

El futuro de las vacunas en el tratamiento de los trastornos adictivos

REFERENCIA

Orson FM, Kinsey BM, Singh RAK, Wu Y, Gardner T, Kosten TR (2007). The future of vaccines in the management of addictive disorders. *Curr Psychiatr Rep* 9:381-7.

Eduardo López Briz

Servicio de Farmacia. HU La Fe. Valencia (España)

CASP España

RESUMEN

Los autores, miembros del Departamento de Veteranos de EEUU, revisan en este artículo las posibilidades terapéuticas de las vacunas específicas para bloquear el efecto de algunas drogas de abuso, que se encuentran en diversas fases de investigación clínica. El fundamento científico de esta novedosa aproximación aprovecha los conocidos principios de la vacunación, según los cuales el organismo humano es capaz de producir inmunoglobulinas G (IgG) específicas frente a determinados antígenos. Si se consigue, mediante unión a antígenos exógenos, conferir a las drogas de abuso capacidad inmunogénica, el organismo las reconocerá como extrañas y sintetizará las correspondientes IgG para bloquear su acción. De esta manera, se impedirá su acceso al Sistema Nervioso Central y su unión a receptores periféricos.

Hasta el momento han aparecido publicaciones respecto a la investigación de vacunas contra fenciclidina, metanfetamina, nicotina y

cocaína. Las dos primeras se hallan en fase preclínica muy incipiente, mientras que las dos últimas han pasado ya a ser investigadas en humanos.

La relevancia del problema de la adicción a la cocaína (casi 2,5 millones de estadounidenses la usan de manera regular) y la carencia de herramientas terapéuticas de efectividad probada, han movido a intentar desarrollar alternativas entre las que se encuentran las vacunas. Una vacuna anticocaína que utiliza como antígeno toxina colérica se encuentra actualmente en fase I/II de desarrollo clínico. Tras una fase de experimentación animal, en la que se pudo constatar la capacidad de la vacuna para reducir la cantidad de cocaína que alcanzaba el cerebro y la disminución tanto de la actividad locomotriz como de la autoadministración de la droga, se pasó a su uso en humanos, donde inicialmente se evaluaron inmunogenicidad, seguridad y eficacia. En un estudio a 14 semanas con 18 adictos a cocaína se usaron dos dosis de vacuna (400 y 2000 mcg), que fueron bien toleradas y que mantuvieron anticuerpos

— Correspondencia a:
lopez_edubri@gva.es



anticocaína circulantes durante 6 meses; los pacientes a los que se administró la dosis más alta tuvieron más orinas negativas a cocaína durante el periodo de estudio que los que recibieron la dosis más baja. En otro estudio, llevado a cabo en una clínica de metadona, se pudo comprobar que las tasas más altas de IgG se correspondieron con periodos más largos de abstinencia a la cocaína.

Al menos tres vacunas antinicotina se encuentran en investigación, dos de ellas en fase I/II, en las que la nicotina se encuentra unida a antígenos proteicos bacterianos (de *Pseudomonas* y de vibrión colérico respectivamente), y una tercera en fase IIb/III en la que el transportador es una partícula similar a un virus. Las tres han demostrado en su aplicación en humanos que no reaccionan con sustancias endógenas y que la reactividad cruzada con metabolitos de la nicotina es baja. Respecto a la eficacia, aunque los estudios son de titulación de dosis ha podido constatarse por una parte una relación dosis-respuesta sugestiva y, por otra, una tasa de abandonos del hábito tabáquico muy superior con las vacunas que con los controles, con una reducción absoluta de riesgo cercana al 30%.

Los autores concluyen que las vacunas específicas contra ciertas drogas de abuso pueden ser un importante instrumento para evitar el efecto de refuerzo de estos agentes y facilitar la abstinencia en pacientes motivados.

COMENTARIO

Es de sobra conocido que la complejidad del problema del abuso de sustancias exige de una aproximación múltiple. En este sentido, Orson *et al.* revisan una terapia que proporciona una interesante vía de abordaje con, en nuestra opinión, gran futuro.

