revisión sistemática y metaanálisis)
Proceso de extracción de datos	10	Describir los métodos para la extracción de datos de las publicaciones (por ej., formularios pilotado, por duplicado y de forma independiente) y cualquier proceso para obtener y confirmar datos por parte de los investigadores
Lista de datos	11	Listar y definir todas las variables para las que se buscaron datos (por ej., PICOS, fuente de financiación) y cualquier asunción y simplificación que se hayan hecho
Riesgo de sesgo en los estudios individuales	12	Describir los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales (especificar si se realizó al nivel de los estudios o de los resultados) y cómo esta información se ha utilizado en la síntesis de datos
Medidas de resumen	13	Especificar las principales medidas de resumen (por ej., razón de riesgos o diferencia de medidas)
Síntesis de resultados	14	Describir los métodos para manejar los datos y combinar resultados de los estudios, incluyendo medidas de consistencia (por ej., ítem 2) para cada metaanálisis
Riesgo de sesgo entre los estudios	15	Especificar cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulada (por ej., sesgo de publicación)
Análisis adicionales	16	Describir los métodos adicionales de análisis (por ej., análisis de sensibilidad o de subgrupos), en el caso de que se hiciera, indicar cuáles fueron pre-especificados

2. METODOLOGÍA DEL METAANÁLISIS

Resultados (Cont.)		
Selección de estudios	17	Facilitar el número de estudios cribados, evaluados para su elegibilidad e incluidos en la revisión, y detallar las razones para su exclusión en cada etapa, idealmente mediante un diagrama de flujo
Características de los estudios	18	Para cada estudio presentar las características para las que se extrajeron los datos (por ej., tamaño, PICOS y duración del seguimiento) y proporcionar las citas bibliográficas
Riesgo de sesgo en los estudios	19	Presentar datos sobre el riesgo de sesgo en cada estudio y, si disponible, cualquier evaluación del sesgo en los resultados (ver ítem 12)
Resultados de los estudios individuales	20	Para cada resultado considerado en cada estudio (beneficios o daños), presentar: a) el dato resumen para cada grupo de intervención y b) la estimación del efecto con su intervalos de confianza, idealmente de forma gráfica mediante un diagrama de bosque
Síntesis de los resultados	21	Presentar los resultados de todos los metaanálisis realizados, incluyendo los intervalos de confianza y las medidas de consistencia
Riesgo de sesgo entre los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del riesgo de sesgo entre los estudios (ver ítem 15)
Análisis adicionales	23	Facilitar los resultados de cualquier análisis adicional (ver ítem 16)
Discusión		
Resumen de la evidencia	24	Resumir los hallazgos principales, incluyendo la fortaleza de las evidencias para cada resultado principal, incluyendo la fortaleza de las evidencias para cada resultado principal; considerar su relevancia para grupos clave (por ej., cuidadores, usuarios y legisladores)
Limitaciones	25	Discutir las limitaciones de los estudios y de los resultados (por ej., riesgo de sesgo) y de la revisión (por ej., obtención incompleta de los estudios identificado o comunicación selectiva)
Conclusiones	26	Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias, así como las implicaciones para la futura investigación
Financiación		
Financiación	27	Describir las fuentes de financiación de la revisión sistemática y otro tipo de apoyos (por ej., aporte de los datos), así como el rol de los financiadores en la revisión sistemática

2.6.2 Gráfico del bosque

El gráfico del bosque (en inglés “*forest plot*”), es una de las maneras más populares para presentar los resultados del metaanálisis. Se denomina así porque cada línea representa un estudio y un árbol. Es un gráfico de intervalos con la magnitud del efecto y su intervalo de confianza en el eje de abscisas y el nombre del estudio en el eje de ordenadas. La magnitud del efecto se representa por medio de un cuadrado o círculo cuya área es proporcional al peso asignado a cada estudio individualmente.

El resultado final después de combinar los estudios con un rombo de anchura igual al intervalo de confianza de la estimación ponderada.

La figura 2.7 muestra un ejemplo de gráfico de bosque. En ella se representa los resultados del que se considera el primer metaanálisis en la literatura científica que empleó un gráfico de tal tipo (Lewis & Ellis, 1982).

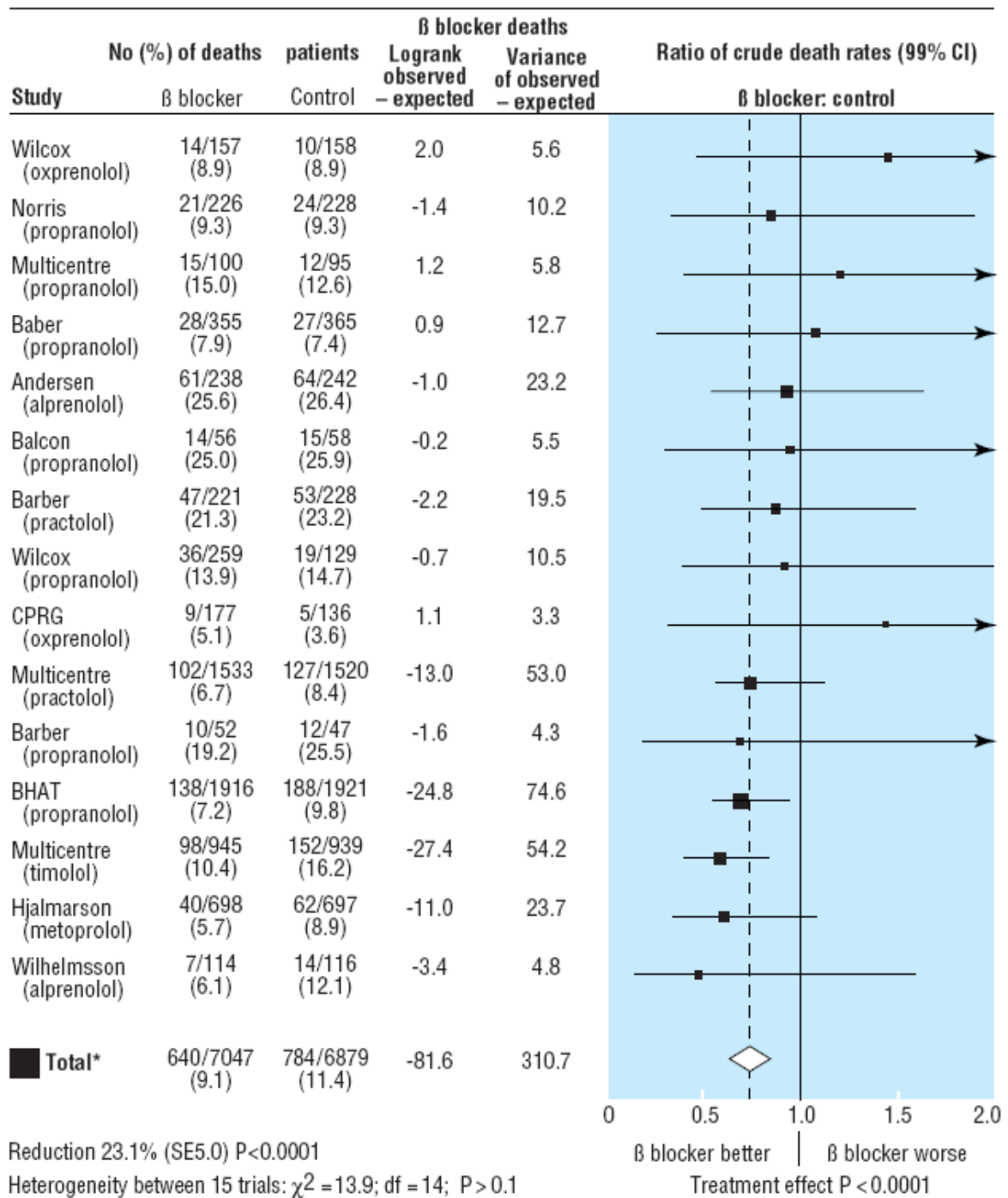


Figura 2.7 Gráfico de bosque mostrando la relación entre β -bloqueantes y mortalidad. Extraído de Lewis & Clarke (2001).

Este tipo de gráfico no carece de problemas. Uno de ellos es la desviación de la mirada del lector del metaanálisis hacia los estudios menos significantes, ya que son los que tienen mayores intervalos de confianza y por lo tanto, se imponen más visualmente. Para solucionar dicho problema, los cuadrados marcando el resultado de cada estudio en el centro del intervalo son proporcionales a la significancia del estudio. De todas maneras, la mayor ventaja es su capacidad de síntesis de los resultados del metaanálisis.

3 OBJETIVOS E HIPÓTESIS

3.1 Objetivos

1. Revisión sistemática de los ensayos clínicos controlados y aleatorios que comparan tratamientos activos con antiepilépticos y antipsicóticos con placebo en el tratamiento de la dependencia de cocaína.
2. Metaanálisis de los ensayos clínicos controlados y aleatorios que comparan tratamientos activos con antiepilépticos y antipsicóticos con placebo en el tratamiento de la dependencia de cocaína.
3. Evaluación de la eficacia clínica de los distintos fármacos antiepilépticos y antipsicóticos comparados con placebo en la dependencia de cocaína.

3.2 Hipótesis

Las hipótesis de este trabajo están basadas en la revisión previa de la literatura y son las siguientes:

1. La hipótesis para los fármacos antiepilépticos relaciona el incremento de la actividad GABAérgica y la reducción de la excitabilidad neuronal con un mejor control de impulsos que puede ser beneficioso para el tratamiento de la adicción.
2. La hipótesis para los fármacos antipsicóticos es que antagonistas dopaminérgicos pueden ayudar a contrarrestar los efectos del aumento de liberación de dopamina a consecuencia del consumo de cocaína. No obstante, como el bloqueo de la transmisión dopaminérgica puede llevar a efectos no deseados, como anhedonia e incluso mayor deseo de consumir droga, fármacos que además de actividad antagonista dopaminérgica tengan actividad en otros receptores que puedan contrarrestar los efectos del bloqueo dopaminérgica, como por ejemplo, capacidad antagonista 5-HT_{2A}, pueden ser eficaces en el tratamiento de la adicción. Dicha propiedad farmacológica coincide con la de los antipsicóticos de segunda generación, también conocidos como antipsicóticos atípicos.

Globalmente, y debido a diversidad en potencias y mecanismos de acción, es de esperar que los fármacos antiepilépticos y antipsicóticos como grupo no serán más eficaces que placebo, pero posiblemente alguno de ellos presentará eficacia en una o varias de las variables del estudio.

4 MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS

Se adjuntan los siguientes artículos que incluyen el material y métodos y los resultados de las revisiones sistemáticas y metaanálisis:

- Alvarez, Y., Farre, M., Fonseca, F., & Torrens, M. (2010). Anticonvulsant drugs in cocaine dependence: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 38, 66-73.
- Alvarez, Y., Perez-Mana, C., Torrens, M., & Farre, M. (2013). Antipsychotic drugs in cocaine dependence: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 45, 1-10.

4.1 Anticonvulsant drugs in cocaine dependence: a systematic review and meta-analysis



Regular article

Anticonvulsant drugs in cocaine dependence: A systematic review and meta-analysis

Yolanda Alvarez, (M.D.)^{a,b,1}, Magi Farré, (M.D., Ph.D.)^{a,b,*,1},
Francina Fonseca, (M.D.)^{c,1}, Marta Torrens, (M.D., Ph.D.)^{b,c,1}

^aHuman Pharmacology Unit, IMIM-Hospital del Mar, E-08003 Barcelona, Spain

^bAutonomous University of Barcelona (Department of Pharmacology and Department of Psychiatry), E-08003 Barcelona, Spain

^cDrug Addiction Unit, IAPS-Hospital del Mar, E-08003 Barcelona, Spain

Received 9 April 2009; received in revised form 25 May 2009; accepted 17 July 2009

Abstract

A systematic review and meta-analysis according to the methodology developed by the Cochrane Collaboration and the Quality of Reporting of Meta-Analyses statement based on randomized controlled trials to evaluate the efficacy of anticonvulsants in subjects with cocaine dependence were performed. Fifteen randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials involving 1,236 patients were included. Two outcome measures were evaluated: retention in the anticonvulsant treatment (compared to the placebo treatment) and the subsequent cocaine use, measured by urinalysis results. The efficacy of the seven anticonvulsant drugs analyzed was not homogenous. On average, 50% of the enrolled participants were lost to follow-up. Treatments did not show an improvement in subject retention compared to placebo. Overall, the number of cocaine-positive urine samples was close to statistical significance (95% confidence interval = 0.85–1.06) compared to placebo. Available clinical trials indicate that there is insufficient evidence to justify the use of anticonvulsant drugs in treating cocaine dependence. © 2010 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: Systematic review; Meta-analysis; Anticonvulsant; Cocaine dependence; Retention

1. Introduction

Cocaine is an alkaloid with anesthetic activity in the peripheral nervous system and stimulant action in the central nervous system. Its use has been increasing worldwide, and according to the World Drug Report—2008, cocaine is one of the most widely abused illicit drugs, showing the highest mortality rates and leading the number of emergency rooms visits, being only superseded by heroin. In 2006 and 2007, an estimated 16 million people worldwide, or 0.4% of the

global population aged 15 to 64, consumed cocaine. Statistics estimate an annual prevalence of about 13.7 million people, a 0.3% of the global population (United Nations Office on Drugs and Crime, 2008).

Cocaine is a drug of abuse that produces booster effects and acts on the cerebral reward circuits (Volkow, Fowler, & Wang, 2003). Addiction is the most common complication of cocaine consumption. At present, although much effort has been developed on the pharmacological management of cocaine dependence, mainly targeted to monoaminergic systems, no specific treatment is available (Amato, Minozzi, Pani, & Davoli, 2007; Castells et al., 2007; Lima, Reisser, Soares, & Farrell, 2003; Soares, Lima, Reisser, & Farrell, 2003; Torrens, Fonseca, Mateu, & Farre, 2005).

Recently, anticonvulsants and the gamma-amino butyric acid (GABA) system have received increasing attention as a potential target for the pharmacotherapy of cocaine

* Corresponding author. Drug Addiction Unit, IAPS-Hospital del Mar, Paseo Marítimo 25, E-08003 Barcelona, Spain. Tel.: +34 932483175; fax: +34 933160410.

E-mail address: mtorrens@imas.imim.es (M. Torrens).

¹ Authorship credit should be equally distributed among the authors independently of the order.

dependence. Several lines of evidence suggest that GABA modulates the dopaminergic system and cocaine effects, such as animal studies, neuroanatomical studies (brain areas that contain dopaminergic neurons also contain GABAergic synapses), and it has been shown that long-term cocaine exposure changes the functional coupling of GABA receptors, suggesting a functional interaction between both systems (Sofuoglu & Kosten, 2005). Anticonvulsants would facilitate the control of impulses by different mechanisms, sometimes not absolutely known. These drugs limit the repetitive firing of neurons (antikindling), an effect mediated by promoting the inactivated state of voltage-activated Na^+ channels or enhancing the synaptic inhibition mediated by GABA. Craving and, therefore, relapse would appear as a kindling mechanism.

We present a systematic review of the literature with respect to the efficacy of treatment with anticonvulsant drugs versus placebo in subjects with cocaine dependence disorder. The efficacy of anticonvulsant medications was quantified using meta-analysis.

2. Methods

A systematic literature review has been performed according to the recommendations of the Quality of Reporting of Meta-Analyses document and to the criteria of the Cochrane Collaboration, specially the Cochrane Drugs and Alcohol Review Group.

2.1. Literature search

Studies eligible to be included in the review were selected through a literature search retrieved from the PubMed database from 1966 to 2008, Embase, and Cochrane library. The following search terms were used: *cocaine*, *crack*, *anticonvulsant*, *anticonvulsive*, *phenobarbital*, *primidone*, *carbamazepine*, *oxcarbazepine*, *valproic acid*, *sodium valproate*, *phenytoin*, *fosphenytoin*, *mephenytoin*, *ethotoin*, *felbamate*, *gabapentin*, *lamotrigine*, *ethosuximide*, *levetiracetam*, *etiracetam*, *tiagabine*, *topiramate*, *vigabatrin*, *pregabalin*, and *zonisamide*. In addition to English, Spanish language was included. The abstracts were revised to select the eligible publications. The references in selected published articles, reviews, and meta-analyses were checked for potential new sources. Unpublished studies were sought by using Clinicaltrials.gov and the UK National Research Register and by contacting experts. Where necessary, conference acts were also looked for.

2.2. Inclusion criteria

To be included in the review, studies had to fulfill and provide the following information: (a) be randomised, controlled by placebo and parallel group, double-blind clinical trials designed for clinical testing (dose ranging,

safety, pharmacological efficacy), with any anticonvulsant drug as the study drug; and (b) identification of cocaine use based on analytical determination of cocaine metabolite (benzoylecgonine) in urine.

All studies included cocaine-dependent patients according to the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III-R, DSM-IV)* or to the Psychiatric Diagnostic Interview classification systems. No restrictions were made on patients with additional diagnosis such as opioid dependence disorder or in patients in methadone maintenance program.

2.3. Assessment of the selected studies

The following variables were collected: bibliographic reference of the article, first author's name, year of publication, anticonvulsant and control drug treatments, number of patients in anticonvulsant treatment and control group, cocaine abuse status at the time of enrolment in the randomized controlled trials (RCT; actively using, after detoxification), weeks on treatment, concurrent psychosocial treatments, and measures and outcomes of drug use as previously described.

A pair of the authors independently assessed every study selected. For each study, a quality score was applied using a validated instrument developed by Jadad et al. (1996) that assesses three critical aspects of a well-designed and well-executed clinical trial, that is, randomization, blinding process, and description of withdrawals and dropouts (a complete description of patients who were included in the study but did not complete the observation period or who were not included in the analysis). Quality scores ranged from 5 (high quality score) to 1 (low quality score). Studies with scores equal or greater than 3 were included. The authors reviewed all studies systematically. Differences in scoring results were discussed and resolved by agreement. A separate subgroup analysis was performed when the trials compared different anticonvulsant medications.

2.4. Outcome measures

The measures of efficacy taken into consideration were failure of retention, defined as number of participants who did not complete the treatment, and cocaine use at the end of the study, defined as detection/not detection of cocaine metabolite (benzoylecgonine) in urine samples.

2.5. Statistical analysis

When it was possible, analysis of the data was performed according to the principles of intention-to-treat analyses. Data entry and statistical analysis were performed with the use of Review Manager software (Review Manager [RevMan], 2003; RevMan 4.2, Cochrane Collaboration, Oxford, UK). Heterogeneity was explored using the chi-squared test

and was calculated with the I^2 statistics, a transformation of the Q statistics that estimates the percentage of variation in effect size due to heterogeneity. Because of heterogeneity, the effects were examined using a random effects model. The common relative risks with 95% confidence intervals (CIs) were estimated.

3. Results

3.1. Article search and included studies

A total of 205 abstracts were found from the initial bibliographic database searches and hand search. From those 205 screened, 153 were excluded because they were preclinical studies, nontherapeutic, or corresponded to duplicate publications, and the other 52 RCT or controlled clinical trials were retrieved for potential inclusion. An additional 7 publications were included by checking the reference lists or by contact with authors; finally, from the 59 publications, 44 were excluded because they were not randomized. Fifteen studies that fulfilled all the inclusion criteria were considered in the analysis (Fig. 1).

A description of the main characteristics and outcome measures of each study is included in Table 1. The first study was published in 1994, and the last eight between 2002 and 2007.

3.2. Participants' characteristics

A total of 1,236 randomized cocaine-dependent outpatients were included. Most of the subjects (72%) were

African American, and 80% were male. The median age of subjects was 36 within a range of 20 to 60 years. A total of 456 subjects completed the respective study. With the exception of five studies, the intention-to-treat analysis was performed (Berger et al., 2005; Brady et al., 2002; Campbell, Thomas, Gabrielli, Liskow, & Powell, 1994; Cornish et al., 1995; Montoya, Levin, Fudala, & Gorelick, 1995).

3.3. Type of intervention

Seven oral anticonvulsives (carbamazepine, phenytoin, valproic acid, tiagabine, gabapentin, lamotrigine, and topiramate) were administered. The duration of each treatment was at least 8 weeks. Efficacy of the anticonvulsive treatment was measured in comparison to the placebo treatment, with psychosocial therapy as a complementary treatment in all studies except one (Brady et al., 2002).

3.4. Qualitative analysis

All studies were randomized and double blind. Dropouts were summarized in all studies. Allocation concealment was only explained in detail in three studies (Campbell et al., 1994; Gonzalez et al., 2003; Kranzler, Bauer, Hersh, & Klinghoffer, 1995). Methodological quality of the included studies was assessed and scored using the Jadad score (Table 1).

Criteria for considering cocaine dependence were derived from a structured clinical interview for the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, and only one study (Campbell et al., 2003) met criteria from Psychiatric Diagnostic Interview—Revised.

3.5. Efficacy

The efficacy of different anticonvulsive drugs compared to placebo on retention of the subjects was assessed in 15 studies with 899 subjects (439 on active treatment and 460 on placebo). As is shown in Fig. 2, at the end of the treatment, the anticonvulsant drugs were not better than placebo with respect to retention of the subjects in the study, relative risk (RR) = 0.99, 95% CI = 0.90–1.11. Gabapentin even showed worse retention than placebo. However, carbamazepine reported higher retention rates compared to placebo, although it did not reach statistical significance, RR = 0.93, 95% CI = 0.81–1.07.

The efficacy of anticonvulsant drugs on cocaine use measured by urine benzoylcegonine levels was assessed in 13 studies (Fig. 3). The analysis of the included studies indicated that the use of anticonvulsant drugs was not followed by a decline in cocaine use, RR = 0.95, 95% CI = 0.85–1.06, except in only one study when topiramate was used, RR = 0.61, 95% CI = 0.40–0.93 (Kampman et al., 2004).

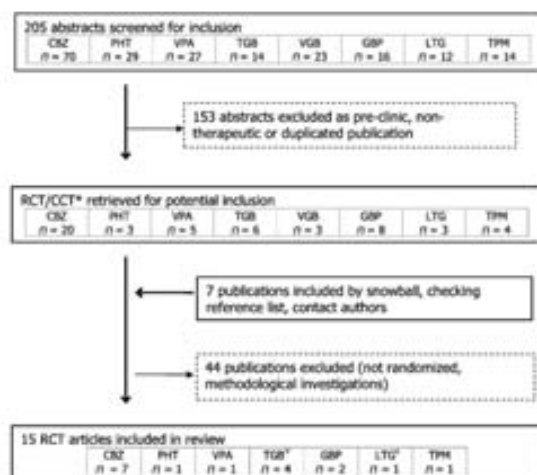


Fig. 1. Study identification for a systematic review of anticonvulsives for cocaine dependence. CBZ: Carbamazepine; PHT: Phenytoin; VPA: Valproic Acid; TGB: Tiagabine; GBP: Gabapentin; LTG: Lamotrigine; TPM: Topiramate. *RCT = Randomized clinical trials; CCT = Controlled clinical trials. *One article presented data on tiagabine and gabapentin (Gonzalez et al., 2007). *One article presented data on gabapentin and lamotrigine (Berger et al., 2005).

4. MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS

Table 1
Systematic review on anticonvulsive treatment in cocaine dependence: characteristics of included studies

Study	Design	Participants	Interventions	Outcomes	JADAD
Carbamazepine					
Campbell et al. (2003), Missouri (USA)	RCT, placebo-controlled, double-blind, <i>N</i> = 146, follow-up, 8 weeks	Average age 33.4 years, 70% male, and 82% Black. Comorbidity: 30% depression, 39% antisocial personality, and 6% generalized anxiety.	1. CBZ (<i>n</i> = 47; 800 mg/day) 2. Placebo (<i>n</i> = 50) Psychosocial methods	No retention Positive urine samples	4
Brady et al. (2002), South Carolina (USA)	RCT, placebo-controlled, double-blind, <i>N</i> = 177, follow-up, 12 weeks, 4 groups (stratified by affective disorder)	Average age 31.8 years, 61.6% male, and 61% Black. Consumption ≥ 3 use/week or \$1,000 in previous month.	1. CBZ (<i>n</i> = 72; 800 mg/day) 2. Placebo (<i>n</i> = 67)	Positive urine samples	3
Halikas et al. (1997), Minnesota (USA)	RCT, placebo-controlled, double-blind, <i>N</i> = 183, follow-up, 12 weeks, 3 groups	Average age 34.2 years, 75.4% male, and 78.9% White. 75% psychiatric disorder. Consumption ≥ 25 occasions in the 100 previous days.	1. CBZ (<i>n</i> = 49; 400 mg/day) 2. CBZ (<i>n</i> = 50; 800 mg/day) 3. Placebo (<i>n</i> = 51) Psychosocial methods	No retention Positive urine samples	4
Cornish et al. (1995), Philadelphia (USA)	RCT, placebo-controlled, double-blind, <i>N</i> = 95, follow-up, 10 weeks	Average age 36.2 years, 98% male, and 89% Black.	1. CBZ (<i>n</i> = 37; 200 mg/day) 2. Placebo (<i>n</i> = 45) Psychosocial methods	No retention Positive urine samples	4
Montoya et al. (1995), Philadelphia (USA)	RCT, placebo-controlled, double-blind, <i>N</i> = 72, follow-up, 8 weeks	Average age 33.2 years, 79% male, and 67.7% Black. 25% antisocial personality, phobias. Consumption ≥ 14 g within last 3 months.	1. CBZ (<i>n</i> = 28/62; 600–800 mg/day) 2. Placebo (<i>n</i> = 34/62) Psychosocial methods	No retention Positive urine samples	3
Krantzler et al. (1995), USA	RCT, placebo-controlled, double-blind, <i>N</i> = 40, follow-up, 12 weeks	Average age 33.2 years, 100% male, and 67.7% Black. 10% antisocial personality, 10% depression, 20% anxiety. Consumption ≥ 4 g cocaine last month.	1. CBZ (<i>n</i> = 20; 600 mg) 2. Placebo (<i>n</i> = 20) Psychosocial methods	No retention Positive urine samples	4
Campbell et al. (1994), Missouri (USA)	RCT, placebo-controlled, double-blind, <i>N</i> = 65, follow-up, 8, 12 weeks and 6 months	Average age 32 years, 63% male, and 90% Black. 25% alcohol dependence, anxiety, antisocial personality, 17% depression.	1. CBZ (<i>n</i> = 19; 600 mg) 2. Placebo (<i>n</i> = 25) Psychosocial methods	Positive urine samples	4
Phenytoin					
Crosby et al. 1996, Minnesota (USA)	RCT, placebo-controlled, double-blind, <i>n</i> = 60, followup, 12 weeks	Average age 34.5 years, 80% male, and 57% Black. >90% crack. Consumption 3.6–19.6 use/month	1. PHT (<i>n</i> = 29; 300 mg) 2. Placebo (<i>n</i> = 31) Psychosocial methods	No retention Positive urine samples	4
Valproic acid					
Reid et al. (2005), New York (USA)	RCT, placebo-controlled, double-blind, <i>N</i> = 32, follow-up, 10 weeks, CREST study	Average age 39 years, 78% male, and 87% Black. Criterion of inclusion: ≥ 2 positive urine within preinclusion.	1. VPA (<i>n</i> = 17; 1500 mg/day) 2. Placebo (<i>n</i> = 15) Psychosocial methods	No retention Positive urine samples	3
Tiagabine					
Winhusen et al. (2007), Massachusetts, Ohio, and Texas (USA)	RCT, placebo-controlled, double-blind, <i>N</i> = 141, follow-up, 12 weeks	Average age 42 years, 67% male, and 66% Black. 95% crack. Consumption 17 use/month	1. TGB (<i>n</i> = 70; 20 mg/day) 2. Placebo (<i>n</i> = 71) Psychosocial methods	No retention Positive urine samples	3
Winhusen et al. (2005), Ohio (USA)	RCT, placebo-controlled, double-blind, <i>n</i> = 34, follow-up, 10 weeks, CREST study	Average age 40 years, 82% male, and 100% Black. Consumption 20 use/month.	1. TGB (<i>n</i> = 17; 20 mg/day) 2. Placebo (<i>n</i> = 17) Psychosocial methods	No retention	3

(continued on next page)

Table 1 (continued)

Study	Design	Participants	Interventions	Outcomes	JADAD
Gonzalez et al. (2003), Connecticut (USA)	RCT, placebo-controlled, double-blind, $N = 30$, follow-up, 10 weeks (2 for metadone induction), 3 groups, CREST study	Average age 38 years, 77.8% male, and 75.6% White. Opioid dependence, 28% antisocial personality, 24% depression. Use weekly.	1. TGB ($n = 15$; 12 mg/d) 2. Placebo ($n = 15$) Psychosocial methods	No retention Positive urine samples	4
Tiagabine and gabapentin Gonzalez et al. (2007), Connecticut (USA)	RCT, placebo-controlled, double-blind, $N = 76$, follow-up, 10 weeks (2 for metadone induction), 3 groups	Average age 37 years, 76.5% male, and 70% White. Opioid dependence. Use weekly.	1. TGB ($n = 25$; 24 mg/day) 2. GBP ($n = 26$; 2400 mg/d) 3. Placebo ($n = 25$) Psychosocial methods	No retention Positive urine samples	4
Gabapentin and lamotrigine Berger et al. (2005), Ohio (USA)	RCT, placebo-controlled, double-blind, $N = 45$, follow-up, 10 weeks, 3 groups	Average age 40 years, 77% male, and 97% Black.	1. GBP ($n = 15$; 1,800 mg) 2. LTG ($n = 15$; 150 mg) 3. Placebo ($n = 15$) Psychosocial methods	No retention	3
Topiramate Kampman et al. (2004), Pennsylvania (USA)	RCT, placebo-controlled, double-blind, $n = 40$, follow-up, 13 weeks	Average age 40 years, 97.5% male, and 90% Black. Criterion of inclusion: $\geq \$100$ and ≥ 3 days of abstinence before beginning.	1. TPM ($n = 20$; 200 mg/day) 2. Placebo ($n = 20$) Psychosocial methods	No retention Positive urine samples	4

Note. CBZ = carbamazepine; PHT = phenytoin; CREST = Cocaine Rapid Efficacy and Safety Trial; VPA = valproic acid; TGB = tiagabine; GBP = gabapentin; LTG = lamotrigine; TPM = topiramate.

