

# Aspectos neurobiológicos, farmacológicos, psiquiátricos y médico-legales de los psicoestimulantes (éxtasis y derivados cocaínicos).

Julio Bobes García.  
Pilar Alejandra Saiz Martínez.  
M<sup>a</sup> Paz González G-Portilla.  
Manuel Bousoño García.  
Juan José Fernández Miranda.  
Área de Psiquiatría. Dpto. de Medicina. Universidad de Oviedo.

## INTRODUCCIÓN

La MDMA ha gozado de una cierta reputación de sustancia "segura", o al menos de bajos riesgos para la salud. Esta imagen no deja de tener fundamento, ya que, al menos hasta su ilegalización, el número de reacciones adversa comunicadas (especialmente al sistema de notificación estadounidense, DAWN) era muy bajo (Dowling, 1990). No obstante, en Europa esta sustancia ha presentado mayor número y severidad en sus efectos tóxicos, posiblemente en razón de las diferentes circunstancias en que se viene produciendo su consumo (Roig, 1993, 1994).

Por otro lado, al atribuir toxicidad al MDMA, ha de convenirse en primer lugar, que no existen datos concluyentes en la actualidad, más que a nivel experimental (neurotoxicidad serotoninérgica). Esta dificultad atribucional se debe, sobre todo, a las siguientes razones:

### ATRIBUCIONES CAUSALES

J. Bobes (1995)

- Baja prevalencia de psicopatología, en relación con el alto índice de uso-abuso.
- Alta frecuencia de antecedentes personales y familiares de psicopatología.
- Gran diversidad en intensidad/tiempo de consumo de los casos observados.
- Alta frecuencia de consumo concomitante de otras drogas (cánnabis, cocaína, LSD...)
- Relación temporal no bien establecida entre consumo y tiempo de aparición de la psicopatología.
- Ausencia de diferencias fenomenológicas con los trastornos psicóticos esquizofrénicos.

## ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DE LA MDMA

En términos generales, las feniletilaminas tienen un perfil toxicológico relacionado con una hiperactividad, pero los efectos tóxicos más importantes de esta sustancia son sin duda los relacionados con el sistema serotoninérgico. A continuación se exponen de modo resumido los efectos neuroquímicos de la MDMA;

Efectos agudos (<24 h.)	Efectos a largo plazo (>36 h.)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rápido descenso de niveles de 5HT y 5HIAA.</li> <li>- Disminución de actividad TPH.</li> <li>- No se detecta pérdida del sitio de incorporación de 5-HT en los terminales serotoninérgicos.</li> <li>- Recuperación de los niveles de hidroxindoles en 24 horas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lento, pero persistente, descenso de los niveles de 5-HT y 5HIAA.</li> <li>- Persistencia de la disminución de la actividad TPH.</li> <li>- Disminución de la densidad de los sitios de incorporación de 5-HT en terminales serotoninérgicos.</li> <li>- Marcada variabilidad inter-especie (ratón &lt; rata &lt; primate)</li> <li>- Prevención de neurotoxicidad con ISRS.</li> <li>- Lenta recuperación de algunos parámetros.</li> </ul>

1 Modificado de P. Lorenzo (1994)

## TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS RELACIONADOS CON EL USO DE MDMA

El MDMA, al igual que otras drogas psicodélicas, tiene una mayor incidencia de efectos, dentro de las pautas normales de consumo (uso recreacional), de tipo inmediato. Estos efectos inmediatos, ampliamente descritos por Peroutka et al (1988), quedan resumidos a continuación:

<p><b>EFFECTOS INMEDIATOS DEL MDMA</b> (Peroutka, 1988)</p>
---

EFFECTOS AGUDOS	EFFECTOS SUBAGUDOS
Sensación pertenencia grupal (90%) Trismus (75%) Taquicardia (72 %) Bruxismo (65%) Sequedad de boca (61%) Aumento alerta (50%) Luminiscencia de objetos (42%) Temblor (42%) Palpitaciones (41%) Diaforesis (38%) Dificultad concentración (38%) Parestesias(35%) Flashes de frío/calor (31%) Aumento sensación frío (27%) Mareo/Vértigo (24%) Alucinaciones visuales (20%) Visión borrosa (20%)	Somnolencia (36%) Imsonio (33%) Dolor muscular y fatigabilidad (32 %) Acercamiento a otros (22%) Depresión (21%) Trismus (21%) Dificultad concentración (21%) Cefaleas (17%) Sequedad de boca (14%) Ansiedad/Temor/Miedo/Irritabilidad (12%)

Las reacciones adversas comunicadas son en general de índole somática, habiéndose descrito relativamente pocos trastornos neuropsiquiátricos relacionados con el uso de MDMA, sobre todo si se tiene en cuenta la elevada prevalencia encontrada, por numerosos autores, de trastornos psicopatológicos personales y familiares previos en consumidores de sustancias psicoactivas.

