

Vacunas y otras opciones para tratar a las adicciones

■ Una publicación reciente hace una revisión de la situación actual acerca del desarrollo de vacunas para el tratamiento de la dependencia a sustancias psicoactivas. Inicialmente plantea que los tratamientos actualmente en uso para este problema de salud individual y pública tienen un beneficio muy limitado. Por ello, desde hace ya varias décadas se ha intentado desarrollar vacunas “anti-adictivas” que produzcan anticuerpos para bloquear los efectos farmacológicos de las sustancias de abuso. Los autores revisan la situación actual de dos vacunas que en este momento se encuentran en fase clínica (contra la cocaína y la nicotina) y dos más que aún se encuentran en fases preclínicas (contra la metanfetamina y la heroína). La dependencia a sustancias psicoactivas es una condición patológica en la que la necesidad física de consumirlas lleva a su uso compulsivo y repetitivo a pesar de que claramente se estén generando efectos negativos sobre la salud del usuario, su estado mental y su vida social. Una de las dependencias más problemática es la que se desarrolla a los opioides. A esta dependencia crónica y recurrente se le han buscado varias alternativas de tratamiento: por ejemplo, la terapia de mantenimiento con metadona (un agonista opiode) surgió en la década de 1960 y actualmente se sigue usando debido a que, como se sabe, produce un efecto superior al alcanzado por los tratamientos de desintoxicación. Sin embargo genera problemas de sobredosis, de uso recreativo y de ser un tratamiento de costo elevado. Posteriormente surgió la buprenorfina (un agonista parcial de opioides) que tiene un riesgo menor que la metadona de ser usada en sobredosis y con fines recreativos, sin embargo su eficacia no supera a la de la metadona para el mantenimiento de la abstinencia. Por ello muchos sujetos tienen con estos tratamientos una mejoría parcial que obliga a trasladarlos al tratamiento con antagonistas como la naltrexona. Ésta ha sido particularmente útil para la desintoxicación de la heroína. Sin embargo, a pesar de que en teoría es un fármaco ideal, no ha demostrado tener suficiente eficacia clínica. Un problema asociado al uso de la heroína es que favorece la diseminación de patología transmisible como el VIH y las hepatitis B y C. Después de los opioides, la adicción a la cocaína es la condición más problemática desde el punto de vista de la salud pública. Si bien diversas líneas de investigación buscan encontrar fármacos que logren la remisión de su consumo, no existe todavía en la actualidad un tratamiento farmacológico para ella. Por otra parte, la dependencia a las metanfetaminas ha crecido exponencialmente en el curso de las últimas déca-

das. Son compuestos altamente adictivos y tóxicos que generan acumulación en casi todos los órganos del cuerpo. En la actualidad no se cuenta con opciones de tratamiento para su control. Finalmente la adicción al tabaco es la segunda causa de muerte a nivel mundial. Se calcula que existen en todo el mundo 1.3 billones de consumidores de tabaco. Han aparecido varias opciones de tratamiento para esta dependencia que incluyen la terapia de reemplazo con nicotina, el uso de bupropion y de la varenciclina (un antagonista de los receptores nicotínicos en el cerebro).

Por lo tanto, dado las limitaciones para resolver estos problemas se ha abierto la oportunidad de desarrollar otras alternativas tales como el uso de vacunas. Las diferentes vacunas anti-adictivas tienen diferentes mecanismos de acción y no se basan en la inhibición del acoplamiento de las sustancias a receptores específicos. Los anticuerpos que generan sirven como antagonistas farmacocinéticos que modifican la concentración de la droga y su distribución en múltiples sistemas orgánicos, particularmente en el cerebro. Adicionalmente las vacunas resultarían opciones más baratas, de mayor distribución y complementarían los beneficios de las intervenciones psicosociales antiadictivas.

¿Cómo se producen estas vacunas? Por lo general son conjugados que se construyen a partir de un derivado químico de la droga (el hapteno) el cual se acopla a una proteína acarreadora altamente inmunogénica por medio de una unión química. Por ejemplo, la vacuna para la cocaína se compone de moléculas de succinilnorcocaína unidas covalentemente a una proteína acarreadora que es un derivado de la toxina B del cólera. Esta vacuna puede estimular a las células B para producir anticuerpos contra la cocaína. Al ingresar ésta al torrente sanguíneo los anticuerpos se unen a la droga formando un complejo droga-anticuerpo circulante. Este complejo es demasiado grande para atravesar la barrera hemato-encefálica con lo cual se reduce la cantidad de la droga que ingresa al cerebro. De este modo no se produce el efecto mental de recompensa o satisfacción que es el principal componente de la motivación para el consumo continuo, y por lo tanto el sujeto pierde el interés en buscar y consumir la sustancia. Este proceso se observa en las figuras 1 y 2.