To combine the results from the studies in the meta-analysis, we analyzed first the comparability of study interventions and outcome measures. For certain continuous variables, authors described only means without standard deviation or change from baseline, so these results were not used in the meta-analysis. Because of lack of data, differences between subgroups could not be observed; only one study described better the response to carbamazepine in subjects with affective disorder in comparison with subjects without this pathology.

4. Discussion

This meta-analysis of RCT indicated that overall, anticonvulsant drugs have not been effective in the treatment of cocaine dependence in terms of retention in treatment or cocaine use. None of the active treatments showed an improvement in the outcomes except topiramate, compared to placebo in the assessment of cocaine use by urine testing, but it was described in only a small-size single study (Kampman et al., 2004). Our results are similar to a previous meta-analysis on anticonvulsants done by Minozzi et al. (2008), although a number of different studies were included in both analyses.

Studies showed an improvement in the retention of the subjects, although results did not differ between active

treatments and placebo. This lack of difference between the active treatments and placebo could be explained by suboptimal compliance. This observation is consistent with other studies describing the effects of different pharmacological groups (antidepressants, dopaminergic agonists). The analysis shows some limitations. We found a great variation regarding inclusion criteria in the 15 studies included, making comparisons difficult. For example, the targets were different, as some studies focused on heavier users and with different psychiatric comorbidity. In addition, the frequency of the follow-up visits and route of cocaine administration (sniffing, "crack," IV) vary among studies. Differences in the use of other drugs as alcohol or cannabis and the presence of other psychiatric comorbid disorders very frequently in cocaine-dependent subjects (Aharonovich et al., 2006; Levin et al., 2008) might explain in part the lack of efficacy found (Aharonovich et al., 2006; Levin et al., 2008). The patterns of cocaine use, including the frequency and route of administration, have been previously described as relevant conditions for outcomes (Ahmadi et al., 2009; Kampman et al., 2002). Furthermore, although data available in the medical literature did not allow the stratification by affective disorders in our meta-analysis, the only study that stratified by affective disorder did show better response to carbamazepine in this subgroup of population (Brady et al., 2002). A similar stratification

4. MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS

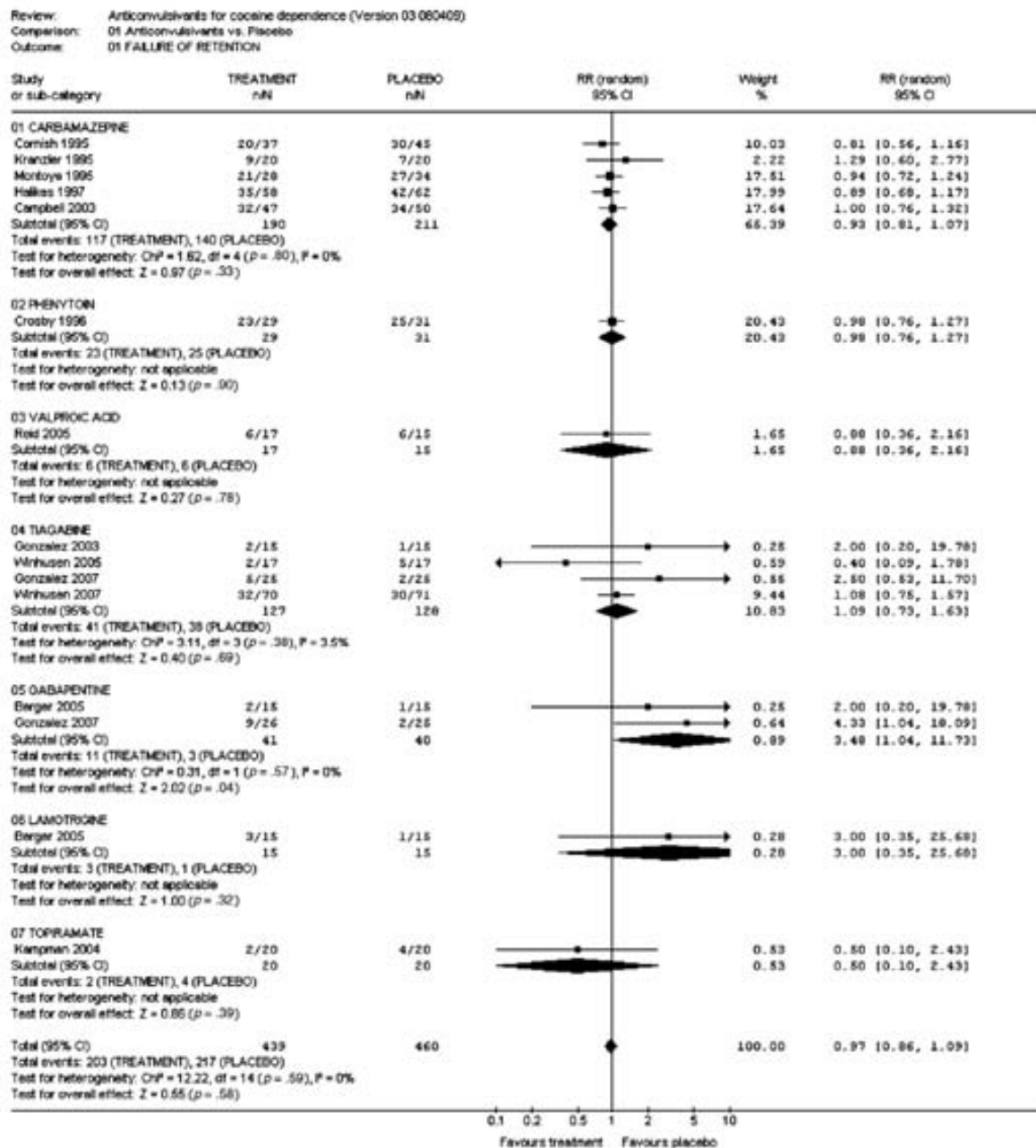


Fig. 2. Efficacy of anticonvulsant drugs versus placebo in terms of failure of retention in treatment.

as described for other comorbid disorders, such as hyperactivity and personality disorder (Ford et al., 2009; Collins, 2008; Levin et al., 2008). Despite the very limited data, this information could be taken into account when planning future studies.

Other limitations common to the meta-analysis methodology were due to the lack of homogeneity with

respect to the dosage of the anticonvulsants in the active treatments and the duration of the treatments. Although these issues were taken into account by using the random effect model, the results of this meta-analysis suggests that a large clinical trial using specific anticonvulsants such as carbamazepine, topiramate, and/or tiagabine in the same cocaine-addicted population would allow for clearer

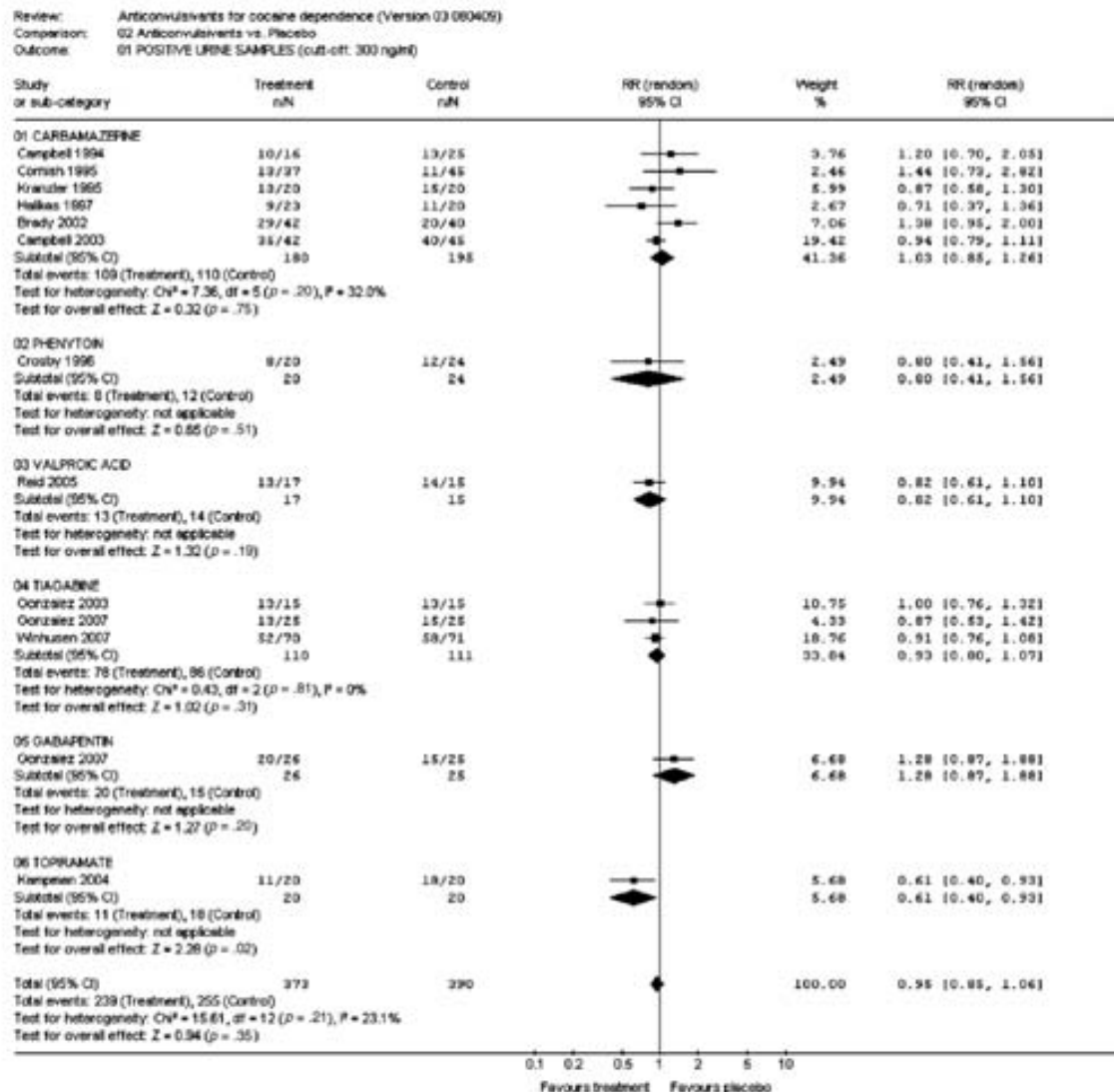


Fig. 3. Efficacy of anticonvulsant drugs versus placebo on cocaine use assessed by means of urine analysis.

answers to the questions regarding the efficacy of these anticonvulsants in cocaine addiction.

Acknowledgments

A portion of this report was presented at the annual meeting of the College on Problems of Drug Dependence, June 2008, in San Juan, Puerto Rico.

This study was supported in part by grants from Instituto de Salud Carlos III (FIS-Red de Trastornos Adictivos, RD 06/0001/1009) and Generalitat de Catalunya (AGAUR 2005GR00032). We thank Julia Klein for manuscript editing and editorial assistance.

References

- Aharonovich, E., Garawi, F., Bisaga, A., Brooks, D., Raby, W. N., Rubin, E., et al. (2006). Concurrent cannabis use during treatment for comorbid ADHD and cocaine dependence: Effects on outcome. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 32, 629–635.
- Ahmad, J., Kampman, K. M., Oslin, D. M., Pettinati, H. M., Dackis, C., & Sparkman, T. (2009). Predictors of treatment outcome in outpatient cocaine and alcohol dependence treatment. *American Journal on Addictions/American Academy of Psychiatrists in Alcoholism and Addictions*, 18, 81–86.
- Amato, L., Minozzi, S., Pani, P. P., & Davoli, M. (2007). Antipsychotic medications for cocaine dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*, 3, CD006306.

- Berger, S. P., Winhusen, T. M., Somoza, E. C., Harrer, J. M., Mezinskas, J. P., Leidman, D. B., et al. (2005). A medication screening trial evaluation of reserpine, gabapentin and lamotrigine pharmacotherapy of cocaine dependence. *Addiction (Abingdon, England)*, 100(Suppl 1), 58–67.
- Brady, K. T., Sonne, S. C., Malcolm, R. J., Randall, C. L., Dansky, B. S., Simpson, K., et al. (2002). Carbamazepine in the treatment of cocaine dependence: Subtyping by affective disorder. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 10, 276–285.
- Campbell, J., Nickel, E. J., Penick, E. C., Wallace, D., Gabrielli, W. F., Rowe, C., et al. (2003). Comparison of desipramine or carbamazepine to placebo for crack cocaine-dependent patients. *American Journal on Addictions/American Academy of Psychiatrists in Alcoholism and Addictions*, 12, 122–136.
- Campbell, J. L., Thomas, H. M., Gabrielli, W., Liskow, B. I., & Powell, B. J. (1994). Impact of desipramine or carbamazepine on patient retention in outpatient cocaine treatment: Preliminary findings. *Journal of Addictive Diseases*, 13, 191–199.
- Castells, X., Casas, M., Vidal, X., Bosch, R., Roncero, C., Ramos-Quiriga, J. A., et al. (2007). Efficacy of central nervous system stimulant treatment for cocaine dependence: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Addiction (Abingdon, England)*, 102, 1871–1887.
- Cornish, J. W., Maany, I., Fudala, P. J., Neal, S., Poole, S. A., Volpicelli, P., et al. (1995). Carbamazepine treatment for cocaine dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, 38, 221–227.
- Crosby, R. D., Pearson, V. L., Eller, C., Winegardner, T., & Graves, N. L. (1996). Phenytoin in the treatment of cocaine abuse: A double-blind study. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 59, 458–468.
- Ford, J. D., Gelemtier, J., DeVoe, J. S., Zhang, W., Weiss, R. D., Brady, K., et al. (2009). Association of psychiatric and substance use disorder comorbidity with cocaine dependence severity and treatment utilization in cocaine-dependent individuals. *Drug and Alcohol Dependence*, 99, 193–203.
- Gonzalez, G., Desai, R., Sofuoglu, M., Poling, J., Oliveto, A., Gonsai, K., et al. (2007). Clinical efficacy of gabapentin versus tiagabine for reducing cocaine use among cocaine dependent methadone-treated patients. *Drug and Alcohol Dependence*, 87, 1–9.
- Gonzalez, G., Sevarino, K., Sofuoglu, M., Poling, J., Oliveto, A., Gonsai, K., et al. (2003). Tiagabine increases cocaine-free urines in cocaine-dependent methadone-treated patients: Results of a randomized pilot study. *Addiction (Abingdon, England)*, 98, 1625–1632.
- Halikas, J. A., Crosby, R. D., Pearson, V. L., & Graves, N. M. (1997). A randomized double-blind study of carbamazepine in the treatment of cocaine abuse. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 62, 89–105.
- Jadad, A. R., Moore, R. A., Carroll, D., Jenkinson, C., Reynolds, D. J., Gavaghan, D. J., et al. (1996). Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials*, 17, 1–12.
- Kampman, K. M., Pettinati, H., Lynch, K. G., Dackis, C., Sparkman, T., Weigley, C., et al. (2004). A pilot trial of topiramate for the treatment of cocaine dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, 75, 233–240.
- Kampman, K. M., Volpicelli, J. R., Mulvaney, F., Rukstalis, M., Alterman, A. I., Pettinati, H., et al. (2002). Cocaine withdrawal severity and urine toxicology results from treatment entry predict outcome in medication trials for cocaine dependence. *Addictive Behaviors*, 27, 251–260.
- Kollins, S. H. (2008). ADHD, substance use disorders, and psychostimulant treatment: Current literature and treatment guidelines. *Journal of Attention Disorders*, 12, 115–125.
- Kranzler, H. R., Bauer, L. O., Hersh, D., & Klinghoffer, V. (1995). Carbamazepine treatment of cocaine dependence: A placebo-controlled trial. *Drug and Alcohol Dependence*, 38, 203–211.
- Levin, F. R., Bisaga, A., Raby, W., Aharonovich, E., Rubin, E., Mariani, J., et al. (2008). Effects of major depressive disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder on the outcome of treatment for cocaine dependence. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 34, 80–89.
- Lima, M. S., Reisser, A. A., Soares, B. G., & Farrell, M. (2003). Antidepressants for cocaine dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*, 2, CD002950.
- Minozzi, S., Amato, L., Davoli, M., Farrell, M., Lima Reisser, A. A., Pani, P. P., et al. (2008). Anticonvulsants for cocaine dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*, 2, CD006754.
- Montoya, I. D., Levin, F. R., Fudala, P. J., & Gorelick, D. A. (1995). Double-blind comparison of carbamazepine and placebo for treatment of cocaine dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, 38, 213–219.
- Reid, M. S., Casadonte, P., Baker, S., Sarfilipo, M., Braunstein, D., Hitzemann, R., et al. (2005). A placebo-controlled screening trial of olanzapine, valproate, and coenzyme Q10: carnitine for the treatment of cocaine dependence. *Addiction (Abingdon, England)*, 100(Suppl 1), 43–57.
- Review Manager (Rev Man). United Kingdom: Retrieved from <http://www.cc-ims.net/RevMan>. (2003).
- Soares, B. G., Lima, M. S., Reisser, A. A., & Farrell, M. (2003). Dopamine agonists for cocaine dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*, 2, CD003352.
- Sofuoglu, M., & Kosten, T. R. (2005). Novel approaches to the treatment of cocaine addiction. *CNS Drugs*, 19, 13–25.
- Torrens, M., Fonseca, F., Mateu, G., & Farre, M. (2005). Efficacy of antidepressants in substance use disorders with and without comorbid depression: A systematic review and meta-analysis. *Drug and Alcohol Dependence*, 78, 1–22.
- United Nations Office on Drugs and Crime. (2008). World drug report 2008.
- Volkow, N. D., Fowler, J. S., & Wang, G. J. (2003). The addicted human brain: Insights from imaging studies. *Journal of Clinical Investigation*, 111, 1444–1451.
- Winhusen, T., Somoza, E., Ciraulo, D. A., Harrer, J. M., Goldsmith, R. J., Grabowski, J., et al. (2007). A double-blind, placebo-controlled trial of tiagabine for the treatment of cocaine dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, 91, 141–148.
- Winhusen, T. M., Somoza, E. C., Harrer, J. M., Mezinskas, J. P., Montgomery, M. A., Goldsmith, R. J., et al. (2005). A placebo-controlled screening trial of tiagabine, sertraline and donepezil as cocaine dependence treatments. *Addiction (Abingdon, England)*, 100 (Suppl 1), 68–77.

4.2 Antipsychotic drugs in cocaine dependence: a systematic review and meta-analysis



Regular articles

Antipsychotic drugs in cocaine dependence: A systematic review and meta-analysis

Yolanda Álvarez, M.D., M.Sc.^{a,b}, Clara Pérez-Mañá, M.D.^{a,b}, Marta Torrens, M.D., Ph.D.^{b,c},
Magí Farré, M.D., Ph.D.^{a,b,*}

^a Human Pharmacology Unit, Hospital del Mar Medical Research Institute-IMIM, UCIPEC-CABER, Parc de Salut MAR, 08003 Barcelona, Spain

^b Universitat Autònoma de Barcelona (Department of Pharmacology, Therapeutics and Toxicology and Department of Psychiatry), 08193 Bellaterra (Cerdanyola del Vallès), Spain

^c Institute of Neuropsychiatry and Addictions, Disorders by Use of Substances Research Group, Hospital del Mar Research Institute-IMIM, Parc de Salut Mar de Barcelona, 08003 Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 14 May 2012

Received in revised form 10 December 2012

Accepted 19 December 2012

Keywords:

Cocaine

Antipsychotic

Meta-analysis

Review

Dependence

ABSTRACT

A systematic review and meta-analysis to evaluate the efficacy of antipsychotic drugs in subjects with cocaine dependence is presented. Twelve randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials involving 681 patients were included. Five outcome measures were evaluated: number of dropouts, cocaine use assessed by means of urine benzoylgonine tests, self-reported cocaine use, craving and Addiction Severity Index. On average, 48% of the enrolled participants were lost to follow-up. In comparison to placebo, antipsychotics did not significantly reduce cocaine use (WMD = 0.01, 95%CI = -0.12 to 0.13) or improve retention in treatment (RR 0.91, 95%CI = 0.82–1.02). Risperidone reduced slightly dropouts in comparison to placebo (RR = 0.87; 95%CI = 0.79–0.97). To date there is insufficient evidence to justify the use of antipsychotic drugs for cocaine dependence.

© 2013 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

According to the World Drug Report 2012, cocaine is the fourth most used illicit drug after cannabis, amphetamine-type stimulants, and opioids, thus constituting a major health problem. In the last decade the demand for cocaine has declined in the United States (about half as much) while it has doubled in Europe. The largest national cocaine market within Europe is the United Kingdom, followed by Spain, Italy, Denmark and Ireland. Worldwide use of cocaine results in tens of thousands of deaths each year. It represents a proportion close to 14% of all drug poisoning deaths in the United States (Warner, Chen, Makuc, Anderson, & Miniño, 2011). In 2010, the annual prevalence of cocaine use was estimated to be between 0.3 and 0.4% of the world population aged 15–64, or from 13.2 to 19.5 million people in that age range [United Nations Office on Drugs & Crime (UNODC), 2012]. A key factor is the widespread availability of relatively inexpensive forms of cocaine such as the alkaloidal one (free base, also known as “crack”) suitable for smoking, and the hydrochloride one suitable for nasal or intravenous use.

Despite two decades of clinical trials primarily involving anticonvulsants, antidepressants, disulfiram, psychostimulants, and dopaminergic medications, no treatment currently exists for cocaine dependence (Álvarez, Farré, Fonseca, & Torrens, 2010; Castells, Casas, Pérez-Maná, Roncero, Vidal, & Capella, 2010; Lima, Reisser, Soares, & Farrell, 2003; Minozzi et al., 2008; Pani, Trogu, Vacca, Amato, Vecchi, & Davoli, 2010; Soares, Lima, Reisser, & Farrell, 2003; Torrens, Fonseca, Mateu, & Farré, 2005). The treatment of choice, therefore, remains behavioural, coupled with the use of medications indicated for specific coexisting disorders, such as depression.

Personality traits and mental disorders are major conditioning factors in drug addiction. “Risk-taking” or “novelty-seeking” traits favour the use of addictive drugs (Helmus, Downey, Arfken, Henderson, & Schuster, 2001). The US National Institute of Mental Health Epidemiologic Catchment Area Program (ECA) and the US National Comorbidity Survey (NCS) report prevalence of 29 to 50.9% of lifetime co-occurrence of addictive disorders among those with mental disorder. Rates of comorbidity tend to be higher in patients with addictive disorders seeking treatment with prevalence of mental disorders between 51.4 and 53% (Kessler, Nelson, McGonagle, Edlund, Frank, & Leaf, 1996; Regier et al., 1990). A dual diagnosis (substance abuse and mental disorder) is associated with more negative treatment outcomes (Kavanagh, McGrath, Saunders, Dore, & Clark, 2002).

The reinforcing effects of cocaine correlate well with its effectiveness in blocking the transporter that uptakes dopamine from the

* Corresponding author. Human Pharmacology Unit, Hospital del Mar Research Institute-IMIM, Doctor Aiguader 88, E-08003 Barcelona, Spain. Tel.: +34 933160490; fax: +34 933160479.
E-mail address: mfarre@imim.es (M. Farré).

synapse. This results in an increased level of dopamine at the critical sites of the brain related to reward (including nucleus accumbens) (Ritz, Lamb, Goldberg, & Kuhar, 1987). Indeed, it has been demonstrated that addictions are associated with high levels of dopamine in the pleasure centers of the brain (Volkow et al., 1990). These findings have led to research areas into dopamine blocking agents that could be given to addicts, thus making drugs less alluring. However, a reduction in dopaminergic tone may lead to anhedonia and increased craving, which would not help to counteract the addictive behaviour (Kuhar & Pilote, 1996). For these reasons, drugs with activity not limited to the dopaminergic system, such as atypical antipsychotics, have also been considered as promising candidates (Amato, Minozzi, Pani, & Davoli, 2007). By blocking serotonin (5-HT_{2A/2C}) receptors, as well as dopamine (D₂) receptors, atypical antipsychotics could help to modulate depression and craving associated with withdrawal, and therefore improve adherence to treatment (Filip, Alenina, Bader, & Przegaliński, 2010; McMahon & Cunningham, 2001).

A previous review conducted in 2007 assessing the efficacy of antipsychotic drugs for cocaine dependence did not show differences between antipsychotics and placebo (Amato et al., 2007). However, in that review few studies could be included and the total amount of useful data from each one was limited.

