

Revisión Bibliográfica: Inmunoterapia y Vacuna en Trastornos por Consumo de Sustancias (Drogas Ilícitas)

Javier Alejandro Vivanco Cruz¹, Brayan Paúl Carrión Ruiz²

1. Unidad de Medicina Interna del Hospital Manuel Ygnacio Monteros Valdivieso - IESS. Loja - Ecuador.

2. Facultad de la Salud Humana, Universidad Nacional de Loja - Ecuador.

CORRESPONDENCIA:

Javier Alejandro Vivanco Cruz
Correo electrónico: javiervivancojoja@gmail.com
Dirección: Juan de Velasco y Arenillas
Código Postal: EC 110104
Teléfono: [+593] 984274128

MEMBRETE BIBLIOGRÁFICO:

Vivanco J, Carrión B. Inmunoterapia y Vacuna en Trastornos por Consumo de Sustancia (Drogas Ilícitas). RevMed HJCA; 10(1): 69-75. DOI: <http://dx.doi.org/10.14410/2018.10.1.rb.11>

ARTÍCULO ACCESO ABIERTO



©2018 Vivanco et al. Licencia RevMed HJCA. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de "Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License" (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), la cual permite copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato; mezclar, transformar y crear a partir del material, dando el crédito adecuado al propietario del trabajo original.

El dominio público de transferencia de propiedad (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) aplica a los datos recolectados y disponibles en este artículo, a no ser que exista otra disposición del autor.

* Cada término de los Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) reportados en este artículo ha sido verificado por el editor en la Biblioteca Virtual de Salud (BVS) de la edición actualizada a marzo de 2016, el cual incluye los términos MESH, MEDLINE y LILACS (<http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>).



RESUMEN

Los trastornos por consumo de sustancias son un problema de salud pública, que aún con las terapias tradicionales como la farmacoterapia y la psicoterapia, tienen un alta tasa de recaídas. Las drogas más utilizadas en universitarios en nuestro país, están la marihuana seguida de cocaína entre otras.

Los tratamientos habituales se dirigen a bloquear y revertir los efectos de la droga específica y prevenir la recaída durante la abstinencia, así como otros tienen el objeto de causar aversión, la psicoterapia es un pilar fundamental. Sin embargo las tasas de recaídas son altas, es más en el caso de la cocaína, no existe al momento un medicamento específico para la adicción o la sobredosis a la cocaína. En ese escenario aparece la inmunoterapia como una terapia complementaria segura y eficaz, aunque con limitaciones como la disponibilidad solo de estudios preclínicos. Los biológicos no mejoran el craving ni los síntomas de abstinencia, pero su desarrollo pudiera contribuir al manejo de los trastornos por consumo de sustancia. Las vacunas se muestran como parte del tratamiento ya no solo de infecciones sino de afecciones como los trastornos por consumo de sustancias.

PALABRAS CLAVE: INMUNOTERAPIA, VACUNAS, TRASTORNOS RELACIONADOS CON SUSTANCIAS.

ABSTRACT

Immunotherapy and Vaccine in Substances Use Disorders (Illicit Drugs)

The substance use disorders are public health problems that even with traditional therapies such as pharmacotherapy and psychotherapy have a high relapse rate. The drugs most used in university students of our country, are marijuana followed by cocaine between others.

The usual treatments are directed to block and offset the effects of specific drugs and prevent relapse during abstinence, and others are intended to cause aversion, psychotherapy is a fundamental mainstay. However, relapse rates are high. It is higher in the case of cocaine, currently there is no a specific treatment for cocaine addiction or overdose. In this case, the immunotherapy appears as a safe and effective complementary therapy, although with limitations such as availability only of preclinical studies. Biological do not improve the craving or withdrawal symptoms, but its development could contribute to the management of substance use disorders. Vaccines have been shown as a part of the treatment not only of infections but also of conditions such as substance use disorders.

KEYWORDS: IMMUNOTHERAPY, VACCINES, SUBSTANCE-RELATED DISORDERS.

INTRODUCCIÓN

Existe un auge de los trastornos producidos por el consumo de sustancias, lo que ha puesto en vilo a la salud pública y también al bienestar financiero de la sociedad. La terapéutica en los problemas de consumo de sustancias no debería limitarse solo al individuo sino a su entorno, y además el tratamiento individual tampoco debe enmarcarse solo a los fármacos sino abarcar un enfoque psicoterapéutico. A pesar de combinar todos estos elementos las recaídas son altas [1 - 3].

En 1970 se dieron los primeros intentos por demostrar que se podía actuar en el sistema inmune para combatir las adicciones, ya sea por inmunización activa (vacunas) o inmunización pasiva (anticuerpos); en los monos Rhesus se aplicó una vacuna conjugada con morfina y albumina bovina con el fin de reducir el consumo de heroína [2 - 4].

