Evaluación experimental del potencial de abuso en humanos

P.N. Roset, M. Farré, S. Poudevida, S. Abanades y J. Camí*

Unitat de Farmacologia, Institut Municipal d'Investigació Mèdica y Hospital del Mar (IMAS-IMIM-HMAR). Universitat Autònoma de Barcelona y *Universitat Pompeu Fabra, Barcelona.

Introducción

La evaluación clínica del potencial de abuso de las drogas, y, por extensión, de todos los psicofármacos, se inició en EE.UU. en 1928 en el Hospital Penitenciario de Lexington (Kentucky), donde se ingresaban los convictos federales que eran dependientes de opioides para su tratamiento. En este lugar se creó en 1935 una pequeña unidad de investigación clínica que sería el germen del Addiction Research Center (ARC), creado en 1948. Las exigencias éticas sobre la investigación en prisioneros obligaron a cerrar la investigación en Lexington y el traslado en 1978 del ARC a Baltimore, como centro intramural de investigación clínica del National Institute on Drug Abuse (NIDA). En la actualidad el NIDA forma parte de los National Institutes of Health (NIH), e incluye en su centro de Baltimore tanto investigación básica como clínica. La evolución de la unidad de Lexington fue paralela a la expansión de la psicofarmacología y las neurociencias, que siguió un desarrollo exponencial en la segunda mitad del siglo XX, y fue impulsada principalmente por el College on Problems on Drug Dependence (CPDD), una sociedad científica americana dedicada al estudio de la adicción. Con el apoyo de instituciones gubernamentales y de la industria farmacéutica, se estableció una red de centros de investigación académicos vinculados al CPDD, dedicados a evaluar de forma sistemática el potencial de abuso de drogas y fármacos, que contribuyeron a generar gran parte del conocimiento científico actual sobre este campo. En su evolución histórica se pueden definir tres etapas, que se han sucedido de forma solapada: el desarrollo de la metodología experimental, su implantación en la evaluación de nuevos medicamentos, y el estudio de los mecanismos neuropsicofarmacológicos de la adicción[1,2].

Los estudios del ARC de Lexington formaban parte de un proyecto conjunto del gobierno y la industria farmacéutica para la evaluación del potencial adictivo de los opioides, dirigido a obtener un analgésico sustituto de la morfina pero con menor potencial de abuso. Nathan B. Eddy fue una figura fundamental en el desarrollo de este programa. La evaluación experimental, concebida por Clifton K. Himmelsbach, se realizaba en prisioneros adictos a opioides y se basaba en la inducción de dependencia fisiológica, midiendo objetivamente la aparición del síndrome de abstinencia tras la retirada del fármaco, o la capacidad para suprimir o evitar su aparición con fármacos distintos al inductor. Posteriormente, bajo el liderazgo de Harry Isbell en el ARC, y en colaboración con el grupo de investigación de Henry K. Beecher en Harvard (Boston), se evidenció que el desarrollo de dependencia y la aparición del síndrome de abstinencia no eran condiciones suficientes para entender la adicción. En cambio, se puso de manifiesto que a pesar de la disparidad farmacológica entre ellos, todos los fármacos con potencial de abuso inducían cambios en el estado de ánimo, el humor, los sentimientos, la sensibilidad o la percepción que provocaban una sensación placentera positiva. Se definió esta característica común como euforia inducida por fármacos, entendida como una sensación placentera, agradable, de estar a gusto y de buen humor, y se consideró que la conducta verbal de los sujetos, manifestando estos efectos subjetivos, podía ser considerada un buen índice de la capacidad reforzadora positiva de los fármacos. Así, a mediados del siglo XX se formuló una nueva hipótesis de la adicción, que consideraba que las drogas producían efectos subjetivos transitorios, que los efectos de cada clase de drogas eran característicos, lo que permitía distinguirlas y reconocerlas, y que el principal efecto común era la euforia. Este modelo se basaba en la psicología conductista, y formulaba la adicción en función de las características reforzadoras positivas y negativas de los fármacos. El modelo experimental basado en la inducción de dependencia

