

MECANISMOS CELULARES DE LA ADICCION A LA COCAINA: Base para un tratamiento medicamentoso

Luis Trelles *

Luego de una rápida revisión de la farmacología de la cocaína se exponen los signos y síntomas de la adicción y de la abstinencia a la droga. La explicación neurofisiológica de ambos mecanismos se revisa y a su luz se expone una terapia.

The clinical signs and symptoms of cocaine addiction and withdrawal are exposed and its neurophysiological basis explained. A combination of drug therapy, desensibilisation and psychotherapy is proposed as the best treatment for this addiction.

* Profesor Principal del Departamento de Humanidades de la Pontificia Universidad Católica; Jefe del Departamento de Investigaciones del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas de Lima.

La recaída constituye el más grave de los problemas clínicos que surgen durante el tratamiento de un drogadicto. No es infrecuente que un detalle, a veces aparentemente irrelevante, despierte el recuerdo de la droga y la provoque en un usuario crónico.

En lo que se refiere a la cocaína, sea bajo la forma de pasta básica o de cloridrato, su poder adictivo empieza a comprenderse con más claridad que hace algunos años. En efecto, aunque se usa desde tiempos inmemoriales (en el Perú por ejemplo desde la época prehispánica), sólo en los últimos años han reconocido los científicos que se trata de una droga con una alta capacidad adictiva (Barnes, 1988), muchos de cuyos efectos se deben a los cambios neuroquímicos que produce en el sistema nervioso central.

En este artículo se hará una revisión de la clínica de la adicción a la cocaína, de los mecanismos neurológicos que explican sus efectos y, basados en ellos, propondremos un plan terapéutico. Como introducción veremos algunos conceptos de drogadicción y los efectos clínicos de la intoxicación por esta sustancia.

La Drogadicción

La dependencia psicológica es un término oscuro que se refiere al hecho que una persona desarrolla un apetito desmesurado por los efectos agradables de la droga o que su consumo evita vivencias desagradables. El término dependencia física designa un cambio fisiológico y/o bioquímico en el cuerpo que hace imperiosa la presencia continua de la droga para evitar la abstinencia, la que puede ser de intensidad variable (desde simplemente un desasosiego hasta alteraciones que ponen en peligro la vida). Tolerancia es un término que se refiere al efecto decreciente de la droga cuando se usa la misma dosis, lo que lleva a aumentarla para conseguir efectos similares.

La separación de la dependencia a una droga en psicológica y física si bien tiene una aplicación clínica, no es útil al tratar de explicar los elementos neurofisiológicos de la adicción.

Una definición más apropiada para nuestro propósito es la del DSM-III, que señala que dependencia es "un conjunto de síntomas cognitivos, comportamentales y fisiológicos que indican que la persona tiene una disminución del control en el uso de una sustancia psicoactiva y continúa usándola a pesar de las consecuencias adversas".

Jaffe (1985) ha señalado que los animales experimentales sin una historia previa de exposición a drogas, adquieren con facilidad el hábito de la autoadministración y que su comportamiento no difiere del de los usuarios humanos de la misma droga. Interpreta esto afirmando que para adentrarse en el consumo repetido de una droga no es necesaria ninguna patología o vulnerabilidad especial. Evidentemente que esta afirmación no niega las bien conocidas variaciones en la susceptibilidad individual a la drogadicción. Clásicamente se afirma que son más susceptibles a la dependencia las personas con desórdenes de la personalidad, sobre todo los pasivo-agresivos, los dependientes y los antisociales, los angustiados, los depresivos, los que poseen sentimientos de inadecuación o minusvalía y los que están expuestos a situaciones muy penosas e intolerables.

Observaciones biológicas comportamentales y clínicas del consumo de cocaína

No es necesario explayarse sobre la difusión de esta droga en nuestro medio, tanto bajo la forma de cloridrato, más pura, como bajo la de pasta básica (PB). Esta última constituye probablemente la droga de mayor uso en el país y sin duda alguna la que más estragos individuales y sociales causa. Se calcula que la prevalencia de la adicción a la cocaína (pasta básica), en la ciudad de Lima, es de 40/1000 habitantes.