We considered it to be useful to update current knowledge on this topic and incorporate data concerning relevant outcomes, such as cocaine use during treatment, using other methodological strategies. In addition, we have not limited our review to drugs marketed as antipsychotics: drugs such as ritanserin and reserpine which interact with serotonergic and dopaminergic pathways were also included. Reserpine is known to irreversibly bind a vesicular transporter protein, thereby disrupting the storage of catecholamines and serotonin and has been therapeutically used for psychosis (Christison, Kirch, & Wyatt, 1991; Lopez-Munoz, Bhatara, Alamo, & Cuenca, 2004). Ritanserin, a 5HT_{2A/2C} receptor antagonist, has been employed with typical antipsychotics to improve negative symptoms in patients with schizophrenia (Akhoodzadeh, Malek-Hosseini, Ghoreishi, Raznahan, & Rezaeadeh, 2008; Watanabe, 2011).

We present here a systematic review of the available literature on the efficacy of antipsychotic agents versus placebo for the treatment of cocaine dependence disorder. The efficacy of the former has been quantified using meta-analysis.

2. Methods

2.1. Literature search

We identified eligible published studies by conducting a search in Medline, Embase and the Cochrane Controlled Trials Register (CENTRAL) up to April 2012. The search strategy for Medline was: "antipsychotic agents"[MeSH Terms] OR ("antipsychotic"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "antipsychotic agents"[All Fields] OR "antipsychotics"[All Fields] OR "antipsychotic agents"[Pharmacological Action]) AND ("cocaine"[MeSH Terms] OR "cocaine"[All Fields]) AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp]). Likewise, the search strategy for Embase was: "cocaine"/exp AND antipsychotic AND ([cochrane review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim. The search in CENTRAL was done by simply combining antipsychotic and cocaine. Additional unpublished studies were sought by using ClinicalTrials.gov and the UK National Research Register. Where necessary, conference proceedings were also looked for although the search did not yield any findings. All searches also included non-English language literature. All non-English publications found had an

abstract available in English but none of them were RCT and for that reason, were excluded.

2.2. Inclusion criteria

To be included in the review studies had to include subjects taking cocaine only and to be double-blind, randomized, clinical trials, placebo controlled, with a parallel group design for clinical testing (dose ranging, safety, pharmacological efficacy), and with an antipsychotic drug as the study drug.

Participants in the trials had to have been diagnosed with cocaine abuse or dependence according to the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III-R, DSM-IV)*. No restrictions were made on patients with other psychiatric co-morbidities such as opioid abuse, opioid dependence or bipolar disorders.

2.3. Assessment of the selected studies

A systematic review has been performed according to the recommendations of the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) (Moher, Liberati, Tetzlaff, & Altman, 2009) and the criteria of the Cochrane Collaboration, in particular the Cochrane Drugs and Alcohol Review Group.

One author searched by title and abstract. Each potentially relevant study was then obtained in full text and independently assessed for inclusion by two other authors (YA, MF). Any disagreement was discussed, and consensus reached.

Two authors (YA, CPM) assessed the methodological quality of the clinical trials using a validated instrument developed by Jadad et al. (1996). Any disagreement was resolved by either consensus or appeal to a third author (MF). The Jadad scale is based on a three-point questionnaire that assesses randomization, blinding, and withdrawals/dropouts. Additional points may be awarded if the methods are described. Quality scores ranged from 0 (very poor) to 5 (rigorous).

2.4. Outcome measures

Data were extracted independently by two authors (YA, CPM). The following variables were collected: bibliographic reference of the article, first author's name and year of publication; antipsychotic and control drug treatments; number of patients in antipsychotic and control groups; cocaine abuse status at the time of enrolment in the randomized controlled trial; weeks on treatment; concurrent psychosocial treatments; and drug use outcomes.

The measures of efficacy taken into consideration were the following: dropouts, defined as the number of participants who did not complete the treatment; cocaine use, quantified by means of metabolites in urine samples (threshold for considering a urine sample as positive was set at 300 ng of benzoylecgonine per urine milliliter); self-reported cocaine use; and craving (measured with different scales as Brief Substance Craving Scale (Somoza, Dyrnenforth, Goldsmith, Mezinskis, & Cohen, 1995), Visual Analogue Scale and Cocaine Craving Questionnaire (Tiffany, Singleton, Haertzen, & Henningfield, 1993) and the drug composite subscale of the Addiction Severity Index (ASI) (McLellan et al., 1985; McLellan et al., 1992)).

2.5. Statistical analysis

Data were analyzed with the Review Manager software [Review Manager (RevMan), 2008]. Dropouts were calculated using the Mantel-Haenszel risk ratio (RR) for each trial with the uncertainty in each result being expressed by its confidence interval (CI). The rest of the previously mentioned outcomes were analyzed by the weighted mean difference (WMD) between the experimental and

control group and its 95% confidence interval (CI) for each trial (Higgins & Green, 2009). For each treatment group (antipsychotics and placebo) differences from the end of treatment to baseline were calculated. Comparison with baseline was considered necessary since relevant differences found in baseline characteristics such as demographics or prognostic factors could be confounding the results (Sedgwick, 2010). Sample sizes and standard deviations of the means obtained were used to compute the weight given to each study. Some data transformation was applied to the values reported in order to allow the calculation of WMD and CI and, therefore, pool data from different studies.

Regarding cocaine use assessed by means of urine analysis, we calculated at the study endpoint the difference from baseline in the proportion of positive urines. We assumed a binominal distribution (Agresti, 2002) for the proportions, which allowed us to calculate its standard errors. In the case of craving, changes from baseline during the trials were expressed as percentage change dividing the absolute change by the baseline value $\times 100$. This allowed the comparison of different craving measurements and its combination in the meta-analysis in a sole outcome. The same procedure was applied to self-reported cocaine use and ASI.

In cases where standard deviation of the differences from baseline to the end of treatment was not reported, a conservative approach to avoid favouring the treatment (Guideline on missing data in confirmatory clinical trials, 2010) was applied by inputting the greater standard deviation reported in the study for the end of treatment mean or the baseline mean.

When possible, data analysis was performed according to the principles of intention-to-treat. However, taking into account the high attrition observed in the studies and the small sample size, we considered that the assignment of a putative positive urine test value

to the dropouts would lead to misleading results (Hewitt, Kumaravel, Dunville, & Torgerson, 2010). Therefore, a per protocol approach, excluding all subjects who were lost, was applied to urine samples.

The outcomes from the individual trials were combined through meta-analysis using a fixed effect model, unless there was significant heterogeneity, in which case a random effect model was used (DerSimonian & Laird, 1986). A p -value of the chi-square test < 0.1 explored heterogeneity, while the I^2 statistic described the percentage of variation across studies that was due to heterogeneity rather than to chance (Higgins, Thompson, Deeks, & Altman, 2003). As a sensitivity analysis check, the pooling process was repeated after the exclusion of trials with dual pathology (Grabowski et al., 2004) and lower quality (e.g. Jadad score < 3) (Berger et al., 2005; Brown, Gabrielson, & Gu, 2010; Levin, McDowell, Evans, Brooks, Spano, & Nunes, 1999; Reid et al., 2005). Since the findings from these analyses were similar to those from our primary analysis they are not shown. All statistical tests were two-sided and differences associated with $p < 0.05$ were considered to be statistically significant.

A funnel plot (plot of the trials' effect estimates against their sample size) was used to assess the potential for bias related to the size of the trials, which could indicate possible selection bias (publication bias, English language bias) or simply true heterogeneity (Egger, Davey, Schneider, & Minder, 1997).

3. Results

3.1. Article search and included studies

The initial bibliographic database searches yielded a total of 203 citations. Of those, 183 were excluded because they were preclinical, non-therapeutic, non-randomized studies or because

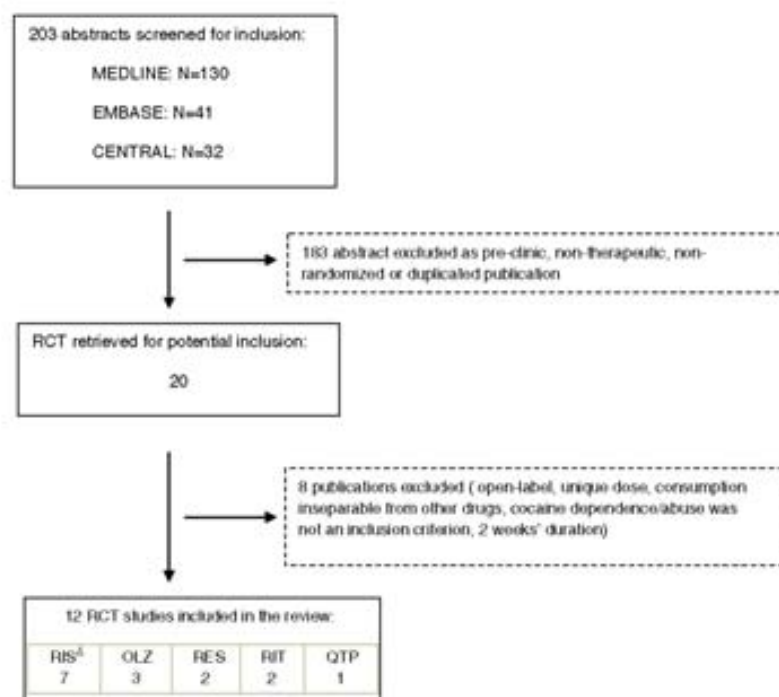


Fig. 1. Decision chart for selection of studies. RCT: randomized clinical trial; CCT: controlled clinical trial; RIS: risperidone; OLZ: olanzapine; RES: reserpine; RIT: ritanserin; QTP: quetiapine. ^aTwo studies included two and three arms of risperidone treatment, respectively.

4. MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS

4

Y. Álvarez et al. / Journal of Substance Abuse Treatment 45 (2013) 1–10

they were multiple publications referencing the same study. The remaining 20 randomized, controlled trials (RCTs) were considered for potential inclusion. From those, seven were additionally excluded for a variety of reasons: open label design (Rubio et al., 2011), only one dose of antipsychotic drug (Berger et al., 1996),

concomitant consumption of different drugs (Akerle & Levin, 2007; Nejtek et al., 2008), cocaine dependence/abuse not an inclusion criterion (Landabaso Vazquez, Iraurgi Castillo, Jimenez-Lerma, Hormaechea Beldarrain, & Gutierrez-Fraile, 2011), and control group different from placebo (Sayers et al., 2005; Smelson et al.,

Table 1
Main characteristics of included studies.

Study	Design	Participants	Interventions	Outcomes	JADAD
Risperidone					
Levin et al., 1999, New York (USA)	RCT, placebo-controlled, double-blind, N = 14, 12 weeks, ITT analysis, Interim analysis (6 weeks)	Average age 39.3 years, 78.7% male and 42.6% black. Average cocaine use previous month 15.7 days (\$704), 49.7 intranasal, 50.3% intravenous/freebase.	1. Risperidone (n = 9; 1–6 mg/d) 2. Placebo (n = 5) Psychosocial methods	Dropouts SUIR Craving (VAS)	2
Grabowski et al., 2000, Texas (USA)	RCT, placebo-controlled, double-blind, N = 125, 12 weeks, PP analysis, Interim analysis	Average age 34.8 years, 74% male and 49% black. Average cocaine use previous week 49% > 1, 70.6% crack or freebase.	1. Risperidone (n = 30; 2 mg/d) 2. Risperidone (n = 38; 4 mg/d) 3. Risperidone (n = 12; 8 mg/d) 4. Placebo (n = 45) Psychosocial methods	Dropouts Positive urine samples (2/w)	3
Grabowski et al., 2004, Texas (USA)	RCT, placebo-controlled, double-blind, N = 96, 26 weeks, ITT analysis	Average age 36.9 years, 59.4% male and 10.4% black. Average cocaine use previous week 38.5% > 1, 39.6% crack or freebase, 42.7% powder and 17.7% speedball. Criteria of inclusion: comorbid heroin dependence.	1. Risperidone (n = 32; 2 mg/d) 2. Risperidone (n = 31; 4 mg/d) 3. Placebo (n = 33) Psychosocial methods	Dropouts Positive urine samples (2/w)	3
Loebel et al., 2006, Massachusetts (USA)	RCT, placebo-controlled, double-blind, N = 31, 12 weeks, ITT analysis	Average age 43.3 years, 100% male and 61.6% black. Average cocaine use 14.0 years and 12.6 days (\$440) previous month, 73.7% OH dependence, 22.6% depressive disorder and 25.8% anxiety disorder. Criteria of inclusion: male who self-reported cocaine use ≥ 1 every other week.	1. Risperidone (n = 16; IM 25 mg/2 w) 2. Placebo (n = 15) Psychosocial methods	Dropouts SUIR ASI	3
Olanzapine					
Karimian et al., 2003, Pennsylvania (USA)	RCT, placebo-controlled, double-blind, N = 30, 12 weeks, ITT analysis	Average age 41.3 years, 73.3% male and 93.3% black. Average cocaine use 12.1 years and 12.6 days the previous month, 86.6% crack. Criteria of inclusion: ≥ \$100 worth of cocaine in previous month.	1. Olanzapine (n = 15; 10 mg/d) 2. Placebo (n = 15) Psychosocial methods	Dropouts Positive urine samples (2/w) SUIR Craving (BSCS) ASI	4
Reid et al., 2005, New York (USA)	RCT, placebo-controlled, double-blind, N = 31, 8 weeks, ITT analysis, CREST criteria	Average age 39.5 years, 80.6% male and 90.3% black. Average cocaine use 13 years and 18.2 days the previous month, 83.8% crack.	1. Olanzapine (n = 16; 10 mg/d) 2. Placebo (n = 15) Psychosocial methods	Dropouts SUIR Craving (BSCS) ASI	2
Hamilton et al., 2009, Texas (USA)	RCT, placebo-controlled, double-blind, N = 48, 16 weeks, ITT analysis	Average age 45.8 years; 100% male and 85.4% black. Average cocaine use previous month 11.28 days, 73.8% crack, 85.1% OH, 10.6% methadone, 15.9% sedative-hypnotics and 25.5% cannabis.	1. Olanzapine (n = 23; 2.5–20 mg/d) 2. Placebo (n = 25) Psychosocial methods	Dropouts Positive urine sample (1/w)	3
Reserpine					
Berger et al., 2005, Ohio (USA)	RCT, placebo-controlled, double-blind, N = 30, 8 weeks, ITT analysis, CREST criteria	Average age 39.5 years, 63.3% male and 86.7% black. Average cocaine use 10.7 years and 18.5 days the previous month, 90% crack.	1. Reserpine (n = 15; 0.5 mg/d) 2. Placebo (n = 15) Psychosocial methods	Dropouts SUIR Craving (BSCS) ASI	1
Winhusen et al., 2007, Ohio (USA)	RCT, placebo-controlled, double-blind, N = 119, 12 weeks, PP analysis	Average age 41.0 years, 70.6% male and 74.8% black. Average cocaine use 13.8 years and 16.0 days the previous month, 98.3% crack. Criteria of inclusion: ≥ 1 positive urine test at screening period and treatment seekers for cocaine dependence.	1. Reserpine (n = 60; 0.25 mg twice per day) 2. Placebo (n = 59) Psychosocial methods	Dropouts Craving (BSCS) ASI	3
Ritanserin					
Johnson et al., 1997, Texas (USA)	RCT, placebo-controlled, double-blind, N = 65, 6 weeks, ITT analysis	Average age 35.1 years, 84.6% male and 49.2% black. Average cocaine consumption 0.6 g/week and average cocaine craving 45.2 mm.	1. Ritanserin (n = 33; 10 mg/d) 2. Placebo (n = 32) Psychosocial methods	Dropouts Craving (VAS) CGI	5
Cornish et al., 2001, Pennsylvania (USA)	RCT, placebo-controlled, double-blind, N = 80, 6 weeks, ITT/PP analyses	Average age 37.7 years, 100% male and 97.5% black. Average cocaine use 6.5 years and 11.5 days the previous month. Average number of past drug treatments 1.6.	1. Ritanserin (n = 40; 10 mg/d) 2. Placebo (n = 40) Psychosocial methods	Dropouts ASI	3
Quetiapine (in bipolar disorder)					
Brown et al., 2010, Texas (USA)	RCT, placebo-controlled, double-blind, N = 12, 12 weeks, ITT analysis	Average age 39.8 years, 50% male and 41.7% black. 75% OH dependent and 83.3% nicotine dependent. Criteria of inclusion: comorbid bipolar disorder and cocaine use prior week and/or positive urine test at baseline.	1. Quetiapine (n = 7; 400–800 mg/d) as add-on therapy 2. Placebo (n = 5)	Dropouts Positive urine samples (2/w) Craving (CCQ)	2

RCT: randomised clinical trial; ITT: intention to treat; PP: per protocol analysis; CREST: Cocaine Rapid Efficacy and Safety Trials; SUIR: substance use report; BSCS: Brief Substance Craving Scale; VAS: Visual Analogue Scale; CCQ: Cocaine Craving Questionnaire; ASI: Addiction Severity Index.

2006). Thirteen studies (Berger et al., 2005; Brown et al., 2010; Cornish, Maany, Fudala, Ehrman, Robbins, & O'Brien, 2001; Grabowski et al., 2000; Grabowski et al., 2004; Hamilton, Nguyen, Gerber, & Rubio, 2009; Johnson et al., 1997; Kampman, Pettinati, Lynch, Sparkman, & O'Brien, 2003; Levin et al., 1999; Loebl et al., 2008; Reid et al., 2005; Smelson et al., 2004; Winhusen et al., 2007) fulfilled all the inclusion criteria and finally 12 were included in the analysis. The last study was excluded because it assessed craving after induction in inpatients for a period of only 2 weeks (Smelson et al., 2004). As experimental conditions differed considerably, and the duration was too short to compare retention with the other studies (from 6 to 26 weeks), we decided to exclude it from our review (Fig. 1).

A description of the main characteristics and outcome measures of each study is included in Table 1. The first study was published in 1997, and the last six between 2005 and 2010.

3.2. Participants' characteristics

A total of 681 randomized, cocaine-dependent outpatients were included. Participants were representative of treatment-seeking cocaine users in the area where they were recruited (subjects were on average 39 years old, 62% were African-American, and 78% were male). A total of 352 (52%) subjects completed the clinical trials. Intention-to-treat analyses were performed with the exception of five studies (Cornish et al., 2001; Grabowski et al., 2000; Kampman et al., 2003; Smelson et al., 2004; Winhusen et al., 2007).

3.3. Type of interventions

Five antipsychotics (risperidone, olanzapine, reserpine, ritanerlin, and quetiapine) were orally administered with the exception of intramuscular risperidone (Loebl et al., 2008). The duration of each

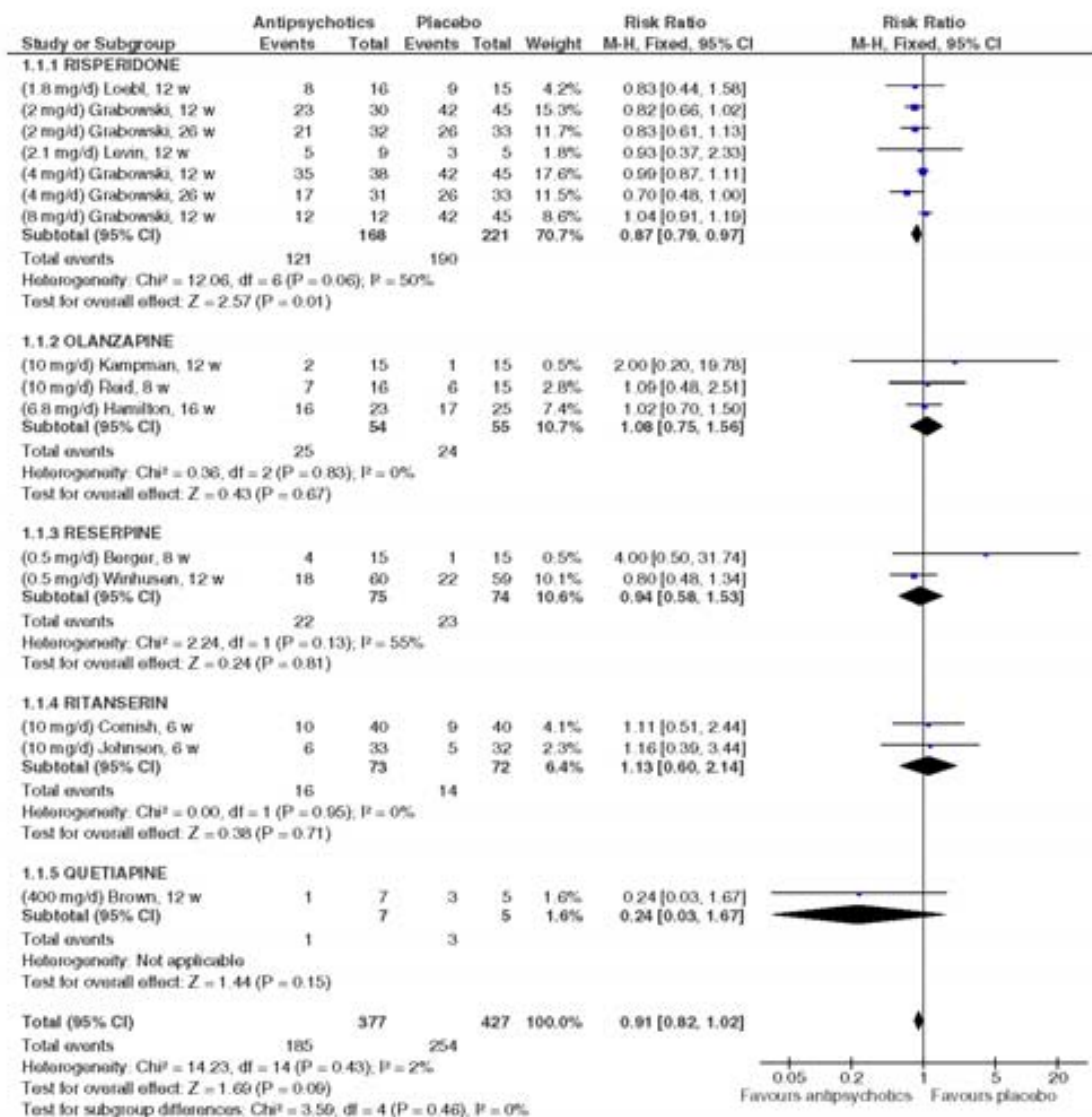


Fig. 2. Efficacy of antipsychotic drugs versus placebo in terms of dropouts.

4. MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS

6

V. Álvarez et al. / Journal of Substance Abuse Treatment 45 (2013) 1–10

treatment varied from 6 to 26 weeks. Efficacy of the antipsychotic treatment was measured relative to placebo, with psychosocial therapy as a complementary treatment in all studies except one (Brown et al., 2010).

3.4. Qualitative analysis

All studies were randomized, double blind, and placebo-controlled. Allocation concealment was only explained in detail in four studies (Cornish et al., 2001; Hamilton et al., 2009; Johnson et al., 1997; Kampman et al., 2003). The methodological quality of the studies was assessed and scored using the Jadad score (Table 1).

3.5. Efficacy

The efficacy of the different antipsychotic drugs compared to placebo on retention of the subjects was assessed in all the studies: a total of 681 subjects (377 on active treatment and 304 on placebo). As shown in Fig. 2, at the end of the treatment, the antipsychotic drugs showed marginally fewer dropouts than placebo ($RR = 0.91$, $95\%CI = 0.82-1.02$). Individually, risperidone was the major contributor to this outcome and, in this case, results were statistically significant ($RR = 0.87$, $95\%CI = 0.79-0.97$). Risperidone and quetiapine showed a similar trend in contrast to risperidone and olanzapine.

The efficacy of antipsychotic drugs on cocaine use, measured by urine benzoylconine (UBE) tests and self-reported cocaine use (SUR), was assessed in five studies for each outcome (Figs. 3 and 4). The results of the UBE tests indicated that the use of antipsychotic drugs was not followed by a reduction in cocaine use ($WMD = 0.01$, $95\%CI = [-0.12, 0.13]$). The analysis of the studies with SUR also failed to show a greater reduction in cocaine use with antipsychotics than with placebo ($WMD = 0.17$, $95\%CI = -0.03$ to 0.38). Moreover, when the drugs were studied individually none of them reduced cocaine use.

Craving percentage change could be calculated in seven studies (Fig. 5). Their analysis revealed a change (reduction) of craving that

was significantly lower in the treatment group, ($WMD = 0.12$, $95\%CI = 0.02-0.22$), with olanzapine identified as the major contributor to the overall result.

The efficacy of antipsychotic drugs on cocaine use measured by Addiction Severity Index (ASI) was assessed in six studies (Fig. 6). Their analysis was not conclusive ($WMD = 0.02$, $95\%CI = -0.00$ to 0.04).

The safety of antipsychotic drugs was assessed in all the studies. The most commonly reported adverse events were drowsiness and weight gain, which were evenly distributed between antipsychotic drugs and placebo groups and were mainly mild but on some occasions led to study withdrawal. With the exception of the only study with intramuscular administration (Loebel et al., 2008), where muscle twitching and tardive dyskinesia were reported, no significant extrapyramidal side effects were observed.

In order to combine the results from the studies in the meta-analysis, we analyzed the comparability of study interventions and outcome measures. Although no significant heterogeneity was detected in the review, for UBE the inconsistency was moderately large ($I^2 = 46\%$). For this reason, the studies included for this variable were combined using a random effect model. A symmetrical funnel shaped plot was expected because of greater scatter in treatment effect estimates for smaller trials, with convergence among larger trials (Fig. 7).

4. Discussion

This meta-analysis of RCTs examines the efficacy of antipsychotic drugs versus placebo in treating cocaine dependence. Overall, antipsychotic drugs in comparison to placebo neither improved retention in treatment ($RR = 0.91$, $95\%CI = 0.82-1.02$) nor reduced drug consumption. These results agree with a previous meta-analysis, which included seven studies with haloperidol, olanzapine and risperidone (Amato et al., 2007).

The lack of difference between the active treatment and placebo in cocaine use and retention is consistent with the results of studies with other pharmacological groups (e.g. anticonvulsants, antidepressants, disulfiram, psychostimulants, and dopaminergic

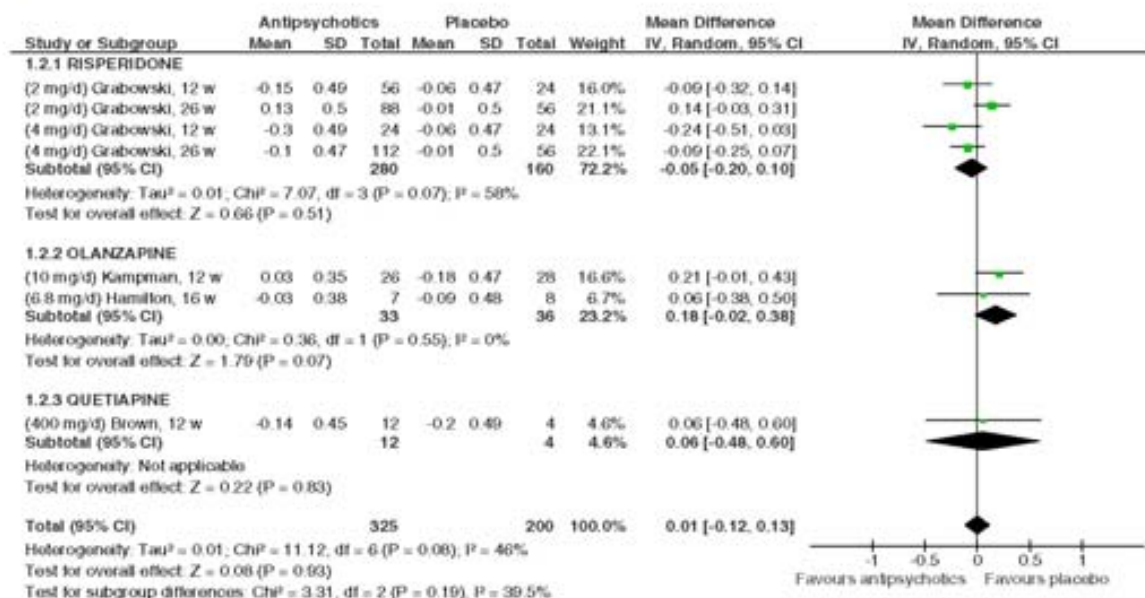


Fig. 3. Efficacy of antipsychotic drugs versus placebo assessed by urine samples.

4. MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS

Y. Álvarez et al. / Journal of Substance Abuse Treatment 45 (2013) 1–10

7

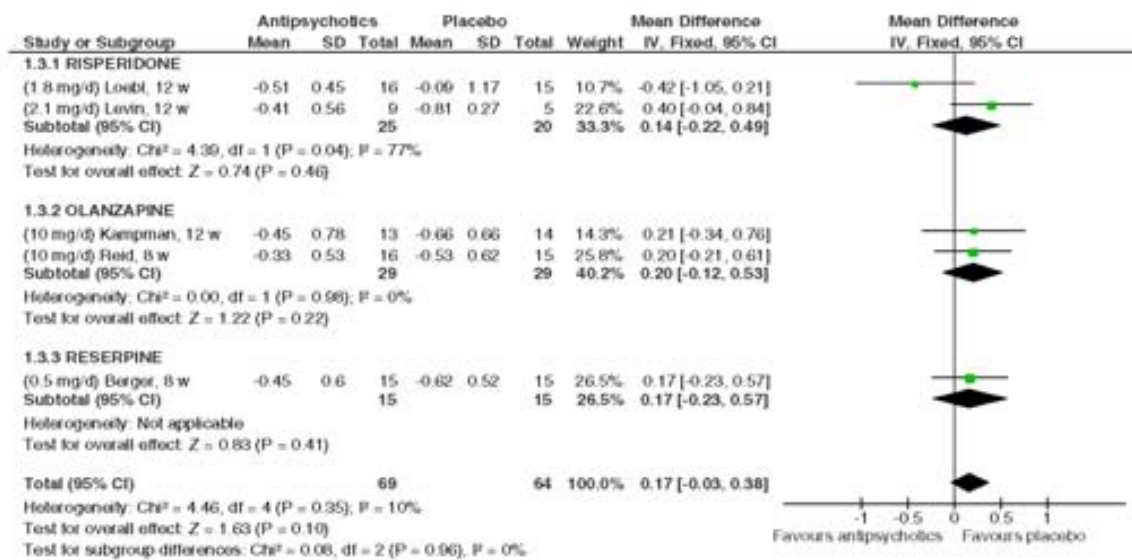


Fig. 4. Efficacy of antipsychotic drugs versus placebo assessed by self-reported cocaine use.

medications) (Alvarez et al., 2010; Castells et al., 2010; Lima et al., 2003; Minozzi et al., 2008; Pani et al., 2010; Soares et al., 2003; Torrens et al., 2005).

The presented analysis has some limitations. Variation regarding the inclusion criteria applied to the 12 studies selected hindered comparisons. For example, the target population differed as some

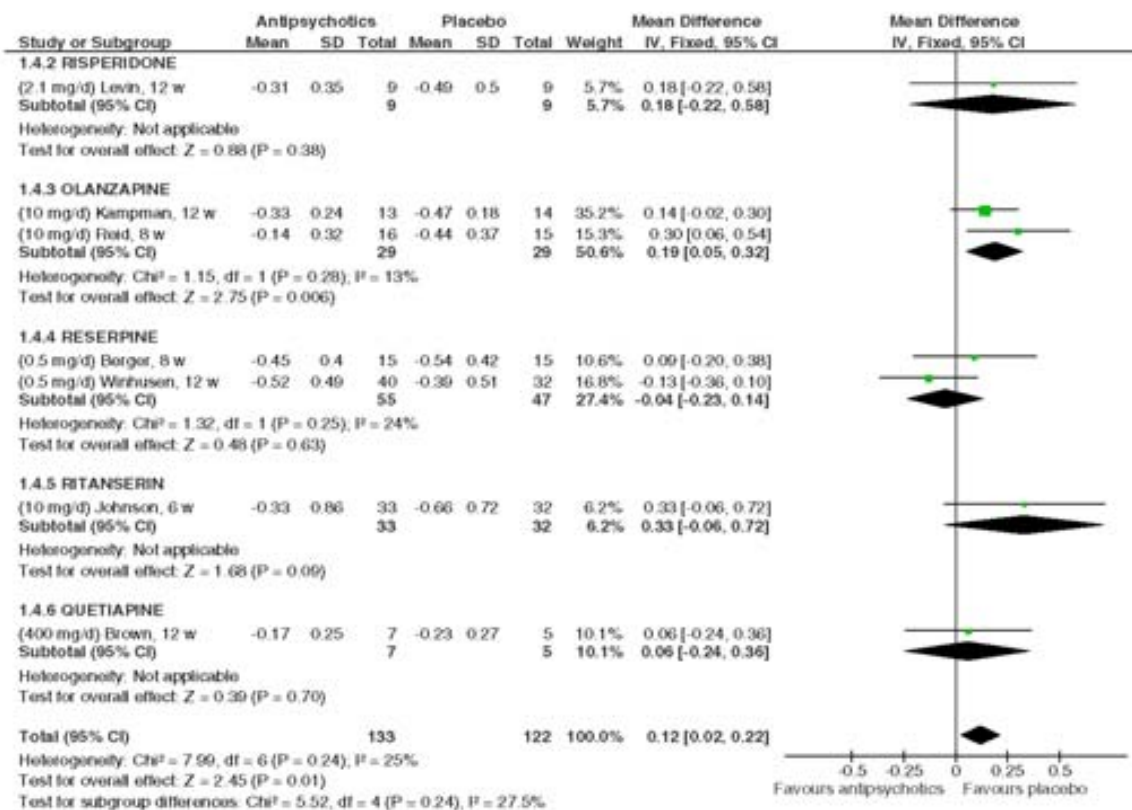


Fig. 5. Efficacy of antipsychotic drugs versus placebo assessed by craving reduction.

4. MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS

8

Y. Álvarez et al. / Journal of Substance Abuse Treatment 45 (2013) 1–10

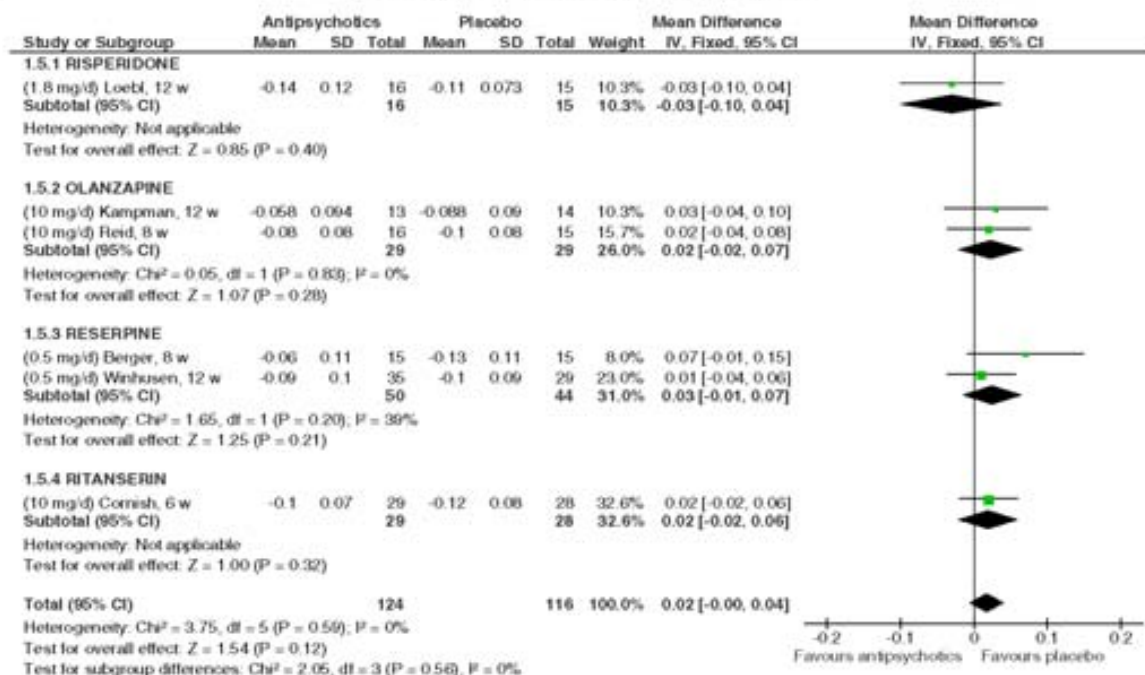


Fig. 6. Efficacy of antipsychotic drugs versus placebo assessed by the Addiction Severity Index—drug composite subscale.

studies focused on heavier users, while others included patients with varying psychiatric co-morbidities and/or other co-addictions (alcohol, cannabis and opioids). In addition, the lack of homogeneity was also evident in the different frequency of follow-up and duration of studies (ranging from 6 to 26 weeks), route of cocaine administration (sniffing, smoking, and intravenous), dosage, and duration of treatment with antipsychotic drugs among the studies. Finally, we cannot exclude a poor compliance with antipsychotic treatment as a confounding factor for results.

The trend towards a lack of statistical significance in the analysed outcomes only allows us to generally speculate about the findings observed in the meta-analysis. It is of interest that less decrease in craving with antipsychotics in contrast to placebo was observed. The rationale behind antipsychotic administration is that a blockage of D_2 receptors should make drugs less alluring by obstructing reward processes that could reinforce the use of the drug. However, blockage of D_2 receptors may lead to anhedonia and depression and could, therefore, significantly increase craving and the likelihood of risky

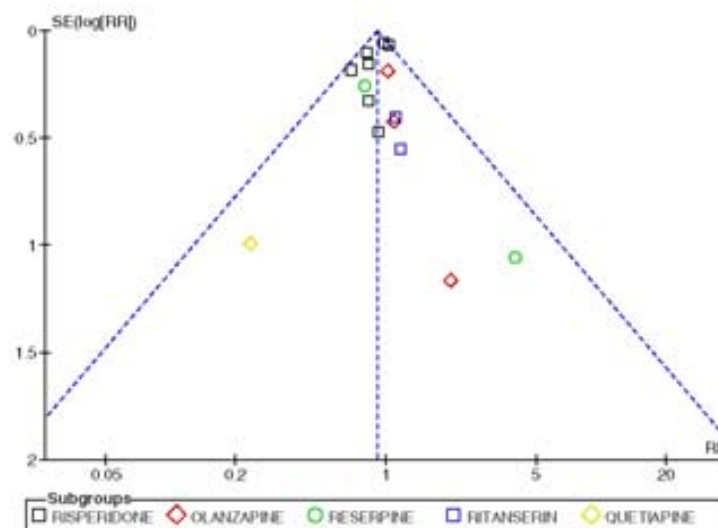


Fig. 7. Funnel plot showing precision of trials versus treatment effect.

behaviour in order to access drugs. Probably for this reason in our study there was less reduction from baseline in craving with antipsychotics than with placebo. Our result is consistent with previous studies where more severe craving was associated with a higher D_2 activity (Machielsen & de Haan, 2009; Machielsen et al., 2012). Similar results were found in addiction severity, although in this case significance was not reached. Given the relevant role of craving in drug use relapse (Potenza, Sofuoglu, Carroll, & Rounsaville, 2011), this result must be considered when prescribing antipsychotic drugs in cocaine users.

In this review we did not include any study with haloperidol because the studies conducted in cocaine dependents do not have a placebo arm. Results from studies with haloperidol in comparison with atypical antipsychotics in patients with co-occurring schizophrenia have shown mixed results for craving and no differences between treatments in cocaine use (UBE tests) (Sayers et al., 2005; Smelson et al., 2006).

Risperidone improved retention in comparison with placebo ($RR=0.87$, $95\%CI=0.79-0.97$). Also, it should be noticed that higher doses of risperidone (8 mg) showed a lack of retention in treatment mainly due to side effects (Grabowski et al., 2000). Similar results for risperidone were found in the previous review (Amato et al., 2007). Among the antipsychotics included in the analysis, risperidone is the drug with the highest $5HT_{2A}/D_2$ potency ratio (Brunton, Chabner, & Knollmann, 2011). In our opinion, the differential degree of blockage of the $5HT_{2A}$ achieved by this drug relative to the other antipsychotics is a key factor that could explain the better retention for risperidone. Such blockage would help overcome anhedonia, depression, and anxiety, and would also modulate the dopaminergic tone, thus attenuating the effects of the D_2 blockage. Nevertheless this favourable result should be interpreted with caution as any of the other relevant outcomes improved with risperidone in comparison with placebo.

Overall results of this meta-analysis do not support the use of antipsychotic drugs for cocaine dependence.

5. Conclusion

The efficacy of antipsychotic drugs in cocaine dependence has not been proven. Some of the trends in the analysis suggest that using antipsychotics with high $5HT_{2A}/D_2$ activity ratio could increase the chances of a successful therapy. In addition, the risk of increasing craving must be considered if further studies are conducted.

Acknowledgments

This study was supported in part by grants from Instituto de Salud Carlos III (FIS-Red de Trastornos Adictivos, RD 06/0001/1009; FIS-CAIBER, CAI08/01/0024) and Generalitat de Catalunya (2009 SGR 718).

References

Agresti, A. (2002). Introduction: Distribution and inference for categorical data. *Categorical data analysis* (pp. 1–35). (2nd ed.). New Jersey: John Wiley & Sons.

Akterle, E., & Levin, F. R. (2007). Comparison of olanzapine to risperidone in substance-abusing individuals with schizophrenia. *American Journal on Addictions*, 16, 260–268.

Akhondzadeh, S., Malek-Hosseini, M., Ghoreishi, A., Razzahe, M., & Rezaei, S. A. (2008). Effect of risperidone, a $5HT_{2A}/2C$ antagonist, on negative symptoms of schizophrenia: A double-blind randomized placebo-controlled study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 32, 1879–1883.

Alvarez, Y., Farre, M., Fonseca, F., & Torrens, M. (2010). Anticonvulsant drugs in cocaine dependence: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 38, 66–73.

Amato, L., Minozzi, S., Pani, P. P., & Davoli, M. (2007). Antipsychotic medications for cocaine dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CD006306.

Berger, S. P., Hall, S., Mickalae, J. D., Reid, M. S., Crawford, C. A., Delacchi, K., et al. (1996). Haloperidol antagonism of cue-elicited cocaine craving. *Lancet*, 347, 504–508.

Berger, S. P., Wiersma, T. M., Somojai, E. C., Harter, J. M., Mezinskas, J. P., Leideman, D. R., et al. (2005). A medication screening trial evaluation of reserpine, gabapentin and lamotrigine pharmacotherapy of cocaine dependence. *Addiction*, 100, 58–67.

Brown, E. S., Gabrielson, B., & Gu, P. (2010). A pilot study of quetiapine in patients with bipolar disorder and cocaine dependence. *Journal of Dual Diagnosis*, 6, 16–24.

Brantee, L. L., Chabner, B. A., & Knollmann, B. C. (2011). Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics (12th ed.). Chapter 18. Pharmacotherapy of psychosis and mania. The McGraw-Hill Companies Retrieved from: www.accessmedicine.com/.

Castells, X., Casas, M., Perez-Mana, C., Ronce, C., Vidal, X., & Capella, D. (2010). Efficacy of psychostimulant drugs for cocaine dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CD007380.

Christison, G. W., Kirch, D. G., & Wyatt, R. J. (1991). When symptoms persist: Choosing among alternative somatic treatments for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 17, 217–245.

Comish, J. W., Maury, I., Fadala, P. J., Ehrman, R. N., Robbins, S. J., & O'Brien, C. P. (2001). A randomized, double-blind, placebo-controlled study of naltrexone pharmacotherapy for cocaine dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, 61, 183–189.

DerSimonian, R., & Laird, N. (1986). Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials*, 7, 177–188.

Egger, M., Davey, S. G., Schneider, M., & Minder, C. (1997). Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *British Medical Journal*, 315, 629–634.

Hilp, M., Alerina, N., Bader, M., & Przegalski, E. (2010). Behavioral evidence for the significance of serotonergic (5-HT) receptors in cocaine addiction. *Addiction Biology*, 15, 227–249.

Grabowski, J., Rhoades, H., Silverman, P., Schmitz, J. M., Scott, A., Creson, D., et al. (2000). Risperidone for the treatment of cocaine dependence: Randomized, double-blind trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 20, 305–310.

Grabowski, J., Rhoades, H., Scott, A., Cowan, K., Kopecky, C., Dougherty, A., et al. (2004). Agonist-like or antagonist-like treatment for cocaine dependence with methadone for heroin dependence: Two double-blind randomized clinical trials. *Neuropsychopharmacology*, 29, 989–991.

Guideline on missing data in confirmatory clinical trials. (2010). Retrieved from: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/09/WC500096793.pdf.

Hamilton, J. D., Nguyen, Q. X., Gerber, R. M., & Rubin, N. B. (2009). Olanzapine in cocaine dependence: A double-blind, placebo-controlled trial. *American Journal on Addictions*, 18, 48–52.

Helmus, T. C., Downey, K. K., Arfken, C. L., Henderson, M. J., & Schuster, C. R. (2001). Novelty seeking as a predictor of treatment retention for heroin dependent cocaine users. *Drug and Alcohol Dependence*, 61, 287–295.

Hewitt, C. E., Karsarav, B., Dumville, J. C., & Torgerson, D. J. (2010). Assessing the impact of attrition in randomized controlled trials. *Journal of Clinical Epidemiology*, 63, 1264–1270.

Higgins, J. P. T., & Green, S. (Eds.). (2009). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*, version 5.0.2 [updated September 2009]. Chichester: The Cochrane Collaboration and John Wiley & Sons Ltd. (pp. 255–256).

Higgins, J. P., Thompson, S. G., Deeks, J. J., & Altman, D. G. (2003). Measuring inconsistency in meta-analyses. *British Medical Journal*, 327, 557–560.

Jadad, A. R., Moore, R. A., Carroll, D., Jenkinson, C., Reynolds, D. J., Gavaghan, D. J., et al. (1996). Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials*, 17, 1–12.

Johnson, B. A., Chen, Y. R., Swann, A. C., Schmitz, J., Jessor, J., Ruiz, P., et al. (1997). Risperidone in the treatment of cocaine dependence. *Biological Psychiatry*, 42, 932–940.

Karpenas, K. M., Pettitaci, H., Lynch, K. G., Sparkman, T., & O'Brien, C. P. (2003). A pilot trial of olanzapine for the treatment of cocaine dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, 70, 265–273.

Kavanagh, D. J., McGrath, J., Saunders, J. B., Dore, G., & Clark, D. (2002). Substance misuse in patients with schizophrenia: Epidemiology and management. *Drugs*, 62, 743–755.

Kessler, R. C., Nelson, C. B., McGee, K. A., Edlund, M. J., Frank, R. G., & Leaf, P. J. (1996). The epidemiology of co-occurring addictive and mental disorders: Implications for prevention and service utilization. *American Journal of Orthopsychiatry*, 66(1), 17–31.

Kumar, M. J., & Pilote, N. S. (1996). Neurochemical changes in cocaine withdrawal. *Trends in Pharmacological Sciences*, 17, 260–264.

Landabaso Vazquez, M., Izargi Castillo, I., Jimenez-Lerma, J. M., Formaechea Beldarrain, J. A., & Gutierrez-Fraile, M. (2011). Clinical trial on the use of olanzapine in reducing the consumption of cocaine in methadone maintenance programmes. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems*, 11, 21–30.

Levin, F. R., McDowell, D., Evans, S. M., Brooks, D., Spano, C., & Nanes, E. V. (1999). Pergolide mesylate for cocaine abuse: A controlled preliminary trial. *American Journal on Addictions*, 8, 120–127.

Lima, M. S., Reuser, A. A., Soares, B. G., & Farrell, M. (2003). Antidepressants for cocaine dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CD002950.

Loebel, T., Angarita, G. A., Pachas, G. N., Huang, K. L., Lee, S. H., Niro, J., et al. (2008). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of long-acting risperidone in cocaine-dependent men. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69, 480–486.

Lopez-Munoz, F., Bhatara, V. S., Alamo, C., & Cuenca, E. (2004). Historical approach to reserpine discovery and its introduction in psychiatry. *Actas Espanolas de Psiquiatria: Acepti*, 32, 387–395.

5 DISCUSIÓN

5.1 Estudio de antiepilépticos (2010)

El metaanálisis publicado en 2010 (Álvarez, Farré, Fonseca, & Torrens, 2010) analizó la eficacia en el tratamiento de la adicción de los siguientes fármacos antiepilépticos: ácido valproico, carbamazepina, fenitoína, gabapentina, lamotrigina, tiagabina y topiramato. Todos se han empleado como antiepilépticos y, aunque actúen por diferentes mecanismos de acción, son capaces de influenciar con mayor o menor intensidad las concentraciones de GABA en la sinapsis neuronal. Así, aunque el mecanismo principal de acción de carbamazepina, fenitoína y lamotrigina es la estabilización del potencial de membrana por medio del bloqueo de canales de sodio, dichos fármacos también tienen una ligera actividad moduladora positiva del receptor GABA_A. El ácido valproico inhibe la succinato semialdehído deshidrogenasa, una enzima implicada en la degradación de GABA. La gabapentina, un análogo estructural de GABA, bloquea canales de calcio voltaje dependientes e incrementa la concentración de GABA en la sinapsis neuronal. La tiagabina inhibe el transportador encargado de recaptar GABA de la sinapsis neural. Finalmente, de entre las muchas acciones conocidas para topiramato, una de ellas es la capacidad de modular positivamente el receptor GABA_A.

La tabla 5.1 muestra los mecanismos de acción de los fármacos incluidos en este metaanálisis y otros fármacos incluidos en esta discusión.

El metaanálisis de ECAs realizado no mostró evidencia de que los fármacos antiepiléptico sean, en general, efectivos en el tratamiento de la dependencia a cocaína, ya sea tanto en la reducción del consumo como en la retención al tratamiento, con la excepción del topiramato, que mostró una reducción significativa del consumo de cocaína medida por análisis de orina aunque no mostró una mayor retención al tratamiento con respecto a placebo.

Hay que tener en cuenta que el análisis presenta limitaciones dado que los 15 estudios incluidos presentan grandes variaciones en lo que respecta a criterios de inclusión, haciendo las comparaciones difíciles. Por ejemplo, los objetivos varían entre estudios al centrarse algunos de ellos en usuarios asiduos y con diferentes comorbilidades psiquiátricas. También existen diferencias en la frecuencia de la monitorización de los voluntarios y la ruta de administración de cocaína. Tanto la vía de administración como la frecuencia de uso son factores que pueden afectar el resultado del tratamiento (Ahmadi et al., 2009; Kampman et al., 2002). Asimismo, es también posible que la presencia de otras comorbilidades

5. DISCUSIÓN

psiquiátricas y el consumo de otras drogas como alcohol o cannabis, hechos muy frecuentes en cocainómanos, explique en parte la falta de eficacia observada en los tratamientos estudiados (Aharonovich et al., 2006; Levin et al., 2008).

Tabla 5.1 Mecanismo de acción de los fármacos incluidos en el metaanálisis.

Sustancia	Acción
Ácido valproico	Inhibidor de la succinato semialdehído deshidrogenasa
Carbamazepina	Bloqueante de la subunidad α de canal de sodio Modulador positivo de GABA _A
Fenitofina	Bloqueante de la subunidad α de canal de sodio Modulador positivo de GABA _A
Gabapentina	Modulador de canales de calcio dependientes de voltaje
Lamotrigina	Bloqueante de la subunidad α de canal de sodio Potencialmente modulador positivo de GABA _A
Tiagabina	Inhibidor del transportador de GABA 1
Topiramato	Inhibidor de la anhidrasa carbónica II Inhibidor de la anhidrasa carbónica IV Modulador positivo de GABA _A Antagonista del receptor glutamatérgico AMPA Antagonista del receptor glutamatérgico kainato Bloqueante de la subunidad α de canal de sodio
Retigabina*	Apertura del canal de potasio KCNQ (Kv7)
Vigabatrina*	Inhibidor de la GABA transaminasa

*No incluidos en el metaanálisis, pero sí en esta discusión

Otras limitaciones son debidas a la falta de homogeneidad en las dosis utilizadas y en la duración del tratamiento. De hecho, en algunos estudios se observó una tendencia positiva en la efectividad del tratamiento con el incremento de la dosis. No obstante, éste es un efecto muy difícil de analizar ya que no era el objetivo principal del estudio y no todos los ECAs incluían grupos con diferentes dosis.

La conclusión general coincide con la de otro metaanálisis publicado en 2009 revisando también la eficacia de antiepilépticos en tratamiento de la adicción a cocaína (Minozzi et al., 2008). Dicho estudio, publicado por la colaboración Cochrane, incluye los mismos fármacos, aunque con pequeñas diferencias en los ensayos incluidos.

Aunque los dos metaanálisis coinciden en remarcar la falta de evidencia, las tendencias obtenidas fueron opuestas. En nuestro metaanálisis, se observó una mínima tendencia (no significativa) favoreciendo el tratamiento tanto en caso de adherencia al tratamiento, $RR = 0,97$ (IC95%: 0,86 - 1,09), y reducción de consumo de cocaína, $RR = 0,95$ (IC95%: 0,85 - 1,06), mientras que los respectivos valores (no significativos tampoco) del metaanálisis publicado por la Cochrane fueron $RR = 1,05$ (IC95%: 0,92 - 1,19) para adherencia al tratamiento y 1,05 (IC95%: 0,88 - 1,25) para la reducción de consumo de cocaína. Hay que remarcar que en el particular caso de la reducción de consumo, nuestro estudio emplea solo los resultados de análisis en orina extraídos de 13 estudios mientras que en el metaanálisis de la colaboración Cochrane emplea como medida conjunta de consumo el análisis de orina o reportes de consumo hechos por voluntarios.

Sorprendentemente, la Cochrane no destaca los resultados del topiramato en su discusión, es más, sus resultados apuntan a que el topiramato incrementa el consumo de cocaína. Dichos resultados están en contradicción a los nuestros y resultan extraños ya que los dos metaanálisis extraen los datos del mismo ensayo clínico, el único existente sobre topiramato y cocaína en el momento en que los metaanálisis fueron publicados (Kampman et al., 2004). Dicha contradicción parece ser debida a un error en la extracción de datos en el metaanálisis de la colaboración Cochrane. El estudio de Kampman et al. (2004) claramente menciona una reducción significativa en el número de orinas positivas (55% en el grupo de topiramato vs. 90% en el grupo controlado por placebo) y un incremento significativo en el número de individuos que consiguieron tres o más semanas de abstinencia (59% en el grupo de topiramato frente al 26% en el grupo placebo), también medido por análisis en orina.

