

Avances en la investigación de inmunoterapias contra las drogas de abuso

Iván D. Montoya¹

Resumen

Introducción: Las terapias inmunológicas, ya sea con vacunas (inmunización activa) o con anticuerpos (inmunización pasiva), se están investigando activamente para el manejo de las complicaciones del consumo de drogas de abuso. *Objetivo:* Revisar el estado actual del desarrollo en la investigación de inmunoterapias contra nicotina, cocaína, heroína, metanfetamina y fenciclidina (PCP), con énfasis en los aspectos clínicos de cada una de ellas. *Método:* Revisión de la literatura sobre el tema. *Resultados:* Hasta el momento, las inmunoterapias evaluadas en humanos parecen ser seguras desde el punto de vista médico y con eficacia esperanzadora. Por este mecanismo se previene la activación de los mecanismos de refuerzo cerebral asociados con los efectos adictivos de la droga y, eventualmente, la extinción de la adicción. *Conclusión:* En teoría, las vacunas también podrían ser útiles en la prevención del desarrollo de la adicción al igual que para prevenir las recaídas del uso de drogas. Los anticuerpos monoclonales parecen ser útiles en el tratamiento de las sobredosis de drogas, porque pueden prevenir los efectos neurotóxicos de las drogas al bloquear su acceso al cerebro. Actualmente, se están investigando vacunas contra la cocaína, heroína, metanfetamina y nicotina. Igualmente se están investigando anticuerpos monoclonales contra la cocaína, metanfetamina, nicotina y PCP.

Palabras clave: inmunoterapia, vacunas, drogadicción, tratamiento.

Title: Research Advances in the Immunotherapies of Addictions

Abstract

Introduction: Immunological therapies, either with vaccines (active immunization) or with antibodies (passive immunization), are being actively investigated in the management of complications of drug abuse. *Objective:* To review the current state of research development of immunotherapies against nicotine, cocaine, heroin, methamphetamine and phencyclidine (PCP) with an emphasis on the clinical aspects. *Method:* Review the literature about the topic. *Results:* So far, immunotherapies evaluated in humans appear to be safe from a medical standpoint and effective. This mechanism prevents the activation of brain reinforcement mechanisms associated with the addictive effects of drugs and, eventually, the extinction of the drug addiction. *Conclusion:* In theory, vaccines could also be useful in preventing the development of addiction as well as to prevent the relapse of drug use. Currently, vaccines are

¹ Médico. MPH. Clinical director, Pharmacotherapies and Medical Consequences Grants, National Institute on Drug Abuse. Bethesda, Maryland, Estados Unidos.

being investigated against cocaine, heroin, methamphetamine and nicotine. Likewise, monoclonal antibodies are being investigated against cocaine, methamphetamine, nicotine and phencyclidine (PCP).

Key words: Immunotherapy, vaccines, drug addiction, treatment.

Introducción

La investigación de medicamentos para el tratamiento de los trastornos por uso de sustancias ha resultado en la aprobación, por parte de la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos, de medicamentos como la metadona, la buprenorfina y la naltrexona, para la adicción a opiáceos y las terapias de sustitución de la nicotina, el bupropión, y la vareniclina, para el tratamiento de la adicción a la nicotina. Sin embargo, las tasas de éxito de estos medicamentos distan de ser óptimas y no se dispone de medicamentos aprobados por la FDA para el tratamiento de la adicción a cocaína, metanfetamina y marihuana. Por lo tanto, existe una gran necesidad de desarrollar medicamentos seguros y eficaces para el tratamiento de las adicciones a drogas (1).

Las terapias inmunológicas están ofreciendo nuevas oportunidades terapéuticas en el campo de las adicciones. Desde la década de 1970 se comenzó a explorar la posibilidad de utilizar el sistema inmune, con el fin de contrarrestar los efectos

de la exposición a drogas. En los primeros experimentos se demostró en monos Rhesus que la albúmina sérica bovina conjugada con la morfina reducía la autoadministración de heroína (2). En la actualidad existe un programa muy activo de investigación de inmunoterapias para el manejo de múltiples aspectos clínicos asociados con el uso de drogas de abuso, incluida nicotina, cocaína, heroína, metanfetamina y fenciclidina (3).