Para el 2016 la Oficina de las Naciones Unidas Contra Drogas y Delito (UNODC), afirmaba que 1 de cada 20 personas comprendidas entre 15 a 64 años de edad, usaron al menos una droga, y solo 1 de cada 6 personas recibió tratamiento [5]. En Estados Unidos para el 2015 se estimó que aproximadamente 1 de cada 12 personas (8.1 %) recibió tratamiento para el consumo de sustancias [6 - 8]. La Organización Panamericana de la Salud, en su estudio sobre drogas en América Latina y el Caribe, se describe que las sustancias más consumidas, son el cannabis, cocaína, estimulantes de tipo anfetamínicos, en especial anfetamina y los opiáceos [9].

Las cifras en Ecuador muestran lo siguiente: consumo en opiáceos (100 mil habitantes), cocaína (1.2 millones), cannabis (2.1 millones), anfetaminas y éxtasis (200 mil habitantes). El porcentaje de personas que consumió por lo menos una vez en su vida drogas, en Guayaquil (7.7 %) y en Quito (5.5 %), y Zamora (3.1 %). Estudios en población universitaria determinaron que la marihuana es la droga consumida con más frecuencia (9 %), seguida de cocaína (1.2 %), hongos alucinógenos (0.6 %) y pasta básica (0.5 %); considerando que el 28 % de los consumidores desarrollan signos de abuso y dependencia [9 - 10].

Considerando que los trastornos por consumo de sustancias son un problema de salud pública, y al tener limitaciones los tratamientos convencionales como la psicoterapia y la farmacoterapia, ha surgido la necesidad de investigar nuevas terapias en el manejo de este tipo de pacientes, como es la inmunoterapia.

Siendo un tema poco conocido en la mayoría del personal vinculado en el ámbito de la salud, por tal motivo se decide analizar la literatura actual acerca de la inmunoterapia en los trastornos producidos por consumo de sustancias; exponiendo la situación epidemiológica, los mecanismos de acción y analizando los estudios preclínicos y clínicos de la inmunoterapia; con la intención final de mostrar una revisión entendible y concisa acerca de la temática mencionada.

Desarrollo

Los objetivos del tratamiento de los trastornos por consumo de drogas se dirigen a bloquear y revertir los efectos de la droga y prevenir la recaída durante la abstinencia. Los fármacos empleados usualmente se dirigen a los receptores del Sistema Nervioso Central (SNC) implicados en la adicción, tenemos fármacos agonistas (por ejemplo, la metadona al receptor opiáceo, o la vareniclina al receptor nicotínico), fármacos antagonistas (naltrexona en opiáceos); y otros fármacos que causan aversión (disulfiram en el alcohol). No existe al momento un medicamento específico aprobado para la adicción o la sobredosis a la cocaína [6, 11].

La eficacia de una terapéutica en los trastornos por el consumo de sustancias, está determinada por la retención y el cumplimiento del mismo por parte del paciente. Muchos estudios en animales sugieren que la inmunoterapia podría ser segura y eficaz [11]. Una alternativa sinérgica son los biológicos como vacunas, anticuerpos monoclonales y enzimas, que tendrían menores efectos adversos que los agonistas o antagonistas [13 - 14]. Sin embargo los biológicos tampoco mejoran el craving ni los síntomas de abstinencia a las drogas y hasta ahora solo un 30 % de las vacunas desarrolladas presentan unos niveles de anticuerpos adecuados capaces de capturar la droga [1, 15].

Con la vacunación se produce la activación de los linfocitos del tipo B para la fabricación de anticuerpos específicos contra las sustancias; como resultado se da una captura periférica de las drogas mediante la formación de inmunocomplejos, lo cual impide que la droga o sustancia activa atraviese la membrana hematoencefálica [6]. En la inmunización pasiva, no hay activación de linfocitos B, si no que se administra directamente anticuerpos para sustancias específicas, produciendo efectos muy similares a los de las vacunas [3 - 16].

Para que las sustancias produzcan su efecto, necesitan traspasar la barrera hematoencefálica, unirse a receptores específicos y actuar a nivel del sistema neurohormonal del sistema nervioso central (SNC); su intensidad dependerá específicamente de la afinidad de las moléculas de la sustancia a los receptores y de la velocidad de transporte desde la periferia al SNC [9 - 17]. La farmacocinética de las vacunas o biológicos depende de muchas características desde la densidad de las drogas, el mimetismo que induce una menor respuesta inmunógena como es el caso del alcohol, los transportadores o los adyuvantes; así el uso de adyuvantes mejorarían el perfil inmunogénico y por lo tanto los resultados; así se recomienda el uso de adyuvantes a las vacunas, como el aluminio [4, 17].

Tanto la inmunización activa como pasiva tienen ventajas y desventajas; en el caso de las vacunas, estas necesitan de la integridad del sistema inmune para que su función sea eficiente, tardan mucho más tiempo en actuar pero su efecto puede ser más duradero; por el contrario, en la administración de anticuerpos no se necesita un sistema inmune íntegro y su efecto es menos duradero pero más rápido (Tabla N 1) [1 - 2].