5. DISCUSIÓN

Otra diferencia entre el estudio de la colaboración Cochrane y el nuestro radica en el hecho de que el primero emplea un modelo de efectos fijos mientras que el nuestro aplica un modelo de efectos aleatorios. El efecto de modelos aleatorios pretende compensar por heterogeneidad observada, por ejemplo, debido al uso de diferentes dosis y/o duraciones de tratamiento. No obstante, es cierto que los modelos aleatorios aumentan el peso relativo de los ensayos más pequeños, pudiendo balancear el resultado final del metaanálisis a su favor. De hecho, el ensayo de topiramato, el único que nuestro metaanálisis considera como estadísticamente significativo en la reducción del consumo de cocaína, es realmente un ensayo pequeño de 40 voluntarios. Por tal razón, una de las recomendaciones es llevar a cabo ensayos clínicos mayores para corroborar los resultados obtenidos.

Recientemente, un ECA con un mayor número de voluntarios (n=142) y una duración de 12 semanas, ha mostrado que el topiramato es más eficaz que placebo en reducir el consumo de cocaína (Johnson et al., 2013). El ensayo mostró que topiramato fue más eficaz que placebo en incrementar la proporción semanal de días libres de consumo de cocaína, 13,3% vs. 5,3%, o un NNT de 13, indicando que uno de cada 13 pacientes se beneficiaría de la terapia. Topiramato también incrementó de manera significativa el número de semanas totalmente libres de cocaína medidas por pruebas de orina, 16,6% vs. 5,8% (NNT igual a 9) además de reducir el deseo de consumir. El estudio también mostró una tendencia al alza en la eficacia del topiramato a medida que el estudio avanzaba.

El hecho de que topiramato sea el único fármaco del conjunto de antiepilépticos del metaanálisis que presenta evidencias de eficacia puede deberse a que es el único con actividad antagonista glutamatérgica. Es posible que uno de los factores que precipita recaídas en la cocaína es una señal iniciada por la liberación de glutamato en el núcleo accumbens como respuesta a señales en el entorno que el individuo asocia con la toma de droga (Backstrom & Hyttia, 2006). En modelos animales, se ha observado que proyecciones glutamatérgicas desde el córtex prefrontal, la amígdala y el hipocampo en el núcleo accumbens facilitan la liberación de dopamina (Blaha, Yang, Floresco, Barr, & Phillips, 1997; Floresco, Yang, Phillips, & Blaha, 1998). Así, la respuesta a estímulos condicionados que toma control sobre el comportamiento de un individuo y le lleva a buscar droga está influenciada por glutamato, y potencialmente, la administración de antagonistas de receptores glutamatérgicos puede atenuar dicho comportamiento y proteger al individuo de recaídas en la droga.

En particular, topiramato es antagonista de los receptores glutamatérgicos AMPA y Kainato. Existe evidencia en modelos animales de que la administración de antagonistas de AMPA y Kainato atenúan significativamente recaídas iniciadas por señales en el entorno (Backstrom & Hyytia, 2006; Backstrom & Hyytia, 2007).

También se suma a la evidencia el hecho de que uno de los cambios en la expresión de genes desencadenados por el consumo de cocaína a través de la activación de factores de transcripción CREB y Δ FosB es un incremento en la producción de unidades GluR2 que son parte constitutiva de los receptores glutamatérgicos AMPA, los cuales, también están aumentados por procesos de potenciación a largo término (Churchill et al., 1999) y, como ya se ha comentado en la sección 1.3.1.3, GluR2 parece ser fundamental para reforzar la asociación entre estímulo y recompensa (Kelz et al., 1999).

Los resultados obtenidos parecen indicar que la hipótesis inicial de que los antiepilépticos pueden ser útiles en el tratamiento de la adicción por medio de su potenciación de la transmisión gabaérgica puede no ser válida y que, en cambio, acciones sobre la transmisión glutamatérgica puede ser un área prometedora para tratamientos efectivos.

Como ya se ha discutido, la viabilidad de terapias con directos antagonistas glutamatérgicos está en entredicho debido a los potenciales efectos adversos graves que podrían aparecer. En este aspecto, los resultados del ECA de Johnson et al. (2013) no reportó ningún efecto adverso grave. En el estudio, las dosis de topiramato fueron escalando desde 50 mg/día hasta una dosis de 300 mg/día alcanzada en la sexta semana y mantenida hasta el final del estudio. Los únicos efectos reportados con significancia estadística en la comparación con placebo fueron parestesias (50,7% vs. 21,1%), alteraciones del gusto (42,3% vs. 23,9%) y dificultades en la concentración (26,8% vs. 11,3%).

Por lo que respecta al metaanálisis, desafortunadamente, las variables de consumo en el estudio de topiramato de Johnson et al. (2013) son diferentes a las incluidas en nuestro metaanálisis y no pueden ser agregadas a él. Sin embargo, los datos de retención al tratamiento han sido agregados y se ha creado un nuevo gráfico de bosque (figura 5.1). Los nuevos datos añadidos no cambian la conclusión con respecto a retención al tratamiento. De todas maneras, dado que los indicios apuntan a que su posible acción es por un mecanismo completamente diferente a la del resto de fármacos incluidos en el metaanálisis, es discutible su inclusión.

5. DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en el ECA de Johnston et al. (2013) están en concordancia con los resultados obtenidos en un ECA con 81 voluntarios que estudió el efecto de una combinación de sales de anfetamina con topiramato, el cual mostró un aumento significativo en el número de semanas consecutivas de abstinencia (Mariani et al., 2012).

Posteriormente a nuestro metaanálisis, se publicaron dos ECAs estudiando la eficacia de vigabatrina (Brodie et al., 2009; Somoza et al., 2013). Vigabatrina es un inhibidor de la GABA transaminasa, un enzima encargado de metabolizar GABA.

El ECA del 2009 (Brodie et al., 2009), de 9 semanas de duración, contó con 103 voluntarios, todos ellos en libertad bajo fianza y pertenecientes al mismo centro. La variable principal del ensayo fue abstinencia completa durante las tres últimas semanas del estudio, medida por análisis de orina. Los resultados fueron estadísticamente significativos a favor del tratamiento, donde 28% de los voluntarios se mantuvieron abstinentes en comparación a placebo, donde se registró un 7.5% de abstinencia (equivalente a un NNT de 5). La retención al tratamiento también fue mayor en vigabatrina en comparación a placebo (62% vs 41.5%). El ensayo no mostró diferencias significativas entre vigabatrina y placebo en lo que respecta al deseo de consumir.

El ECA del 2013 (Somoza et al., 2013), de 12 semanas de duración y multicéntrico, contó con 186 voluntarios reclutados a través de anuncios en medios de comunicación y midió como variable principal abstinencia de cocaína durante las dos últimas semanas del ensayo, medida por análisis de orina y reportes de los voluntarios. El ensayo no mostró diferencias significativas entre vigabatrina y placebo.

Según los autores del ECA de 2013, las diferencias entre los dos estudios pueden deberse a la homogeneidad de la población en el estudio de 2009 en comparación con la población del estudio de 2013, intervalos de tiempo mayores entre las medidas de orina en el ensayo del 2009 que podría hacer pasar desapercibida ciertos consumos de cocaína y sobreestimar la eficacia, y sospechas de menor adherencia al tratamiento en el ensayo de 2013, donde la medicación era entregada al voluntario para que se la administrara en su domicilio, mientras que en el ensayo de 2009 la medicación era administrada bajo observación en un centro.

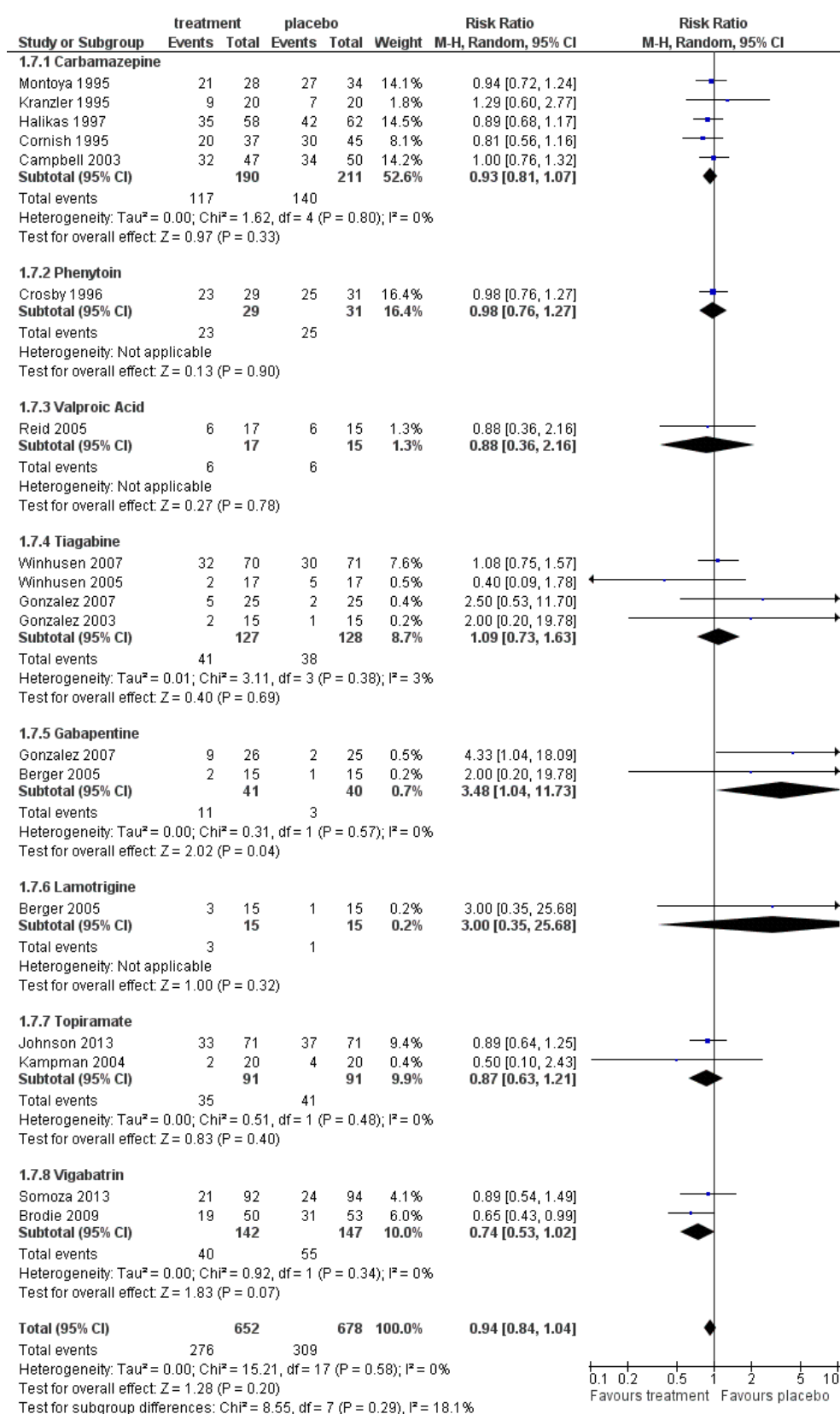


Figura 5.1 Gráfico de bosque mostrando los abandonos en cada estudio. El gráfico en una actualización con nuevos valores para topiramato y vigabatrina de un anterior gráfico publicado en el metaanálisis de 2010 (Álvarez et al., 2010).

5. DISCUSIÓN

Aunque los dos estudios de vigabatrina difieren ligeramente entre ellos debido a diferentes definiciones de abstinencia al final del estudio (3 semanas vs. 2 semanas libres de cocaína), puede ser interesante agregar dichos resultados en un pequeño metaanálisis comparando los dos estudios. La figura 5.2 muestra los resultados de dicha combinación, concluyendo que la combinación de los dos ECAs no alcanza significancia estadística para confirmar que vigabatrina es eficaz en el tratamiento de la adicción. Es notable la alta heterogeneidad observada en los dos estudios.

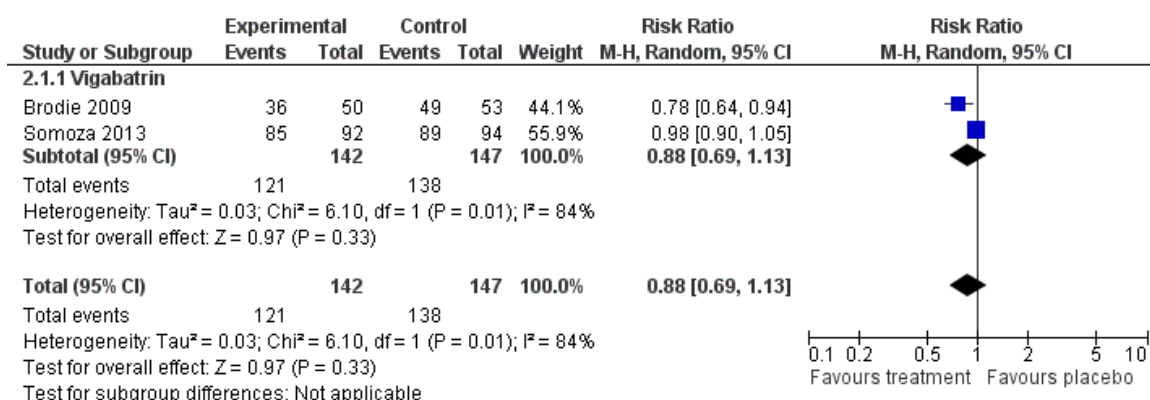


Figura 5.2 Gráfico de bosque mostrando los resultados de los ensayos con vigabatrina para la variable número de individuos con 3 semanas de abstinencia al terminar el ensayo en el caso de Brodie 2009 y 2 semanas en el caso de Somoza 2013.

Como en el caso de topiramato, las variables del estudio de vigabatrina que miden el consumo son diferentes a las de nuestro metaanálisis y no se pueden agregar a él. No obstante, las medidas de retención al tratamiento han sido agregadas al gráfico de bosque ya presentado en la figura 5.1.

Un tercer estudio promovido por el *National Institute on Drug Abuse* (NIDA) está en curso en Estados Unidos y permitirá mejorar el conocimiento en la posible eficacia de vigabatrina (NCT01281202).

Finalmente, acabar esta discusión con un nuevo fármaco anticonvulsivo, retigabina, aprobado después de la publicación de nuestro metaanálisis (2010 en Europa y 2011 en Estados Unidos). Retigabina es especial debido a su mecanismo de acción único, totalmente diferente a los demás fármacos antiepilépticos. Su acción es debida a la apertura de canales de potasio KCNQ, también conocidos como Kv7, facilitando la salida del mismo de la

neurona y haciendo su potencial de membrana más negativo y difícil de despolarizar, y por lo tanto, más resistentes a estímulos. Aunque no existen ensayos clínicos evaluando su eficacia en tratamientos de la adicción, existe evidencia *in vitro* e *in vivo* en estudios animales de que la retigabina reduce la activación de neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra y en el área tegmental ventral (Hansen et al., 2006). Retigabina también ha sido capaz de inhibir respuestas locomotoras inducidas por cocaína y reducir aumentos de dopamina provocados por bloqueo del transportador DAT en el cuerpo estriado en estudios animales (Hansen et al., 2007). Dichas características hacen a la retigabina ser un prometedor candidato para el tratamiento de la adicción y potencial candidato para nuevos ensayos clínicos.

5. DISCUSIÓN

5.2 Estudio de antipsicóticos (2013)

El metaanálisis publicado en 2013 (Álvarez, Pérez-Mañá, Torrens, & Farré, 2013) analizó la eficacia en el tratamiento de la adicción de los siguientes fármacos antipsicóticos: olanzapina, quetiapina, reserpina, risperidona y ritanserina.

Olanzapina, quetiapina, risperidona y ritanserina son claros antipsicóticos atípicos presentando capacidad antagonista D2 y 5-HT_{2A}. En el caso de la reserpina, aunque también usada como antipsicótico, su mecanismo de acción es diferente, bloqueando irreversiblemente el transportador vesicular de monoaminas (VMAT) y reduciendo los niveles de dopamina y serotonina. La reserpina también se ha usado en el tratamiento de la hipertensión, pero debido sus efectos secundarios está en desuso. La tabla 5.2 resume las actividades dopaminérgicas y serotoninérgicas de los fármacos incluidos en este metaanálisis así como las actividades de otras sustancias de referencia mencionadas en esta discusión.

Tabla 5.2 Potencias de diferentes sustancias para receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos.

Sustancia	Receptor					Razón	Razón
	D1	D2	5-HT _{1A}	5-HT _{2A}	5-HT _{2C}	D1/D2	5-HT _{2A} /D2
Dopamina	4470	422	>10000	>10000	>10000	10,59	*
Serotonina	>10000	>10000	1,3	96	44	*	*
Haloperidol	120	1,2	2100	57	4500	100	47,5
Clozapina	270	160	120	5,4	9,4	1,68	0,03
Olanzapina	70	31	3,7	10	0,1	2,25	0,32
Quetiapina	794	200	339	107	1950	3,97	0,53
Risperidona	240	3,2	420	0,2	50	75	0,06
Ritanserina	933	28,84	2919	0,63	1,58	32,35	0,02
Reserpina	3849	586	1832	3057	3098	6,56	5,21

Datos obtenidos de Meyer (2011), Toll et al. (1998) y ChEMBL (<https://www.ebi.ac.uk/chembl/>)

Los resultados del metaanálisis no mostraron evidencia de la eficacia de los antipsicóticos en el tratamiento de la adicción a cocaína. Comparados con placebo, los antipsicóticos analizados, en promedio, no mejoraron ni la retención al tratamiento, RR = 0,91 (IC95%: 0,82 - 1,02), ni redujeron el consumo medido por orinas positivas, RR = 0,1 (IC95%: -0,12 - 0,13). Los resultados coinciden con un metaanálisis previo sobre

antipsicóticos realizado por la colaboración Cochrane (Amato et al., 2007). No obstante, el ensayo de la colaboración Cochrane está basado solamente en haloperidol, olanzapina y risperidona y no incluye ninguna medida objetiva de consumo.

Los resultados obtenidos están limitados por diversos factores, como son la varianza debida a diferentes criterios de inclusión en los 12 estudios seleccionados, en unos casos centrándose en consumidores importantes y en otros casos en voluntarios con comorbidades psiquiátricas u otras adicciones, lo cual dificulta cualquier tipo de comparación. Otros factores son diferencias en frecuencia de monitorización, duración del estudio, ruta de administración de cocaína, dosis y duración del tratamiento.

Sin embargo, pese a las limitaciones, es interesante remarcar el único hallazgo estadísticamente significativo del metaanálisis y éste es el resultado de que, en promedio, el deseo de consumir cocaína es menor en el grupo placebo que en el grupo con tratamiento, (diferencia estandarizada de medias 0,12 [0,02, 0,22]). Dicho resultado puede tener una explicación farmacológica, dado que la hipótesis que apoya la administración de antipsicóticos es que el bloqueo de receptores dopaminérgicos que hará la cocaína menos atractiva para el consumidor. No obstante, el bloqueo de receptores D2 puede llevar a anhedonia y depresión y, como respuesta a esos efectos, el consumidor puede desear consumir más cocaína para contrarestarlos e incluso propiciar conductas de riesgo para obtener la droga (Yovell & Opler, 1994). De hecho, el grupo placebo también muestra promedios más bajos en comparación con el tratamiento en la escala ASI (en inglés “*Addiction Severity Index*”) que mide dichas conductas, aunque el resultado solo roza la significancia estadística y el efecto es de baja magnitud como para poder considerarlo de relevancia clínica (diferencia estandarizada de medias 0,02 [-0,00, 0,04]). Los resultados relacionando los antipsicóticos con un aumento en el deseo de consumir droga son consistentes con previos estudios donde una mayor actividad antagonista D2 se ha asociado con un aumento en el deseo de consumir, en estos casos cannabis (Machielsen et al., 2012) o tabaco (de Haan, Booij, Lavalaye, Van Amelsvoort, & Linszen, 2006) en pacientes con esquizofrenia y en tratamiento con antipsicóticos.

Otro aspecto a tener en cuenta, como se ha comentado en la sección 1.2.3.4 es que en el particular caso de los adictos a cocaína, estos pueden tener más potenciadas las vías dopaminérgicas D1 que las D2 y que de hecho, se ha observado que existe en ellos una marcada reducción en el número de receptores D2 lo cual se cree hace a los individuos más

5. DISCUSIÓN

propensos a consumir drogas (Volkow, Fowler, Wang, Baler, & Telang, 2009). Es por esta misma razón, se postula que la inhibición del receptor D2 puede llevar a empeorar la adicción y que los antipsicóticos de primera generación, o típicos, no son un tratamiento idóneo debido a su marcado antagonismo del receptor D2, mientras que los antipsicóticos de segunda generación, atípicos, pueden resultar más efectivos dado su menor carácter antagonista D2 (de Haan et al., 2006). Se ha demostrado que pacientes esquizofrénicos tratados con haloperidol han aumentado el consumo de tabaco (McEvoy, Freudenreich, Levin, & Rose, 1995), mientras que el cambio de tratamiento de haloperidol por clozapina ha reducido el hábito (McEvoy et al., 1995). También hay evidencias publicadas de que el cambio de medicación de antipsicóticos típico a clozapina ha disminuido el consumo de alcohol (Drake, Xie, McHugo, & Green, 2000), consumo compulsivo de agua (Lyster, Miller, Seidel, & Kavanagh, 1994) e incluso cocaína (Yovell & Opler, 1994).

Se postula, por lo tanto, que los antipsicóticos con más probabilidades de tener éxito en el tratamiento de la adicción son aquellos con una tasa menor de ocupación de receptores D2, una mayor constante de disociación del receptor D2 y una mayor proporción de ocupación de receptores D1 frente a D2 (Machielsen & de Haan, 2009).

La correlación positiva sugerida entre antagonismo del receptor D2 y aumento del deseo de consumir parece confirmarse en el metaanálisis. Los efectos agregados en el deseo de consumir mostrados por cada fármaco son, en general, inversamente proporcionales a su constante de inhibición (K_i) para D2 (figura 5.3).

Otra observación desaconsejando el antagonismo de D2 en el tratamiento de la adicción es la observación de que pacientes con hiperactividad, condición que se cree relacionada con déficit de receptores D2 (Volkow et al., 2007), tienen un riesgo aumentado de consumir sustancias de abuso si son dejados sin tratamiento (Wilens, Faraone, Biederman, & Gunawardene, 2003; Elkins, McGue, & Iacono, 2007), aunque recientemente un metaanálisis no ha encontrado evidencia de que el tratamiento reduzca dicho riesgo (Humphreys, Eng, & Lee, 2013).

Dado la importancia del deseo de consumir en recaídas en la droga (Potenza, Sofuoglu, Carroll, & Rounsaville, 2011), los potenciales riesgos de antagonizar los receptores D2 deberían ser tenido en cuenta en el momento de prescribir tratamientos antipsicóticos en pacientes que consumen droga. El hecho es de incluso más relevancia dado el incrementado riesgo de abuso de drogas en la población de pacientes con trastornos psicóticos, riesgo que

se estima en más de cuatro veces superior al riesgo del resto de la población (Hartz, Pato, & Medeiros, 2014).

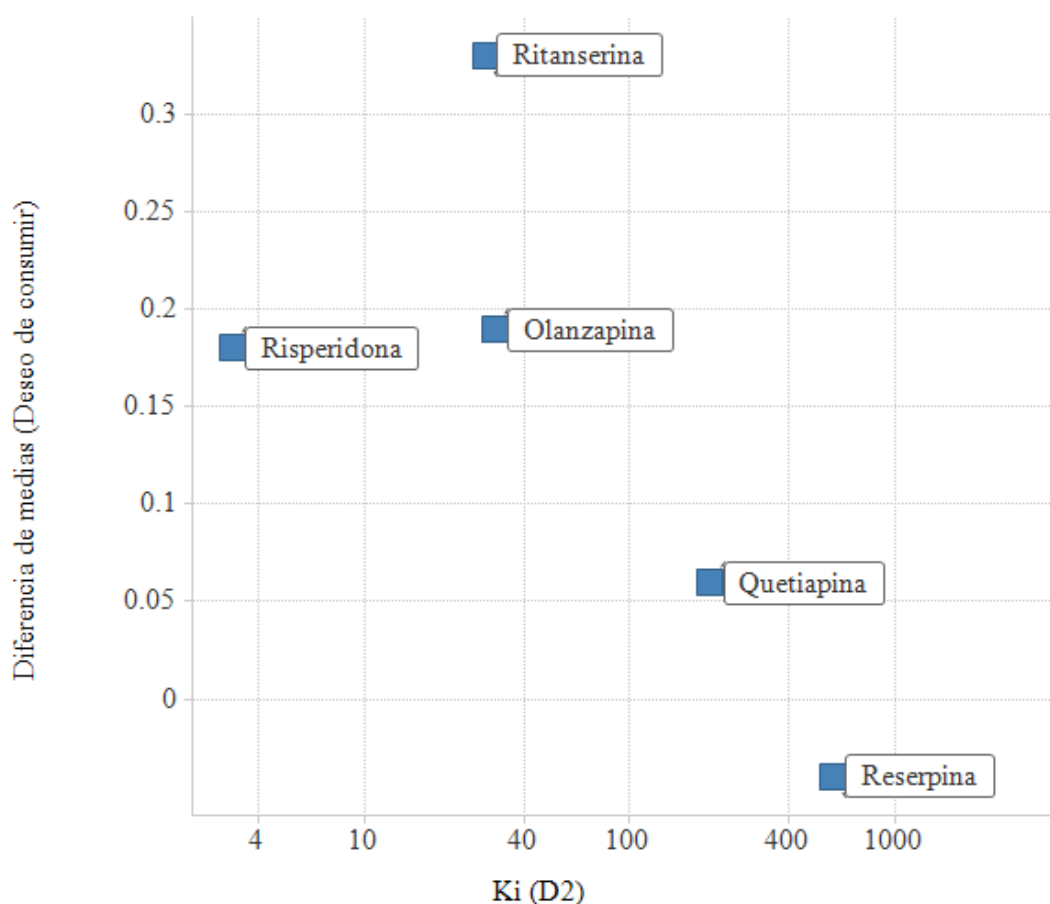


Figura 5.3 Diferencia de medias del deseo de consumir entre tratamiento y placebo vs. potencia de cada fármaco como antagonista D2, representada por la concentración Ki (en nM).

Por otro lado, la base racional para el uso de antipsicóticos atípicos está basada en su actividad frente a otros receptores, en particular, su capacidad de bloquear receptores serotoninérgicos. En el metaanálisis, risperidona mostró significación estadística en lo que respecta a tasas de retención al tratamiento en comparación con placebo. Risperidona es un potente antagonista D2, sin embargo, es también un potente antagonista 5-HT_{2A}, probablemente el más potente de todos los fármacos incluidos en el metaanálisis, y uno de los fármacos con la menor razón 5-HT_{2A}/D2 (0,06), lo cual quiere decir que es del orden de 17 veces más potente antagonizando 5-HT_{2A} que D2. Este factor puede explicar la mejor retención al tratamiento observada en risperidona, dado que el bloqueo de 5-HT_{2A} ayuda a

5. DISCUSIÓN

superar estados de anhedonia, depresión y ansiedad y también modula el tono dopaminérgico, atenuando los efectos del bloqueo del receptor D2. Dicho efecto puede contribuir a explicar como risperidona, con una gran potencia antagonista D2, casi del orden de haloperidol, produce un incremento del deseo de consumir menor al esperado tras observar la tendencia marcada (de menor a mayor) por reserpina, quetiapina y olanzapina (figura 5.3).