Los primeros experimentos con la producción de vacunas anti-adictivas se iniciaron hace ya más de 40 años con las vacunas anti-opiáceas, sin embargo su desarrollo fue lento y limitado por la aparición de la metadona y de la buprenorfina. No obstante, debido al incremento del consumo de otras sustancias como el tabaco y la cocaína, se volvió a reactivar su desarrollo y hasta ahora las vacunas anti-nicotina y anti-cocaína son las únicas que ya se encuentran en fases clínicas de experimentación. Con respec-

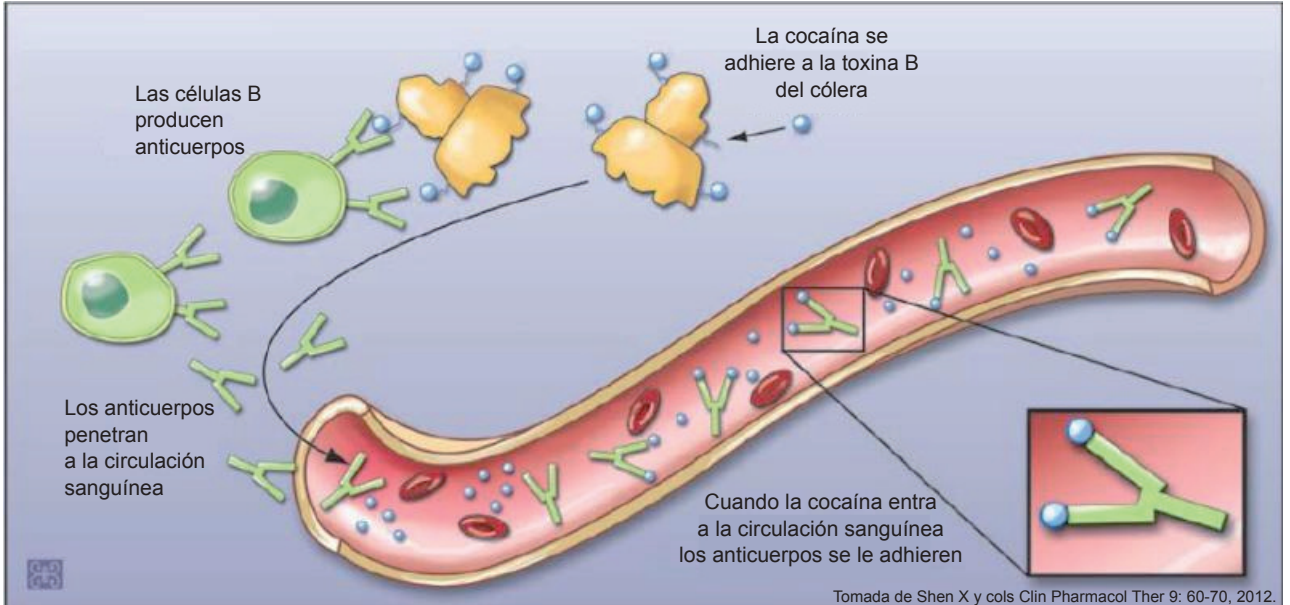


Figura 1

to a la vacuna anti-cocaína, su éxito con los primeros ensayos clínicos comparados con placebo, en conjunto con su relativa facilidad para ser producida, han motivado su avance hacia las fases clínicas. Por consiguiente es posible que sea una de las primeras en ser aprobadas por las agencias regulatorias para su uso en la población. Por lo que respecta a las vacunas anti-nicotina, el problema radica en que no existen enzimas séricas que degraden a esta sustancia a metabolitos inactivos. Por lo tanto el desarrollar una vacuna que controle esta adicción se vuelve un problema más complejo. En este sentido, el objetivo con esta vacuna es que la cantidad de nicotina que llegue al organismo no sobrepase a la cantidad de anticuerpos generados por la vacunación. Sin embargo, su eficacia podría ser similar a la de la anti-cocaína ya que los individuos que desean dejar de fumar por lo general están altamente motivados para hacerlo. En la actualidad hay tres compañías farmacéuticas que se encuentran haciendo ensayos clínicos con esta vacuna. En teoría la vacuna anti-nicotina tendría importantes ventajas sobre los tratamientos farmacológicos debido a que generaría efectos más prolongados con lo cual se mejora la cooperación del paciente al no requerir de una aplicación diaria. Sin embargo el problema sigue siendo que hay muchas inconsistencias en los estudios en cuanto a la cantidad de anticuerpos que generan los diferentes tipos de vacunas. También es posible que otras limitaciones consistan en que se requiere de inmunizaciones repetidas y de la existencia de un periodo de latencia

entre la aplicación de la vacuna y la generación del efecto inmunológico de protección. A pesar de ello se considera