TOXICIDAD GENERAL DE FENILETILAMINAS	
INTOXICACIÓN AGUDA	CONSUMO CRÓNICO
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ansiedad</li> <li>- Agitación</li> <li>- Temblores</li> <li>- Convulsiones</li> <li>- Rigidez muscular</li> <li>- Hiperreflexia</li> <li>- Midriasis</li> <li>- Diaforesis</li> <li>- Hiperpirexia</li> <li>- Hemorragias intracraneales</li> <li>- Rabdomiolisis</li> <li>- CID</li> <li>- IRA</li> <li>- Necrosis hepática</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cardiomiopatías</li> <li>- Espasmos vasculares difusos</li> <li>- Reacciones pirógenas</li> <li>- Psicosis paranoide</li> </ul>
	ALTERACIONES ANALÍTICAS

- Leucocitosis
- Hiperglucemia
- Aumento plasmático de CPK, CL, Po<sub>4</sub>, K, BUN
- Disminución CO<sub>3</sub>H

Tomado de P. Lorenzo y M. Colado (1995)

No obstante en los últimos cinco años están siendo cada vez más frecuentes las complicaciones psiquiátricas tras el uso de esta sustancia, aunque es difícil precisar en general si interviene como un factor facilitador, desencadenante o es capaz de producir dichos trastornos "de novo". Conviene además que en los años en que fue utilizada en contextos terapéuticos no fue descrito ningún trastorno asociado a su uso (Roig, 1993), y el hecho de que, en muchas ocasiones, se consume junto a otras sustancias y que suele estar adulterada en proporciones importante. A continuación se resumen, por orden cronológico, las manifestaciones psiquiátricas más frecuentes asociadas al uso de MDMA.

MANIFESTACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS ASOCIADAS AL MDMA			
AUTOR	AÑO	PAÍS	TRASTORNOS
Siegel	1986	USA	Psicosis
Hayner & McKinney	1986	USA	Psicosis/Flashbacks/Alucinaciones
Whitaker-Azmitia et al	1989	USA	Crisis Pánico
Dowling	1990	USA	Accidentabilidad/Suicidio
Winstock	1991	GB	Psicosis/Crisis Pánico
Schifano	1991	I	Psicosis
Creighton et al	1991	GB	Psicosis/Flashbacks/Alucinaciones
McGuire et al	1991	USA	Psicosis
McCann et al	1991	USA	Depresión/Crisis Pánico/Flashbacks/Alucinaciones/Det. Cognitivo/Insomnio/Ansiedad
Benazzi et al	1991	I	Depresión
McCann et al	1992	USA	Crisis Pánico
Pallanti et al	1992	I	Crisis Pánico

Krystal et al	1992	USA	Deterioro Cognitivo
Henry et al	1992	GB	Accidentabilidad
Keenan et al	1993	Irl	Psicosis
Gouzoulis et al	1993	G	Psicosis
Wodarz et al	1993	G	Psicosis/Flashbacks/Alucinaciones
McGuire et al	1994	USA	Psicosis/Depresión/Crisis Pánico/ Flashbacks/Alucinaciones

USA= Estados Unidos                      GB=Gran Bretaña      I= Italia  
G= Alemania                                  Irl=Irlanda

Por último, y dada la profundidad y extensión de su estudio, se exponen las manifestaciones clínico-psicopatológicas, los antecedentes familiares y de neurotoxicidad, así como el tiempo de uso-abuso, tiempo sin éxtasis hasta la aparición de las complicaciones psiquiátricas y la edad y sexo de los 13 casos detectados desde 1990 a 1992, con morbilidad psiquiátrica secundaria al abuso de éxtasis, por McGuire et al (1994), en el Instituto de Psiquiatría de Londres.