La cocaína es el alcaloide que deriva de la hoja del arbusto de la coca (*Erythroxylum Coca*), originario de la región andina del Perú y Bolivia. En la actualidad el arbusto crece en la vertiente oriental de los Andes pero nada asegura sobre el lugar exacto de origen ni sobre la cultura que lo domesticó por primera vez. Las hojas de la coca han sido succionadas por centurias en nuestras latitudes y sus efectos fueron muy apreciados por los antiguos habitantes del Perú; el Inca, por ejemplo, acostumbraba a mascar coca durante las ceremonias religiosas. La cocaína fue aislada en 1860 y en 1874 se identificaron sus efectos anestésicos locales, para los que fue utilizada durante un tiempo. A fines del siglo pasado era considerada un medicamento importante, usado por sus efectos euforizantes y estimulantes. Desde comienzos de este siglo fue prohibido en la mayoría de los países y clasificado como narcótico junto con la heroína.

La ingestión de la cocaína se hace, en el caso del cloridrato, por aspiración nasal o por inyección intravenosa (siendo la primera vía la más ampliamente usada), en una dosis promedio entre 20 y 50 mgs.

La pasta básica de cocaína es producida clandestinamente, depositando las hojas del árbol de la coca en grandes cilindros, agregándoseles kerosene, ácido sulfúrico, permanganato de potasio y bicarbonato de sodio. La mezcla se macera bajo tierra durante 1 a 2 semanas; luego se la seca a la luz solar o por los rayos infrarrojos. El producto final tiene la consistencia de una pasta de color blanco amarillento; su composición química contiene esencialmente de 40 a 80% de sulfato de cocaína, amén de otros compuestos, entre los cuales hay muchas veces adulterantes como la tiza, aspirina o talco.

La pasta es consumida fundamentalmente por jóvenes, entre los que aquéllos de menos de 20 años representan el 50%. Es la primera droga en el Perú y su modo de ingesta es fumarla sola o asociada al tabaco o a la marihuana.

Metabolismo

La cocaína tiene una vida media corta pues es metabolizada rápidamente por esterasas hepáticas y plasmáticas, lo que conduce a la formación de metabolitos activos: la benzoilecgonina, en la sangre, el tracto digestivo y la orina; la ecgonina, en sangre, hígado y cerebro; la norcocaína, el más potente de los metabolitos y que representa el 10 al 15% de los metabolitos cerebrales.

La Farmacocinética

Después de su inyección endovenosa alcanza rápidamente concentraciones altas en el plasma, en donde su máxima concentración no se alcanza hasta la hora de ingerida, bastante tiempo después del mayor efecto euforizante; por lo que es probable que el efecto psicológico de la cocaína se correlacione con el incremento rápido de sus niveles plasmáticos y no con la concentración de la droga en la sangre. La gran solubilidad en los lípidos de la droga favorece su rápido ingreso al cerebro. Para Resnick (1977), la droga penetra por el etmoides directamente al cerebro al ser inhalada. La pureza de la droga que se vende en la calle es del 30 al 70%, combinándose, en muchos casos, con muchas sustancias, entre ellas anfetamina, procaina.

Observaciones Comportamentales

La autoingesta de cocaína y otros psicoestimulantes, como la anfetamina, es un fenómeno que ocurre con facilidad en el hombre, el mono y los

animales que la tienen a su alcance y la han experimentado. Su efecto inmediato es disminuir el umbral de reforzamiento en los experimentos de gratificación por estimulación cerebral. Cuando se permite a los animales un acceso indiscriminado a la droga, se la autoadministran en grandes cantidades, algunos llegando después de varios días a tomar una sobredosis letal.

Observaciones Clínicas

Los efectos de la cocaína en el hombre han sido estudiados fundamentalmente con ocasión de estudios clínicos. Dada su gran importancia trataremos separadamente el uso del cloridrato de cocaína y el de la pasta básica.

