

# Sistemas de neurotransmisión glutamatérgica y adicción a la cocaína. Progresos en el tratamiento farmacológico

Trabajos originales

## Resumen

*El desarrollo de tratamientos farmacológicos seguros y eficaces para la adicción a la cocaína continúa constituyendo una clara prioridad clínica. Junto con el conocido papel de la dopamina, está cada vez más establecida la importancia de la neuromodulación glutamatérgica en la neurobiología del refuerzo y la recompensa, el craving, las conductas relacionadas con las recaídas y el mantenimiento de la adicción a la cocaína. Por tales razones, en el presente artículo se revisa las bases neurofarmacológicas que sustentan la relevancia de las vías glutamatérgicas en el proceso de recaídas. Asimismo, se aborda los datos procedentes de estudios experimentales y de ensayos clínicos que evidencian que algunos fármacos como, por ejemplo, el topiramato, la lamotrigina, el modafinilo o la n-acetil-cisteína, cuyo mecanismo de acción está relacionado principalmente con el glutamato, pueden ser una alternativa en el abordaje de la adicción a la cocaína.*

## Palabras clave

Cocaína  
Glutamato  
Modafinilo  
Topiramato  
Lamotrigina  
N-acetil-cisteína  
Craving  
Neurofarmacología

## Summary

*Development of safe and efficacious pharmacotherapies for cocaine addiction continues to be a clinical priority. In addition to the well-established role of dopamine, considerable research has indicated the importance of modulation of glutamatergic transmission in the neurobiology of reward and reinforcement, in the onset of craving, with relapse related behaviours and in maintenance of cocaine addiction. The evidence arising from experimental and from clinical studies on the efficacy of certain medications, including topiramate, lamotrigine, modafinil, and n-acetyl-cysteine, all of them with a mechanism of action related at least partly with glutamate, and that may become an alternative in the treatment of cocaine addiction, is being discussed as well.*

## Key words

Cocaine  
Glutamate  
Modafinil  
Topiramate  
Lamotrigine  
N-acetyl-cysteine  
Craving  
Neuropharmacology

## Autores

### José Martínez-Raga

Médico Psiquiatra y Profesor Asociado. Departamento de Fisiología, Farmacología y Toxicología, Universidad CEU Cardenal Herrera, y Unidad de Conductas Adictivas Departamento de Salud de Gandía, Agencia Valenciana de Salud, Valencia (España). Sociedad Española de Patología Dual.

### Carlos Knecht

Médico Psiquiatra. Unidad de Salud Mental de Vila-Real, Departamento de Salud de La Plana, Agencia Valenciana de Salud, Valencia (España). Sociedad Española de Patología Dual.

### Néstor Ramírez

Psicólogo Clínico. Unidad de Conductas Adictivas Departamento de Salud de Denia, Agencia Valenciana de Salud, Valencia (España).

### Néstor Szerman

Médico Psiquiatra. Consulta Patología Dual. Hospital Virgen de la Torre, Madrid (España). Presidente Sociedad Española Patología Dual. Sociedad Española de Patología Dual.

Correspondencia:

Dr. José Martínez-Raga  
Unidad de Conductas Adictivas  
Departamento 12 de Salud Centro  
de Salud de Corea, C./ Benis-  
suaí 22. 46700 Gandia, Valencia  
(SPAIN)  
Tel: +34 96 2959710  
Fax: +34 96 2959709  
martinez\_josrag@gva.es

## Introducción

A lo largo de las dos últimas décadas el aumento generalizado del abuso de cocaína, en muchos casos tanto en Europa como en las Américas a niveles epidémicos, ha conllevado importantes y graves consecuencias sociales, económicas y médicas. Esto ha motivado un amplio e importante esfuerzo por establecer abordajes terapéuticos eficaces para este trastorno crónico recidivante. Mientras que se ha logrado importantes avances en los abordajes psicosociales para la adicción a la cocaína, el desarrollo de tratamientos farmacológicos seguros y eficaces para esta sustancia continúa constituyendo una clara prioridad clínica<sup>1</sup>.

La cocaína produce una sensación subjetiva de estimulación breve pero extremadamente intensa y placentera, dependiente de la dosis y de la vía de administración. Además, tras consumir cocaína se observa dilatación de las pupilas y elevación del estado de humor, de la frecuencia cardíaca, de la presión arterial y de la temperatura corporal, junto con aumento del estado de alerta, excitabilidad, locuacidad, incremento de la autoconfianza, y de las auto-percepciones de mayor fortaleza y de capacidad de acción, así como un mayor deseo sexual<sup>2</sup>. Estos efectos subjetivos aparecen de forma casi inmediata y conforme se desvanecen se van instaurando sensaciones disfóricas, decaimiento, cansancio, rechazo y desesperanza, además de un intenso *craving* o ganas compulsivas de seguir consumiendo. Las propiedades reforzantes y, por lo tanto, su gran capacidad adictiva parecen estar relacionadas con la rapidez de instauración y la brevedad de duración de los efectos estimulantes<sup>2,3</sup>. El consumo en atracones (“*binges*”) y que puede durar desde horas a varios días es muy frecuente; ocasionan un estado de desinhibición eufórica, grandiosidad, impulsividad o compulsividad y agitación<sup>4</sup>.