Tabla N. 1
Diferencias entre inmunización activa e inmunización pasiva

	Inmunización Activa	Inmunización pasiva
Inicio de acción	Tardío	Rápido
Duración de acción	Largo tiempo	Corto tiempo
Integridad del sistema inmune	Requiere	No requiere

Fuente: [1 - 3].

Elaboración: Los autores

Las opciones en biológicos incluyen algunas formas como la inmunización activa (vacunas), que estimula la generación de anticuerpos policlonales; la inmunización pasiva (anticuerpos monoclonales contra las drogas), y también las enzimas modificadas genéticamente que degradan las drogas de abuso.

Los anticuerpos se unen a las drogas de abuso y bloquean su distribución al cerebro, previniendo los efectos gratificantes de las drogas y los comportamientos relacionados con la adicción. Las enzimas genéticamente modificadas que metabolizan las drogas de abuso, disminuyendo la concentración de fármaco activo libre [17].

Las vacunas para los trastornos por consumo de sustancias son inmunógenos y derivan de haptenos derivados de drogas sintéticas químicamente conjugadas por transportadores inmunogénicos y empacados en adyuvantes para incrementar la inmunogenicidad.

En el caso de la cocaína, la vacuna consiste en un hapteno (derivado químico de la droga) unido a una proteína transportadora, la vacuna fomenta la creación de anticuerpos contra la cocaína, más tarde cuando el individuo ingiera la sustancia y esté presente en el torrente sanguíneo; los anticuerpos se unen a la droga formando moléculas complejas en la circulación, con un tamaño y peso molecular muy grandes para atravesar la barrera hematoencefálica, por lo que la cantidad y velocidad de paso de droga al cerebro va a ser mínima o nula [16].

Existen en fase preclínica estudios eficaces para nicotina, cocaína, metanfetamina, heroína y opioides prescritos; aunque ninguna vacuna ha sido aprobada aun para uso clínico [18].

Nicotina

Los medicamentos actuales usados en este tipo de terapia tienen un impacto limitado y además estos pacientes tienen un alto riesgo de inducir recaídas; por lo que la terapia biológica se espera que sea irreversible, y proporcione efecto duradero; se necesita desarrollar primero la vacuna anti-nicotina antes que en otras sustancias, debido a la gran prevalencia del abuso del tabaco en el mundo (alrededor de 45 % de la población adulta fuma) y el tratamiento para este abuso, tendrá una acogida necesaria e importante a nivel mundial; por otro lado, a diferencia de trastornos producidos por otras sustancias, los fumadores son los más conscientes de su adicción y con más deseo anhelan dejar de fumar, lo que los constituye unos pacientes cumplidores a la terapia [19].

La nicotina se une selectivamente a los receptores de acetilcolina en los ganglios autonómicos, la corteza adrenal y el cerebro. Provoca en el sistema nervioso central un efecto estimulante sobre la vigilancia, alerta y rendimiento cognitivo (dosis bajas), y un efecto reforzador o de recompensa sobre el sistema límbico, mediado por la vía neuronal del placer (dosis elevadas). La nicotina se metaboliza en el hígado por medio del grupo de enzimas del citocromo P450 (CYP) y se convierte en cotinina para eliminarse por la orina [20].

La reducción de la cantidad de nicotina que llega al cerebro es indispensable para que no se alcancen los efectos deseados. Se ha determinado que dos inmunógenos derivados de la nicotina, podrían actuar en el organismo unidos a proteínas transportadoras, como material altamente inmunogénico. En roedores de experimentación, las cantidades plasmáticas de anticuerpos fueron desde 0.05-0.2 mg/ml, que excede los niveles plasmáticos venosos de nicotina obtenida cuando los humanos fuman de uno a dos cigarrillos (hasta 0.26 µm) [13 - 21].

En un estudio aleatorizado, multicéntrico (301 fumadores), doble ciego, en fase II se evalúa la eficacia para renunciar a fumar al dar dosis de la vacuna (200 y 400 µg); la dosis más elevada de la vacu-

na produjo mayores títulos de anticuerpos y se asoció significativamente con mayores tasas de abstinencia en comparación con el placebo. Aunque en otro ensayo clínico en Fase III, no se pudo demostrar la eficacia en relación con el placebo para disminuir el hábito de fumar [6].

En un meta-análisis, que tenía por objetivo evaluar la eficacia de las vacunas para dejar el hábito tabáquico, disminuir el riesgo de recaídas y evaluar los efectos adversos; se concluyó, luego de comparar los resultados de dos estudios experimentales, en los cuales lo integraron 642 participantes de los cuales 430 recibieron la vacuna contra la nicotina (NicVAXvaccine /6 dosis en 6 meses) que fueron controlados y comparados con placebo, en estudios realizados por (Hatzukami 2011 y Cormus 2008); no existe seguridad clara en las personas que recibieron la vacuna de tener una mayor probabilidad de dejar el hábito tabáquico a largo plazo (12 meses) en relación a las personas que recibieron el placebo; por otro lado, la relación dosis-Acs plasmáticos era directamente proporcional, lo que produjo mayores tasas de abandono [22].