El objetivo de las inmunoterapias, ya sea con vacunas (inmunización activa) o con anticuerpos (inmunización pasiva), es utilizar anticuerpos específicos contra la droga, a fin de prevenir que ésta cruce la barrera hematoencefálica y de esta manera “secuestrar” la droga en el torrente sanguíneo y prevenir sus efectos en el sistema nervioso central. El mecanismo de acción de las inmunoterapias contra las drogas de abuso se basa en la formación de un complejo inmunológico del antígeno (droga de abuso) y el anticuerpo, el cual constituye una molécula de gran tamaño que no puede atravesar la barrera hematoencefálica; por lo tanto, se previene el acceso de la droga al cerebro. Este enfoque terapéutico se conoce también como antagonismo farmacocinético (4).

El esquema de inmunización activa con vacunas se realiza con proteínas conjugadas con capacidad antigénica contra la droga, las cuales,

al administrarlas al individuo, van a producir una activación de células T y B. Esto lleva a la generación de anticuerpos específicos. En contraste, la inmunización pasiva, por lo general con anticuerpos, no requiere el sistema inmune del individuo porque en este caso se administran los anticuerpos preformados, que son de alta afinidad contra la droga (5).

Cada uno de estos esquemas tiene ventajas y desventajas, al igual que aplicaciones clínicas muy definidas. Las vacunas se tardan más tiempo para comenzar a actuar, requieren que el paciente tenga un sistema inmune en condiciones aceptables y confieren una protección más duradera. Por lo tanto, se están investigando con fines terapéuticos, especialmente para el tratamiento de la adicción a la nicotina y la cocaína. Los anticuerpos monoclonales no necesitan el sistema inmune del paciente, actúan muy rápidamente y la duración de la acción es corta. Por lo tanto, se están investigando para el tratamiento de intoxicaciones por drogas como la metanfetamina, fenciclidina y cocaína (6).

Lograr el efecto deseado implica que las inmunoterapias deben tener una respuesta inmune aceptable, buena especificidad para la droga de abuso que se va a tratar y un grado óptimo de aclaración *in vivo*. En el caso de las vacunas, se espera que

la respuesta inmune del individuo pueda producir unos títulos de anticuerpos suficientes para bloquear el paso de la droga al cerebro. El sistema inmune humano no tiene en sí mismo capacidad para generar una respuesta inmune a moléculas pequeñas de menos de unos 10 kDa, un límite que está más allá del peso molecular de cualquier droga de abuso.

Por lo tanto, para desarrollar las vacunas, la droga de abuso se une covalentemente a una proteína transportadora, con el fin de desencadenar una respuesta inmune. Esto se logra mediante la síntesis de un hapteno, un derivado químico de la droga que se incorpora a un brazo, esto es, un terminal de la fracción reactiva de la proteína. La intensidad de la respuesta de anticuerpos puede variar de acuerdo con las características de la proteína transportadora, así como por el tipo de adyuvante utilizado en la fórmula antigénica. Además, la afinidad y la especificidad de los anticuerpos están directamente relacionados con el diseño del hapteno (7).

El propósito de este artículo es revisar el estado actual de la investigación de inmunoterapias para el manejo de diferentes trastornos producidos por el consumo de drogas, como nicotina, cocaína, heroína, metanfetamina y fenciclidina. Algunas de estas terapias están en fase de investigación preclínica,

mientras otras se están evaluando en estudios clínicos de fase II y fase III con resultados esperanzadores.

Nicotina

La adicción a la nicotina es un gran problema de salud pública. La Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta que el hábito de fumar es responsable del 10% de las muertes en el mundo. La nicotina es el compuesto del tabaco más importante en la adicción a fumar. Ésta se une en el cerebro con los receptores colinérgicos nicotínicos (nAChRs). La nicotina produce secreción de dopamina y otros neurotransmisores, como la noradrenalina la acetilcolina, b-endorfinas y el GABA. Eventualmente, dejar de fumar se traduce en una disminución de las concentraciones de dopamina, acompañada de síntomas de abstinencia como irritabilidad, aumento de peso, ansiedad, déficit de aprendizaje y depresión (8).