Los efectos reforzantes y, por lo tanto, la alta adictividad de la cocaína se han explicado fundamentalmente por su capacidad de activar los tractos mesolímbicos y/o mesocorticales dopaminérgicos, particularmente a nivel del

núcleo accumbens<sup>3,5</sup>. De hecho, la potenciación de la neurotransmisión dopaminérgica es considerada habitualmente como el neurotransmisor más importante en la producción de los efectos subjetivos de la cocaína, así como de la inducción de las conductas estereotipadas y la estimulación de la actividad locomotora<sup>2,6</sup>. Sin embargo, la compleja interacción con otros sistemas de neurotransmisión es esencial para entender la intensa euforia y las propiedades reforzantes de la cocaína, así como el fuerte *craving* que se genera al dejar de consumir. La neuromodulación glutamatérgica en el núcleo accumbens ejerce un papel esencial en los procesos que desencadenan la aparición del *craving*, las recaídas y el mantenimiento de la adicción<sup>7-9</sup>. De hecho, si bien a través de diferentes mecanismos, la neurotransmisión glutamatérgica está implicada en las conductas relacionadas con las búsquedas de las distintas drogas de abuso y los recuerdos asociados con las distintas drogas. Además, por lo general, la atenuación de la transmisión glutamatérgica reduce el refuerzo, la recompensa y las conductas asociadas con las recaídas a las diversas sustancias, mientras que la potenciación de la transmisión glutamatérgica parece facilitar la extinción de las conductas de búsquedas de drogas.

En el presente artículo se revisa las bases neurofarmacológicas que sustentan la relevancia de las vías glutamatérgicas en el proceso de recaídas, así como los datos procedentes tanto de estudios experimentales como de ensayos clínicos en los que se evidencia que fármacos cuyo mecanismo de acción está relacionado de una forma preponderante con el sistema glutamatérgico, están adquiriendo un papel destacable en el abordaje de la adicción a la cocaína y como tal ya van siendo recomendados por algunas de las guías clínicas más importantes<sup>1</sup>.

Se hizo una completa búsqueda en las bases de datos más importantes, incluyendo PubMed, la librería Cochrane y EMBASE.

## Adicción a la cocaína y neurotransmisión glutamatérgica

Farmacología y fisiología de los receptores glutamatérgicos

El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio cerebral. Es importante para el aprendizaje y actúa como mediador de la transmisión sináptica y de los cambios duraderos en la eficacia sináptica, conocidos como potenciación a largo plazo (LTP) y depresión a largo plazo (LTD), los cuales se consideran como el sustrato molecular de los procesos de aprendizaje y memoria<sup>10</sup>. Las acciones fisiológicas del glutamato están mediadas a través de la activación de dos familias de receptores: ionotrópicos y metabotrópicos, interviniendo ambos tipos tanto en los procesos de aprendizaje y de memoria, como en los efectos conductuales de las drogas de abuso<sup>11</sup>. Los receptores ionotrópicos del glutamato (iGlu) se clasifican en tres tipos, en función del agonista que los activa: receptores NMDA (ácido N-metil-D-aspartico), receptores AMPA (ácido-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico) y receptores kainato. Los receptores iGlu forman un canal catiónico que facilita el paso selectivo de iones sodio, potasio o calcio, permitiendo la despolarización neuronal<sup>12</sup>. Los receptores metabotrópicos del glutamato mGlu, por su parte, son un grupo heterogéneo de receptores vinculados a la proteína G cuya función es modular la excitabilidad cerebral vía mecanismos presinápticos, postsinápticos y gliales<sup>13,14</sup>. Los receptores mGlu se distribuyen abundantemente por la región límbica y corteza prefrontal, áreas que están implicadas en la adicción a sustancias, y se ha sugerido que regulan la liberación de dopamina. Están constituidos por ocho subtipos (mGlu1-8) y varias isoformas, que se clasifican en tres grandes grupos atendiendo a la homología de su secuencia de aminoácidos, a los mecanismos de transducción de señales y a sus propiedades farmacológicas<sup>11,13</sup>. El grupo I, constituido por mGlu1 y mGlu5, estimula la hidrólisis de inositoles fosfato y la liberación de Ca<sup>2+</sup> intracelular, y son selectivamente activados por (S)-3,5-dihidroxifenilglicina [(S)-3,5-DHPG]. El grupo II, constituido

por mGlu2 y mGlu3, está acoplado de forma negativa a la formación de AMPc. El grupo III, constituido por mGlu4, mGlu6, mGlu7 y mGlu8, inhibe igualmente la formación de AMPc y es selectivamente activado por L-(+)-2-amino-4-fosfobutirato (L-AP4).