En relación a la abstinencia a los 12 y 6 meses, tanto el estudio Cornus y Hatzukami carecieron de diferencias estadísticamente significativas; por otro lado, para evitar las recaídas a los 12 meses los resultados obtenidos por el Cormus fue de un riesgo relativo RR de 1.95 (1.15 - 3.32) y para Hatzukami fue de RR 3.01 (1.17 - 7.71), mientras que a las 6 meses fue de RR 1.81 (1.21 - 2.71) para el primero, y RR 1.89 (0.97 - 3.70) para el segundo; concluyendo que la vacuna es efectiva en recaídas producidos por el tabaco [22].

En el ensayo clínico NCT00996034 se logró determinar que al usar la vacuna NicVax se produjo una reducción del 12.5 % de la unión de nicotina a receptores colinérgicos en el cerebro evaluado mediante SPECT; alterando la relación entre la nicotina administrada y la nicotina disponible y disminuyendo de esta forma la cantidad diaria de tabacos consumidos así como el deseo inminente de fumar luego de la vacunación [23 - 24].

Actualmente se está llevando a cabo la fase de reclutamiento de un estudio de casos y controles, en el que se evaluará la seguridad, eficacia, niveles de anticuerpos y farmacodinamia del SELA-070 en pacientes voluntarios fumadores; esperando resultados prometedores para el futuro [25].

METANFETAMINAS

El uso de metanfetaminas se ha disparado por encima de lo esperado, se registró aproximadamente 103.000 de urgencias en EEUU en 2011, convirtiéndose en la cuarta droga ilícita más indicada en su consumo, detrás cocaína, marihuana y heroína [8]. En nuestra sociedad, el consumo ha aumentado, por ejemplo en estudiantes universitarios en el 2009 se determinó una prevalencia de 1.4 % en relación al 2012 en el cual hubo una prevalencia alrededor del 2 %. Al presente, no existen farmacoterapias efectivas y aceptadas para los trastornos agudos producidas por las mismas, por lo que el tratamiento solamente es sintomático; ninguna vacuna en esta sustancia ha avanzado aún a los ensayos clínicos, sin embargo un quimérico, el anticuerpo monoclonal anti-MA demostró seguridad, cierta tolerabilidad y eficacia en un estudio en humanos. La administración de anticuerpos monoclonales podría resultar útil [6 - 17]. Pese a que se constituye como problema médico social y político, dentro del punto de vista médico, el objetivo es mantener al paciente por largos periodos de tiempos sin consumo ni recaída al uso de la sustancia.

La metanfetamina tiene la habilidad de cruzar muy fácilmente la barrera hematoencefálica; permitiendo que los niveles de sustancia en el cerebro alcancen unas 10 veces los niveles en sangre; tiene metabolismo hepático (primario) por desaminación, oxidación e hidroxilación. La eliminación por orina es dependiente del pH; así el 30 %

de la dosis es excretada sin cambio en 24 horas pudiendo aumentar a 74 % en orinas ácidas y disminuir a 1 % en orinas alcalinas [26]. Estudios preclínicos en ratones muestran que la vacuna anti-metanfetaminas, intensifican la formación de anticuerpos energéticamente activos, que proporcionan cierta disminución de los efectos ocasionados por dicha sustancia; no ofrecen resultados estadísticamente significativos pero nos proporcionan la pauta para seguir desarrollando una vacuna para el uso en seres humanos [27]. Otro estudio de proporciones mayores en ratones vacunados, mostraron aversión condicionada durante las pruebas de adquisición y reincorporación. Esta aversión puede reflejar efectos simpaticomiméticos periféricos más sostenidos de metanfetaminas debido a su unión y secuestro en la sangre por anticuerpos anti-metanfetaminas [28].

Se realizó un seguimiento alrededor de 16 semanas; en las cuales se inmunizaron a ratas con 100 µg de una Proteína Transportadora Antigénica de Control (ICKLH-Cys) y con refuerzos a las semanas 4, 8 y 16; si bien no se mostró alteración en el comportamiento de los roedores, se logró demostrar que las concentraciones séricas de la sustancia aumentaron debido a la unión con los anticuerpos anti-metanfetamina. Se concluyó que la vacuna es efectiva, segura y bien tolerada para reducir los efectos producidos por el consumo de este tipo de sustancias y sus derivados; incluso en los casos en los que las dosis consumidas son muy altas [29].