Aunque se cuenta con medicamentos aprobados por la FDA para tratar la dependencia a la nicotina, su eficacia es limitada. La terapia de reemplazo de nicotina (TRN), como el chicle, el inhalador o los parches dérmicos ayudan a controlar el deseo de fumar y su tasa de éxito se estima en un 11,8% a los seis meses. El bupropión y la vareniclina, también aprobados por la FDA, tienen una tasa de éxito del 14% y del 23%, respectivamente. Por lo

tanto, las inmunoterapias pueden ofrecer una oportunidad en el manejo de esta adicción, posiblemente con mejores resultados (9).

La inmunoterapia contra la nicotina ha alcanzado la fase más avanzada de evaluación clínica. En la actualidad, hay en desarrollo tres variantes de vacunas contra la nicotina y aunque son farmacológicamente distintas, su mecanismo para prevenir la adicción es similar. Estas vacunas bloquean la entrada de nicotina en el cerebro e impiden la unión de la nicotina con los receptores nAChRs en el cerebro y toda la cascada de efectos ya mencionados. Las tres variantes de estas vacunas están siendo desarrolladas por Celtic Pharma, Cytos Biotechnology y Nabi Pharmaceuticals. A continuación se describe brevemente cada una de ellas.

Celtic Pharma produce la vacuna TA-NIC, que utiliza la subunidad de la toxina B del cólera como proteína portadora. Un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, placebo-controlado, con una duración de 12 semanas, en un muestra de 200 pacientes. Cada sujeto recibe siete inyecciones de la vacuna o placebo. Los pacientes tienen un seguimiento clínico durante un año (10). Los resultados no están aun disponibles.

Cytos Biotechnology está desarrollando la vacuna CYT-002-NicQb,

que utiliza una novedosa plataforma de presentación de antígeno basada en partículas virales (VLPs) como proteína portadora. En un estudio de fase II, se trataron 341 fumadores con cinco inyecciones de la vacuna o el placebo a intervalos mensuales. Los resultados demostraron que esta vacuna es segura y bien tolerada por los pacientes. Todos los fumadores que recibieron la vacuna tuvieron una respuesta de anticuerpos antinicotina. El análisis de los datos utilizando la técnica conocida como *intención de tratar* demostró que no había diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en cuanto la eficacia de la vacuna. Sin embargo, al parecer se encontró eficacia de la vacuna al hacer un análisis basado en las concentraciones obtenidas de anticuerpos antinicotina. Una nueva formulación optimizada de esta vacuna se está evaluando en estudios clínicos (11).

Nabi Biopharmaceuticals está investigando la vacuna NicVAX, la cual utiliza una proteína recombinante de *Pseudomonas aeruginosa*, una exotoxina que se ha convertido en no tóxica por eliminación de aminoácidos. Estudios preclínicos realizados con NicVAX han demostrado que la vacunación evita que la nicotina llegue al cerebro y bloquea los efectos de la nicotina, incluidos los que pueden llevar a la adicción o pueden reforzar y mantener la adicción.

En un estudio doble ciego llevado a cabo en una muestra de 301 fumadores se encontró que aquellos que mostraron una respuesta de anticuerpos adecuada al NicVAX presentaron una reducción estadísticamente significativa en dejar de fumar (12,13). Actualmente se están realizando dos estudios clínicos de fase III (uno de ellos ya completó el reclutamiento de pacientes), con el fin de lograr la aprobación de esta vacuna por parte de la FDA.

Así mismo, se están investigando otras vacunas contra la nicotina; pero aún no han recibido evaluación clínica. Se espera que en el futuro próximo estas vacunas estén disponibles no sólo con fines terapéuticos para dejar de fumar, sino con fines profilácticos para evitar el paso del uso a la dependencia a la nicotina. Debido a que estas vacunas requieren que la persona fumadora tenga su sistema inmune en condiciones adecuadas para desarrollar los anticuerpos, su uso en pacientes inmunosuprimidos o con déficits nutricionales puede ser limitada.