Hay que tener en cuenta también, no obstante, que las medidas de constantes de inhibición K_i , no dejan de ser medidas *in vitro* y que los efectos del fármaco también se verán afectados por su dosis, su absorción, distribución y metabolismo. Aún así, los resultados obtenidos ofrecen una hipótesis de trabajo con sentido a nivel farmacológico y permiten sugerir como ampliación a la hipótesis publicada por Machielsen & de Haan (2009) que no solo una mayor potencia D1 sobre D2 sino también una mayor potencia 5-HT_{2A} sobre D2 son las características necesarias para aumentar las probabilidades de éxito en el tratamiento de la adicción. Teniendo en cuenta este efecto y observando la tabla 5.2, clozapina parece ser el candidato más prometedor debido a sus razones D1/D2 y 5-HT_{2A}/D2. Sin embargo, hasta la fecha no se ensayado la eficacia clínica de clozapina en el tratamiento de la adicción, a excepción de un pequeño estudio cruzado en el año 2000 con 8 voluntarios (Farren et al., 2000). El estudio mostró una reducción significativa de la respuesta subjetiva a cocaína, especialmente a las dosis más altas empleadas en el estudio (25 y 50 mg). No obstante, el estudio también mostró dudas sobre la seguridad del tratamiento, dado que clozapina provocó un cuadro vasovagal en uno de los voluntarios tras una toma de cocaína (el pulso del voluntario bajo hasta 31 latidos por minuto y su presión sistólica a 82 mmHg). También se observó una interacción entre clozapina y cocaína, por la cual, la primera aumenta los niveles plasmáticos de la segunda. Posiblemente, las dudas sobre la seguridad del tratamiento pueden haber desalentado investigaciones sobre clozapina, y también deberían ser tenidas en cuenta en tratamientos antipsicóticos.

Teniendo en cuenta los resultados, un fármaco de similares razones de potencia D1/D2 y 5-HT_{2A}/D2 a la clozapina y sin sus efectos secundarios podría ser en el futuro un candidato ideal para el tratamiento de la adicción, aunque las razones de potencia de la clozapina son muy especiales y al parecer difíciles de reproducir.

5.3 Discusión general

La falta de evidencia de eficacia general en el tratamiento de la adicción mostrada por antiepilépticos y antipsicóticos se suma a los resultados negativos obtenidos por otros metaanálisis que han estudiado otros grupos de fármacos como agonistas dopaminérgicos (Soares et al., 2003), antidepresivos (Silva de Lima, Reisser, Soares, & Farrell, 2003; Torrens et al., 2005), disulfiram (Pani et al., 2010) o estimulantes del sistema nervioso central (Castells et al., 2010).

Los resultados concuerdan con el hecho de que tras dos décadas de ensayos clínicos en el tratamiento de la adicción a cocaína no existe aún ningún tratamiento claramente eficaz.

Las evidencias más prometedoras apuntan a fármacos específicos en ensayos aislados y difíciles de confirmar cuando los ensayos son agregados en metaanálisis.

Uno de los principales problemas encontrados a la hora de realizar los dos metaanálisis presentados es la falta de consenso en las variables utilizadas para medir el éxito del tratamiento en los ensayos revisados. Dicha falta de consenso se traduce en la imposibilidad de comparar todos los estudios existentes, la introducción de imprecisiones debido a transformaciones de dichas variables para poder hacerlas comparables o compromisos aceptados respecto a la similitud de variables y validez de su agregación.

La existencia de dicha falta de consenso está reconocida por la comunidad científica y considerada un obstáculo significativo en el progreso de tratamientos contra la adicción (Donovan et al., 2012; Carroll et al., 2014).

A diferencia de estudios en otros tipos de adicción a drogas legales como alcohol, donde existen medidas estándares reconocidas y definiciones de niveles de consumo normal, la ilicitud de la cocaína hace que la definición de “consumo normal” no exista, siendo la situación normal la de completa abstinencia. La limitación de éxito en el tratamiento a la obtención de una abstinencia completa puede no ser adecuado y obviar efectos en la reducción del consumo. Dicha situación ha llevado al desarrollo de estrategias alternativas para cuantificar de una manera que tenga significancia clínica el éxito del tratamiento, cada una con sus ventajas y desventajas. Un estudio reciente de Carroll et al. (2014) defiende el uso de un pequeño pero robusto conjunto de medidas de éxito comunes. El estudio (la primera comparación empírica de variables utilizadas como indicadores de éxito publicada) analiza la sensibilidad al tratamiento de 15 variables comúnmente utilizadas y, aunque

5. DISCUSIÓN

reconoce que cada variable tiene sus pros y sus contras y que quizás por dicha razón no existe aún consenso, menciona que las variables más sensibles son el porcentaje de orinas negativas/positivas y el porcentaje de días abstinentes. El mismo estudio también indica que la retención al tratamiento es una de las variables con menor sensibilidad a los efectos del tratamiento, además de mostrar poca correlación con el resto de variables. Otras variables que el estudio considera de débil utilidad son aquellas midiendo cambios en el consumo por medio de reportes. Aunque de bajo coste, dependen de una apropiada definición de la línea de base y son difíciles de verificar si no existen análisis de orina. El estudio no analiza ninguna medida subjetiva o de comportamiento.

En nuestros metaanálisis, la retención del tratamiento estuvo en general en acuerdo con los resultados obtenidos en la medición del consumo de cocaína (orinas positivas) en el caso de los antiepilépticos. Normalmente cuando la retención al tratamiento es mayor en el grupo tratado que en el grupo placebo, el número de orinas positivas se reduce, y viceversa, tal como puede verse en la figura 5.4. La pendiente relacionando las dos variables en el gráfico es positiva con una p igual a 0.12.

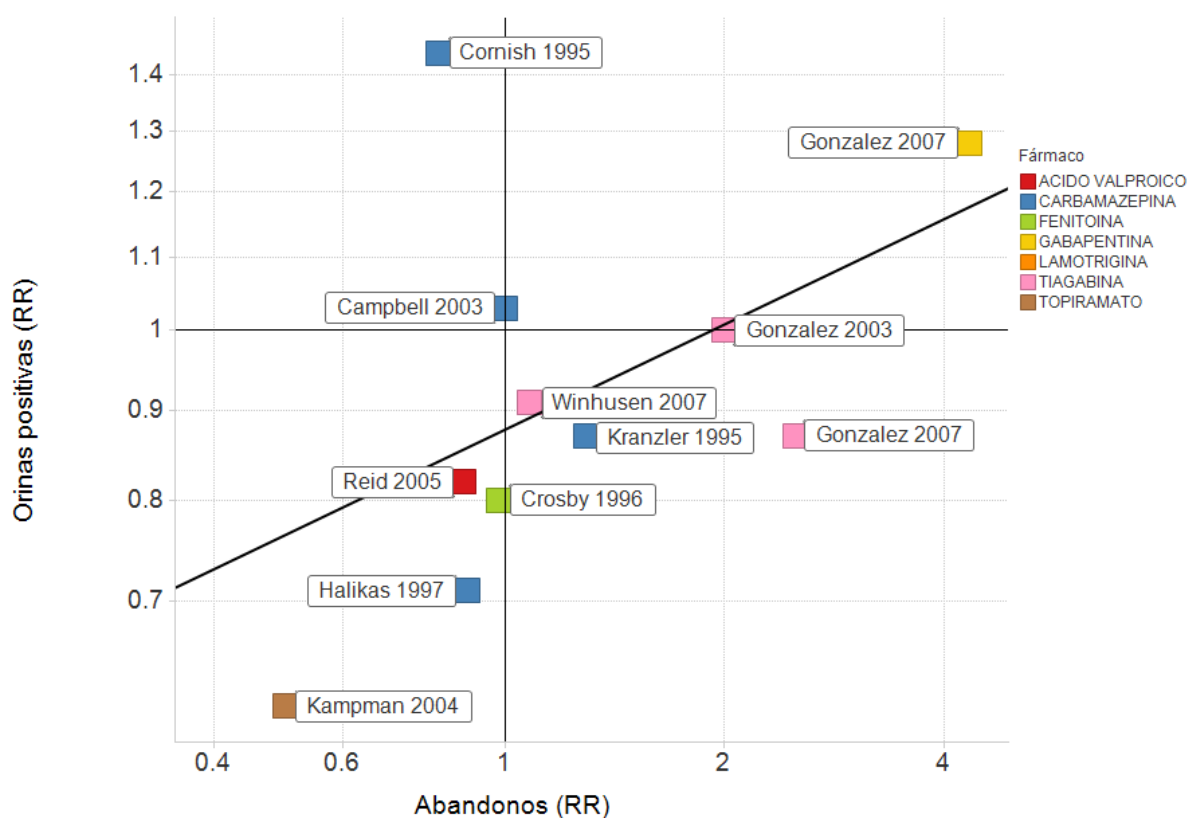


Figura 5.4 Orinas positivas (RR) vs. abandonos (RR) para cada ensayo incluido en el metaanálisis de antiepilépticos. En negro la línea de mejor ajuste entre las dos variables ($r^2=0.24$, $p = 0.12$).

En el caso de los antipsicóticos, figura 5.5, la relación entre las dos variables no está clara, aunque la pendiente es positiva, la significación para la relación es muy baja para hablar de ninguna tendencia ($p=0,72$).

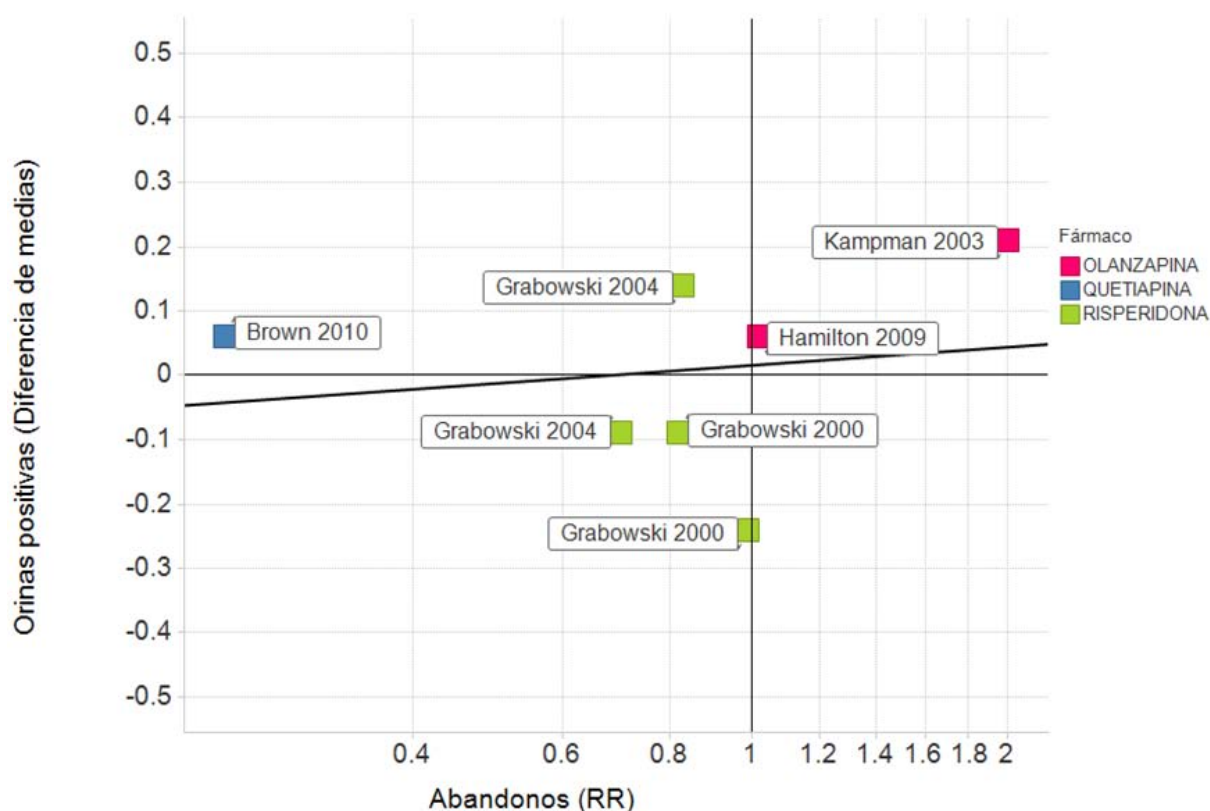


Figura 5.5 Orinas positivas (diferencia de medias) vs. abandonos (RR) para cada ensayo incluido en el metaanálisis de antipsicóticos. En negro la línea de mejor ajuste entre las dos variables ($r^2=0.03$, $p = 0.72$).

Las correlaciones de las figuras anteriores muestran parcial desacuerdo con las conclusiones del estudio de Carroll et al. (2014). y sugieren que la retención al tratamiento puede ser una variable importante a tener en cuenta en algunos grupos determinados de fármacos. De hecho, una de las potenciales limitaciones del estudio de Carroll et al. (2014) es que su análisis se limita a cinco ensayos clínicos midiendo la eficacia de disulfiram y/o terapia cognitiva realizados por el mismo grupo de Carroll et al., por lo que necesitaría validación por otros grupos de investigación y con otros grupos terapéuticos. No obstante, remarca la importancia del uso de un conjunto consensuado de variables para facilitar la comparación entre ensayos.

5. DISCUSIÓN

El consenso y estandarización de las variables indicadoras de eficacia en el ensayo clínico han mostrado ya utilidad en la comparación del conjunto de estudios CREST (del inglés *Cocaine Rapide Efficacy Screening Trials*) promovidos por el NIDA y diseñados para evaluar rápidamente el potencial de un conjunto de fármacos seleccionados y promover estudios mayores en aquellos que den resultados prometedores (Kampman et al., 2005; Leiderman et al., 2005). Dichos estudios utilizaron como medida principal los niveles de benzoilecgonina en orina.

Otra dificultad, esta vez inherente a la metodología, es cuando decidir si las variables en el metaanálisis han de ser agregadas siguiendo un modelo de efectos fijos o de efectos aleatorios. Como se ha explicado en la sección metodológica, dicha cuestión es objeto de debates controvertidos y con el objetivo de aclarar dudas sobre los efectos que dicha elección puede haber tenido en los resultados presentados, la tabla 5.3 muestra los resultados obtenidos por medio de diferentes metodologías teniendo en cuenta efectos fijos y aleatorios.

Aunque una manera comúnmente aceptada para decidir entre efectos fijos y aleatorios consiste en el análisis de heterogeneidad y el valor de I^2 , a la práctica, en variables continuas donde solo el método de inverso de la varianza puede ser aplicado, el investigador puede elegir siempre sin riesgo a equivocarse el modelo de efectos aleatorios. Si realmente no existe heterogeneidad, la varianza interestudios será nula y los resultados teniendo en cuenta efectos aleatorios o fijos serán iguales. Este es el caso en la tabla 5.3 de los resultados para la variable ASI score en el estudio de antipsicóticos. A medida que se introduce heterogeneidad, el modelo de efectos aleatorios irá incrementando los intervalos de confianza, tal como se puede observar por ejemplo en los resultados para orinas positivas en el estudio de antipsicóticos. En el caso de la variable midiendo el deseo de consumir cocaína en el estudio de antipsicóticos, única variable estadísticamente significativa en los dos metaanálisis presentados, podría discutirse si con una I^2 de 24% debería haberse empleado un modelo de efectos fijos. Los criterios aceptados es que una heterogeneidad del 24% no es suficientemente grande para considerarla relevante. De hecho, los resultados para dicha variable empleando un modelo de efectos aleatorios siguen proporcionando resultados estadísticamente significativos.

Tabla 5.3 Comparación de los resultados obtenidos para cada variable presentada en los artículos publicados (Álvarez et al., 2010; Álvarez et al., 2013) empleando modelos de efectos fijos y modelos de efectos aleatorios.

Antiepilépticos				
Variable	I ²	Método	Resultado efectos fijos	Resultado efectos aleatorios
Abandonos (RR)	0%	MH	1,01 (0,89, 1,14)	0,97 (0,86, 1,09)*
		IV	0,97 (0,86, 1,09)	0,97 (0,86, 1,09)
Orinas positivas (RR)	23%	MH	0,97 (0,88, 1,07)	0,95 (0,85, 1,06)*
		IV	0,94 (0,86, 1,03)	0,95 (0,85, 1,06)
Antipsicóticos				
Variable	I ²	Método	Resultado efectos fijos	Resultado efectos aleatorios
Abandonos (RR)	2%	MH	0,91 (0,82, 1,02)*	0,95 (0,88, 1,03)
		IV	0,95 (0,89, 1,03)	0,95 (0,89, 1,03)
Orinas positivas (diferencia de medias)	47%	IV	0,01 (-0,08, 0,09)	0,01 (-0,12, 0,13)*
Consumo (diferencia de medias)	10%	IV	0,17 (-0,03, 0,38)*	0,17 (-0,05, 0,39)
Deseo de consumir (diferencia de medias)	24%	IV	0,12 (0,02, 0,22)*	0,12 (0,01, 0,24)
ASI score (diferencia de medias)	0%	IV	0,02 (-0,00, 0,04)*	0,02 (-0,00, 0,04)

*Resultados mostrados en los artículos originales

Más complicada parece la situación en la que las variables son dicotómicas y además de la decisión entre modelo de efectos aleatorios o fijos, se puede optar también entre el método del inverso de la variable o el método de Mantel-Haenszel en la agregación de resultados. El software RevMan tiene implementado un algoritmo que permite el uso del método de Mantel-Haenszel en modelos de efectos aleatorios. Sin embargo, el manual ya indica que dicho algoritmo proporcionará resultados virtualmente idénticos a los proporcionados por el método del inverso de la varianza, tal como se puede observar en la tabla. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre cuando se aplica el método del inverso de la varianza, en casos en que no haya heterogeneidad, los resultados obtenidos por Mantel-

5. DISCUSIÓN

Haenzel difieren dependiendo de si se ha usado un modelo de efectos fijos o aleatorios. Dicha diferencia parece que puede variar en cualquier dirección, a favor o en contra del tratamiento, tal como se puede observar en la variable relacionada con la no retención al tratamiento (abandonos) en la tabla 5.3 tanto en el estudio de antiepilépticos como en el de antipsicóticos. De todas maneras, la elección de un método u otro no cambia la significancia estadística de los resultados ni las conclusiones del estudio.

6 CONCLUSIONES

En respecto a los objetivos citados en la sección 3.1, estos han sido cumplido, en concreto:

1. El total de publicaciones encontradas en la literatura permitió realizar una revisión sistemática de los ensayos clínicos controlados y aleatorios que compararon fármacos antiepilépticos y antipsicóticos con placebo en el tratamiento de la dependencia de cocaína.
2. Tras la revisión sistemática, el número de ensayos clínicos encontrados en la literatura permitió realizar un metaanálisis de los ensayos clínicos controlados y aleatorios que compararon fármacos antiepilépticos y antipsicóticos con placebo en el tratamiento de la dependencia de cocaína.
3. En el caso de los fármacos antiepilépticos, el metaanálisis incluyó quince ensayos clínicos, con un total de siete antiepilépticos distintos, se evaluaron 1236 pacientes y las pérdidas de seguimiento fueron del 50%. Se evaluaron dos medidas de eficacia, retención al tratamiento y uso de cocaína mediante urinoanálisis.
4. En el caso de los fármacos antipsicóticos, el metaanálisis incluyó doce ensayos clínicos, con un total de cinco antipsicóticos distintos, se evaluaron 681 pacientes y las pérdidas de seguimiento fueron del 48%. Se evaluaron cinco medidas de eficacia, retención al tratamiento, uso de cocaína mediante urinoanálisis, uso declarado de cocaína, deseo de consumir cocaína y la severidad de la adicción medida a través del índice ASI (*Addiction Severity Index*).
5. Cada uno de los metaanálisis realizados dio lugar a una publicación en una revista internacional.

Los resultados obtenidos en los metaanálisis permitieron evaluar la validez de las hipótesis de trabajo mencionadas en la sección 3.2 y extraer las siguientes conclusiones. En concreto, en lo que refiere al metaanálisis explorando la eficacia de los fármacos antiepilépticos en el tratamiento de la adicción a cocaína:

6. El metaanálisis de fármacos antiepilépticos no demostró la eficacia de los mismos en la retención al tratamiento ni en la reducción del consumo de cocaína.

5. DISCUSIÓN

Dicho resultado no apoya la hipótesis de que la potenciación de la transmisión GABAérgica sea de utilidad para el tratamiento de la adicción.

7. El hecho de que topiramato es el único fármaco en la clase mostrando resultados significativos en la reducción del consumo de cocaína, y dada su capacidad antagonista de receptores glutamatérgicos AMPA y Kainato, permite establecer la hipótesis de que las recaídas en el consumo de cocaína podría ser evitadas por medio de la atenuación de los impulsos glutamatérgicos que se originan como respuesta a señales en el entorno que el adicto asocia con la toma de droga.

Por lo que respecta al metaanálisis estudiando la eficacia de fármacos antipsicóticos en el tratamiento de la adicción a cocaína:

8. Los fármacos antipsicóticos no mostraron eficacia en ninguna de las variables analizadas en el metanálisis, excepto la risperidona que redujo levemente y de forma significativa los abandonos respecto a placebo. Dichos resultados no permiten apoyar la hipótesis de que los fármacos antipsicóticos son, en general, de utilidad para el tratamiento de la adicción.

9. Los fármacos antipsicóticos mostraron ser significativamente menos eficaces que placebo en la reducción del deseo de consumir.

10. La significativa correlación obtenida entre el deseo de consumir y la potencia inhibitoria D2 de los fármacos analizados permite establecer la hipótesis de que el antagonismo de receptores dopaminérgicos D2 puede aumentar los deseos de consumir cocaína y dicho riesgo debería ser tenido en cuenta al administrar tratamientos antipsicóticos a pacientes con problemas de adicción.

11. Los problemas asociados con el antagonismo de receptores dopaminérgicos D2 en la terapia de la adicción (depresión, anhedonia, etc) pueden ser atenuados por medio de la inhibición del receptor serotoninérgico 5-HT_{2A}. Dicha hipótesis está apoyada por los significativos resultados obtenidos por risperidona, fármaco de mayor potencia 5-HT_{2A} incluido en el metaanálisis, en la mejora de retención al tratamiento.

12. La revisión bibliográfica sobre el mecanismo de la adicción indica una mayor implicación del receptor dopaminérgico D1 que el D2 y existen publicaciones

sugiriendo que fármacos con una mayor relación de potencia inhibitoria D1 sobre D2 tendrían mayor probabilidad de éxito en el tratamiento de la adicción.

13. La combinación de los puntos 11 y 12 permite el establecimiento de la hipótesis de que los fármacos con mayor posibilidades de éxito en el tratamiento de la adicción son aquellos mostrando simultáneamente mayor potencia inhibitoria sobre el receptor D1 con respecto a D2 y sobre el receptor 5-HT_{2A} con respecto a D2.

Finalmente, dados los problemas inherentes a la realización de un metaanálisis en el área de adicción y con el objetivo de facilitar la realización de futuros metaanálisis que permitan establecer de manera más precisa la eficacia de tratamientos de la adicción, también se concluye que:

14. Es necesaria una armonización de los ensayos clínicos en el área del tratamiento de la adicción que permita la comparación de resultados y un consenso en la definición de éxito del tratamiento.

7 REFERENCIAS

Addis, A., Moretti, M. E., Ahmed Syed, F., Einarson, T. R., & Koren, G. (2001). Fetal effects of cocaine: an updated meta-analysis. *Reproductive Toxicology*, 15, 341-369.

Aharonovich, E., Garawi, F., Bisaga, A., Brooks, D., Raby, W. N., Rubin, E. et al. (2006). Concurrent cannabis use during treatment for comorbid ADHD and cocaine dependence: effects on outcome. *The American journal of drug and alcohol abuse*, 32, 629-635.

Ahmadi, J., Kampman, K. M., Oslin, D. M., Pettinati, H. M., Dackis, C., & Sparkman, T. (2009). Predictors of treatment outcome in outpatient cocaine and alcohol dependence treatment. *The American Journal on Addictions*, 18, 81-86.

Álvarez, Y., Farré, M., Fonseca, F., & Torrens, M. (2010). Anticonvulsant drugs in cocaine dependence: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 38, 66-73.

Álvarez, Y., Pérez-Mañá, C., Torrens, M., & Farré, M. (2013). Antipsychotic drugs in cocaine dependence: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 45, 1-10.

Amato, L., Minozzi, S., Pani, P. P., & Davoli, M. (2007). Antipsychotic medications for cocaine dependence. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3.

American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and statistical Manual of mental disorders*. (5th ed.) Arlington, VA: American Psychiatric Association.

Arias, F., Szerman, N., Vega, P., Mesias, B., Basurte, I., Morant, C. et al. (2013). Abuse or dependence on cannabis and other psychiatric disorders. Madrid study on dual pathology prevalence. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 41, 122-129.

Arias, H. R. (2009). Is the inhibition of nicotinic acetylcholine receptors by bupropion involved in its clinical actions? *The international Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 41, 2098-2108.

Arora, N. P. (2013). Cutaneous vasculopathy and neutropenia associated with levamisole-adulterated cocaine. *The American Journal of the Medical Sciences*, 345, 45-51.

Atkins, J. B., Chlan-Fourney, J., Nye, H. E., Hiroi, N., Carlezon, W. A., Jr., & Nestler, E. J. (1999). Region-specific induction of deltaFosB by repeated administration of typical versus atypical antipsychotic drugs. *Synapse*, 33, 118-128.

7. REFERENCIAS

Backstrom, P. & Hyytia, P. (2006). Ionotropic and metabotropic glutamate receptor antagonism attenuates cue-induced cocaine seeking. *Neuropsychopharmacology*, 31, 778-786.

Backstrom, P. & Hyytia, P. (2007). Involvement of AMPA/kainate, NMDA, and mGlu5 receptors in the nucleus accumbens core in cue-induced reinstatement of cocaine seeking in rats. *Psychopharmacology*, 192, 571-580.

Baker, D. A., McFarland, K., Lake, R. W., Shen, H., Toda, S., & Kalivas, P. W. (2003a). N-acetylcysteine-induced blockade of cocaine-induced reinstatement. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1003, 349-351.

Baker, D. A., McFarland, K., Lake, R. W., Shen, H., Tang, X. C., Toda, S. et al. (2003b). Neuroadaptations in cystine-glutamate exchange underlie cocaine relapse. *Nature Neuroscience*, 6, 743-749.

Baptista, M. A., Martin-Fardon, R., & Weiss, F. (2004). Preferential effects of the metabotropic glutamate 2/3 receptor agonist LY379268 on conditioned reinstatement versus primary reinforcement: comparison between cocaine and a potent conventional reinforcer. *The Journal of Neuroscience*, 24, 4723-4727.

Baranski, J. V., Pigeau, R., Dinich, P., & Jacobs, I. (2004). Effects of modafinil on cognitive and meta-cognitive performance. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 19, 323-332.

Begg, C. B. & Mazumdar, M. (1994). Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics*, 50, 1088-1101.

Belin, D., Jonkman, S., Dickinson, A., Robbins, T. W., & Everitt, B. J. (2009). Parallel and interactive learning processes within the basal ganglia: relevance for the understanding of addiction. *Behavioural Brain Research*, 199, 89-102.