Cocaína

La toxicidad inducida por la cocaína se atribuye a sus múltiples efectos fisiológicos en el sistema nervioso central y el sistema cardiovascular, mediados por varios neurotransmisores dopaminérgicos y glutamatérgicos. En casos severos, la toxicidad aguda asociada con la sobredosis podría causar eventos potencialmente mortales, como convulsiones, insuficiencia cardiovascular o depresión respiratoria [11].

La semivida de eliminación de la cocaína en la sangre depende de la dosis utilizada; así tras el ingreso de la droga las enzimas endógenas que metabolizan cocaína pueden saturarse si la dosis es lo suficientemente alta. Una dosis farmacológica (50 mg o 1 mg/kg) de cocaína puede tener una semivida de eliminación promedio de 93 min en humanos [11].

Un estudio realizado en Estado Unidos desarrollaron un Hapteno Químico (GNET) cuyo fin era sumar un efecto catalítico a los anticuerpos generados, es decir que aparte de producir un secuestro periférico del principio activo se desarrolle la hidrólisis de la cocaína, este estudio mediante el GNET indujo la formación de anticuerpos catalíticamente activos, pero no mejoró el patrón conductual [30].

La enzima metabolizadora puede revertir rápidamente la toxicidad de la cocaína, al convertirla rápidamente en Éster Metílico de Ecgonina (EME) (sustancia fisiológicamente inactiva) y ácido benzoico. TV-1380 es una enzima mutante, resultado de la fusión de Butirilcolinesterasa Humana (BChE) con Albúmina Humana, se conoce también como Albu-Coch, Albu-CochH1 o AlbuBChE [31 - 33].

En un artículo publicado en la revista Scientific Reports publicado en el 2017, de en un estudio con ratas buscó si la enzima Albu-CochH1 es efectiva en el tratamiento de toxicidad de cocaína, este ensayo aplicó la TV 1380 como tratamiento preventivo así como tratamiento de rescate, y se comparó con la administración de benzodiazepinas, definitivamente la TV 1380 fue superior a las benzodiazepinas; tuvo tasas de mayor depuración, y menor letalidad [11]. TV-1380 ha demostrado ser seguro y efectivo en humanos para acelerar el metabolismo de la cocaína en ensayos clínicos de fase I para el tratamiento de la adicción a la cocaína [34].

Opiáceos

El consumo patológico de opiáceos tiene una carga importante en cuanto mortalidad y morbilidad concerniente, de tal manera que hasta una tercera parte de pacientes con HIV, tienen el antecedente de uso de drogas parenterales, una práctica frecuente en quienes consumen opiáceos [35].

Respecto a la farmacocinética de la heroína, esta tiene una rápida degradación a 6-acetil morfina y morfina, siendo estas las responsables de la mayor parte de efectos psicoactivos como la euforia [36].

La heroína y sus metabolitos son moléculas demasiado pequeñas para inducir anticuerpos. Se ha desarrollado un Análogo Sintético de la Heroína (MorHap), conjugado con toxoide tetánico, que induciría anticuerpos a heroína y particularmente a sus productos de degradación e inhibiría los efectos antinocicepción la eficacia de estas vacunas conjugadas depende de varios factores que incluyen el diseño del hapteno, la estrategia de acoplamiento, la densidad de haptenos, la selección de proteína transportadora y el adyuvante de la vacuna, el éxito se traducirá en títulos altos de anticuerpos, acción prolongada y alta afinidad por la droga y sus metabolitos [36 - 38].

En un estudio, 2015, en ratones logró determinar que los haptenos de heroína conjugados con Toxoide Tetánico (TT -1) provocaban una inhibición de la antinocicepción más alta y más duradera que la provocada por los conjugados por clostridium (CRM197-1). Por lo cual, el conjugado TT-1 es viable para una vacuna de heroína. Utiliza un hapteno que se sintetiza fácilmente y es hidrolíticamente estable, un transportador adecuado para uso humano, un potente adyuvante e induce anticuerpos de alta titulación y de larga duración que bloquean los efectos de la heroína. Se puede traducir de manera fácil y efectiva a los humanos como una opción de tratamiento sinérgico para la adicción a la heroína [39].

Teniendo en cuenta que doce millones de personas consumidoras de drogas parenterales, 1.6 millones viven con VIH, y seis millones viven con hepatitis B y C [5]. En relación a lo dicho, se muestra un estudio novedoso dado en ratones para lo cual se procesó una vacuna con doble uso, para controlar tanto el consumo de heroína como para prevenir de la infección por HIV-1 entre los usuarios de heroína inyectable. Un brazo correspondió a un hapteno sintético (MorHap) conjugado con toxoide tetánico lo cual inhibiría la antinocicepción; el otro brazo corresponde al HIV, examinándose dos antígenos el lineal (LV2) y el cíclico (CV2)[40].