Estas vacunas, por sí solas, no son la panacea y se espera que se administren en un contexto terapéutico en el cual se ofrezcan técnicas conductuales para dejar de fumar. Finalmente, es posible que la eficacia de estas vacunas pueda optimizarse si se administran con otros medicamentos que han demostrado eficacia para dejar de fu-

mar. Se necesita más investigación para evaluar la seguridad y eficacia de la combinación de la vacuna con psicoterapias u otros medicamentos aprobados para dejar de fumar (9).

Cocaína

Se calcula que 2,1 millones de estadounidenses (0,8% de la población) son consumidores habituales de cocaína, cuyo impacto psicosocial es desproporcionadamente alto. Múltiples esfuerzos y gran inversión se han realizado a fin de encontrar farmacoterapias para esta adicción; sin embargo, hasta la fecha no existe ningún medicamento aprobado por la FDA para su tratamiento.

Desde mediados de la década de 1990 se están investigando inmunoterapias para esta adicción, tanto con estrategias de inmunización activa como pasiva. La primera, hecha con vacunas, ha sido investigada para la prevención de recaídas; mientras que la segunda se ha investigado para el tratamiento de sobredosis o intoxicaciones agudas (1,3,14).

La vacuna anticocaína, llamada TA-CD, está siendo desarrollada por Celtic Pharma. Los ensayos clínicos de fase I han demostrado que la TA-CD fue bien tolerada tanto local como sistémicamente después de tres inyecciones durante dos meses. Los anticuerpos contra la cocaína se pudieron detectar un mes des-

pués de la inyección y las concentraciones máximas se obtuvieron a la tercera dosis, se mantuvieron altas durante unos cuatro meses y desaparecieron después de un año (15). Un estudio clínico fase II publicado recientemente con un diseño de doble-ciego, placebo, controlado en 114 pacientes, encontró una reducción significativa en el consumo de cocaína en quienes tuvieron una respuesta alta de anticuerpos contra la cocaína (16). En la actualidad se está implementando un estudio doble ciego, multicéntrico para evaluar la seguridad y eficacia de esta vacuna (15-17).

Actualmente no se dispone de antídotos para el tratamiento de la intoxicación o sobredosis por cocaína. La inmunización pasiva con anticuerpos se ha estado investigando con este propósito y con resultados esperanzadores. Teóricamente, la terapia con anticuerpos, ya sea monoclonales o de otro tipo, puede ser más eficaz que las vacunas para prevenir el acceso agudo de la cocaína al cerebro durante una sobredosis. Los anticuerpos contra la cocaína pueden prevenir los efectos neuropsiquiátricos y neurotóxicos agudos que produce la sobredosis de cocaína en el sistema nervioso central.

Un anticuerpo monoclonal murino anticocaína parece atenuar los efectos conductuales de la cocaína. Un anticuerpo monoclonal, designado

como 2E2, ha demostrado que cambia la distribución *in vivo* de la cocaína en ratones, pues secuestra la cocaína en el plasma y disminuye las concentraciones de cocaína en el cerebro. Anticuerpos catalíticos parecen aumentar el metabolismo de la cocaína y puede ser una estrategia de tratamiento prometedora para casos de sobredosis.

La cocaína es degradada por hidrólisis del benzoil éster para producir ecgonina metil éster y ácido benzoico, que no son tóxicos ni producen refuerzo cerebral. Por lo tanto, estos anticuerpos capaces de catalizar pueden acelerar la degradación de la cocaína a esos productos, que son menos tóxicos. De este modo, anticuerpos monoclonales y catalizadores pueden ser antídotos prometedores para las intoxicaciones de cocaína y evitar las complicaciones en el sistema nervioso central del consumo agudo de cocaína (18-21).