### Glutamato y cocaína

Desde principios de los años 80 se ha ido acumulando las evidencias que han aclarado la relevancia de la neurotransmisión glutamatérgica en la aparición de los efectos estimulantes y en los procesos de sensibilización de la cocaína. De hecho, a pesar de que algunos estudios han apuntado lo contrario e incluso se ha descrito que los efectos potenciadores de glutamato extracelular solo aparecen con altas dosis de cocaína, lo que a su vez podría provocar neurotoxicidad, el mayor número de evidencias indica que junto con la elevación de los niveles extracelulares de monoaminas, la cocaína también aumenta los niveles de glutamato extracelular en diversas regiones cerebrales, como el estriado dorsal, nucleus accumbens, área tegmental ventral, septum, pálido ventral y cerebelo<sup>7,9,10</sup>. El papel de las vías glutamatérgicas en los efectos reforzantes y de recompensa y por lo tanto en la adictividad de la cocaína ha sido claramente demostrado mediante estudios farmacológicos con antagonistas de los iGluR. De este modo, se conoce que los efectos del glutamato a nivel del núcleo accumbens jugarían un papel predominante como precipitante de una recaída en un sujeto dependiente de cocaína, habiéndose incluso sugerido que el glutamato sería más esencial para la adicción a la cocaína que la dopamina una vez establecida dicha adicción<sup>7</sup>. Esta participación de las vías glutamatérgicas podría estar mediada por diferentes alteraciones en la neurobiología de los sistemas excitatorios, incluyendo aumentos en la concentración extracelular de glutamato, cambios en las características y por lo tanto en la regulación y la neuroplasticidad de los receptores glutamatérgicos y la degeneración neuronal glutamatérgica en diferentes áreas cerebrales<sup>10,15</sup>. Todos estos procesos mediarían como se ha mencionado no solo los fenómenos de refuerzo y recompensa de la cocaína, sino también los

procesos de *kindling* y de sensibilización tras la administración repetida de cocaína<sup>16, 17</sup>.

El consumo continuado de cocaína da lugar a un fenómeno conocido como “sensibilización conductual” (o “tolerancia inversa”), consistente en el progresivo aumento de la respuesta conductual (locomotora) a la cocaína en respuesta a exposición repetida a las mismas dosis. La sensibilización conductual se acompaña de cambios adaptativos en la función del sistema dopaminérgico mesolímbico, así como de cambios en la respuesta de este al glutamato<sup>16</sup>, de modo que la exposición repetida de cocaína se asocia con aumento en la respuesta de receptores AMPA localizados en neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral. Cabe señalar, además, que durante la abstinencia a cocaína se ha observado la reducción del glutamato extracelular y pre-sináptico en el núcleo accumbens, que parece ser clave en las conductas asociadas con las recaídas<sup>7</sup>. Estos cambios podrían deberse a una desensibilización de los receptores mGluR del Grupo II en su capacidad de regular la liberación de glutamato. Como fenómeno de adaptación hay aumento de la expresión de diversos receptores glutamatérgicos en el núcleo accumbens.

### Fármacos con acción glutamatérgica en el tratamiento de la adicción a la cocaína

Diversos agentes farmacológicos que modulan la neurotransmisión glutamatérgica y utilizados con diversas indicaciones clínicas, han mostrado un resultado muy prometedor en el abordaje de la adicción a la cocaína, tal como evidencian estudios clínicos o de laboratorio. Entre ellos, se incluyen sendos anticonvulsivantes como el topiramato y la lamotrigina, un estimulante como el modafinilo, o la N-acetil-cisteína, un pro-fármaco de la cisteína. Sin embargo, otro fármaco, la memantina, un antagonista NMDA no-competitivo no parece ser útil en el tratamiento de la dependencia de cocaína a partir de los estudios de laboratorio que han mostrado su ineficacia en reducir la auto-administración de

cocaína e incluso puede potenciar los efectos subjetivos de la cocaína<sup>18</sup>.

### Topiramato

El topiramato es un fármaco antiepiléptico de nueva generación con un amplio espectro de acción anticonvulsivante y que no está relacionado estructuralmente con ningún otro agente antiepiléptico. Presenta un complejo mecanismo de acción, con un efecto modulador del funcionamiento de los canales del sodio (Na<sup>+</sup>) voltaje dependientes, aumenta también la acción neuroinhibitoria del GABA, al incrementar la respuesta sobre los receptores GABA<sub>A</sub>, y presenta un efecto antagónico sobre los receptores de glutamato AMPA/kainato<sup>19, 20</sup>. Además de las acciones citadas, el topiramato desarrolla un leve efecto inhibitor de la anhidrasa carbónica. Aunque este último efecto no parece colaborar sustancialmente en la acción antiepiléptica, sí es responsable de la aparición de algunos efectos colaterales (reducción de peso y urolitiasis, fundamentalmente).