Berlin, J. A. (1997). Does blinding of readers affect the results of meta-analyses? University of Pennsylvania Meta-analysis Blinding Study Group. *The Lancet*, 350, 185-186.

Berridge, K. C. & Robinson, T. E. (1998). What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Research Reviews*, 28, 309-369.

Bertran-González, J., Bosch, C., Maroteaux, M., Matamales, M., Herve, D., Valjent, E. et al. (2008). Opposing patterns of signaling activation in dopamine D1 and D2 receptor-expressing striatal neurons in response to cocaine and haloperidol. *The Journal of Neuroscience*, 28, 5671-5685.

Blaha, C. D., Yang, C. R., Floresco, S. B., Barr, A. M., & Phillips, A. G. (1997). Stimulation of the Ventral Subiculum of the Hippocampus Evokes Glutamate Receptor-mediated Changes in Dopamine Efflux in the Rat Nucleus Accumbens. *European Journal of Neuroscience*, 9, 902-911.

Blein, S., Hawrot, E., & Barlow, P. (2000). The metabotropic GABA receptor: molecular insights and their functional consequences. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, 57, 635-650.

Blejer-Prieto, H. (1965). Coca leaf and cocaine addiction: some historical notes. *Canadian Medical Association Journal*, 93, 700-704.

Boguth, C. A., Singh, P., Huang, C. C., & Tesmer, J. J. (2010). Molecular basis for activation of G protein-coupled receptor kinases. *EMBO Journal*, 29, 3249-3259.

Boudreau, A. C. & Wolf, M. E. (2005). Behavioral sensitization to cocaine is associated with increased AMPA receptor surface expression in the nucleus accumbens. *The Journal of Neuroscience*, 25, 9144-9151.

Bourdélat-Parks, B. N., Anderson, G. M., Donaldson, Z. R., Weiss, J. M., Bonsall, R. W., Emery, M. S. et al. (2005). Effects of dopamine β -hydroxylase genotype and disulfiram inhibition on catecholamine homeostasis in mice. *Psychopharmacology*, 183, 72-80.

Brady, K. T., Lydiard, R. B., Malcolm, R., & Ballenger, J. C. (1991). Cocaine-induced psychosis. *Journal of Clinical Psychiatry*, 52, 509-512.

Brimijoin, S., Shen, X., Orson, F., & Kosten, T. (2013). Prospects, promise and problems on the road to effective vaccines and related therapies for substance abuse. *Expert Review of Vaccines*, 12, 323-332.

Brodie, J., Case, B., Figueroa, E., Dewey, S., Robinson, J., Wanderling, J. et al. (2009). Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of vigabatrin for the treatment of cocaine dependence in Mexican parolees. *American Journal of Psychiatry*, 166, 1269-1277.

7. REFERENCIAS

Buscemi, N., Hartling, L., Vandermeer, B., Tjosvold, L., & Klassen, T. P. (2006). Single data extraction generated more errors than double data extraction in systematic reviews. *Journal of Clinical Epidemiology*, 59, 697-703.

Camí, J. & Farré, M. (2003). Drug addiction. *New England Journal of Medicine*, 349, 975-986.

Camí, J., Farré, M., González, M., Segura, J., & Torre, R. (1998). Cocaine Metabolism in Humans after Use of Alcohol Clinical and Research Implications. En *Recent Developments in Alcoholism* (14 ed., pp. 437-455). New York: Springer US.

Carlezon, W. A., Jr., Thome, J., Olson, V. G., Lane-Ladd, S. B., Brodtkin, E. S., Hiroi, N. et al. (1998). Regulation of cocaine reward by CREB. *Science*, 282, 2272-2275.

Carroll, K. M., Kiluk, B. D., Nich, C., DeVito, E. E., Decker, S., LaPaglia, D. et al. (2014). Toward empirical identification of a clinically meaningful indicator of treatment outcome: Features of candidate indicators and evaluation of sensitivity to treatment effects and relationship to one year follow up cocaine use outcomes. *Drug and Alcohol Dependence*, 137, 3-19.

Carroll, K. M., Nich, C., Ball, S. A., Mccance, E., & Rounsavile, B. J. (1998). Treatment of cocaine and alcohol dependence with psychotherapy and disulfiram. *Addiction*, 93, 713-727.

Carroll, M. E., Zlebnik, N. E., Anker, J. J., Kosten, T. R., Orson, F. M., Shen, X. et al. (2012). Combined cocaine hydrolase gene transfer and anti-cocaine vaccine synergistically block cocaine-induced locomotion. *PLoS ONE*, 7, e43536.

Castells, X., Casas, M., Pérez-Mañá, C., Roncero, C., Vidal, X., & Capellà, D. (2010). Efficacy of psychostimulant drugs for cocaine dependence. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2, CD007380.

Castells, X., Casas, M., Vidal, X., Bosch, R., Roncero, C., Ramos-Quiroga, J. A. et al. (2007). Efficacy of central nervous system stimulant treatment for cocaine dependence: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Addiction*, 102, 1871-1887.

Chang, C. K., Hayes, R. D., Perera, G., Broadbent, M. T., Fernandes, A. C., Lee, W. E. et al. (2011). Life expectancy at birth for people with serious mental illness and other

major disorders from a secondary mental health care case register in London. *PLoS ONE*, 6, e19590.

Chiang, C. N. and Hawks, R. L (1990). Research Findings on Smoking of Abused Substances. NIDA Research Monograph 99. NIDA. Consultado 1-7-2013, de <http://archives.drugabuse.gov/pdf/monographs/download99.html>

Chiueh, C. C. & Kopin, I. J. (1978). Centrally mediated release by cocaine of endogenous epinephrine and norepinephrine from the sympathoadrenal medullary system of unanesthetized rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 205, 148-154.

Churchill, L., Swanson, C. J., Urbina, M., & Kalivas, P. W. (1999). Repeated cocaine alters glutamate receptor subunit levels in the nucleus accumbens and ventral tegmental area of rats that develop behavioral sensitization. *Journal of Neurochemistry*, 72, 2397-2403.

Clement-Jones, V., Tomlin, S., Rees, L., McLoughlin, L., Besser, G. M., & Wen, H. L. (1980). Increased β -endorphin but not met-enkephalin levels in human cerebrospinal fluid after acupuncture for recurrent pain. *The Lancet*, 316, 946-949.

Coleman, M. D. (2010). *Human Drug Metabolism*. (2nd ed.) Chichester, UK: Willey-Blackwell.

Colzato, L. S., van den Wildenberg, W. P., & Hommel, B. (2007). Impaired inhibitory control in recreational cocaine users. *PLoS One.*, 2, e1143.

Cooke, S. F. & Bliss, T. V. P. (2006). Plasticity in the human central nervous system. *Brain*, 129, 1659-1673.

Cregler, L. L. & Mark, H. (1986). Medical complications of cocaine abuse. *New England Journal of Medicine*, 315, 1495-1500.

Crits-Christoph, P., Newberg, A., Wintering, N., Ploessl, K., Gibbons, M. B. C., Ring-Kurtz, S. et al. (2008). Dopamine transporter levels in cocaine dependent subjects. *Drug and Alcohol Dependence*, 98, 70-76.

Dackis, C. A., Kampman, K. M., Lynch, K. G., Plebani, J. G., Pettinati, H. M., Sparkman, T. et al. (2012). A double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for cocaine dependence. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 43, 303-312.

Daras, M., Koppel, B. S., & Atos-Radzion, E. (1994). Cocaine-induced choreoathetoid movements ('crack dancing'). *Neurology*, 44, 751-752.

7. REFERENCIAS

Darke, S., Kaye, S., McKetin, R. & Duflou, J. (2008). Major physical and psychological harms of methamphetamine use. *Drug and Alcohol Review*, 27, 253-262.

Delgado M. (2008). Revisión sistemática de estudios. Metaanálisis (2ª ed.). Barcelona: Signo.

de Haan, L., Booij, J., Lavalaye, J., Van Amelsvoort, T., & Linszen, D. (2006). Occupancy of dopamine D2 receptors by antipsychotic drugs is related to nicotine addiction in young patients with schizophrenia. *Psychopharmacology*, 183, 500-505.

DerSimonian, R., & Laird, N. (1986). Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials*, 7, 177-188.

Dhuna, A., Pascual-Leone, A., Langendorf, F., & Anderson, D. C. (1991). Epileptogenic properties of cocaine in humans. *Neurotoxicology*, 12, 621-626.

Dietrich, D., Kral, T., Clusmann, H., Friedl, M., & Schramm, J. (2002). Presynaptic group II metabotropic glutamate receptors reduce stimulated and spontaneous transmitter release in human dentate gyrus. *Neuropharmacology*, 42, 297-305.

Donovan, D. M., Bigelow, G. E., Brigham, G. S., Carroll, K. M., Cohen, A. J., Gardin, J. G. et al. (2012). Primary outcome indices in illicit drug dependence treatment research: systematic approach to selection and measurement of drug use end-points in clinical trials. *Addiction*, 107, 694-708.

Drake, R. E., Xie, H., McHugo, G. J., & Green, A. I. (2000). The effects of clozapine on alcohol and drug use disorders among patients with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 26, 441.

Drug Enforcement Administration (DEA) (2013). Drug Scheduling. Consultado 1-7-2013, de <http://www.justice.gov/dea/druginfo/ds.shtml>

Durieux, P. F., Bearzatto, B., Guiducci, S., Buch, T., Waisman, A., Zoli, M. et al. (2009). D2R striatopallidal neurons inhibit both locomotor and drug reward processes. *Nature Neuroscience*, 12, 393-395.

Edwards, A., Mrcgp, G. E., Hood, K., & Rollnick, S. (2000). Judging the 'weight of evidence' in systematic reviews: introducing rigour into the qualitative overview stage by assessing Signal and Noise. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 6, 177-184.

Egger, M., Davey, S. G., Schneider, M., & Minder, C. (1997). Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ: British Medical Journal*, 315, 629-634.

Elkins, I. J., McGue, M., & Iacono, W. G. (2007). Prospective effects of attention-deficit/hyperactivity disorder, conduct disorder, and sex on adolescent substance use and abuse. *Archives of General Psychiatry*, 64, 1145-1152.

EMCDDA - Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (2014). Informe Europeo sobre Drogas: Tendencias y novedades. Consultado 28-08-2014, de http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_228272_ES_TDAT14001ESN.pdf

Ettinger, N. A. & Albin, R. J. (1989). A review of the respiratory effects of smoking cocaine. *The American Journal of Medicine*, 87, 664-668.

Everitt, B. J. & Robbins, T. W. (2005). Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nature Neuroscience*, 8, 1481-1489.

Fareed, F. N., Chan, G., & Hoffman, R. S. (2007). Death temporally related to the use of a Beta adrenergic receptor antagonist in cocaine associated myocardial infarction. *Journal of Medical Toxicology*, 3, 169-172.

Farré, M., de la Torre, R., Llorente, M., Lamas, X., Ugena, B., Segura, J. et al. (1993). Alcohol and cocaine interactions in humans. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 266, 1364-1373.

Farren, C. K., Hameedi, F. A., Rosen, M. A., Woods, S., Jatlow, P., & Kosten, T. R. (2000). Significant interaction between clozapine and cocaine in cocaine addicts. *Drug and Alcohol Dependence*, 59, 153-163.

Farronato, N. S., Dursteler-MacFarland, K. M., Wiesbeck, G. A., & Petitjean, S. A. (2013). A systematic review comparing cognitive-behavioral therapy and contingency management for cocaine dependence. *Journal of Addictive Diseases*, 32, 274-287.

Filip, M., Alenina, N., Bader, M., & Przegalinski, E. (2010). Behavioral evidence for the significance of serotonergic (5-HT) receptors in cocaine addiction. *Addiction Biology*, 15, 227-249.

Floresco, S. B., Yang, C. R., Phillips, A. G., & Blaha, C. D. (1998). Basolateral amygdala stimulation evokes glutamate receptor-dependent dopamine efflux in the nucleus accumbens of the anaesthetized rat. *European Journal of Neuroscience*, 10, 1241-1251.

7. REFERENCIAS

Gates, S., Smith, L. A., & Foxcroft, D. R. (2006). Auricular acupuncture for cocaine dependence. *Cochrane Database of Systematic Review*, 1.

Gawin, F. H. & Ellinwood, E. H., Jr. (1988). Cocaine and other stimulants. Actions, abuse, and treatment. *The New England Journal of Medicine*, 318, 1173-1182.

Giannini, A. J., Loiselle, R. H., Graham, B. H., & Folts, D. J. (1993). Behavioral response to buspirone in cocaine and phencyclidine withdrawal. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 10, 523-527.

Glass, G. V. (1976). Primary, secondary and meta-analysis of research. *Educational Researcher*, 5, 3-8.

Glass, R. M. (1994). Caffeine dependence. What are the implications? *JAMA*, 272, 1065-1066.

Glick, S. D. & Maisonneuve, I. M. (2000). Development of novel medications for drug addiction. The legacy of an African shrub. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 909, 88-103.

Glick, S. D. & Maisonneuve, I. S. (1998). Mechanisms of antiaddictive actions of ibogaine. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 844, 214-226.

González, G., Sevarino, K., Sofuoglu, M., Poling, J., Oliveto, A., Gonsai, K. et al. (2003). Tiagabine increases cocaine-free urines in cocaine-dependent methadone-treated patients: results of a randomized pilot study. *Addiction*, 98, 1625-1632.

Goodger, N. M., Wang, J., & Pogrel, M. A. (2005). Palatal and nasal necrosis resulting from cocaine misuse. *British Dental Journal*, 198, 333-334.

Gorelick, D. A., Gardner, E. L., & Xi, Z. X. (2004). Agents in development for the management of cocaine abuse. *Drugs*, 64, 1547-1573.

Grueter, B. A., Robison, A. J., Neve, R. L., Nestler, E. J., & Malenka, R. C. (2013). Δ FosB differentially modulates nucleus accumbens direct and indirect pathway function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110, 1923-1928.

Gryniewicz, G. & Gadzikowska, M. (2008). Tropane alkaloids as medicinally useful natural products and their synthetic derivatives as new drugs. *Pharmacological Reports*, 60, 439-463.

Han, J. S. & Xie, G. X. (1984). Dynorphin: important mediator for electroacupuncture analgesia in the spinal cord of the rabbit. *Pain*, 18, 367-376.

Hansen, H. H., Andreasen, J. T., Weikop, P., Mirza, N., Scheel-Krüger, J., & Mikkelsen, J. D. (2007). The neuronal KCNQ channel opener retigabine inhibits locomotor activity and reduces forebrain excitatory responses to the psychostimulants cocaine, methylphenidate and phencyclidine. *European Journal of Pharmacology*, 570, 77-88.

Hansen, H. H., Ebbesen, C., Mathiesen, C., Weikop, P., Rønn, L. C., Waroux, O. et al. (2006). The KCNQ channel opener retigabine inhibits the activity of mesencephalic dopaminergic systems of the rat. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 318, 1006-1019.

Harbour, R. (2001). A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ: British Medical Journal*, 323, 334-336.

Hartz, S. M., Pato, C. N., & Medeiros, H. (2014). Comorbidity of severe psychotic disorders with measures of substance use. *JAMA Psychiatry*, 71, 248-254.

Hearn, W. L., Flynn, D. D., Hime, G. W., Rose, S., Cofino, J. C., Mantero-Atienza, E. et al. (1991). Cocaethylene: a unique cocaine metabolite displays high affinity for the dopamine transporter. *Journal of Neurochemistry*, 56, 698-701.

Hearn, W. L., Rose, S., Wagner, J., Ciarleglio, A., & Mash, D. C. (1991). Cocaethylene is more potent than cocaine in mediating lethality. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 39, 531-533.

Higgins, J. P., Thompson, S. G., Deeks, J. J., & Altman, D. G. (2003). Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ: British Medical Journal*, 327, 557-560.

Higgins, J. P. T. and Green, S. (2011). Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0, The Cochrane Collaboration. Consultado 1-10-2013, de <http://www.cochrane.org/handbook>

Hoffman, R. S. (2010). Treatment of patients with cocaine-induced arrhythmias: bringing the bench to the bedside. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 69, 448-457.

Horton, J., Vandermeer, B., Hartling, L., Tjosvold, L., Klassen, T. P., & Buscemi, N. (2010). Systematic review data extraction: cross-sectional study showed that experience did not increase accuracy. *Journal of Clinical Epidemiology*, 63, 289-298.

7. REFERENCIAS

Humphreys, K. L., Eng, T., & Lee, S. S. (2013). Stimulant medication and substance use outcomes: A meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 70, 740-749.

Jansen, K. L. & Darracot-Cankovic, R. (2001). The nonmedical use of ketamine, Part Two: A review of problem use and dependence. *Journal of Psychoactive Drugs*, 33, 151-158.

Jasinski, D. R. (2000). An evaluation of the abuse potential of modafinil using methylphenidate as a reference. *Journal of Psychopharmacology*, 14, 53-60.

Johnson, B. A., Ait-Daoud, N., & Wang, X. (2013). Topiramate for the treatment of cocaine addiction: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, 70, 1338-1346.

Johnson, B. A., Ait-Daoud, N., Wang, X. Q., Penberthy, J. K., Javors, M. A., Seneviratne, C. et al. (2013). Topiramate for the treatment of cocaine addiction: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, 70, 1338-1346.

Johnson, B. A., Roache, J. D., Ait-Daoud, N., Javors, M. A., Harrison, J. M., Elkashef, A. et al. (2006). A preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of ondansetron in the treatment of cocaine dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, 84, 256-263.

Jones, S. & Bonci, A. (2005). Synaptic plasticity and drug addiction. *Current Opinion in Pharmacology*, 5, 20-25.

Jung, B. J., Dawson, R., Sealey, S. A., & Peris, J. (1999). Endogenous GABA release is reduced in the striatum of cocaine-sensitized rats. *Synapse*, 34, 103-110.

Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (INCB) (2011). Lista de Estupefacientes. Consultado 10-8-2013, de http://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/Yellow_List/NAR'2011_YellowList_50edition_SP.pdf

Kahn, R., Biswas, K., Childress, A. R., Shoptaw, S., Fudala, P. J., Gorgon, L. et al. (2009). Multi-center trial of baclofen for abstinence initiation in severe cocaine-dependent individuals. *Drug and Alcohol Dependence*, 103, 59-64.

Kalechstein, A. D., Mahoney III, J. J., Yoon, J. H., Bennett, R., & Garza II, R. (2013). Modafinil, but not escitalopram, improves working memory and sustained attention in long-term, high-dose cocaine users. *Neuropharmacology*, 64, 472-478.

Kalivas, P. W. & O'Brien, C. (2008). Drug addiction as a pathology of staged neuroplasticity. *Neuropsychopharmacology*, 33, 166-180.

Kalivas, P. W., Volkow, N., & Seamans, J. (2005). Unmanageable motivation in addiction: a pathology in prefrontal-accumbens glutamate transmission. *Neuron*, 45, 647-650.

Kalivas, P. W. (2007). Neurobiology of cocaine addiction: implications for new pharmacotherapy. *The American Journal on Addictions*, 16, 71-78.

Kalivas, P. W., Duffy, P., & Eberhardt, H. (1990). Modulation of A10 dopamine neurons by gamma-aminobutyric acid agonists. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 253, 858-866.

Kalivas, P. W. & Duffy, P. (1995). D1 receptors modulate glutamate transmission in the ventral tegmental area. *The Journal of Neuroscience*, 15, 5379-5388.

Kalivas, P. W., LaLumiere, R. T., Knackstedt, L., & Shen, H. (2009). Glutamate transmission in addiction. *Neuropharmacology*, 56, 169-173.

Kampman, K. M., Dackis, C., Lynch, K. G., Pettinati, H., Tirado, C., Gariti, P. et al. (2006). A double-blind, placebo-controlled trial of amantadine, propranolol, and their combination for the treatment of cocaine dependence in patients with severe cocaine withdrawal symptoms. *Drug and Alcohol Dependence*, 85, 129-137.

Kampman, K. M., Volpicelli, J. R., Mulvaney, F., Alterman, A. I., Cornish, J., Gariti, P. et al. (2001). Effectiveness of propranolol for cocaine dependence treatment may depend on cocaine withdrawal symptom severity. *Drug and Alcohol Dependence*, 63, 69-78.

Kampman, K. M., Leiderman, D., Holmes, T., LoCastro, J., Bloch, D. A., Reid, M. S. et al. (2005). Cocaine Rapid Efficacy Screening Trials (CREST): lessons learned. *Addiction*, 100, 102-110.

Kampman, K. M., Pettinati, H., Lynch, K. G., Dackis, C., Sparkman, T., Weigley, C. et al. (2004). A pilot trial of topiramate for the treatment of cocaine dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, 75, 233-240.

Kampman, K. M., Volpicelli, J. R., Mulvaney, F., Rukstalis, M., Alterman, A. I., Pettinati, H. et al. (2002). Cocaine withdrawal severity and urine toxicology results from treatment entry predict outcome in medication trials for cocaine dependence. *Addictive Behaviors*, 27, 251-260.

Karler, R., Calder, L. I., Chaudhry, I. A., & Turkanis, S. A. (1989). Blockade of 'reverse tolerance' to cocaine and amphetamine by MK-801. *Life Sciences*, 45, 599-606.

7. REFERENCIAS

Kelz, M. B., Chen, J., Carlezon, W. A., Jr., Whisler, K., Gilden, L., Beckmann, A. M. et al. (1999). Expression of the transcription factor deltaFosB in the brain controls sensitivity to cocaine. *Nature*, 401, 272-276.

Kim, J. H. & Lawrence, A. J. (2014). Drugs currently in Phase II clinical trials for cocaine addiction. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 1-18.

Kim, J. H., Austin, J. D., Tanabe, L., Creekmore, E., & Vezina, P. (2005). Activation of group II mGlu receptors blocks the enhanced drug taking induced by previous exposure to amphetamine. *European Journal of Neuroscience*, 21, 295-300.

Kleber, H. D., Weiss, R. D., Anton, R. F., Jr., George, T. P., Greenfield, S. F., Kosten, T. R. et al. (2007). Treatment of patients with substance use disorders. American Psychiatric Association. Consultado 11-10-2013, de http://bmchp.org/app_assets/bmc-healthnet-plan-clinical-guidelines-for-substance-abuse_20130403t161926_en_web_e3dc3396d56440c080301722934dbbe2.pdf

Klitenick, M. A., DeWitte, P., & Kalivas, P. W. (1992). Regulation of somatodendritic dopamine release in the ventral tegmental area by opioids and GABA: an in vivo microdialysis study. *The Journal of Neuroscience*, 12, 2623-2632.

Klodzinska, A., Chojnacka-Wójcik, E., Palucha, A., Branski, P., Popik, P., & Pilc, A. (1999). Potential anti-anxiety, anti-addictive effects of LY 354740, a selective group II glutamate metabotropic receptors agonist in animal models. *Neuropharmacology*, 38, 1831-1839.

Koob, G. & Nestler, E. (1997). The neurobiology of drug addiction. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 9, 482-497.

Korotkova, T. M., Klyuch, B. P., Ponomarenko, A. A., Lin, J. S., Haas, H. L., & Sergeeva, O. A. (2007). Modafinil inhibits rat midbrain dopaminergic neurons through D2-like receptors. *Neuropharmacology*, 52, 626-633.

Kosten, T. R., Domingo, C. B., Shorter, D., Orson, F., Green, C., Somoza, E. et al. (2014). Vaccine for cocaine dependence: A randomized double-blind placebo-controlled efficacy trial. *Drug and Alcohol Dependence*, 140, 42-47.

Kravitz, A. V., Tye, L. D., & Kreitzer, A. C. (2012). Distinct roles for direct and indirect pathway striatal neurons in reinforcement. *Nature Neuroscience*, 15, 816-818.

Kuhar, M. J. & Pilotte, N. S. (1996). Neurochemical changes in cocaine withdrawal. *Trends in Pharmacological Sciences*, 17, 260-264.

Kushner, S. A., Dewey, S. L., & Kornetsky, C. (1999). The irreversible γ -aminobutyric acid (GABA) transaminase inhibitor γ -vinyl-GABA blocks cocaine self-administration in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 290, 797-802.

Kushner, S. A. & Unterwald, E. M. (2001). Chronic cocaine administration decreases the functional coupling of GABA_B receptors in the rat ventral tegmental area as measured by baclofen-stimulated ³⁵S-GTP γ S binding. *Life Sciences*, 69, 1093-1102.

Lamb, R. J., Preston, K. L., Schindler, C. W., Meisch, R. A., Davis, F., Katz, J. L. et al. (1991). The reinforcing and subjective effects of morphine in post-addicts: a dose-response study. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 259, 1165-1173.

Lankenau, S. E., Bloom, J. J., & Shin, C. (2010). Longitudinal trajectories of ketamine use among young injection drug users. *International Journal of Drug Policy*, 21, 306-314.

LaRowe, S. D., Kalivas, P. W., Nicholas, J. S., Randall, P. K., Mardikian, P. N., & Malcolm, R. (2013). A double-blind placebo-controlled trial of N-acetylcysteine in the treatment of cocaine dependence. *The American Journal on Addictions*, 22, 443-452.

LaRowe, S. D., Mardikian, P., Malcolm, R., Myrick, H., Kalivas, P., McFarland, K. et al. (2006). Safety and Tolerability of N-Acetylcysteine in Cocaine-Dependent Individuals. *The American Journal on Addictions*, 15, 105-110.

Lee, H. S., LaMaute, H. R., Pizzi, W. F., Picard, D. L., & Luks, F. I. (1990). Acute gastroduodenal perforations associated with use of crack. *Annals of Surgery*, 211, 15-17.

Leiderman, D. B., Shoptaw, S., Montgomery, A., Bloch, D. A., Elkashef, A., LoCastro, J. et al. (2005). Cocaine Rapid Efficacy Screening Trial (CREST): a paradigm for the controlled evaluation of candidate medications for cocaine dependence. *Addiction*, 100, 1-11.

Levin, F. R., Bisaga, A., Raby, W., Aharonovich, E., Rubin, E., Mariani, J. et al. (2008). Effects of major depressive disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder on

7. REFERENCIAS

the outcome of treatment for cocaine dependence. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 34, 80-89.

Lewis, J. A. & Ellis, S. H. (1982). A statistical appraisal of post-infarction beta-blocker trials. *Primary Cardiology*, 31-37.

Lewis, S. & Clarke, M. (2001). Forest plots: trying to see the wood and the trees. *BMJ: British Medical Journal*, 322, 1479.

Little, K. Y., Krolewski, D. M., Zhang, L., & Cassin, B. J. (2003). Loss of striatal vesicular monoamine transporter protein (VMAT2) in human cocaine users. *American Journal of Psychiatry*, 160, 47-55.

Lobo, M. K. & Nestler, E. J. (2011). The striatal balancing act in drug addiction: distinct roles of direct and indirect pathway medium spiny neurons. *Frontiers in Neuroanatomy*, 5, 1-11.

Lukas, S. E., Sholar, M., Lundahl, L. H., Lamas, X., Kouri, E., Wines, J. D. et al. (1996). Sex differences in plasma cocaine levels and subjective effects after acute cocaine administration in human volunteers. *Psychopharmacology*, 125, 346-354.

Lussier, J. P., Heil, S. H., Mongeon, J. A., Badger, G. J., & Higgins, S. T. (2006). A meta-analysis of voucher-based reinforcement therapy for substance use disorders. *Addiction*, 101, 192-203.

Lyster, C., Miller, A. L., Seidel, D., & Kavanagh, J. (1994). Polydipsia and clozapine. *Psychiatric Services*, 45, 610-611.

