



Centros de  
Integración  
Juvenil, A.C.

**Desarrollo de medicamentos  
para el tratamiento de la  
dependencia a la cocaína:  
Resultados de pruebas clínicas eficaces**

National Institute on Drug Abuse (NIDA)

**2004**

## PREFACIO

Más de 23 millones de estadounidenses han usado cocaína en algún momento de su vida, y más de 1.3 millones son usuarios actuales. La dependencia y el abuso de esta sustancia afecta a todos los segmentos de la sociedad con devastadoras consecuencias personales, sociales y de salud pública. Desafortunadamente, no existen farmacoterapias efectivas para esta sustancia. Por ello, el Instituto Nacional contra el Abuso de Drogas (NIDA por sus siglas en inglés), ha asumido como prioridad principal el desarrollo de un medicamento contra la cocaína.

Durante la última década se ha probado la efectividad de más de 30 medicamentos en el tratamiento de la adicción a esta sustancia. Se han publicado varios artículos (ver el capítulo de Elinore F. McCance en este volumen) y las conclusiones generales son: (1) la mayoría de las pruebas abiertas dieron resultados positivos; sin embargo, cuando se repitieron los estudios de manera ciega, éstos se volvieron negativos, dejando poco claro el potencial de desarrollo de dichos medicamentos; (2) a falta de modelos animales y/o clínicos confiables para predecir la utilidad clínica, los esfuerzos de investigación se centraron principalmente en la evaluación de un amplio espectro de medicamentos comerciales, y (3) la heterogeneidad en el diseño de los estudios, aunada a la falta de estandarización de la metodología empleada por los investigadores al conducirlos, hizo imposible evaluar y comparar los resultados de los diferentes estudios para determinar cuáles medicamentos debían someterse a una evaluación clínica más extensa.

Se puede apreciar un clásico ejemplo de la falta de estándares de metodología si se revisan los estudios de la desipramina, un antidepresivo tricíclico prescrito ampliamente para tratar la dependencia de cocaína (Halikas et al., 1991). Se han realizado y publicado más de una docena de estudios clínicos desde 1982. También se intentó un meta análisis de las pruebas publicadas (Levine y Lehman, 1991). Esta tarea resultó extremadamente difícil a causa de la heterogeneidad en el diseño de los diversos estudios. Algunos de los sujetos analizados eran principalmente abusadores de cocaína, otros estaban siendo tratados con metadona y los demás tenían otro trastorno asociado. Los criterios de inclusión y exclusión fueron muy diferentes en cada estudio.

En relación con la dosificación, los estudios más recientes se enfocaron a determinar niveles de concentración en sangre sin considerar la dosis. Los diseños de protocolo incluyeron modelos al azar/no al azar, abiertos/ciegos y controlados/no controlados. En términos generales se han empleado cinco categorías de medición de

resultados: medidas de resultados psiquiátricos, de ansiedad, de efectos subjetivos de la droga, de patrón de uso y de retención en tratamiento. Sin embargo, en estos estudios publicados varían las definiciones de las medidas de los resultados, de los instrumentos y métodos empleados en la recopilación de estas medidas, de las preguntas y los adjetivos empleados al formularlas, así como de las escalas utilizadas para evaluar los efectos subjetivos; asimismo, varían las fuentes y la frecuencia de monitoreo de los patrones de uso de drogas y las formas en que se analizan y expresan los datos. Estos factores hacen muy difícil la interpretación de los resultados de los estudios y dificultan las conclusiones acerca de la eficacia de la desipramina en el tratamiento de la adicción a la cocaína.