Tras la inmunización de ratones, el CV2 se consideró que era un inmunógeno mejor que el LV2 para inducir anticuerpos contra gp 120 y gp 70-V1V2. Los niveles de anticuerpos para MorHap, incluso con la presencia de péptido cíclico inyectado, fueron muy altos y dieron como resultado la inhibición de los efectos de hiperlocomoción y antinocicepción de la heroína inyectada. A partir de estos experimentos se puede proyectar una vacuna dirigida a la heroína y al VIH-1 (vacuna H2) como un objetivo factible [40].

CONCLUSIONES

La psicoterapia así como la farmacoterapia utilizadas actualmente en los trastornos producidos por sustancias, tienen una eficacia ya establecida, sin embargo preocupa una alta prevalencia de recaídas; razón por la cual, la inmunoterapia a pesar de no tener resultados concluyentes, y de faltar estudios clínicos; se muestra como una opción complementaria al manejo integral de adicciones, con menos efectos adversos en relación a la terapia farmacológica probablemente.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

JV: Introducción, Cocaína y Opiáceos; BC: Introducción, Nicotina y Metanfetaminas.

INFORMACION DE LOS AUTORES

-Javier Alejandro Vivanco Cruz, Especialista en Medicina Interna, Docente de la Universidad Nacional de Loja, Médico del Hospital “Manuel Ygnacio Monteros”, Loja – Ecuador.  ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1393-0464>

-Brayan Paúl Carrión Ruiz, Estudiante de la Carrera de Medicina Humana, Universidad Nacional de Loja. Loja – Ecuador,  ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2611-6912>

ABREVIATURAS

Acs: Anticuerpos; Albu-cocH, Albu-cocH-1 o AlbuBChE: Enzima mutante resultado de la unión de Butirilcolinesterasa y Albúmina humana; BChE: Butirilcolinesterasa Humana; CV2: Antígeno péptido cíclico 2; CYP: Citocromo P450; CRM197-1: Conjugados de Clostridium de material de reacción cruzada 197; EEUU: Estados Unidos; ICKLH-Cys: proteína transportadora antigénico de control; LV2: Antígeno lineal sintético 2; MorHap: análogo sintético de la heroína, mg: miligramo; mg/ml: miligramo sobre mililitro; pH: concentración de iones hidrógeno; Sistema Nervioso Central: SNC; TT1: Toxoide tetánico; VIH: Virus de inmunodeficiencia humana; UNODC: Oficina de las Naciones Unidas Contra Drogas y Delito; µm: micrómetro; µg: microgramo.

RECOLECCIÓN DE DATOS Y MATERIALES

La revisión bibliográfica se realizó por cada autor, todas las citas se realizaron sobre artículos indexados y en revistas de gran impacto.

CONSENTIMIENTO PARA LA PUBLICACIÓN

Los autores cuentan con el consentimiento para la publicación.

APROBACIÓN ÉTICA Y CONSENTIMIENTO DE PARTICIPACIÓN

No aplica

AGRADEMIENTOS

A los pacientes con trastornos por consumo de sustancias, a la Universidad Nacional de Loja y al Hospital Manuel Ygnacio Monteros (IESS - Loja).

FINANCIAMIENTO

Autofinanciado

CONFLICTOS DE INTERES

Los autores no reportan conflictos de interés.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Vivanco J, Carrión B. Inmunoterapia y Vacuna en Trastornos por Consumo de Sustancia (Drogas Ilícitas). Rev Med HJCA; 10(1): 69-75. DOI: <http://dx.doi.org/10.14410/2018.10.1.rb.11>

PUBLONS

 Contribuye con tu revisión en: <https://publons.com/review/1965208>

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bremer P, Janda K. Conjugate Vaccine Immunotherapy for Substance Use Disorder; Rev. Pharmacol [Internet]. 2017;69(3):298-315. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28634286>. DOI: 10.1124/pr.117.013904
- Montoya I. Avances en la Investigación de inmunoterapia contra las drogas de abuso; Rev. Colomb. Psiquiat [Internet]. 2010;39:213-223. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcp/v39s1/v39s1a14.pdf>
- Montoya I. Inmunoterapias para adicción a drogas. Adicciones [Internet]. 2008;20(2):111-115. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2633931/>.
- Alving C, Matyas G, Torres O, Jalah R, Beck Z. Adjuvants for vaccines to drugs of abuse and addiction. Vaccine [Internet]. 2014; 32(42): 5382-5389. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4403865/>. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.07.085
- UNODC-United Nations Office on Drugs and Crime (Oficina de las Naciones Unidas Contra la Droga y el Delito) Informe Mundial sobre drogas 2016. [Internet]. Viena: Gibbons J: 2016; citado enero 2017. <https://www.unodc.org/unodc/index.html?ref=menutop>; 1-59. Disponible en: http://www.unodc.org/doc/wdr2016/V1604260_Spanish.pdf
- Heekin D, Shorter D, Kosten T. Current status and future prospects for the development of substance abuse vaccines. Expert Rev Vaccines [Internet]. 2017; 16(11):1067-1077. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28918668>. DOI: 10.1080/14760584.2017.1378577
- U.S Department of Justice Drug Enforcement Administration [Internet]. Estados Unidos. 2015 [citado 2018]. 2015 National Drug Threat Assessment Summary; 1-133. Disponible en: <https://www.dea.gov/docs/2015%20NDA%20Report.pdf>