El topiramato es rápidamente absorbido en el tracto digestivo, presentando una farmacocinética lineal (directamente proporcional a la dosis) y alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas a las 2-3 horas de la administración<sup>20</sup>. Se une en una proporción mínima a las proteínas plasmáticas y presenta una semivida de eliminación relativamente prolongada. La eliminación se produce básicamente por excreción urinaria, mayoritariamente (50-80%) en forma no metabolizada. La metabolización hepática es mínima y únicamente tiene una acción inhibitoria sobre la isoenzima CY2C19 del citocromo P450, por lo que presenta un perfil bastante benigno de interacciones farmacológicas. En cuanto a los efectos adversos, generalmente son leves o moderados. Muchos de ellos desaparecen de forma espontánea a lo largo del tratamiento y el resto responde bien a la reducción de la dosis<sup>21, 22</sup>. Debido a su complejo mecanismo de acción y a la experiencia clínica, se ha estudiado el topiramato en otras patologías. Así, junto a sus propiedades anticonvulsivantes, se ha mostrado la eficacia del topiramato



en el tratamiento de diversas patologías psiquiátricas, como el trastorno bipolar<sup>23</sup>, la bulimia nerviosa<sup>24</sup> o la dependencia de alcohol<sup>21</sup>. Asimismo, series de casos han sugerido la utilidad del topiramato en el síndrome de abstinencia de benzodiacepinas<sup>25</sup>, o en el síndrome de abstinencia de opiáceos<sup>26</sup>.

Las evidencias de la eficacia del topiramato en el tratamiento de la dependencia de cocaína provienen de un ensayo clínico piloto aleatorizado doble ciego y controlado con placebo de 13 semanas de duración en el que participaron 40 sujetos dependientes de cocaína<sup>27</sup>. La dosis de topiramato fue titulada a lo largo de 8 semanas hasta una dosis de 200 mg/día. La principal variable desenlace era la abstinencia de cocaína confirmada mediante determinación de benzoil-ecgonina en orina 2 veces/semana. Se observó a partir de los análisis toxicológicos de orina realizados después de la semana ocho, que los sujetos tratados con topiramato tenían más probabilidades de estar abstinentes de la cocaína que los que recibieron placebo ( $Z = 2,67$ ,  $p = 0,01$ ). Además, los sujetos tratados con topiramato presentaban más probabilidades de alcanzar un período de 3 semanas de abstinencia continuada de cocaína ( $\chi^2 = 3,9$ ;  $p = 0,05$ ). Por otro lado, el topiramato fue bien tolerado sin aparición de ningún efecto adverso grave.

## Lamotrigina

La lamotrigina es un antiepiléptico indicado para el tratamiento de las crisis parciales complejas, crisis primarias y secundarias generalizadas tónico-clónicas y en la epilepsia infantil. Por vía oral, la concentración plasmática máxima de lamotrigina se alcanza aproximadamente a las dos horas de su administración, con una biodisponibilidad de hasta el 98%. La lamotrigina actúa mediante la estabilización de las membranas presinápticas y el bloqueo de los canales de sodio y la consecuente inhibición de la liberación de los aminoácidos neurotransmisores excitatorios como el glutamato y el aspartato<sup>28</sup>. En estudios con animales se ha observado que la lamotrigina no previene el fenómeno del *kindling*, sino que eleva la intensidad de estímulo necesaria para que

se produzca *kindling*<sup>29</sup>. Estos mecanismos de acción que parecen jugar un papel en la generación y diseminación de las convulsiones epilépticas, también han sido implicados en los substratos neuroquímicos del *craving*, así como en la neurobiología de los trastornos de la impulsividad.

Junto a sus propiedades anti-epilépticas, recientes estudios han mostrado la eficacia de la lamotrigina en el tratamiento de diversas patologías psiquiátricas, particularmente en el trastorno bipolar<sup>28, 30</sup>. Además, evidencias preliminares han sugerido que la lamotrigina puede ser potencialmente útil para determinados grupos de pacientes con dependencia de cocaína. Así, en un estudio abierto de 12 semanas con 18 pacientes dependientes de cocaína, todos ellos VIH+ y en TMM se observó una alta tasa de retención en el tratamiento y un descenso significativo en el consumo de cocaína objetivado mediante análisis toxicológicos de orinas asociado al tratamiento con lamotrigina<sup>31</sup>. Asimismo, en un estudio de laboratorio doble ciego, controlado con placebo el pretratamiento con lamotrigina atenuó las respuestas fisiológicas y subjetivas asociadas a la administración de cocaína<sup>32</sup>. Por otro lado, en sendos estudios abiertos con pacientes con trastorno bipolar y dependencia comórbida de cocaína Brown et al.<sup>33, 34</sup> evidenciaron que el tratamiento con lamotrigina se asociaba con mejorías tanto en los síntomas afectivos, reflejado mediante reducciones significativas en las puntuaciones de las escalas HAM-D, YMRS y BPRS, como del *craving* de la cocaína y del consumo.