CASOS  
CLÍNICOS  
MDMA  
(McGUIRE et  
al, 1994)

Tabla III

Edad/Sexo	Con MDMA (sem)	Sin MDMA (sem)	M. Clínicas	Neurotoxicidad
28/H	78	6	Delirio Celos, "Flashbacks"	Psicosis (Anf.) Ideas Parano (Coca)
22/H	104	4	I. Cambio Corporal, "Flashbaacks"	I. Visuales (LSD)
19/H	<1	4	I. Visuales, Alucinac. Palipnosia	"Bad Trips" (LSD) I. Visuales (Cánn)
19/H	26	14	I. Persecución, Alucin. Auditivas	
38/H	52	3	Depresión, Celos	
24/H	28	<1	D. Persecuc./Referencia Autoagresión	I. Parano (Cánn)
32/H	12	1	D. Persecuc. A Pánico	I. Parano (Cánn)
20/H	63	1	D. Grandeza/Persecución	
21/H	52	<1	D. Persecución, I. Visuales	Psicosis (LSD)
20/H	88	26	D. Persecución, Alucin. Auditivas, Eco. Pensamiento	I. Parano. (Coca)
18/M	27	4	I. Visuales, Alucinac. Palipnosia	
18/M	18	4	A Pánico, I. Visuales ""Flashbacks"	
22/M	156	6	A Pánico, Despersonal, Desrealiz., I. Visual	

También es necesario recordar que el uso recreacional de pequeñas cantidades de MDMA puede asociarse a cuadros de toxicidad severa e incluso muerte. Así, Henry et al (1992), describen entre 1990 y 1991, la existencia de 7 casos mortales secundarios a la ingesta de esta sustancia, siendo las causas de muerte reportadas por estos autores las siguientes: hipertermia fulminante, convulsiones, coagulación intravascular diseminada, rabdomiolisis e insuficiencia renal aguda.

## ASPECTOS LEGALES DE MDMA

Los límites médico-legales del uso-abuso del MDMA, permanecen en estos momentos insuficientemente trazados, por lo que dadas las expectativas de abuso, calentamiento y penetración social de la sustancia, consideramos de sumo interés su mejor establecimiento.

Las complicaciones médico-legales relacionadas con uso-abuso, tenencia y tráfico de esta sustancia han aparecido más claramente en los últimos 10 años, por lo que creemos, se trata de un tema necesariamente abierto a estudio, debate y profundización.

Haciendo historia, recordaremos que el 1 de julio de 1985, el MDMA fue incluido por las autoridades estadounidense en la categoría "Schedule I", junto a la heroína y otras sustancias alucinógenas como LSD, DMT, MDA, MDMA, MDME, psilocibina etc, siendo consideradas estas sustancias como productos objeto de abuso, con capacidad para producir dependencia y sin finalidad terapéutica alguna.

Esta inclusión en la Lista I, ha causado gran revuelo entre los círculos médicos y de investigación (el mayor desde 1966, año en que se prohibió la utilización del LSD), ya que existen grupos científicos, entre ellos Siegel (1986), que abogan por su inclusión en el "Schedule III", que permitiría su uso médico y una investigación más rigurosa de sus efectos.

En el área de nuestro ordenamiento jurídico, el MDMA aparece junto con otras sustancias (MDA, STC, DOM LSD, psilocibina y otros alucinógenos) como prohibida en el Anexo I del Real Decreto 2829/1977 - 6 de octubre -, en el que se regulan las sustancias psicotrópicas de acuerdo con la propuesta del Convenio de Viena de 21 de febrero de 1971 (esquema actualizado en diciembre de 1992).

La primera sentencia dictada en nuestro país relativa a sustancias entactógenas fue la de la Audiencia Provincial de Palma de Mallorca con fecha 26 de febrero de 1988. En realidad, el producto intervenido policialmente era Metil-Dioxi-Anfetamina (MDA), denominada subculturalmente "píldora del amor".

En esta primera sentencia dictada por un tribunal provincial en España, se considera al MDA como sustancia gravemente dañosa para la salud.

El tribunal Supremo ha tratado específicamente sobre el MDMA en escaso número de sentencias hasta la fecha, omitiendo en algunos casos si dicha sustancia puede ser considerada como causante de grave daño para la salud (ss 15 de julio de 1993), considerándola droga gravemente dañosa en otros casos (ss 11 de octubre de 1993, 24 de enero de 1994, 31 de enero de 1994 y 1 de junio de 1994).

Por otro lado, la sentencia de la Audiencia Nacional de fecha 12 de enero de 1994, en la que figuró como ponente D. Siro-Francisco García Pérez y como peritos Mr. Alexander Shulgin (Universidad de Berkeley) y D. José M<sup>a</sup> Poveda Agustí (Universidad Autónoma de Madrid), concluye que el MDMA no es una sustancia que cause grave daño a la salud.

Esta sentencia ha sido recurrida y permanece pendiente de dictamen por parte del Tribunal Supremo.

Como puede verse, la producción jurisprudencial de nuestro Tribunal es aún escasa, pero aumentará sin duda, de forma notable en los próximos tiempos, consecuencia del progresivo aumento de las incautaciones policiales de dicha droga (Bobes et al, 1994a).