8. National Survey on Drug use and Healty [Internet]. Estados Unidos. Medley G. 1971 [citado en febrero 2017]. Disponible en: https://nsduhweb.rti.org/respweb/esp_home.cfm
9. Organización Panamericana de la Salud; Epidemiología del uso de drogas en América Latina y el Caribe: Un enfoque de salud pública [Internet]. Estados Unidos: Roses M; 2009 [citado en febrero 2018]. Disponible en: http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2009/epidemiologia_drogas_web.pdf.
10. Proyecto PRADICAN (Programa Antidrogas Ilícitas en la comunidad Andina) II Estudio Epidemiológico Andino sobre Consumo de Drogas en la Población Universitaria Informe Ecuador. Contreras A. 2012; febrero 2018. http://www.comunidadandina.org/StaticFiles/20132718338Informe_Regional.pdf
11. Zhang T, Zheng X, Zhou Z, Chen X, Jin Z, Den J, et al. Clinical Potencial of an Enzyme-based Novel Therapy for Cocaine Overdose. *Scientific Rep* [Internet]. 2017; 7: 1-9. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-14105-5.pdf>. DOI: 10.1038/s41598-017-14105-5
12. Moreno A, Janda K. Immunopharmacotherapy: Vaccination strategies as a treatment for drug abuse and dependence. *PharmacolBiochemBehav* [Internet]. 2009; 92(2):199-205. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19350728>
13. Haney M, Kosten T. Therapeutic vaccines for substance dependence. *Expert Rev Vaccines* [Internet]. 2004; 3(1):11-18. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14761239>. DOI: 10.1586/14760584.3.1.11
14. Garrido P, Prat A, Crespo I, Lopez C, Lumberras D, Bertran V, et al. Desarrollo de vacunas frente a sustancias adictivas. *Vacuna* [Internet]. 2013; 14(2):74-81. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1576988713000447>. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vacun.2013.06.003>.
15. Kosten T, Coreen D. Can you vaccinate against substance abuse?. *Expert OpinBiolTher* [Internet]. 2018;14(8):1093-1097. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4154471/>. DOI: 10.1517/14712598.2013.791278
16. Shen XY, Orson FM, Kosten T. Vaccines Against Drug Abuse. *ClinPharmacolTher* [Internet]. 2012;91(1):60-70. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3345810/>. DOI: 10.1038/clpt.2011.281
17. Prevetonni M. Biologics to treat substance use disorders: current status and new directions. *HumVaccinImmunother* [Internet]. 2016;12(12):3005-3019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27441896>. DOI:10.1080/21645515.2016.1212785
18. Kinsey B, Jackson D, Orson F. Anti-drug vaccines to treat substance abuse. *Inmunol Cell Biol* [Internet]. 2009;87(4):309-314. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19333250>. DOI:10.1038/icb.2009.17
19. Pentel P, LeSage M. New Directions in Nicotine Vaccine Desing and Use. *AdvPharmacol* [Internet]. 2014;69:553-580. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24484987>. DOI: 10.1016/B978-0-12-420118-7.00014-7
20. Molero A, Muñoz J. Psicofarmacología de la nicotina y conducta adictiva. *Trastornos Adictivo* [Internet]. 2005;7(3):137-152. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-trastornos-adictivos-182-articulo-psicofarmacologia-nicotina-conducta-adictiva-13081230>. DOI: 10.1016/S1575-0973(05)74521-9.
21. CernyE, Cerny T. Vaccines against nicotine. *Hum Vaccine* [Internet]. 2009;5(4):200-205. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19276649>.
22. Hartmann-Boyce J, Cahill K, Hatsukami J, Cornuz J. Nicotine vaccines for smoking cessation. *Chochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2012;15(8): CD007072. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007072.pub2/abstract>. DOI: 10.1002/14651858.CD007072.pub2
23. Esterlis I, Hannestad J, Perkins L, Bois F, D´Souza D, Tyndale R, et al. Effect of a nicotine vaccine on nicotine binding to μ 2-nicotinic acetylcholine receptors in vivo in human tobacco smokers. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2013;170(4):399-407. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23429725>. DOI: 10.1176/appi.ajp.2012.12060793
24. Esterlis I, 123I-5-IA SPECT Imaging of Nicotinic Receptors and Effects of Nicotine Vaccine. U.S. National Library Trials. gov [Internet]. 2015; NCT00996034. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00996034>.
25. Van Horrick B. A Phase 1 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Safety and Pharmacodynamics of Increasing Subcutaneous Doses of SELA-070 in Healthy Adult SmokersActual Study Start Date :May 11, 2017 Estimated Primary Completion Date: May 2018 Estimated Study Completion Date: September 2018. U.S. National LibraryTrials.gov [Internet]. 2017; NCT03148925. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03148925>
26. Chang L, Ernst T, Speck O, GrobCS. Additive effects of HIV and chronic methamphetamine use on brain metabolite abnormalities. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2005;162(2):361-369. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15677602>. DOI:10.1176/appi.ajp.162.2.361
27. Brooks W, Rüedi-Bettschen D, Owens M. Development of active and passive human vaccines to treat methamphetamine addiction. *HumVaccine* [Internet]. 2009;5(4):206-213. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2741685/>.
28. Moreno A, Mayorov A, Janda K. Impact of Distinct Chemical Structures for the Development of a Methamphetamine Vaccine. *Journal of the American Chemical Society* [Internet]. 2011;133(17):6587-6595. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja108807j>. DOI: 10.1021/ja108807j
29. Rüedi-Bettschen D, Wood S, Gunnell MG, West CM, Pidaparathi RR, Carroll F, et al. Vaccination protects rats from methamphetamine-induced impairment of behavioral responding for food. *Vaccine* [Internet]. 2013;31(41):4596-4602. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23906885>. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.07.038.
30. Wenthur C, Cai X, Ellis B, Janda K. Augmenting the Efficacy of Anti-Cocaine Catalytic Antibodies Through Chimeric Hapten Design and Combinatorial Vaccination. *Bioorg Med Chem Lett* [Internet]. 2017;27(16):3666-3668. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28709828>. DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.07.014
31. Kinsey B, Kosten T, Orson F. Anti-cocaine vaccine development. *ExpertRevVaccines*. 2010;9(9):1109-1114. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2936703/>. DOI: 10.1586/erv.10.102
32. Evans S, Foltin R, Hicks M, Rosenberg J, Bishnu P, Janda K, et al. Efficacy of an adenovirus-based anti-cocaine vaccine to reduce cocaine self-administration and Reacquisition using a choice procedure in Rhesus macaques. *PharmacolBiochemBehav* [Internet]. 2016;150:76-86. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091305716301617?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.pbb.2016.09.008
33. Cai X, Whitfield T, Hixon M, Grant Y, Koob G, Janda K. Probing active Cocaine Vaccination Performance through Catalytic and NoncatalyticHeptenDesing. *J Med Chem* [Internet]. 2013;56(9):3701-3709. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jm400228w>. DOI: 10.1021/jm400228w