## Modafinilo

El modafinilo es un fármaco estimulante indicado en el tratamiento de la narcolepsia y para la apnea del sueño, que se diferencia química y farmacológicamente del metilfenidato o de los estimulantes de tipo anfetamínico y presenta una serie de características que pueden facilitar la abstinencia de la cocaína. Debido a su buen perfil de tolerabilidad y su amplio mecanismo de acción, se ha estudiado y utilizado en la práctica clínica en una gran diversidad de indicaciones médicas y psiquiá-

tricas<sup>35,36</sup>. De hecho, se ha mostrado como una de las farmacoterapias más prometedoras en el tratamiento de las etapas iniciales de la abstinencia de cocaína. Este fármaco que se diferencia química y farmacológicamente del metilfenidato o de los estimulantes de tipo anfetamínico, presenta una serie de características que pueden facilitar la abstinencia de la cocaína. Por su perfil estimulante leve parece reducir los síntomas de abstinencia de cocaína<sup>37</sup>. Como potenciador de la neurotransmisión glutamatérgica, parece compensar la depresión observada en consumidores crónicos de cocaína<sup>37,38</sup>. Además, los efectos potenciadores de la función cognitiva y los aparentes efectos neuroprotectores del modafinilo observados tanto en voluntarios sanos como en diversos grupos de pacientes, pueden ser útiles para los pacientes dependientes de cocaína en tratamiento al potenciar, al menos teóricamente, sus recursos cognitivos para evitar el consumo o beneficiarse más de los tratamientos psicológicos<sup>36,39</sup>.

No se conoce el mecanismo de acción exacto del modafinilo, habiéndose propuesto que sería la combinación de diversos mecanismos muy dispares, lo que permitiría entender la eficacia del fármaco en una gran variedad de patologías y entre los que se incluyen su efecto modulador sobre los sistemas de neurotransmisión dopaminérgico, GABA y glutamatérgico, noradrenérgico y serotoninérgico. Asimismo, el modafinilo también actúa sobre el sistema de hipocretinas/orexinas, un grupo de neuropéptidos que intervienen en diversas acciones hipotalámicas y pueden potenciar la liberación de GABA y glutamato<sup>40</sup>.

Uno de los aspectos destacables y diferenciadores del modafinilo frente a otros estimulantes es la ausencia de potencial de abuso, tal como se observa a partir de resultados de estudios preclínicos, así como en los estudios con muestras clínicas que evidencian que el modafinilo carece de los efectos euforizantes o del potencial de abuso de otros estimulantes. Tampoco se ha descrito el abuso del modafinilo en estudios o en muestras clínicas de pacientes con adicción a la cocaína<sup>36,38,41,42</sup>. Además, la discontinuación del modafinilo no se asocia con la aparición de síntomas de privación.

El modafinilo se absorbe bien por vía oral, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas a las 2-4 horas tras su administración<sup>36,43</sup>. Los niveles plasmáticos estables se alcanzan en 2-4 días. El modafinilo se metaboliza ampliamente a nivel hepático (90%), principalmente por hidrólisis, con menor participación de los citocromos P450. El 80% del fármaco se elimina por vía renal, con una vida media de eliminación de unas 12-15 horas. En pacientes con cirrosis hepática el aclaramiento del modafinilo se reduce hasta en un 60% y los niveles plasmáticos estables son el doble que en sujetos sanos<sup>43</sup>. Por lo tanto, la dosis debe reducirse a la mitad en pacientes con daño hepático grave.

Diversos estudios de laboratorio con humanos han demostrado la eficacia del modafinilo para bloquear los efectos euforizantes de la cocaína. En el primero de estos estudios, la co-administración de 400 mg de modafinilo atenuó significativamente la euforia asociada con la administración intravenosa de una dosis de cocaína (30 mg) en comparación con la dosis de 200 mg de modafinilo o el placebo en un estudio aleatorizado y controlado con placebo, mientras que no hubo cambios a nivel de la presión arterial (PA), pulso, o electrocardiograma<sup>44</sup>. En otro estudio posterior en el que 12 sujetos dependientes de cocaína recibieron de forma aleatorizada infusiones intravenosas de salino o cocaína (20 ó 40 mg) y a su vez se administraba placebo o sendas dosis de 400 u 800 mg de modafinilo, también se observó, asociadas a las dosis de modafinilo, una atenuación del aumento de la frecuencia cardíaca y de la PA sistólica inducidas por la cocaína<sup>45</sup>. Además, se observó que modafinilo a una dosis diaria de 800 mg no parecía superior a la de 400 mg/día, sugiriéndose por lo tanto un efecto "techo" sobre los efectos objetivos de la cocaína con dicha dosis. En este estudio también se demostró la ausencia de interacciones farmacocinéticas entre las distintas dosis de modafinilo y las de cocaína<sup>46</sup>. Más recientemente, Hart et al.<sup>47</sup> evaluaron los efectos del tratamiento de mantenimiento con modafinilo (200 ó 400 mg/día) en un ensayo cruzado, doble-ciego, controlado con placebo sobre las respuestas de auto-administración de cocaína fumada en un grupo de ocho suje-

tos dependientes de cocaína. Se observó que ambas dosis de modafinilo se asociaban con una reducción significativa de la frecuencia de auto-administración, así como de las respuestas subjetivas, y como en anteriores estudios atenuaba los aumentos de frecuencia cardíaca y presión arterial dependientes de la dosis de cocaína. Además, en todos estos estudios experimentales los efectos adversos asociados con el modafinilo fueron por lo general leves y bien tolerados.