Amén de los aspectos jurídicos hasta ahora comentados acerca del MDMA, existen otros hechos relacionados con esta sustancia que aún no están lo suficientemente claros en el Código Penal español y que pasamos a comentar a continuación.

Por un lado está su clasificación como droga "dura" o "blanda". En el caso del MDMA sería necesario precisar argumentación, sobre su posible nocividad, independientemente de las otras 179 sustancias de diseño (Shulgin, 1993), dadas las notables diferencias farmacológica, farmacodinámicas, de actuación sobre neurotransmisión y neurotoxicidad, así como la baja prevalencia de complicaciones sanitarias, no siendo suficiente su equiparación de trato con las anfetaminas e incluirla por tanto dentro del grupo de sustancias "duras", en que se hallan incluidas éstas últimas, echándose en falta esa argumentación en algunas de las sentencias citadas (Herrero, 1995).

Por otro lado, permanece aún sin definir el concepto de cantidad que se reputa como de notoria importancia. Cantidad cuya cuantificación ha sido dejada en manos de los tribunales, estando el baremo aproximado por el que se rige la jurisprudencia en unas 200 dosis medias que en el caso del MDMA, equivaldrían a unos 30 grs.

Además sería, al margen de las consideraciones anteriores, necesario plantear en la práctica de los tribunales las cuestiones referidas, por un lado, a la cantidad que se estime como diferenciadora del destino al autoconsumo o a su transmisión a terceras personas, y, por otro, al límite entre la cantidad considerada como integradora del tipo básico de tráfico, amén de la ya mencionada cantidad reputada como de notoria importancia (Herrero, 1995).

## CONCLUSIONES

A modo de resumen podemos decir que la demostración de la existencia o falta de neurotoxicidad en humanos es aún prematura, ya que las investigaciones preclínicas sobre los componentes neurotóxicos de "las drogas de diseño" necesitan mayor profundidad y seguridad.

Por el momento, parecen necesarios más estudios de la historia natural, epidemiológicos y psicofarmacológicos (factores de neuroprotección etc.), sobre consumidores importantes de esta sustancia para confirmar o rebatir la neurotoxicidad hallada en animales (Kosten & Price, 1992;

Steele et al, 1994).

De igual modo, futuras investigaciones con MDMA en voluntarios humanos, podrían servir para aclarar la controversia creada por algunos autores (evidencia de efectos neurotóxicos versus utilidad en uso clínico).

Finalmente, sugerimos la conveniencia de revisar, con criterios científicos y profesionales, las listas de sustancias psicotrópicas y la reubicación de este tipo de sustancias en otras listas, ya que tienen un perfil claramente diferencial del resto de sustancias de la lista I (Bobes et al, 1994b).