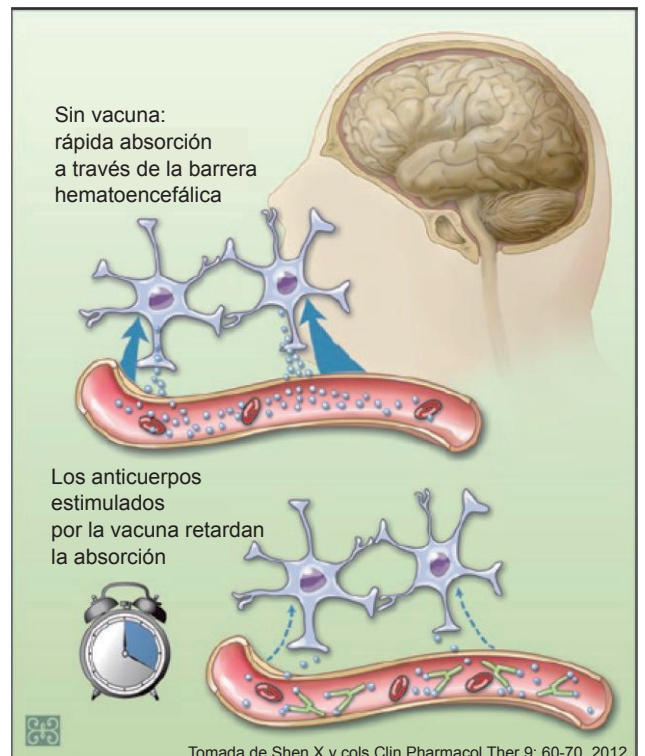


Figura 2

que las vacunas anti-nicotina son algunas de las más promisorias en el corto plazo. Por lo que respecta a las vacunas anti-metanfetaminas, si bien todavía se encuentran en fases preclínicas de desarrollo, han mostrado un rápido avance en los últimos años. Varios laboratorios de investigación se encuentran probando varios diseños de haptenos y diversas proteínas acarreadoras. Algunas de estas vacunas han mostrado que se pueden lograr titulaciones elevadas y al mismo tiempo sostenidas de anticuerpos con gran afinidad de unión que modifican las alteraciones conductuales que la sustancia genera en los roedores. No obstante, los datos son aún insuficientes como para pasar a las fases clínicas de experimentación. Finalmente, el otro campo de intensa investigación sobre la creación de vacunas es el de la dependencia a la heroína. En este tipo de dependencia uno de los grandes retos a los que los investigadores se enfrentan es que, si bien los mismos anticuerpos pueden inhibir la actividad tanto de morfina como de heroína, en la actualidad se están produciendo opiáceos sintéticos como alternativas a la morfina, que aparentemente no son inhibidos por el efecto de la vacunación. A pesar de ello, el punto de vista de muchos investigadores es que, debido a que en muchas partes del mundo el consumo de heroína y morfina es común, el contar con una vacuna podrá salvar muchas vidas y reducir el costo de los tratamientos actualmente en uso.

Otro artículo de revisión hace a su vez un recuento no sólo de las vacunas sino de todas las alternativas terapéuticas para las adicciones al alcohol, los opiáceos, los estimulantes y la nicotina. Para estos autores este problema representa un reto desde el punto de vista de la salud pública a nivel mundial. El conocer mejor las bases neurobiológicas que llevan al desarrollo de los procesos adictivos ha permitido buscar nuevas opciones de tratamiento. Si bien todavía no existen tratamientos autorizados para el control de la dependencia a la cocaína y a las metanfetaminas, es probable que estos aparezcan próximamente. No dejan de considerar que para pasar a las fases clínicas de desarrollo de estos tratamientos se deberán incluir varios aspectos tales como el conocimiento de las vulnerabilidades individuales de cada sujeto como sería el caso de las diferencias en las funciones cognitivas, las diferencias entre géneros sobre el inicio y la evolución de estos problemas y sobre todo, algo muy frecuente: las comorbilidades psiquiátricas.

Bibliografía

- SHEN X, ORSON FM, KOSTEN TR: Vaccines for drug abuse. *Clin Pharmacol Ther*, 91:60-70, 2012.
- FORRAY A, SOFUOGLU M: Future pharmacological treatments for substance use disorders. *Br J Clin Pharmacology*, DOI: 10.1111/j.1365-2125.2012.04474.x