Estudios abiertos y hasta la fecha sendos ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo aportan una mayor evidencia de la eficacia del modafinilo en el abordaje de la dependencia a la cocaína. Los primeros datos de la posible utilidad del fármaco para esta adicción provienen de una serie de casos que incluía un paciente tratado con modafinilo por TDAH y abuso grave de cocaína y que mejoró de sus problemas cognitivos y presentó a su vez una reducción del *craving* y del consumo de cocaína<sup>41</sup>. Asimismo, un estudio abierto de 8 semanas de seguimiento y que evaluaba la eficacia de modafinilo (200 ó 400 mg/día) junto con terapia cognitivo conductual dos veces por semana, reportó unas tasas elevadas de abstinencia a la cocaína asociadas al tratamiento con modafinilo en este grupo de pacientes con síntomas abstinenciales graves a la cocaína al inicio del estudio<sup>37</sup>. Posteriormente, en un ensayo clínico doble-ciego controlado con placebo de 8 semanas de duración con 62 pacientes dependientes de cocaína, el grupo tratado con modafinilo (400 mg/día) presentó una mayor mejoría global y mayores tasas de abstinencia continuada (42 vs. 22%), objetivadas mediante determinación de benzoil-ecgonina en orina<sup>38</sup>. Aparentemente, estudios más amplios de tipo multicéntrico han permitido corroborar estos datos con tasas de abstinencia asociadas a modafinilo (200 mg/día y 400 mg/día) superiores a las observadas con placebo en pacientes dependientes a cocaína, si bien en pacientes con dependencia dual de cocaína y alcohol sus tasas de abstinencia no parecen incrementarse con modafinilo<sup>48</sup>.

## N-acetil-cisteína

La N-acetil-cisteína es un derivado del amino-ácido cisteína utilizado habitualmente como mucolítico con múltiples mecanismos de acción, incluyendo el aumento de la síntesis de glutatión. Dado que la N-acetil-cisteína es un pro-fármaco de la cistina, puede actuar como un sustrato del intercambiador cistina-glutamato, que facilita el intercambio de moléculas de cistina extracelular por glutamato intracelular en la glía, y a su vez aumenta los niveles de glutamato extracelular en muchos tejidos, inclusive a nivel cerebral<sup>10</sup>. Específicamente, se ha hipotetizado que la N-acetil-cisteína equilibraría y restablecería los niveles de glutamato extracelular en determinadas regiones como el núcleo accumbens, que si bien aumentan durante la exposición aguda a la cocaína sufren una depleción tras la abstinencia de la exposición repetida, posiblemente por la desensibilización de los autorreceptores presinápticos mGluR del Grupo II. Con la “normalización” de los niveles de glutamato extracelular en el circuito de recompensa se prevendría la liberación de glutamato con nuevas dosis de cocaína y la conducta de búsqueda de droga<sup>10, 49</sup>.

En un estudio cruzado, doble ciego, controlado con placebo se observó una inhibición del *craving* de cocaína inducido por estímulos, asociado con el tratamiento con N-acetil-cisteína (1.200 mg)<sup>50</sup>, sugiriéndose por lo tanto esta opción farmacológica para el abordaje de pacientes dependientes de cocaína. De hecho, sendos estudios abiertos no solo han mostrado la buena tolerabilidad de la N-acetil-cisteína y la tendencia a la reducción del *craving* de cocaína<sup>51</sup>, sino que, además, en el segundo de ellos, un estudio de cuatro semanas de seguimiento se asociaba con reducciones significativas en el consumo de cocaína<sup>52</sup>.

## Conclusiones

Considerando sus características clínicas y sus perfiles farmacológicos, determinados fármacos cuyo mecanismo de acción se explica en gran parte por su neuromodulación glutamatérgica, se establecen como una clara opción en el abordaje de la adicción a la cocaína, particularmente, teniendo en cuenta los datos provenientes de estudios de laboratorio y de estudios clínicos. Si bien otros fármacos, como la gabapentina, también podrían haber sido incluidos en esta revisión, el hecho de que en su mecanismo de acción intervengan múltiples aspectos, con preponderancia de su acción GABAérgica, nos ha llevado a excluirlo. En cualquier caso, son necesarias más investigaciones que permitan validar los datos de estos estudios iniciales y evaluar la eficacia de otros fármacos con mecanismos de acción similares como la pregabalina.