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Benazzi F, Mazzoli M. Psychiatric Illness associated With "ecstasy". *Lancet* 1991, 38838: 1520.
- 2.- Bobes J. Éxtasis; Aspectos farmacológicos, psiquiátricos y medico-legales. Barcelona: Edit. Neurociencias. 1995.
- 3.- Bobes J, Sáiz PA, González MP, Bousoño M, Herrero S. Aspectos médico-legales del éxtasis (MDMA). *Adicciones* 1994a, 6(4); 423-435.
- 4.- Bobes J, Sáiz PA, González MP, Bousoño M, Herrero S. Extasis; Trastornos psiquiátricos y médico legales. *Actas del II Congreso Nacional de la Sociedad Española de Psiquiatría Legal*, Alicante, noviembre 1994b; pp. 135-150.
- 5.- Creighton FJ, Black DL, Hyde CE. Ecstasy psychosis and flashbacks. *Br J Psychiatry* 1991, 159: 713-715.
- 6.- Dowling GP. Human deaths and toxic reactions attributed to MDMA and MDEA. En Peroutka SJ, ed: *Ecstasy: The Clinical, Pharmacological and Neurotoxicological effects of the drug MDMA*. Hingham, Mass: Kluwer Academic Publisher, 1990: 63-75.
- 7.- Gouzoulis E, Borhardt D, Hermie L. A case of toxic psychosis induced by "Eve" (3,4-Methylenedioxyethylamphetamine). *Arch Gen Psychoactive Drugs* 1986, 18: 341-347.
- 8.- Henry JA, Jeffreys KJ, Dawling S. Toxicity and deaths from 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy"). *Irish J Psychol Medicine* 1993, 10(3): 162-163.
- 9.- Herrero S. Aspectos Médico-legales del uso y abuso de metil-anfetamina En : *Éxtasis: Aspectos farmacológicos, psiquiátricos y médico-legales*. Barcelona: Edit. Neurociencias. 1995.
- 10.- Keenan E, Gervin M, Dorman A, O'Connor JJ. Psychosis and recreational use of MDMA ("Ecstasy"). *Irish J Psychol Medicine* 1993, 10(3): 162-163.
- 11.- Kosten TR, Price LH. Phenomenology and Sequelae of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine Use. *J Nervous Mental Disease* 1992, 180(6): 353-354.
- 12.- Krystal JH, Price LH, Opsahl C, Ricaurte GA, Heninger GR. MDMA effects on mood and cognitive function. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1992, 18(3): 331-341.
- 13.- Lorenzo P. MDMA (Extasis). Una droga de diseño de alta toxicidad potencial. *Adicciones* 1994, 6(4): 405-422.
- 14.- Lorenzo P, Colado MI. MDMA (éxtasis): Farmacología y Toxicología. En *Extasis: Aspectos farmacológicos, psiquiátricos y médico-legales*. Barcelona: Edit. Neurociencias. 1995.
- 15.- McCann UD, Ricaurte GA. Lasting Neuropsychiatric Sequelae of Metylenedioxyamphetmine ("Ecstasy") in Recreational Uses. *J Clinical Psychopharm* 1991, 11(5): 302-305.
- 16.- McCann UD, Ricaurte GA, MDMA ("Ecstasy") and Panic Disorder. *Biol Psychiatry* 1992, 32: 950-953.
- 17.- Mc Guire P, Fahy T. Chronic paranoid psychosis after misuse of MDMA (Ecstasy). *British Medical J* 1991, 302: 697.
- 18.- McGuire PK, Cope H, Fahy TA. Diversity of psychopathology associated with use of 3,4-methylenedioxyamphetamine ("ectasy"). *British Journal of Psychiatry* 1994, 165: 391-395.
- 19.- Pallanti S, Mazzi D. MDMA (Ecstasy) precipitation of panic disorders. *Biol Psych* 1992, 32: 91-94.

- 20.- Peroutka SJ, Newman H, Harris H. Subjective effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in recreational user. *Neuropsychopharmacology* 1988, 1(4): 373-277.
- 21.- Roig A. Efectos adversos asociados al uso recreativo de éxtasis. En: IV Congreso de la Sociedad Española de Toxicomanías. Valencia. 1993.
- 22.- Roig-Traver A. Sobre el uso recreativo de la metilendioximetanfetamina: Aspectos históricos y efectos adversos. *Adicciones* 1994, 6(4): 437-452.
- 23.- Schifano F. Chronic atypical psychosis associated with MDMA ("ecstasy") abuse. *Lancet* 1991, 338: 1335.
- 24.- Siegel RK, MDMA; Nonmedical use and intoxication. *J Psychoactive Drugs* 1986, 18: 349-354.
- 25.- Shulgin A. "E" for ecstasy. Heron Led. London : Nicholas Saunders. 1993.
- 26.- Steele TD, McCann UD, Ricaurte GA. 3,4- Methylene-dioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy"): Pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction* 1994, 89: 539-551.
- 27.- Winstock AR. Chronic paranoid psychosis after misuse of MDMA. *Britis Med J* 1991, 302: 1150.
- 28.- Whithaker-Azmitia PM, Aronson TA. "Ecstasy" (MDMA)- induced panic. *Am J Psychiatry* 1989, 146:119.
- 29.- Wodarz N, Boning J. "Ecstasy" induced psychotic depersonalization syndrome. *Nervenarzt* 1993, 64(7); 478-480.

## AVANCES EN TERAPÉUTICA DE LA DEPENDENCIA DE COCAÍNA

En el tratamiento de la adicción a cocaína se han utilizado dos orientaciones básicas: la modificación del comportamiento del adicto mediante distintas formas de psicoterapia y la

utilización de coadyuvantes farmacológicos. Las psicoterapias, de diversas orientaciones, aunque fundamentalmente las derivadas de aproximaciones cognitivo-conductuales y familiares-sistémicas, han sido más utilizadas en general que el tratamiento farmacológico, aunque existen pocos estudios sobre su eficacia comparativa (1,2), que más adelante comentaremos.

## 1.- Tratamientos farmacológicos

Las estrategias farmacológicas utilizadas hasta el momento se pueden dividir en tres grupos: fármacos antidepresivos, inicialmente utilizados para los síntomas depresivos de estos pacientes; agonistas dopaminérgicos, que sustituyesen la dopaína endógena reducida por el consumo crónico de cocaína, y un último y heterogéneo grupo que abarcaría desde la buprenorfina hasta la carbamacepina.