La incorporación de la Inmunología a la clínica toxicológica ha proporcionado tratamientos ampliamente asentados, como los anticuerpos antidigoxina (Eddleston *et al.*, 2003; Flanagan *et al.*, 2004; González Andrés, 2000), y otros con los que se dispone de menos experiencia, como los anticolchicina o los dirigidos contra los antidepresivos tricíclicos (Baud *et al.*, 1995; Eddleston *et al.*, 2003; Flanagan *et al.*, 2004). En cualquier caso se trata de fragmentos Fab que se unen al agente tóxico para impedir su acción y efecto sobre los receptores, lo que los convierte en eficaces agentes antidóticos usados en intoxicaciones agudas. En otras ocasiones, y con la misma finalidad aunque diferente mecanismo de acción, se han desarrollado los llamados anticuerpos catalíticos o abismas (Hanson *et al.*, 2005). Estos anticuerpos son capaces de reconocer específicamente a su antígeno y catalizar, a la manera de los enzimas convencionales, su degradación o su conversión en moléculas menos tóxicas. Un anticuerpo catalítico anticocaína que acelera su biotransformación en derivados inactivos de la ecgonina ha sido desarrollado y probado en animal de experimentación pero aún no se dispone de experiencia clínica (Hanson *et al.*, 2005).

La revisión de Orson *et al.* va sin embargo en otro sentido, ya que la vacunación contra sustancias de abuso se aleja del objetivo terapéutico del tratamiento de la sobredosis aguda para acercarse al del consumo crónico. La hipótesis es, como hemos visto en el resumen, atractiva, pero se suscitan una serie de interrogantes sobre los que merece la pena reflexionar y a los que, probablemente, dará respuesta la extensión de los ensayos clínicos a fases más avanzadas de investigación. En primer lugar, el carácter saturable de la unión antígeno-anticuerpo hace difícil predecir qué



ocurrirá en caso de dosis superiores a las convencionalmente utilizadas por los usuarios de este tipo de sustancias, lo que tal vez carece de importancia para la nicotina pero podría representar un problema para la cocaína, ya que algunos usuarios poco motivados a abandonar la cocaína podrían forzar las dosis de ésta con grave riesgo de sobredosis. Por otra parte, la rápida absorción de los tóxicos por vía inhalatoria, con acceso casi inmediato al Sistema Nervioso Central, podría limitar la utilidad de los anticuerpos generados por la vacuna. Por último, ciertos estados patológicos de inmunodeficiencia por déficit en la formación de anticuerpos harían inefectiva la vacunación.

Un ensayo clínico con vacuna antinicotina vehiculada por medio de una partícula similar a un virus (Cornuz et al., 2008), que ha sido publicado nueve meses después del artículo de Orson, ha venido a poner de manifiesto algunas de las limitaciones prácticas de las vacunas terapéuticas. En este ensayo se aleatorizaron por bloques 2 grupos de pacientes para recibir 5 dosis intramusculares de la vacuna separadas 1 mes ($n=229$) o placebo ($n=112$) de manera doblemente cegada. Los pacientes eran voluntarios que deseaban dejar de fumar pero que no estaban siendo tratados con otros fármacos antitabaco y que no presentaban contraindicación al uso del agente activo. Se evaluó la abstinencia tabáquica absoluta entre los 3 y 6 meses y la abstinencia entre dos visitas consecutivas. Los resultados fueron bastante desalentadores, porque la diferencia entre la vacuna y el placebo con respecto a la abstinencia absoluta no fue significativa (30,1% vs 26,1%, $p=0,44$), como tampoco lo fueron las diferencias en la puntuación de las escalas de abstinencia. El análisis de subgrupos de los datos por los autores puso

de manifiesto que la vacuna se diferenció del placebo únicamente en aquellos pacientes que respondieron con mayor intensidad a la estimulación antigénica y que supusieron aproximadamente un tercio del total.

En resumen, creemos que las vacunas contra algunas drogas, aunque pendientes de desarrollo, pueden suponer un importante avance en el control de determinadas conductas de abuso de sustancias. Sin duda los futuros ensayos clínicos en fases III y IV nos ayudarán a desvelar su papel real en la terapéutica de las toxicomanías, su efectividad y su eficiencia.

BIBLIOGRAFÍA

Baud FJ, Sabouraud A, Vicaut E, Taboulet P, Lang J, Bismuth C, et al. (1995). Treatment of severe colchicine overdose with colchicine-specific Fab fragments. *N Engl J Med* 332: 642-5.