Los Efectos Agudos del Consumo de Cloridrato de Cocaína

Se comparan a los de la anfetamina aunque se dice que son más sutiles, menos intensos y más psicológicos; siendo su duración de una hora contra las varias horas que se prolonga el efecto anfetamínico. Produce una sensación de bienestar, con euforia, omnipotencia, impresión de claridad mental y ligereza física. Muy fácilmente el consumidor se toma hiperactivo.

Se discute sobre la frecuencia de los signos indeseables, pero muchos investigadores aseguran que son más frecuentes e intensos que lo que describen los usuarios. El más frecuente de los efectos indeseables es una sensación de cansancio y de irritabilidad que aparecen a medida que disminuye la euforia y se acompañan por un deseo de más droga. Los médicos han observado en lugares donde es frecuente su consumo la aparición de ataques agudos de ansiedad, con paranoia, hipertensión arterial y taquicardia. Síntomas más severos, como delusiones y alucinaciones, sobre todo táctiles, son poco frecuentes pero pueden ocurrir.

En los casos más agudos pueden verse cuadros psicóticos, indistinguibles de los anfetamínicos y de brotes de esquizofrenia. Suelen durar menos que las psicosis por anfetamina, prolongándose como máximo algunas semanas. Asimismo, grandes dosis de cocaína pueden causar depresión de los centros bulbares y muerte por paro cardíaco o respiratorio.

La cocaína ha sido implicada a menudo como causa de agresión y crimen, pues produce un aumento de la confianza en uno mismo e irritabilidad, sin embargo no hay estudios que lo confirmen suficientemente.

Los Efectos Crónicos del Consumo de Cloridrato de Cocaína

El consumo crónico de cloridrato de cocaína por vía nasal puede producir alteraciones en el sueño, anorexia, irritabilidad, alteraciones de la concen-

tración y provocar una dependencia psicológica severa. En ocasiones pueden producirse alteraciones perceptivas, sobre todo ilusiones, pensamiento paranoide y más raramente una psicosis.

Se discute si puede haber una dependencia física, pero es observación personal, que por lo menos en algunos consumidores crónicos, se producen síntomas de abstinencia, que por lo general consisten en una depresión y angustia, pero que en algunos casos son más graves pudiendo llegar hasta un cuadro de confusión mental y delirio, de corta duración (algunos días).

En realidad los efectos indeseables son mucho más frecuentes con el uso intravenoso de la droga. Se ha encontrado que éste tipo de usuarios está expuesto a serias lesiones del sistema nervioso central, por la instalación de accidentes cerebro-vasculares, debidos a una arteritis.

El Consumo de Pasta Básica de Cocaína

El consumidor de pasta pasa rápidamente del uso social hacia la dependencia. En efecto el consumo de la marihuana, la cocaína y el alcohol están en un inicio relacionados con el placer y el sexo. Sin embargo, con la pasta esta etapa desaparece muy rápidamente, el consumidor tiende a aislarse totalmente o en grupos de 2 ó 3.

La intoxicación aguda está en relación a una experiencia de euforia, bienestar y ligereza corporal y espiritual, que dura un período muy corto después de la inhalación. A los pocos instantes, minutos a veces, el individuo siente un imperioso deseo de volver a inhalar el humo, lo que si no es cumplido se acompaña de gran angustia. Para mantener la euforia los consumidores necesitan dosis repetidas. El uso repetido y prolongado de dosis altas, hace cada vez más difícil alcanzar el nivel precedente de placer, lo que provoca ansiedad, temor, boca seca, dilatación pupilar, taquicardia e incoordinación psicomotora. En ese momento no es raro que el consumidor recurra al uso del alcohol, para aminorar los síntomas, sobre todo la angustia y la sequedad de boca.

A las 3 horas de iniciado el consumo (es decir cuando el sujeto ha inhalado entre 20 y 30 grs), aparecen los síntomas de sobredosis, que consisten en rigidez muscular, mutismo, conducta estereotipada, pobreza de la ideación, angustia muy marcada e irritabilidad con depresión. Su uso crónico ha sido asociado con psicosis caracterizadas por alucinaciones visuales, auditivas y táctiles, delusiones paranoides poco sistematizadas e ideas de referencia.