### a) Fármacos antidepresivos.

Han sido los más utilizados. Destaca especialmente la desipramina (DIP), ya sugerida por Gawin y Kleber en 1984 (3) y Kosten et al en 1987 (4). Ya han sido varios (10 hasta 1994?) los estudios randomizados que utilizaron la DIP, siendo aproximadamente la mitad los que refirieron eficacia (5,6,7,8,9), mientras que el resto no encuentra diferencias con el placebo (10, 11,12, 13), al menos a medio plazo (14, 15). En uno de éstos últimos (9), las diferencias entre el grupo placebo y el tratado con DIP fueron significativas en pacientes con síntomas depresivos. La eficacia de la DIP en la reducción del uso de cocaína es cuestionada en otro trabajo (Fischam (16), aunque el grado de "deseo" era descrito como menor por los pacientes.

Otros fármacos antidepresivos utilizados han sido la imipramina, maprotilina (17), trazodona (18), fluoxetina (19, 20, 21, 22), sertralina (23) y bupropión (24, 25), sin resultados concluyentes sobre su efectividad.

En resumen, parecen existir evidencias favorables del uso de ATD en la adicción a cocaína, aunque sin resultados categóricos. Se suelen usar a dosis altas, y parecen especialmente útiles en la segunda fase del síndrome de abstinencia a cocaína, pudiendo reducir el deseo ("craving") y mejorar la retención en tratamiento. La psicoterapia coadyuvante mejoraría los resultados.

### b) Agonistas/antagonistas dopaminérgicos

Los antagonistas dopaminérgicos (neurolépticos) han sido utilizados en la fase aguda de la intoxicación con cocaína para los síntomas psicóticos inducidos por ésta. Teóricamente, los neurolépticos podrían actuar como bloqueantes de la acción de la cocaína (liberación de dopamina), aunque sus efectos secundarios a medio plazo (disquinesia tardía, etc.) desaconsejan su utilización. Una posible excepción podría ser el flupentixol (antagonista D1 y D2), el cual parece ser relativamente efectivo a dosis bajas (5).

Los agonistas dopaminérgicos se han utilizado basándose en su efecto restablecedor de la función dopaminérgica, en un intento de aminorar los síntomas de retirada aguda

de la cocaína. La bromocriptina fue el primero en ser utilizado, ya a mediados de los 80. Posteriormente, dos estudios abiertos (26, 27) y otros cuatro (hasta 1992) controlados (6, 28, 29, 30) demostraron su utilidad en la fase inicial del síndrome de abstinencia.

Otro agonista, el pergolide, también ha sido probado (31), aunque son necesarios más estudios. También un inhibidor de la recaptación de la dopamina, el mazindol, ha sido probado (32), siendo necesarios posteriormente estudios controlados (hay uno por publicar?).

Tras la bromocriptina, es la amantadina, inductora de la liberación de dopaína, la más estudiada, reduciendo la sintomatología en la fase inicial de abstinencia y disminuyendo las recaídas a largo plazo (30), aunque siendo más discutido este segundo logro (13, 33, 34).

### c) Otros fármacos

Numerosos agentes han sido estudiados en los últimos años, basados en postulados teóricos diversos: estimulantes como el metilfenidato y la pemolina (ambos con potencial de abuso); carbonato de litio; L-Triptófano (con severos efectos secundarios); el ansiolítico gepirona (39). Todos ellos sin resultados positivos.

La carbamacepina parece tener mayor potencialidad (35, puede haber un par de estudios más recientes), aunque es una vía aún poco investigada. También la buprenorfina ha sido probada, especialmente en adictos a opiáceos y cocaína, con resultados esperanzadores (36, 37, 38).

En definitiva, la limitada experiencia en el abordaje farmacológico de la adicción a la cocaína muestra que la administración conjunta de potenciadores del sistema dopaminérgico, en la fase inicial, con antidepresivos, parece ser la más efectiva, mientras que la buprenorfina pudiera ser útil en la dependencia combinada de opiáceos y cocaína, tan frecuente. No obstante, a pesar de los estudios ya publicados, el empirismo parece ser un factor relevante en la utilización de fármacos en la práctica clínica (40). Aproximaciones realmente novedosas como la utilización de infusiones de hoja de coca (41) han de valorarse.