## Referencias bibliográficas

- Kleber HD, Weiss RD, Anton RF Jr, George TP, Greenfield SF, Kosten TR, et al.** Treatment of patients with substance use disorders, second edition. American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry* 2007; 164(4 Suppl):5-123.
- Johanson C-E, Fischman MW.** The pharmacology of cocaine related to its abuse. *Pharmacol Rev* 1989; 41:3-52.
- Gawin FH, Ellinwood EH Jr.** Cocaine and other stimulants. Actions, abuse, and treatment. *N Engl J Med* 1988; 318:1173-1182.
- Schmidt HD, Anderson SM, Famous KR, Kumaresan V, Pierce RC.** Anatomy and pharmacology of cocaine priming-induced reinstatement of drug seeking. *Eur J Pharmacol* 2005; 526:65-76.
- Cami J, Farre M.** Drug Addiction. *N Engl J Med* 2003; 349:975-986.
- Koob GF.** Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13:177-184.
- Cornish JL, Duffy P, Kalivas PW.** A role for nucleus accumbens glutamate transmission in the relapse to cocaine-seeking behavior. *Neurosci* 1999; 93:1359-1367.
- Tzschentke TM, Schmidt WJ.** Glutamatergic mechanisms in addiction. *Mol Psychiatry* 2003; 8:373-82.
- Uys JD, LaLumiere RT.** Glutamate: the new frontier in pharmacotherapy for cocaine addiction. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2008; 7:482-491.
- Gass JT, Olive MF.** Glutamatergic substrates of drug addiction and alcoholism. *Biochem Pharmacol* 2008; 75:218-265.
- Luján-Miras R.** Receptores metabotrópicos de glutamato: nuevas dianas moleculares en la terapia de enfermedades neurológicas y psiquiátricas. *Rev Neurol* 2005; 40:43-53.
- Dingledine R, Borges K, Bowie D, Traynelis SF.** The glutamate receptor ion channels. *Pharmacol Rev* 1999; 51:7-61.
- Conn PJ, Pin JP.** Pharmacology and functions of metabotropic glutamate receptors. *Annu Rev Pharmacol* 1997; 37:205-37.
- Schoepp DD.** Unveiling the Functions of Presynaptic Metabotropic Glutamate Receptors in the Central Nervous System. *JPET* 2001; 299:12-20.
- Rockhold RW.** Glutamatergic involvement in psychomotor stimulant action. *Prog Drug Res* 1998; 50:155-192.
- Churchill L, Swanson CJ, Urbina M, Kalivas PW.** Repeated cocaine alters glutamate receptor subunit levels in the nucleus accumbens and ventral tegmental area of rats that develop behavioural sensitization. *J Neurochem* 1999; 72:2397-2403.
- Itzhak Y, Martin JL.** Cocaine-induced kindling is associated with elevated NMDA receptor binding in discrete mouse



- brain regions. *Neuropharmacology* 2000; 39:32-39.
18. **Collins ED, Vosberg SK, Ward AS, Haney M, Foltin RW.** The effects of acute pretreatment with high-dose memantine on the cardiovascular and behavioral effects of cocaine in humans. *Exp Clin Psychopharmacol* 2007; 15:228-237.
  19. **Johnson BA.** Recent advances in the development of treatments for alcohol and cocaine dependence: focus on topiramate and other modulators of GABA or glutamate function. *CNS Drugs* 2005; 19:873-896.
  20. **Langtry HD, Gillis JC, Davis R.** Topiramate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in the management of epilepsy. *Drugs* 1997; 54:752-773.
  21. **Johnson BA, Ait-Daoud N, Bowden CL, DiClemente CC, Roache JD, Lawson K, et al.** Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361:1677-1685.
  22. **Rosenfeld WE.** Topiramate: a review of preclinical, pharmacokinetic, and clinical data. *Clin Ther* 1997; 19:1294-1308.
  23. **Chengappa KNR, Gershon S, Levine J.** The evolving role of topiramate among other mood stabilizers in the management of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2001; 3:215-232.
  24. **Hoopes SP, Reimherr FW, Hedges DW, Rosenthal NR, Kamin M, Karim R, et al.** Treatment of bulimia nervosa with topiramate in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, part 1: improvement in binge and purge measures. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:1335-1341.
  25. **Cheseaux M, Monnat M, Zullino, DF.** Topiramate in benzodiazepine withdrawal. *Hum Psychopharmacol* 2003; 18:375-377.
  26. **Zullino DF, Cottier AC, Besson J.** Topiramate in opiate withdrawal. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26:1221-1223.
  27. **Kampman KM, Pettinati H, Lynch KG, Dackis C, Sparkman T, Weigley C, et al.** A pilot trial of topiramate for the treatment of cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend* 2004; 75:233-240.
  28. **Xie X, Hagan RM.** Cellular and molecular actions of lamotrigine: Possible mechanisms of efficacy in bipolar disorder. *Neuropsychobiology* 1998; 38:119-130.
  29. **Messenheimer JA.** Lamotrigine. *Epilepsia* 1995; 36(Suppl 2):S87-94.
  30. **Botts SR, Raskind J.** Gabapentin and lamotrigine in bipolar disorder. *Am J Health System Pharmacy* 1999; 56:1939-44.
  31. **Margolin A, Avants SK, DePhilippis D, Kosten TR.** A preliminary investigation of lamotrigine for cocaine abuse in HIV-seropositive patients. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1998; 24:85-101.
  32. **Winther LC, Saleem R, McCance-Katz EF, Rosen MI, Hameedi FA, Pearsall HR, et al.** Effects of lamotrigine on behavioral and cardiovascular responses to cocaine in human subjects. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2000; 26:47-59.
  33. **Brown ES, Nejtek VA, Perantie DC, Orsulak PJ, Bobadilla L.** Lamotrigine in patients with bipolar disorder and cocaine dependence. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:197-201.
  34. **Brown ES, Perantie DC, Dhanani N, Beard L, Orsulak P, Rush AJ.** Lamotrigine for bipolar disorder and comorbid cocaine dependence: a replication and extension study. *J Affect Disord* 2006; 93:219-222.
  35. **Ballon JS, Feifel D.** A systematic review of modafinil: Potential clinical uses and mechanisms of action. *J Clin Psychiatry* 2006; 67:554-566.
  36. **Martínez-Raga J, Knecht C, Cepeda S.** Modafinil: A useful medication for cocaine addiction? Review of the evidence from neuropharmacological, experimental and clinical studies. *CDAR* 2008; 1:213-221.