Por último, con técnicas de bioingeniería se está investigando la producción de un bacteriófago filamentoso con capacidad de transmitir anticuerpos que secuestran la cocaína. Estos filamentos bacteriófagos son virus con mayor flexibilidad genética. Estos filamentos tienen la capacidad de penetrar la barrera hematoencefálica, sin efectos negativos en el huésped, y suscitar una respuesta inmunitaria específica contra el bacteriófago. De

esta manera, el bacteriófago penetra en el sistema nervioso central y las proteínas de su superficie se adhieren a la cocaína y la secuestran en el cerebro (22).

Opiáceos

Los opiáceos son sustancias sumamente adictivos y su tratamiento, con frecuencia, está limitado a la sustitución con un opiáceo de prescripción. En el momento están aprobados por la FDA la metadona y la buprenorfina, como terapia de sustitución; la naltrexona oral, para el mantenimiento de la abstinencia, y la naloxona, para el tratamiento de la intoxicación. Se han estado investigando varios medicamentos, entre ellos la lofexidina y el tramadol; pero a pesar de la larga trayectoria de investigación en este campo y los medicamentos disponibles, los resultados de los tratamientos a largo plazo no son satisfactorios (1,3). Por lo tanto, dada la necesidad de desarrollar nuevas alternativas terapéuticas, varios grupos de investigación han estudiado formas de inmunoterapias para esta adicción.

Desde la década de 1970 hubo investigación sobre inmunoterapias para la adicción a la heroína y aunque se abandonó, recientemente han vuelto a ganar importancia las vacunas antimorfina y antiheroína, no sólo debido al éxito limitado de las farmacoterapias disponibles,

sino a la propagación de la epidemia de sida en adictos a la heroína inyectada de forma intravenosa (2). La vacuna contra la morfina se ha estudiado en macacos Rhesus y en roedores con buenos resultados. Se espera que en un futuro cercano comiencen a desarrollarse estudios clínicos de estas vacunas para determinar su seguridad y eficacia en humanos (23).

Anfetamina y sus derivados

Actualmente no existen medicamentos aprobados por la FDA para el tratamiento de la adicción a la anfetamina o sus derivados. Resultados preliminares sugieren que el bupropión puede ser seguro y efectivo para el tratamiento de la adicción a la metanfetamina. En el presente, se está llevando a cabo un estudio multicéntrico que compara el bupropión contra el placebo y se espera que sus resultados sirvan para determinar la eficacia de este medicamento para dicha adicción.

En cuanto a inmunoterapias para la adicción a las anfetaminas, hasta el momento sólo se han investigado las de tipo pasivo, ya que parecen ser efectivas en el tratamiento de la sobredosis con metanfetamina: los anticuerpos monoclonales reducen los efectos tóxicos de la metanfetamina. Estudios en animales sugieren que los anticuerpos antimetanfetamina pueden reducir la autoadministración de metanfetamina e inhibir la

actividad locomotora estimulada por esta sustancia. Si se tienen en cuenta los graves efectos tóxicos de la metanfetamina, estos anticuerpos monoclonales pueden mejorar significativamente el pronóstico de un paciente intoxicado con dicha sustancia. Se espera que en un plazo corto comiencen los estudios en humanos de estos anticuerpos para esta indicación (24-26).

Fenciclidina

Aunque el uso de fenciclidina (conocida también como PCP, por su sigla en inglés) es relativamente infrecuente, la adicción a esta sustancia puede producir daños neuropsiquiátricos irreparables y la intoxicación puede tener consecuencias deletéreas. En la actualidad no se dispone de ningún medicamento aprobado por la FDA para el tratamiento de la adicción a la PCP y la investigación en este campo es cada día más escasa. Sin embargo, la investigación ha tenido avances significativos en los últimos años.

La inmunoterapia pasiva para la intoxicación con PCP es un enfoque prometedor que se está investigando activamente. Los estudios en animales han demostrado que los anticuerpos monoclonales anti-PCP (mAb6B5) pueden prevenir el acceso de PCP en el cerebro y disminuir la cantidad de PCP disponible para estimular los receptores cerebrales.

Estos anticuerpos actúan como antagonistas periféricos farmacocinéticos mediante la captación del PCP en el compartimento vascular.