### Dosis habituales en el tto. de la adicción cocaína

desipramina	150-200 mg
imipramina	150-200 mg
maprotilina	150-200 mg
fluoxetina	20-40 mg
sertralina	100-150 mg
bupropión	200-300 mg
bromocriptina	2,5-7,5 mg
pergolide	0,15-0,3 mg
mazindol	1-3 mg
amantadina	200-400 mg

carbamacepina 600-1.200 mg  
buprenorfina 4-6 mg

## 2.- Psicoterapias

Las pautas generales de abordaje psicológicos de la adicción a la cocaína quedaron marcadas en la década de los 80.

Las técnicas más empleadas son las derivadas del conductismo, de la terapia familiar sistémica y de las corrientes cognitivistas. La evaluación de estas diferentes aproximaciones y su eficacia comparativa parece escasa. Los estudios comentados al principio (1,2) comparan la terapia de prevención de recaídas con la terapia interpersonal (1), pareciendo la primera más afectiva, e incrementándose ésta si se combinaba con farmacoterapia (desipramina), aunque en el más reciente(2), que evalúa 139 sujetos a las doce semanas, no encuentra resultados satisfactorios en cuanto a retención y abstinencia a cocaína, ya sea con alguna de las modalidades de psicoterapia, solas o en combinación con desipramina. No obstante, mejoras importantes se encontraron con la terapia de prevención de recaídas.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Carroll KM, Rounsaville BJ, Gawin FH. A comparative trial of psychotherapies; relapse prevention and interpersonal psychotherapy. Am J Drug Alcohol Abuse 1991, 17:229-247.

- 2.- Carroll KM, et al. Psychotherapy and pharmacotherapy for ambulatory cocaine abusers. Arch Gen Psychiatry 1984, 51:177-187.
- 3.- Gawin FH, Kleber HD. Cocaine abuse treatment: open pilot trial with desipramine and lithium carbonate. Arch gen Psychiatry 1984, 41:903-910.
- 4.- Kosten TR et al. A preliminary study of desipramine in the treatment of cocaine abuse in methadone maintenance patients. J Clin Psychiatry 1987, 48:442-444
- 5.- Gawin FH et al. Desipramine facilitation of initial cocaine abstinence. Arch gen psychiatry 1989, 46:117-121.
- 6.- Giannini AJ, Billet V. Bromocriptine-desipramine protocol in treatment of cocaine addiction. J Clin Pharmacol 1987, 27:549-554.
- 7.- Giannini AJ, Loiselle RH, Giannini MC. Space-based abstinence: alleviation of withdrawal symptoms in combative cocaine-phencyclidine abuse. Clin Toxicol 1989, 25: 493-500.
- 8.- O'Brien CP et al. Pharmacological and behavioral treatments of cocaine dependence: controlled studies. J Clin Psychiatry 1988, 49: 17-22.
- 9.- Ziedonis DM, Kosten TR. Depression as a prognostic factor for pharmacological treatment of cocaine dependence. Psychopharmacol Bull 1991, 27: 337-343.

1  
0  
.  
-  
A  
r  
n  
d  
t  
I  
e  
t  
a  
l  
.  
D  
e  
s  
i  
p  
r  
a  
m  
i  
n  
e  
T  
r  
e  
a

t  
m  
e  
n  
t  
o  
f  
c  
o  
c  
a  
i  
n  
e  
a  
b  
u  
s  
e  
i  
n  
m  
e  
t  
h  
a  
d  
o  
n  
e  
m  
a  
i  
n  
t  
e  
n  
a  
n  
c  
e  
p  
a  
t  
i  
e  
n  
t  
s  
.  
N

I  
D  
A

R  
e  
s  
e  
a  
r  
c  
h

M  
o  
n  
o  
g  
r  
a  
p  
h  
y

1  
9  
8  
9

,  
9  
5

:

3

2

2

-

3

2

3

.

- 11.- Kosten TR. Pharmacotherapeutic interventions for cocaine abuse: matching patients to treatment. *J Nerv Ment Dis* 1989, 177: 379-389.
- 12.- McElroy SL et al. Desipramine treatment for relapse prevention in cocaine dependence. *NIDA Research Monography* 1989, 95: 57-63.
- 13.- Weddington WJ et al. Comparison of amantadine and desipramine combined with psychotherapy for treatment of cocaine dependence. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1991, 17:137-152.
- 14.- Kosten TR, Morgan CM, Falcione J, Schottenfeld RS. Pharmacotherapy for cocaine-abuse methadone-maintained patients using amantadine or desipramine. *Arch Gen Psychiatry* 1992, 49: 894-898.
- 15.- Arndt Io et al. Desipramine treatment of cocaine dependence in Methadone-maintenance patients. *Arch Gen*

psychiatry 1992, 49:88-893.