37. **Dackis C, O'Brien C.** Glutamatergic agents for cocaine dependence. *Ann NY Acad Sci* 2003; 1003:328-345.
38. **Dackis CA, Kampman KM, Lynch KG, Pettinati HM, O'Brien CP.** A double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for cocaine dependence. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30:205-211.
39. **Minzenberg MJ, Carter CS.** Modafinil: a review of neurochemical actions and effects on cognition. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33:1477-1502.
40. **Scammell TE, Estabrooke IV, McCarthy MT, Chemelli RM, Yanagisawa M, Miller MS, et al.** Hypothalamic arousal regions are activated during modafinil-induced wakefulness. *J Neurosci* 2000; 20:8620-8628.
41. **Myrick H, Malcolm R, Taylor B, LaRowe S.** Modafinil: preclinical, clinical, and post-marketing surveillance: a review of abuse liability issues. *Ann Clin Psychiatry* 2004; 16:101-109.
42. **Stoops WW, Lile JA, Fillmore MT, Glaser PE, Rush CR.** Reinforcing effects of modafinil: influence of dose and behavioral demands following drug administration. *Psychopharmacology* 2005; 182:186-193.
43. **Robertson P Jr, Hellriegel ET.** Clinical pharmacokinetic profile of modafinil. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42:123-137.
44. **Dackis CA, Lynch KG, Yu E, Samaha FF, Kampman KM, Cornish JW, et al.** Modafinil and cocaine: a double-blind, placebo-controlled drug interaction study. *Drug Alcohol Depend* 2003; 70:29-37.
45. **Donovan JL, DeVane CL, Malcolm RJ, Mojsiak J, Chiang CN, Elkashef A et al.** Modafinil influences the pharmacokinetics of intravenous cocaine in healthy cocaine-dependent volunteers. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44:753-765.
46. **Malcolm R, Swayngim K, Donovan JL, DeVane CL, Elkashef A, Chiang N, et al.** Modafinil and cocaine interactions. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2006; 32:577-587.
47. **Hart CL, Haney M, Vosburg SK, Rubin E, Foltin RW.** Smoked cocaine self-administration is decreased by modafinil. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33:761-768.
48. **Kampman KM.** The search for medications to treat stimulant dependence. *Addict Sci Clin Pract* 2008; 4:28-35.
49. **Baker DA, McFarland K, Lake RW, Shen H, Tang XC, Toda S, et al.** Neuroadaptations in cystine-glutamate exchange underlie cocaine relapse. *Nat Neurosci* 2003; 6:743-749.
50. **LaRowe SD, Myrick H, Hedden S, Mardikian P, Saladin M, McRae A, et al.** Is cocaine desire reduced by N-acetylcysteine? *Am J Psychiatry* 2007; 164:1115-1117.
51. **LaRowe SD, Mardikian P, Malcolm R, Myrick H, Kalivas PW, McFarland K, et al.** Safety and tolerability of N-acetylcysteine in cocaine-dependent individuals. *Am J Addict* 2006; 15:105-110.
52. **Mardikian PN, LaRowe SD, Hedden S, Kalivas PW, Malcolm RJ.** An open-label trial of N-acetylcysteine for the treatment of cocaine dependence: a pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31:389-394.