Una sola dosis de Ab6B5 murino puede prevenir la muerte de los animales expuestos a altas dosis de PCP. Por lo tanto, los anticuerpos anti-PCP parecen prevenir los efectos tóxicos del PCP en el cerebro y ser útiles para el tratamiento de su sobredosis. Se espera que, al igual que los anticuerpos monoclonales contra la anfetamina, los estudios en humanos comiencen pronto y que estén disponibles en centros de emergencia para el tratamiento inmediato de la intoxicación por esas sustancias (27-30).

Conclusión

Las inmunoterapias son una forma innovadora y prometedora de tratar las complicaciones asociadas con el consumo de drogas de abuso. Aunque su seguridad y eficacia puede ser igual o mejor que algunas farmacoterapias, la inmunoterapia no se puede considerar la panacea. Ambas intervenciones deben ir siempre acompañadas de una buena intervención psicosocial de apoyo.

Las aplicaciones clínicas de las inmunoterapias son diversas. Las activas (vacunas) parecen ser de mayor utilidad en el tratamiento de la adicción a drogas y, posible-

mente, para prevenir la progresión entre el uso y la dependencia, al igual que prevenir recaídas. Entre tanto, las inmunoterapias pasivas parecen tener mayor utilidad en el tratamiento de las intoxicaciones y sobredosis por drogas de abuso.

Este es un tema apasionante en el que confluyen la psiquiatría, la psicofarmacología y la inmunología, y más recientemente la ingeniería genética. Se espera que en un futuro no muy lejano el desarrollo de las inmunoterapias permita a los clínicos tratar de una forma segura y eficaz las serias complicaciones neuropsiquiátricas asociadas con el consumo de drogas de abuso.

Referencias

1. Montoya ID, Vocci F. Novel medications to treat addictive disorders. *Curr Psychiatry Rep.* 2008;10(5):392-8.
2. Bonese KF, Wainer BH, Fitch FW, Rothberg RM, Schuster CR. Changes in heroin self-administration by a rhesus monkey after morphine immunisation. *Nature.* 1974;252(5485):708-10.
3. Montoya I. Inmunoterapias para adicción a drogas. *Adicciones.* 2008;20(2):111-5.
4. Owens SM. Antibodies as pharmacokinetic and metabolic modifiers of neurotoxicity. *NIDA Res Monogr.* 1997;173:259-72.
5. Kinsey BM, Jackson DC, Orson FM. Anti-drug vaccines to treat substance abuse. *Immunol Cell Biol.* 2009;87(4):309-14.
6. Kosten T, Owens SM. Immunotherapy for the treatment of drug abuse. *Pharmacol Ther.* 2005;108(1):76-85.
7. Moreno AY, Janda KD. Immunopharmacotherapy: vaccination strategies as a treatment for drug abuse and