Machielsen, M. W. & de Haan, L. (2009). Differences in efficacy on substance abuse between risperidone and clozapine supports the importance of differential modulation of dopaminergic neurotransmission. *Psychopharmacology Bulletin*, 42, 40.

Machielsen, M., Beduin, A. S., Dekker, N., Kahn, R. S., Linszen, D. H., van Os, J. et al. (2012). Differences in craving for cannabis between schizophrenia patients using risperidone, olanzapine or clozapine. *Journal of Psychopharmacology*, 26, 189-195.

Madayag, A., Lobner, D., Kau, K. S., Mantsch, J. R., Abdulhameed, O., Hearing, M. et al. (2007). Repeated N-acetylcysteine administration alters plasticity-dependent effects of cocaine. *The Journal of Neuroscience*, 27, 13968-13976.

Madoz-Gurpide, A., Blasco-Fontecilla, H., Baca-García, E., & Ochoa-Mangado, E. (2011). Executive dysfunction in chronic cocaine users: an exploratory study. *Drug and Alcohol Dependence*, 117, 55-58.

Magill, M. & Ray, L. A. (2009). Cognitive-behavioral treatment with adult alcohol and illicit drug users: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 70, 516.

Mantel, N. & Haenszel, W. (1959). Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *Journal of the National Cancer Institute*, 22, 719-748.

Maraj, S., Figueredo, V. M., & Lynn, M. D. (2010). Cocaine and the heart. *Clinical Cardiology*, 33, 264-269.

Mardikian, P. N., LaRowe, S. D., Hedden, S., Kalivas, P. W., & Malcolm, R. J. (2007). An open-label trial of N-acetylcysteine for the treatment of cocaine dependence: A pilot study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 31, 389-394.

Margolin, A., Kleber, H. D., Avants, S. K., Konefal, J., Gawin, F., Stark, E. et al. (2002). Acupuncture for the treatment of cocaine addiction: a randomized controlled trial. *JAMA*, 287, 55-63.

Mariani, J. J., Pavlicova, M., Bisaga, A., Nunes, E. V., Brooks, D. J., & Levin, F. R. (2012). Extended-release mixed amphetamine salts and topiramate for cocaine dependence: a randomized controlled trial. *Biological Psychiatry*, 72, 950-956.

Martell, B. A., Orson, F. M., Poling, J., Mitchell, E., Rossen, R. D., Gardner, T. et al. (2009). Cocaine vaccine for the treatment of cocaine dependence in methadone-maintained patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy trial. *Archives of General Psychiatry*, 66, 1116-1123.

Martinez, D., Greene, K., Broft, A., Kumar, D., Liu, F., Narendran, R. et al. (2009). Lower level of endogenous dopamine in patients with cocaine dependence: findings from PET imaging of D2/D3 receptors following acute dopamine depletion. *American Journal of Psychiatry*, 166, 1170-1177.

Marzuk, P. M., Tardiff, K., Leon, A. C., Hirsch, C. S., Stajic, M., Portera, L. et al. (1995). Fatal injuries after cocaine use as a leading cause of death among young adults in New York City. *The New England Journal of Medicine*, 332, 1753-1757.

7. REFERENCIAS

Maze, I., Covington, H. E., III, Dietz, D. M., LaPlant, Q., Renthall, W., Russo, S. J. et al. (2010). Essential role of the histone methyltransferase G9a in cocaine-induced plasticity. *Science*, 327, 213-216.

McCord, J., Jneid, H., Hollander, J. E., de Lemos, J. A., Cercek, B., Hsue, P. et al. (2008). Management of cocaine-associated chest pain and myocardial infarction: a scientific statement from the American Heart Association Acute Cardiac Care Committee of the Council on Clinical Cardiology. *Circulation*, 117, 1897-1907.

McEvoy, J., Freudenreich, O., McGee, M., VanderZwaag, C., Levin, E., & Rose, J. (1995). Clozapine decreases smoking in patients with chronic schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 37, 550-552.

McEvoy, J. P., Freudenreich, O., Levin, E. D., & Rose, J. E. (1995). Haloperidol increases smoking in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology*, 119, 124-126.

McFarland, K. & Kalivas, P. W. (2001). The circuitry mediating cocaine-induced reinstatement of drug-seeking behavior. *The Journal of Neuroscience*, 21, 8655-8663.

McFarland, K., Lapish, C. C., & Kalivas, P. W. (2003). Prefrontal glutamate release into the core of the nucleus accumbens mediates cocaine-induced reinstatement of drug-seeking behavior. *The Journal of Neuroscience*, 23, 3531-3537.

McLellan, A. T., Lewis, D. C., O'Brien, C. P., & Kleber, H. D. (2000). Drug dependence, a chronic medical illness: implications for treatment, insurance, and outcomes evaluation. *JAMA*, 284, 1689-1695.

McMahon, L. R. & Cunningham, K. A. (2001). Antagonism of 5-hydroxytryptamine_{2A} receptors attenuates the behavioral effects of cocaine in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 297, 357-363.

Meyer, J. H. (2011). Chapter 16. Pharmacotherapy of Psychosis and Mania. en L.L.Brunton, B. A. Chabner, & B. C. Knollmann (Eds.), *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, (12e.) Ney York: McGraw-Hill Medical

Meyer, J. H., Goulding, V. S., Wilson, A. A., Hussey, D., Christensen, B. K., & Houle, S. (2002). Bupropion occupancy of the dopamine transporter is low during clinical treatment. *Psychopharmacology*, 163, 102-105.

Michaleff, Z. A., Costa, L. O., Moseley, A. M., Maher, C. G., Elkins, M. R., Herbert, R. D. et al. (2011). CENTRAL, PEDro, PubMed, and EMBASE are the most comprehensive databases indexing randomized controlled trials of physical therapy interventions. *Physical therapy*, 91(2), 190-197.

Mignot, E., Nishino, S., Guilleminault, C., & Dement, W. C. (1994). Modafinil binds to the dopamine uptake carrier site with low affinity. *Sleep*, 17, 436-437.

Minozzi, S., Amato, L., Davoli, M., Farrell, M., Lima Reisser, A. A., Pani, P. P. et al. (2008). Anticonvulsants for cocaine dependence. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2.

Moeller, F. G., Schmitz, J. M., Steinberg, J. L., Green, C. M., Reist, C., Lai, L. Y. et al. (2007). Citalopram combined with behavioral therapy reduces cocaine use: a double-blind, placebo-controlled trial. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*., 33, 367-378.

Moeller, F. G., Dougherty, D. M., Barratt, E. S., Schmitz, J. M., Swann, A. C., & Grabowski, J. (2001). The impact of impulsivity on cocaine use and retention in treatment. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 21, 193-198.

Moher, D., Cook, D. J., Eastwood, S., Olkin, I., Rennie, D., & Stroup, D. F. (1999). Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *The Lancet*, 354, 1896-1900.

Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D. G. (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *Journal of Clinical Epidemiology*, 62, 1006-1012.

Molinoff, P. B. (2011). Chapter 14. Neurotransmission and the Central Nervous System. en L.L.Brunton, B. A. Chabner, & B. C. Knollmann (Eds.), *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, (12e.) Ney York: McGraw-Hill Medical

Mooney, M. E., Herin, D. V., Schmitz, J. M., Moukaddam, N., Green, C. E., & Grabowski, J. (2009). Effects of oral methamphetamine on cocaine use: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Drug and Alcohol Dependence*, 101, 34-41.

Moran, M. M., McFarland, K., Melendez, R. I., Kalivas, P. W., & Seamans, J. K. (2005). Cystine/glutamate exchange regulates metabotropic glutamate receptor presynaptic inhibition of excitatory transmission and vulnerability to cocaine seeking. *The Journal of Neuroscience*, 25, 6389-6393.

7. REFERENCIAS

Morgan, A. E. & Dewey, S. L. (1998). Effects of pharmacologic increases in brain GABA levels on cocaine-induced changes in extracellular dopamine. *Synapse*, 28, 60-65.

Moss, R. & Munt, B. (2003). Injection drug use and right sided endocarditis. *Heart*, 89, 577-581.

Neiman, J., Haapaniemi, H. M., & Hillbom, M. (2000). Neurological complications of drug abuse: pathophysiological mechanisms. *European Journal of Neurology*, 7, 595-606.

Nestler, E. J. (2001). Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nature Reviews: Neuroscience*, 2, 119-128.

Nestler, E. J. (2008). Review. Transcriptional mechanisms of addiction: role of Δ FosB. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 363, 3245-3255.

Nestler, E. J. & Aghajanian, G. K. (1997). Molecular and cellular basis of addiction. *Science*, 278, 58-63.

Neugebauer, V., Zinebi, F., Russell, R., Gallagher, J. P., & Shinnick-Gallagher, P. (2000). Cocaine and kindling alter the sensitivity of group II and III metabotropic glutamate receptors in the central amygdala. *Journal of Neurophysiology*, 84, 759-770.

National Institute on Drug Abuse (NIDA) (2010). The Science of Addiction. Drugs, Brains, and Behavior. Consultado 1-7-2013, de <http://www.drugabuse.gov/sites/default/files/sciofaddiction.pdf>

Norrholm, S. D., Bibb, J. A., Nestler, E. J., Ouimet, C. C., Taylor, J. R., & Greengard, P. (2003). Cocaine-induced proliferation of dendritic spines in nucleus accumbens is dependent on the activity of cyclin-dependent kinase-5. *Neuroscience*, 116, 19-22.

O'Brien, C. P. (2011). Chapter 24. Drug Addiction. en L.L.Brunton, B. A. Chabner, & B. C. Knollmann (Eds.), *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, (12e.) Ney York: McGraw-Hill Medical

O'Malley, S. S. & Gawin, F. H. (1990). Abstinence symptomatology and neuropsychological impairment in chronic cocaine abusers. *NIDA Research Monograph*, 101, 179-190.

Observatorio Español sobre Drogas (2014). Encuesta Estatal sobre Uso de Drogas en Estudiantes de Enseñanzas Secundarias (ESTUDES) 2012-2013, España. Consultado 20-07-2014, de http://www.pnsd.msc.es/Categoria2/observa/pdf/PresentESTUDES2012_2013.pdf

Oliveto, A., Poling, J., Mancino, M. J., Feldman, Z., Cubells, J. F., Pruzinsky, R. et al. (2011). Randomized, double blind, placebo-controlled trial of disulfiram for the treatment of cocaine dependence in methadone-stabilized patients. *Drug and Alcohol Dependence*, 113, 184-191.

Oxman, A. D. & Guyatt, G. H. (1993). The Science of Reviewing Research. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 703, 125-134.

Pani, P. P., Trogu, E., Vacca, R., Amato, L., Vecchi, S., & Davoli, M. (2010). Disulfiram for the treatment of cocaine dependence. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1, CD007024.

Parsons, L. H., Koob, G. F., & Weiss, F. (1996). Extracellular serotonin is decreased in the nucleus accumbens during withdrawal from cocaine self-administration. *Behavioural Brain Research*, 73, 225-228.

Passie, T., Seifert, J., Schneider, U., & Emrich, H. M. (2002). The pharmacology of psilocybin. *Addiction Biology*, 7, 357-364.

Pentkowski, N. S., Acosta, J. I., Browning, J. R., Hamilton, E. C., & Neisewander, J. L. (2009). Stimulation of 5-HT_{1B} receptors enhances cocaine reinforcement yet reduces cocaine-seeking behavior. *Addiction Biology*, 14, 419-430.

Pérez-Mañá, C., Castells, X., Vidal, X., Casas, M., & Capellà, D. (2011). Efficacy of indirect dopamine agonists for psychostimulant dependence: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 40, 109-122.

Perrotti, L. I., Weaver, R. R., Robison, B., Renthal, W., Maze, I., Yazdani, S. et al. (2008). Distinct patterns of DeltaFosB induction in brain by drugs of abuse. *Synapse*, 62, 358-369.

Peters, J. & Kalivas, P. W. (2006). The group II metabotropic glutamate receptor agonist, LY379268, inhibits both cocaine and food-seeking behavior in rats. *Psychopharmacology*, 186, 143-149.

Petersen, R. C. (1977). History of cocaine. *NIDA Research Monograph*, 13, 17-34.

7. REFERENCIAS

Peto, R. (1987). Why do we need systematic overviews of randomized trials? *Statistics in Medicine*, 6, 233-244.

Pin, J. P. & Duvoisin, R. (1995). The metabotropic glutamate receptors: structure and functions. *Neuropharmacology*, 34, 1-26.

Poling, J., Oliveto, A., Petry, N., Sofuoglu, M., Gonsai, K., Gonzalez, G. et al. (2006). Six-month trial of bupropion with contingency management for cocaine dependence in a methadone-maintained population. *Archives of General Psychiatry*, 63, 219-228.

Potenza, M. N., Sofuoglu, M., Carroll, K. M., & Rounsaville, B. J. (2011). Neuroscience of behavioral and pharmacological treatments for addictions. *Neuron*, 69, 695-712.

RCL (1967). Ley 17/1967, de 8 de abril, de Estupefacientes

Reid, M. S., Casadonte, P., Baker, S., Sanfilipo, M., Braunstein, D., Hitzemann, R. et al. (2005). A placebo-controlled screening trial of olanzapine, valproate, and coenzyme Q10/L-carnitine for the treatment of cocaine dependence. *Addiction*, 100, 43-57.

Reis, A. D., Castro, L. A., Faria, R., & Laranjeira, R. (2008). Craving decrease with topiramate in outpatient treatment for cocaine dependence: an open label trial. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 30, 132-135.

Reitox (2012). Informe nacional 2012 al OEDT por el Punto Focal Nacional Reitox. Plan Nacional sobre Drogas. Consultado 5-12-2013 de http://www.pnsd.msc.es/Categoria2/publica/pdf/Informe_Nacional_REITOX2012.pdf

Restrepo, C. S., Carrillo, J. A., Martinez, S., Ojeda, P., Rivera, A. L., & Hatta, A. (2007). Pulmonary complications from cocaine and cocaine-based substances: imaging manifestations. *Radiographics*, 27, 941-956.

Robinson, T. E. & Berridge, K. C. (1993). The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Research Reviews*, 18, 247-291.

Robinson, T. E., Gorny, G., Mitton, E., & Kolb, B. (2001). Cocaine self-administration alters the morphology of dendrites and dendritic spines in the nucleus accumbens and neocortex. *Synapse*, 39, 257-266.

Robinson, T. E. & Kolb, B. (2004). Structural plasticity associated with exposure to drugs of abuse. *Neuropharmacology*, 47, 33-46.

Rothman, R. B. & Baumann, M. H. (2003). Monoamine transporters and psychostimulant drugs. *European Journal of Pharmacology*, 479, 23-40.

Ruetsch, Y. A., Boni, T., & Borgeat, A. (2001). From cocaine to ropivacaine: the history of local anesthetic drugs. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 1, 175-182.

Russo, S. J., Dietz, D. M., Dumitriu, D., Morrison, J. H., Malenka, R. C., & Nestler, E. J. (2010). The addicted synapse: mechanisms of synaptic and structural plasticity in nucleus accumbens. *Trends in Neurosciences*, 33, 267-276.

Sackett, D. L., Rosenberg, W. M., Gray, J. A., Haynes, R. B., & Richardson, W. S. (1996). Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ: British Medical Journal*, 312, 71-72.

SAMHSA (2010). The DAWN Report: Highlights of the 2010 Drug Abuse Warning Network. Findings on Drug-Related Emergency Department Visits. Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Center for Behavioral Health Statistics and Quality. Consultado 1-7-2013, de <http://www.samhsa.gov/data/DAWN.aspx>

Satel, S. L., Price, L. H., Palumbo, J. M., McDougale, C. J., Krystal, J. H., Gawin, F. et al. (1991). Clinical phenomenology and neurobiology of cocaine abstinence: a prospective inpatient study. *The American Journal of Psychiatry*, 148, 1712-1716

Schilström, B., Yaka, R., Argilli, E., Suvarna, N., Schumann, J., Chen, B. T. et al. (2006). Cocaine enhances NMDA receptor-mediated currents in ventral tegmental area cells via dopamine D5 receptor-dependent redistribution of NMDA receptors. *The Journal of Neuroscience*, 26, 8549-8558.

Schmaal, L., Veltman, D. J., Nederveen, A., van den Brink, W., & Goudriaan, A. E. (2012). N-Acetylcysteine Normalizes Glutamate Levels in Cocaine-Dependent Patients: A Randomized Crossover Magnetic Resonance Spectroscopy Study. *Neuropsychopharmacology*, 37, 2143-2152.

Schmitz, J. M., Green, C. E., Stotts, A. L., Lindsay, J. A., Rathnayaka, N. S., Grabowski, J. et al. (2014). A two-phased screening paradigm for evaluating candidate medications for cocaine cessation or relapse prevention: Modafinil, levodopa-carbidopa, naltrexone. *Drug and Alcohol Dependence*, 136, 100-107.

Schultz, W. (1998). Predictive reward signal of dopamine neurons. *Journal of Neurophysiology*, 80, 1-27.

7. REFERENCIAS

Schultz, W. (2004). Neural coding of basic reward terms of animal learning theory, game theory, microeconomics and behavioural ecology. *Current Opinion in Neurobiology*, 14, 139-147.

Self, D. W., Genova, L. M., Hope, B. T., Barnhart, W. J., Spencer, J. J., & Nestler, E. J. (1998). Involvement of cAMP-dependent protein kinase in the nucleus accumbens in cocaine self-administration and relapse of cocaine-seeking behavior. *The Journal of Neuroscience*, 18, 1848-1859.

Shannon, M. (1988). Clinical toxicity of cocaine adulterants. *Annals of Emergency Medicine*, 17, 1243-1247.

Shearer, J., Wodak, A., Van Beek, I., Mattick, R. P., & Lewis, J. (2003). Pilot randomized double blind placebo-controlled study of dexamphetamine for cocaine dependence. *Addiction*, 98, 1137-1141.

Shippenberg, T. S. & Rea, W. (1997). Sensitization to the behavioral effects of cocaine: modulation by dynorphin and kappa-opioid receptor agonists. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 57, 449-455.

Shoptaw, S., Heinzerling, K. G., Rotheram-Fuller, E., Kao, U. H., Wang, P. C., Bholat, M. A. et al. (2008). Bupropion hydrochloride versus placebo, in combination with cognitive behavioral therapy, for the treatment of cocaine abuse/dependence. *Journal of Addictive Diseases*, 27, 13-23.

Shoptaw, S., Yang, X., Rotheram-Fuller, E. J., Hsieh, Y. C., Kintaudi, P. C., Charuvastra, V. C. et al. (2003). Randomized placebo-controlled trial of baclofen for cocaine dependence: preliminary effects for individuals with chronic patterns of cocaine use. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64, 1440-1448.

Shorter, D. & Kosten, T. R. (2011). Novel pharmacotherapeutic treatments for cocaine addiction. *BMC Medicine*, 9, 119.

Silagy, C., Lancaster, T., Stead, L., Mant, D., & Fowler, G. (2000). Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *The Cochrane Library*. Consultado 1-7-2013, de <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000146.pub2/full>

Silva de Lima, M., Reisser, A. A., Soares, B. G., & Farrell, M. (2003). Antidepressants for cocaine dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2, CD002950.

Soares, B. G., Lima, M. S., Reisser, A. A., & Farrell, M. (2003). Dopamine agonists for cocaine dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2, CD003352.

Sofuoglu, M. & Kosten, T. R. (2006). Emerging pharmacological strategies in the fight against cocaine addiction. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, 11, 91-98.

Somoza, E. C., Winship, D., Gorodetzky, C. W., Lewis, D., Ciraulo, D. A., Galloway, G. P. et al. (2013). A Multisite, Double-blind, Placebo-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Vigabatrin for Treating Cocaine Dependence. *JAMA Psychiatry*, 70, 630-637.

Stocco, A., Lebiere, C., & Anderson, J. R. (2010). Conditional routing of information to the cortex: a model of the basal ganglia's role in cognitive coordination. *Psychological Review*, 117, 541-574.

Sutton, A. J., Abrams, K. R., Jones, D. R., Sheldon, T. A., & Song, F. (2000). Publication Bias. En N.A.C.Cressie, N. I. Fisher, I. N. Johnstone, J. B. Kadane, D. W. Scott, B. W. Silverman, A. F. M. Smith, & J. L. Teugels (Eds.), *Methods for Meta-Analysis in Medical Research* (pp. 109-132). Chichester: John Wiley & Sons, Ltd.

The Nordic Cochrane Centre, T. C. C. (2012). Review Manager (RevMan) (Version 5.2) [Programa informático]. Copenhagen.

Thoenen, H. (1995). Neurotrophins and neuronal plasticity. *Science*, 270, 593-598.

Toll, L., Berzetei-Gurske, I. P., Polgar, W. E., Brandt, S. R., Adapa, I. D., Rodriguez, L. et al. (1998). Standard binding and functional assays related to medications development division testing for potential cocaine and opiate narcotic treatment medications. *NIDA Research Monograph*, 178, 440-466.

Torrens, M., Fonseca, F., Mateu, G., & Farré, M. (2005). Efficacy of antidepressants in substance use disorders with and without comorbid depression. A systematic review and meta-analysis. *Drug and Alcohol Dependence*, 78, 1-22.

Turner, D. C., Robbins, T. W., Clark, L., Aron, A. R., Dowson, J., & Sahakian, B. J. (2003). Cognitive enhancing effects of modafinil in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, 165, 260-269.

Ungless, M. A., Whistler, J. L., Malenka, R. C., & Bonci, A. (2001). Single cocaine exposure in vivo induces long-term potentiation in dopamine neurons. *Nature*, 411, 583-587.

7. REFERENCIAS

- United Nations. (1966). Treaty Series. [520], 151.
- United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC) (2013). *World Drug Report 2013*. Consultado 1-7-2013, de http://www.unodc.org/unodc/secured/wdr/wdr2013/World_Drug_Report_2013.pdf
- Urrútia, G. & Bonfill, X. (2010). Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Medicina Clínica*, 135, 507-511.
- US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group (2000). Randomized trial of modafinil as a treatment for the excessive daytime somnolence of narcolepsy. *Neurology*, 54, 1166-1175.
- Vallari, R. C. & Pietruszko, R. (1982). Human aldehyde dehydrogenase: mechanism of inhibition of disulfiram. *Science*, 216, 637-639.
- Venton, B. J., Seipel, A. T., Phillips, P. E., Wetsel, W. C., Gitler, D., Greengard, P. et al. (2006). Cocaine increases dopamine release by mobilization of a synapsin-dependent reserve pool. *The Journal of Neuroscience*, 26, 3206-3209.
- Vergara-Moragues, E., Gonzalez-Saiz, F., Lozano, O. M., Betanzos, E. P., Fernandez, C. F., Bilbao-Acebos, I. et al. (2012). Psychiatric comorbidity in cocaine users treated in therapeutic community: substance-induced versus independent disorders. *Psychiatry Research*, 200, 734-741.
- Volkow, N. D., Fowler, J. S., Wang, G. J., Baler, R., & Telang, F. (2009). Imaging dopamine's role in drug abuse and addiction. *Neuropharmacology*, 56, 3-8.
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Fowler, J. S., Hitzemann, R., Gatley, S. J., Dewey, S. S. et al. (1998). Enhanced sensitivity to benzodiazepines in active cocaine-abusing subjects: a PET study. *American Journal of Psychiatry*, 155, 200-206.
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Fowler, J. S., & Tomasi, D. (2012). Addiction circuitry in the human brain. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 52, 321-336.
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Newcorn, J., Telang, F., Solanto, M. V., Fowler, J. S. et al. (2007). Depressed dopamine activity in caudate and preliminary evidence of limbic involvement in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*, 64, 932-940.

Voorn, P., Vanderschuren, L. J., Groenewegen, H. J., Robbins, T. W., & Pennartz, C. M. (2004). Putting a spin on the dorsal-ventral divide of the striatum. *Trends in Neurosciences*, 27, 468-474.

Vosburg, S. K., Hart, C. L., Haney, M., Rubin, E., & Foltin, R. W. (2010). Modafinil does not serve as a reinforcer in cocaine abusers. *Drug and Alcohol Dependence*, 106, 233-236.

Wagner, F. A. & Anthony, J. C. (2002). From first drug use to drug dependence; developmental periods of risk for dependence upon marijuana, cocaine, and alcohol. *Neuropsychopharmacology*, 26, 479-488.

Wang, Y., Cesena, T. I., Ohnishi, Y., Burger-Caplan, R., Lam, V., Kirchhoff, P. D. et al. (2012). Small Molecule Screening Identifies Regulators of the Transcription Factor Δ FosB. *ACS Chemical Neuroscience*, 3, 546-556.

Weerts, E. M., Froestl, W., & Griffiths, R. R. (2005). Effects of GABAergic modulators on food and cocaine self-administration in baboons. *Drug and Alcohol Dependence*, 80, 369-376.

Welch, R. D., Todd, K., & Krause, G. S. (1991). Incidence of cocaine-associated rhabdomyolysis. *Annals of Emergency Medicine*, 20, 154-157.

West, R. (1997). Does blinding of readers affect results of metaanalyses. *The Lancet*, 350, 892.

White, A. (2013). Trials of acupuncture for drug dependence: a recommendation for hypotheses based on the literature. *Acupuncture in Medicine*, 31, 297-304.

White, S. M. & Lambe, C. J. (2003). The pathophysiology of cocaine abuse. *Journal of Clinical Forensic Medicine*, 10, 27-39.

Wilens, T. E., Adler, L. A., Adams, J., Sgambati, S., Rotrosen, J., Sawtelle, R. et al. (2008). Misuse and diversion of stimulants prescribed for ADHD: a systematic review of the literature. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 47, 21-31.

Wilens, T. E., Faraone, S. V., Biederman, J., & Gunawardene, S. (2003). Does stimulant therapy of attention-deficit/hyperactivity disorder beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature. *Pediatrics*, 111, 179-185.

7. REFERENCIAS

Winhusen, T., Somoza, E., Ciraulo, D. A., Harrer, J. M., Goldsmith, R. J., Grabowski, J. et al. (2007). A double-blind, placebo-controlled trial of tiagabine for the treatment of cocaine dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, 91, 141-148.

Winhusen, T. M., Somoza, E. C., Harrer, J. M., Mezinskis, J. P., Montgomery, M. A., Goldsmith, R. J. et al. (2005). A placebo-controlled screening trial of tiagabine, sertraline and donepezil as cocaine dependence treatments. *Addiction*, 100, 68-77.

Wise, R. A. & Bozarth, M. A. (1987). A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychological Reviews*, 94, 469-492.

Wise, R. A. (2009). Roles for nigrostriatal-not just mesocorticolimbic-dopamine in reward and addiction. *Trends in Neurosciences*, 32, 517-524.

Wu, P., Wilson, K., Dimoulas, P., & Mills, E. J. (2006). Effectiveness of smoking cessation therapies: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*, 6, 300.

Yovell, Y. & Opler, L. A. (1994). Clozapine reverses cocaine craving in a treatment-resistant mentally ill chemical abuser: A case report and a hypothesis. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 182, 591-592.

Zlebnik, N. E., Brimijoin, S., Gao, Y., Saykao, A. T., Parks, R. J., & Carroll, M. E. (2014). Long-Term Reduction of Cocaine Self-Administration in Rats Treated with Adenoviral Vector-Delivered Cocaine Hydrolase: Evidence for Enzymatic Activity. *Neuropsychopharmacology*, 39, 1538-1546.