A la luz de lo anterior, en 1992 la Medications Development Division (MDD) (División de Desarrollo de Medicamentos) del NIDA propuso el establecimiento de una Red de Decisión Clínica cuyo objetivo era crear un grupo de líderes de opinión en la academia, el gobierno y la industria farmacéutica, para abordar asuntos pertinentes a la conducción de pruebas exitosas de eficacia clínica contra la cocaína. Los objetivos específicos de esta red eran: (1) garantizar que los estudios iniciales de actividad farmacológica generaran información útil para la predicción de la eficacia clínica futura; (2) desarrollar mediciones comunes de resultados y definiciones consistentes del éxito de las pruebas, de tal forma que pudieran realizarse comparaciones entre los estudios, y (3) crear un Árbol de Decisión Clínica para acelerar el desarrollo de medicamentos de tratamiento para la adicción a la cocaína.

Desde 1992 se han realizado varios talleres para identificar y resolver los problemas prácticos que enfrentan los investigadores al conducir pruebas de eficacia de los medicamentos contra la cocaína.

- Taller MDD I (4/20/92)  
Identificó los elementos faltantes en el paradigma de las pruebas clínicas y organizó Fuerzas de Trabajo. El resumen se presentó en el College on Problems of Drug Dependence (CPDD) (Colegio para Problemas de Dependencia de Drogas) (Tai, 1992).
- Taller MDD II (10/18/92)  
Revisó las propuestas de las Fuerzas de Trabajo en relación con las mediciones de resultados y los criterios de éxito. El resumen fue publicado por el MDD. (Ver apéndice I.)
- Taller MDD III (11/13/92)  
Revisó las propuestas de las Fuerzas de Trabajo en relación con el Árbol de Decisiones Clínicas. El resumen se presentó en el CPDD en 1993. (Ver apéndice II.)

Los resultados de los talleres se resumieron y divulgaron en las reuniones anuales del CPDD de 1992 y 1993, y en la reunión anual del American College of Clinical Pharmacology (ACCP) (Colegio Americano de Farmacología Clínica) en 1992. El esfuerzo de estos talleres culminó con una reunión de Revisión Técnica del NIDA denominada "Medications Development for the Treatment of Cocaine Dependence: Issues in Clinical Efficacy Trials" ("Desarrollo de Medicamentos para el Tratamiento de la Dependencia de Cocaína: Aspectos de las Pruebas de Eficacia Clínica"), sostenida en octubre de 1994 en el instituto.

Las presentaciones en esta Revisión Técnica se dispusieron en tres sesiones. La primera proporcionó una visión general de las razones fundamentales de los enfoques farmacoterapéuticos y una revisión exhaustiva de los compuestos probados durante los últimos cinco años. La segunda sesión abordó temas críticos para el diseño, la implementación, el análisis y la interpretación de las pruebas de eficacia clínica de los medicamentos contra la adicción a la cocaína. La tercera y última sesión se centró en una profunda investigación de las limitaciones y la efectividad al usar análisis cuantitativos y cualitativos de orina, que constituye una de las medidas de resultados medulares para evaluar el uso de cocaína en las pruebas clínicas.

Esta monografía presenta los procedimientos de la Revisión Técnica de octubre de 1994. Los editores confían en que esta publicación estimulará el desarrollo de nuevas investigaciones en el área de desarrollo y la aplicación de metodologías de pruebas clínicas más precisas para el estudio del abuso de las drogas, es decir: (a) mediciones de resultados (subrogados o directos) que midan de manera efectiva la mejoría médica en periodos cortos de tratamiento; (b) instrumentos válidos y confiables para evaluar las mediciones de resultados; (c) modelos farmacológicos animales y/o humanos que permitan predecir la relevancia clínica de experimentar los compuestos; (d) el impacto de interacción con niveles de apoyo psicosocial, y (e) los criterios de inclusión y exclusión de subpoblaciones de pacientes con comorbilidad y abuso de múltiples sustancias y la manera en que afectan los diseños de las pruebas.

Con métodos finos y procesos estandarizados, las pruebas futuras podrían compararse y permitir decisiones de aplicación válidas y críticas que aceleren la identificación, evaluación y desarrollo de medicamentos contra la adicción a la cocaína.