- dependence. *Pharmacol Biochem Behav.* 2009;92(2):199-205.
8. Hatsukami DK, Stead LF, Gupta PC. Tobacco addiction. *Lancet.* 2008;371(9629):2027-38.
 9. Cerny EH, Cerny T. Vaccines against nicotine. *Hum Vaccin.* 2009;5(4):200-5.
 10. Trial watch: Xenova's TA-NIC vaccine shows promise. *Expert Rev Vaccines.* 2004;3(4):386.
 11. Heading CE. Drug evaluation: CYT-002-NicQb, a therapeutic vaccine for the treatment of nicotine addiction. *Curr Opin Investig Drugs.* 2007;8(1):71-7.
 12. Heading CE. NicVAX (Nabi Biopharmaceuticals). *IDrugs.* 2003;6(12):1178-81.
 13. Hatsukami DK, Rennard S, Jorenby D, Fiore M, Koopmeiners J, de VA, Horwith G, Pentel PR. Safety and immunogenicity of a nicotine conjugate vaccine in current smokers. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;78(5):456-67.
 14. Montoya ID, McCann DJ. Drugs of abuse: management of intoxication and antidotes. *EXS* 2010;100:519-41.
 15. Kosten TR, Biegel D. Therapeutic vaccines for substance dependence. *Expert Rev Vaccines.* 2002;1(3):363-71.
 16. Martell BA, Orson FM, Poling J, Mitchell E, Rossen RD, Gardner T, et al. Cocaine vaccine for the treatment of cocaine dependence in methadone-maintained patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy trial. *Arch Gen Psychiatry.* 2009;66(10):1116-23.
 17. Sofuoglu M, Kosten TR. Novel approaches to the treatment of cocaine addiction. *CNS Drugs.* 2005;19(1):13-25.
 18. Fox BS, Kantak KM, Edwards MA, Black KM, Bollinger BK, Botka AJ, et al. Efficacy of a therapeutic cocaine vaccine in rodent models. *Nat Med.* 1996;2(10):1129-32.
 19. Gao D, Narasimhan DL, Macdonald J, Brim R, Ko MC, Landry DW, et al. Thermostable variants of cocaine esterase for long-time protection against cocaine toxicity. *Mol Pharmacol.* 2009;75(2):318-23.
 20. Norman AB, Norman MK, Buesing WR, Tabet MR, Tsibulsky VL, Ball WJ. The effect of a chimeric human/murine anti-cocaine monoclonal antibody on cocaine self-administration in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009;328(3):873-81.
 21. Paula S, Tabet MR, Farr CD, Norman AB, Ball WJ, Jr. Three-dimensional quantitative structure-activity relationship modeling of cocaine binding by a novel human monoclonal antibody. *J Med Chem.* 2004;47(1):133-42.
 22. Carrera MR, Kaufmann GF, Mee JM, Meijler MM, Koob GF, Janda KD. Treating cocaine addiction with viruses. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101(28):10416-21.
 23. Anton B, Salazar A, Flores A, Matus M, Marin R, Hernandez JA, Leff P. Vaccines against morphine/heroin and its use as effective medication for preventing relapse to opiate addictive behaviors. *Hum Vaccin.* 2009;5(4):214-29.
 24. Byrnes-Blake KA, Laurenzana EM, Landes RD, Gentry WB, Owens SM. Monoclonal IgG affinity and treatment time alters antagonism of (+)-methamphetamine effects in rats. *Eur J Pharmacol.* 2005;521(1-3):86-94.
 25. Gentry WB, Ruedi-Bettschen D, Owens SM. Development of active and passive human vaccines to treat methamphetamine addiction. *Hum Vaccin.* 2009 20;5(4):206-13.
 26. McMillan DE, Hardwick WC, Li M, Gunnell MG, Carroll FI, Abraham P, Owens SM. Effects of murine-derived anti-methamphetamine monoclonal antibodies on (+)-methamphetamine self-administration in the rat. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004;309(3):1248-55.
 27. Hardin JS, Wessinger WD, Wenger GR, Proksch JW, Laurenzana EM, Owens SM. A single dose of monoclonal anti-phencyclidine IgG offers long-term reductions in phencyclidine behavioral effects in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;302(1):119-26.
 28. Laurenzana EM, Gunnell MG, Gentry WB, Owens SM. Treatment of adverse effects of excessive phencyclidine

- exposure in rats with a minimal dose of monoclonal antibody. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003;306(3):1092-8.
29. Owens SM, Gunnell M, Laurenzana EM, Valentine JL. Dose- and time-dependent changes in phencyclidine metabolite covalent binding in rats and the possible role of CYP2D1. *J Pharmacol Exp Ther.* 1993;265(3):1261-6.
30. Valentine JL, Owens SM. Antiphencyclidine monoclonal antibody therapy significantly changes phencyclidine concentrations in brain and other tissues in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 1996;278(2):717-24.

Conflicto de interés: el autor manifiesta que no tiene ningún conflicto de interés en este artículo.

Recibido para evaluación: 9 de agosto del 2010

Aceptado para publicación: 19 de mayo del 2010

Correspondencia

Iván D. Montoya

Pharmacotherapies and Medical Consequences Grants

National Institute on Drug Abuse

6001 Executive Blvd.

Bethesda, MD 20892

Maryland, Estados Unidos

imontoya@mail.nih.gov