34. Teva Pharmaceutical Industries. A 12-week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Once-Weekly Intra-Muscular Injections of TV-1380 (150 mg/Week or 300 mg/Week) as Treatment for Facilitation of Abstinence in Cocaine-Dependent Subjects. U.S. National LibraryTrials.gov [Internet]. 2014; NCT01887366. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01887366>
35. Garrido P, Prat A, Crespo I, Lopez C, Lumbreras D, Bertran V, et al. Avances en el desarrollo de vacunas frente a sustancias adictivas (ii). Vacunas antiopiáceas Otras vacunas. MEDES [Internet]. 2013;14(3):120-129. Disponible en: <https://medes.com/publication/85836>. DOI: 10.1016/j.vacun.2013.10.001
36. Neil G, Vendruscolo L, Edwards S, Schlosburg J, Misra E, Schulteis G, et al. A vaccine strategy that induces Protective Immunity against Heroin; J Med Chem [Internet]. 2011;54(4):5195-5204. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jm200461m>. DOI: 10.1021/jm200461m
37. Li F, Cheng K, Antoline J, Iyer M, Matyas G, Torres O, et al. Synthesis and Immunological effects of Heroin vaccines. Org BiomolChem [Internet]. 2014;12(37):7211-7232. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24995943>. DOI: 10.1039/c4ob01053a
38. Salazar A, Barbosa S, Feregrino M, Hernández R, Ramos E, Bonilla E, et al. Nuevas vacunas contra la morfina/heroína. Salud Ment [Internet]. 2013;36(3):219-227. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/sm/v36n3/v36n3a7.pdf>.
39. Jalah R, Torres E, Mayorov A, Li F, Antoline J, Jacobson A, et al. Efficacy, but not antibody titer or affinity, of a heroin hapten conjugate vaccine correlates with increasing hapten densities on tetanus toxoid, but not on CRM197 carriers. BioconjChem. 2015;26(6):1041-1053. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25970207>. DOI:10.1021/acs.bioconjchem.5b00085
40. Torres O, Matyas G, Rao M, Peachman K, Beck Z, Nelson L, et al. Heroin-HIV-1 (H2) vaccine: induction of dual immunologic effects with a heroin hapten-conjugate and an HIV-1 envelope V2 peptide with liposomal lipid A as an adjuvant. NpjVaccines [Internet]. 2017;13(2):1-8. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41541-017-0013-9.pdf>. DOI: 10.1038/s41541-017-0013-9