Cornuz J, Zwahlen S, Jungi WF, Osterwalder J, Klingler K, van Melle G, et al. (2008). A vaccine against nicotine for smoking cessation: a randomized controlled trial. *PLoS ONE* 3(6): e2547. doi:10.1371/journal.pone.0002547.

Eddleston M, Persson H (2003). Acute plant poisoning and antitoxin antibodies. *J Toxicol Clin Toxicol* 41: 309-15.

Flanagan RJ, Jones AL (2004). Fab antibody fragments. Some clinical applications in clinical toxicology. *Drug Safety* 27: 115-33.

González Andrés VL (2000). Revisión sistemática sobre la efectividad e indicaciones de los anticuerpos antidigoxina en la intoxicación digitalica. *Rev Esp Cardiol* 53:49-58.

Hanson CV, Nishiyama Y, Paul S (2005). Catalytic antibodies and their applications. *Curr Opin Biotechnol* 16: 631-6.

X JORNADAS MENORES, MEDIACIÓN Y DROGAS

PROYECTO HOMBRE. MADRID, 28-30 DE MAYO DE 2008

El pasado mes de mayo se celebraron en Madrid las X Jornadas anuales organizadas por Proyecto Hombre con el título “*Menores, Mediación y Drogas: Gestión de conflictos en Prevención*”. En esta décima edición, se abordó el tema de la mediación desde todas sus vertientes como una estrategia eficaz en el ámbito de las drogodependencias. Para ello se contó a lo largo de los tres días de las jornadas, con profesionales muy destacados dentro de este ámbito como Marinés Suares (Psicóloga y Mediadora de Argentina) o Ramón Alzate (Catedrático de Análisis y Resolución de Conflictos de la Universidad del País Vasco) que abordaron los aspectos más relevantes de la teoría y la puesta en práctica de la mediación.

Conceptualmente, la mediación es un proceso para la resolución de conflictos que se basa en el protagonismo de las partes. Cuenta con la figura de un tercero imparcial (el mediador) que favorece el dialogo. El mediador quita barreras a la comunicación, clarifica y ayuda a identificar los temas a tratar y los intereses subyacentes a las posturas. El mediador facilita que las partes generen alternativas para cambiar la situación que están viviendo si así lo desean.

Respecto al contenido tratado en las distintas ponencias, destacar que se presentó una visión amplia y diversa sobre las características y ámbitos de aplicación de la mediación (en la escuela, en la intervención familiar; en el ámbito intercultural...). Haciendo hincapié cada uno de los profesionales en la gran utilidad que está demostrando este recurso. Se expusieron contenidos relacionados con las características de la mediación y con el proceso de mediar (sus fases y procedimientos), con las habilidades de comunicación y resolución de conflictos que facilita y por tanto su contribución en la mejora de la convivencia.

Sobre la metodología utilizada en las jornadas resultó muy interesante, dado que se combinaron las ponencias con talleres dinámicos y mesas redondas que facilitaron también la participación y el acercamiento a las cuestiones más prácticas del tema.

Otro aspecto a destacar es la diversidad de los profesionales que asistieron, dado que confirma el interés que despierta el tema de la mediación en distintos ámbitos como el escolar o el familiar:

Hay que mencionar que hubiese sido muy interesante que se tratase de manera más específica la aplicación de la mediación en el ámbito de las drogodependencias, dado el título que enmarcaba la actividad y el perfil de los asistentes.

Como conclusión más destacada del desarrollo de las jornadas, la comprobación de que la mediación se está difundiendo y aplicando cada vez más en nuestro país, apoyada ya por una legislación específica que ya es efectiva en Comunidades Autónomas como Madrid o Cataluña. Y que además, está demostrando su eficacia como herramienta de trabajo en el ámbito educativo



y social, y por tanto también en el campo de las drogodependencias. Estas jornadas supusieron un medio más para dar a conocer y difundir esta interesante herramienta.

El contenido de las ponencias está recogido íntegramente en un monográfico de la Revista de la Asociación Proyecto Hombre, que lleva el mismo título de las jornadas. A este monográfico se puede acceder fácilmente a través de su página web y desde aquí recomendamos su consulta: www.proyectohombre.es

M^a Carmen Cano Escribano

Psicóloga. AESED