- 16.- Fischman MW, Foltin RV, Nestadt G, Pearlson GD. Effects of desipramine maintenance on cocaine self-administration by humans. *J Pharmacol Exp Ther* 1990, 253: 760-770.
- 17.- Brotman AW et al. An open trial of maprotiline for the treatment of cocaine abuse: a pilot study. *J Clin Psychopharmacol* 1988, 8: 125-127.
- 18.- Small GW, Purcell J. Trazodone and cocaine abuse. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42 :524.
- 19.- Batki SL et al. Fluoxetine for cocaine abuse in methadone patients: preliminary findings. *NIDA Research Monograph* 1990, 105: 516-517.
- 20.- Pollock MH, Rosebaum JF. Fluoxetine Treatment of cocaine abuse in heroin addicts. *J Clin Psychiatry* 1991, 52: 31-33.
- 21.- Covi L, Hess JM, Haertyzen CA, Jaffe JJ. Fluoxetine and counselling in cocaine abuse. *Am Psychiatric Ass Abstracts* 1992, 132-133.
- 22.- Batki SL, Manfredi LB, Jacob P, Jones RT. Fluoxetine for cocaine dependence in methadone maintenance. *J Clin Psychopharmacology* 1993, 13: 243-250.
- 23.- Kosten TA et al. An open trial of sertraline for cocaine abuse. *Am J Addict* (En prensa).
- 24.- Margoli A et al. An open pilot study of bupropion and psychotherapy for the treatment of cocaine abuse in methadone-maintained patients. *NIDA Research monograph* 1991, 105:367-368.
- 25.- Hollister LE, Krajewski K. Drugs for cocaine dependence: Not easy. *Arch gen Psychiatry* 1992, 49: 905.
- 26.- Extein IL, Gross DA, Gold MS. Bromocriptine treatment of cocaine withdrawal symptoms. *Am J Psychiatry* 1989, 146: 403.
- 27.- Kosten TR, Shumann b, Wright D. Bromocriptine treatment of cocaine abuse in patients maintained on methadone. *Am J Psychiatry* 1988, 145: 381-382.
- 28.- Malcon R, Phillips J, Brady K. Pergolide, bromocriptine trial in cocaine addicts. *Am psychiatric Ass Abstracts* 1992, 129: 332.
- 29.- Moscovitz H, Brokoff D. Bromocriptine treatment of heavy cocaine users in an emergency department setting. *Clin Res Abstracts* 1992, 40: 487.
- 30.- Tennant FJ, Shagerian AA. Double-blind comparison of amantadine and bromocriptine for ambulatory withdrawal from cocaine dependence. *Arch Intern Med* 1987, 147: 109-112.
- 31.- Malcon R, Hutto BR, Phillips JD, Ballenger JC. Pergolide mesylate treatment of cocaine Withdrawal. *J Clin Psychiatry* 1991, 52:39-40.
- 32.- Berger P, Gavin F, Kosten TR. Treatment of cocaine abuse with mazindol. *Lancet* 1989, 1: 283.
- 33.- Giannini AJ, Folts DJ, Feather JN, Sullivan BS. Bromocriptine and amantadine in cocaine detoxification. *Psychiatry res* 1989, 29: 11-16.
- 34.- Morgan c, Kosten T, Gawin F, Kleber H. A pilot trial of amantadine for ambulatory withdrawal for cocaine dependence. *NIDA Research Monograph* 1988, 81: 81-85.
- 35.- Halikas JA et al. Treatment of crack cocaine use with carbamacepine. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1992, 18:

45-56.

- 36.- Kosten TR, Kleber HD, Morgan C. Treatment of cocaine abuse with buprenorphine. *Biol Psychiatry* 1989, 26: 637-639.
- 37.- Schottenfeld RS, Pakes J, Ziedonis D, Kosten TR. Buprenorphine: Dosis-dependant effects on the use of cocaine and opiates. *Biol Psychiatry* 1993, 34: 66-74.
- 38.- Gastfriend DR et al. Treatment With buprenorphine for the heroin and cocaine dependence. *Am J Adictions* 1993, 2: 269-278.
- 39.- Jenkins SW et al. A pilot trial of gepirone vs. placebo in the treatment of cocaine dependence. *Psychopharmacol Bull* 1992, 28: 21-26.
- 40.- Gorelick DA, Halikas JA, Crosby RD. Pharmacotherapy of cocaine dependence in the United States: comparing scientific evidence and clinical practice. *Substance Abuse* 1994, 4: 209-213.
- 41.- Llosa T. The standard low dose of oral cocaine for the treatment of cocaine dependence. *Substance abuse* 1994, 4:215-220.