La más grave de las complicaciones del uso de la PBC es la aparición progresiva de una metamorfosis de la personalidad, en la que el individuo va desarrollando características sociopáticas, que lo conducen a serios problemas laborales, familiares, policiales, sociales y económicos; con frecuencia el consumidor es incapaz de hacer un juicio sobre su estado.

La Abstinencia

Se ha propuesto un mecanismo para explicar la abstinencia a la cocaína. Las ratas en las que se suspende la administración crónica de cocaína experimentan un aumento de los umbrales gratificadores en las pruebas de auto-estimulación. En otras palabras, las experiencias placenteras necesitan una gran intensidad para ser vividas como tales.

Las personas que dejan de usar la droga luego de varias sesiones atraviesan tres estadios (Barnes 1988):

La primera etapa es el crash que se caracteriza por una depresión del ánimo, una disminución de la actividad y de la iniciativa, fatiga, somnolencia, aumento del apetito, disforia, anhedonia y deseo de consumir.

La segunda fase dura varias semanas. Comienza cuando el sueño empieza a normalizarse, el ánimo mejora y el ansia por la droga disminuye. Desgraciadamente hacia el fin de esta fase la persona se vuelve nuevamente ansiosa, experimenta nuevamente el deseo de consumir cocaína y es incapaz de experimentar placer (por la comida o el sexo por ejemplo). El cocainómano "se aburre" dice el doctor Gawin (1988) de la Escuela de Medicina de la Universidad de Yale en New Haven; piensa que la imposibilidad de experimentar placer (anhedonia) es una de las motivaciones más fuertes para volver a consumir.

En la tercera fase se recupera la posibilidad de tener vivencias placenteras y el ánimo mejora. Sin embargo, todavía experimenta ocasionalmente el deseo de la droga.

Mecanismos Neurológicos de la Acción de la Cocaína.

Como se señaló más arriba, uno de los mecanismos de la acción de la cocaína es un reforzamiento de los estímulos placenteros; siendo la dopamina el neurotransmisor mediador de su acción. En efecto, todo parece indicar que las otras monoaminas (serotonina y noradrenalina) no son mediadoras de la acción de la droga (Koob y Bloom 1988). La cocaína potencia las acciones de las vías dopaminérgicas porque inhibe la recaptación de la dopamina a nivel de las sinapsis. La recaptación es el mecanismo más importante por el

que una sinapsis dopaminérgica inactiva la dopamina que acaba de secretarse. Como es fácilmente deducible la dopamina, al no ser inactivada por inhibición de la recaptación, ejerce una acción postsináptica más efectiva y duradera.

Las neuronas dopaminérgicas de la vía mesolímbica son necesarias para la acción reforzadora de la cocaína. La vía mesolímbica es un fascículo que asciende desde la región tegmental ventral del mesencéfalo hasta el sistema límbico y el lóbulo frontal.

Uno de los núcleos que recibe una aferencia dopaminérgica de la vía mesolímbica es el núcleo accumbens, situado ventral y medialmente al estriado. Este núcleo a su vez proyecta sobre la región tegmental ventral por un fascículo GABAérgico inhibitorio, el que serviría para coordinar los efectos del fascículo mesolímbico.

La aplicación iontoforética (método que permite inyectar pequeñas cantidades de una sustancia) de dopamina en el núcleo accumbens disminuye la actividad espontánea de este núcleo. Lo mismo ocurre si introducimos, por el mismo método dopamina en el área tegmental ventral; sólo que en este caso la inhibición es 3 a 10 veces mayor. En otras palabras la dopamina actúa tanto sobre las células del núcleo accumbens, como sobre las del misma área tegmental ventral. Los receptores dopaminérgicos implicados serían los D1 y los D2. Los últimos predominan netamente en el área tegmental ventral, mientras que las células del núcleo accumbens poseen los dos tipos de receptores dopaminérgicos.

La administración de cocaína por vía intravenosa produce una importante inhibición de la actividad de las células del área tegmental ventral, pero su aplicación iontoforética no ejerce acción alguna. No está claramente determinado si la acción reforzadora de la cocaína se debe a su efecto sobre el núcleo accumbens o sobre el área tegmental ventral o los dos. Sin embargo, toda la evidencia molecular apunta a que el efecto reforzador de esta droga está en relación con su acción inhibitoria de la recaptación de dopamina en el núcleo accumbens y probablemente en otros lugares, pues ambos receptores dopaminérgicos (D1 y D2) han sido implicados en la acción reforzadora.

Koob y Bloom (1988) proponen la siguiente hipótesis para explicar la tolerancia: los efectos inmediatos de la cocaína (el placer y la euforia) se deberían al aumento de la acción de la dopamina en las estructuras mesolímbicas. El núcleo accumbens, inhibido por la dopamina, no podría ejercer a su vez, la acción inhibitoria sobre el área tegmental ventral, lo que en una primera etapa aumentaría los efectos reforzadores. El consumo repetido de cocaína lleva a una liberación de las neuronas GABAérgicas del núcleo

accumbens, las que ejercerían libremente una inhibición de las células dopaminérgicas del área tegmental ventral, disminuyendo las vivencias placenteras. Este último mecanismo sería el responsable de la tolerancia y de la anhedonia.

Tratamiento

Los drogadictos son a menudo pacientes que desilusionan al médico o al terapeuta psicólogo, pues las recaídas son numerosas. El tratamiento ideal es la prevención, pero ésta se halla fuera del alcance de los profesionales que se dedican a la terapia curativa. Depende en realidad de una adecuada política internacional que comprometa a los países productores y a los consumidores y que desgraciadamente no vemos todavía insinuarse.

La adicción a pasta básica de cocaína es tan intensa y "destructora" del individuo, que el internamiento nos parece una primera fase indispensable en el tratamiento, aunque el tiempo de duración es discutible. No entraremos a discutir el grupo de pacientes irrecuperables y a los que lo único que podemos proponerles es una desintoxicación. Para aquellos hacia los que se abriga una esperanza, la combinación de un tratamiento farmacológico con un terapia comportamental de desensibilización y una psicoterapia parecen ser por el momento la mejor arma terapéutica con la que se cuenta.

Varios medicamentos se han usado, pero hasta el momento el más prometedor parece ser la desipramina, un antidepresivo tricíclico. Su mecanismo de acción se desconoce pero se postula que actúa a nivel de la vía mesolímbica regulando la acción de la dopamina y por lo tanto disminuyendo la anhedonia y la depresión del "crash". Además de la desipramina, otras terapias farmacológicas se están probando en varios centros durante la fase de desintoxicación (Barnes 1988).

La terapia farmacológica debe asociarse a una terapia de desensibilización, dirigida a disminuir los efectos de los estímulos que desencadenan el deseo por la droga y a una psicoterapia individual y de grupo. Además se deben de programar actividades con la familia. La combinación de estos métodos puede obtener resultados esperanzadores. Sin embargo sólo una evaluación adecuada de cada uno de los tratamientos aisladamente y asociados entre sí, permitirá avanzar en el tratamiento de esta terrible esclavitud.

BIBLIOGRAFIA

- Barnes, D.M. (1988). Breaking the cycle of addiction. *Science* 241, 1029.
- Castillo, A. (1980). Cocaína y pasta básica de cocaína. *Archivos Venezolanos de Psiquiatría y Neurología* 26, 41-48.
- Gawin, F.H. & Ellinwood, E.H. (1988). Cocaine and other stimulants: actions, abuse and treatment. *New English Journal of Medicine* 18, 1173.
- Grinspoon, L. & Bakalar, J.B. (1980). Drug dependence: nonnarcotic agents. En: Kaplan, H.; Freedman, A. & Sadock, B.J. (eds.) *Comprehensive Textbook of Psychiatry* II edition, (pags. 1621 - 1622).
- Koob, G.F. & Bloom, F.E. (1988). Cellular and Molecular mechanisms of drug dependence. *Science* 242, 735.
- O'Brien, et. al. (1988). Pharmacological and behavioral treatments of cocaine dependence: controlled studies. *Journal of Clinical Psychiatry* 49, 17.