fue reemplazado por la aplicación de las técnicas de autoadministración en animales, a las que siguieron los paradigmas de discriminación y condicionamiento de plaza. En humanos también se desarrollaron los diseños y métodos centrados en los efectos percibidos por los sujetos, tanto por reconocimiento implícito, en los estudios de autoadministración, preferencia y discriminación, como por reconocimiento explícito, registrando los efectos subjetivos, y se crearon los primeros cuestionarios de efectos subjetivos. Al mismo tiempo, se establecieron las bases metodológicas para el estudio experimental de estos efectos en humanos, que incluían la aleatorización, el enmascaramiento, el uso de controles positivos (fármaco patrón), neutros (placebo) y negativos (fármaco sin potencial de abuso), la selección adecuada y dirigida de sujetos (voluntarios sanos o sujetos con experiencia previa de consumo), la exploración de un intervalo amplio de dosis y de distintas vías y formas de administración, y la validación de las pruebas y métodos de medida para garantizar su sensibilidad, fiabilidad y linealidad[1-4].

El desarrollo de la psicofarmacología en las décadas de 1950 y 1960 amplió enormemente la disponibilidad de nuevos medicamentos y grupos farmacológicos, lo que conllevó la aparición de problemas de abuso y dependencia relacionados con éstos. Algunos de estos fármacos fueron evaluados con los nuevos métodos experimentales, lo que permitió contrastar su validez y fiabilidad para fármacos distintos de los opioides. Sin embargo, el hecho decisivo en esta etapa ocurrió en 1970, cuando se estableció en EE.UU. la Comprehensive Drug Abuse Prevention and Control Act, o Controlled Substance Act (CSA), ley federal que adjudicó el control sobre la fabricación, comercialización y distribución de fármacos con potencial de abuso al Departamento de Justicia, creando la Drug Enforcement Administration (DEA), la agencia gubernamental sobre drogas. La DEA asumía en este aspecto la máxima autoridad federal, por lo que la Food and Drug Administration (FDA), la agencia encargada de la regulación administrativa de medicamentos, quedó supeditada a las decisiones de ésta para los fármacos sujetos a control: opioides, estimulantes, depresores, cannabis, alucinógenos, anabolizantes, y sus derivados o análogos. Afortunadamente, la CSA también estableció que la clasificación y regulación de estos fármacos por parte de la DEA debía fundamentarse en pruebas científicas fiables, y quedó regulado federalmente que para ello la FDA debía aportar información acerca de las medidas de efectos subjetivos relativas a la euforia, la toxicidad específica del fármaco y su capacidad para alterar el rendimiento psicomotor, el desarrollo de tolerancia, y la inducción de dependencia física, comparándolo con un fármaco patrón de conocido potencial de abuso. Este nuevo marco legal repercutió positivamente en el CPDD y el NIDA, que ya constituían el referente científico de la evaluación experimental del potencial de abuso, y, además, motivó una rápida implantación de la evaluación del potencial de abuso en los programas de desarrollo de nuevos medicamentos de la industria farmacéutica. Así, la Guía de Recomendaciones (Guidelines) para el desarrollo clínico de fármacos ansiolíticos, publicada a finales de la década de 1970, declaraba que no se podían exigir estudios o medidas específicos para determinar el potencial de abuso en humanos dado el incipiente desarrollo de la metodología en este campo, y sólo recomendaba registrar los fenómenos de tolerancia (aumento de la dosis), rebote o recaída, y abstinencia al retirar la medicación[5]. Sin embargo, la Guía de Recomendaciones para el desarrollo clínico de los fármacos hipnóticos, publicada el mismo año que la anterior, ya recomendaba explícitamente realizar estudios de potencial de abuso en humanos, seleccionando sujetos con experiencia en el consumo de sedantes, incluyendo un barbitúrico como fármaco comparador, y midiendo los efectos subjetivos o la capacidad reforzante del fármaco[6].

La obligación de aportar los datos necesarios para la evaluación de la DEA antes de la comercialización de los nuevos medicamentos con efectos sobre el sistema nervioso central creó la necesidad de concertar un marco de referencia para la evaluación del potencial de abuso entre todos los actores implicados. En esta época se dedicó mucho esfuerzo al análisis y valoración de los métodos experimentales, para demostrar su fiabilidad (reproducibilidad y robustez) y su validez (de constructo y predictiva), y se definió el procedimiento experimental básico de la evaluación clínica del potencial de abuso mediante estudios de autoadministración, preferencia, discriminación y medida de efectos subjetivos[7,8]. El trabajo conjunto en esta dirección quedó plasmado en 1988 en la iniciativa del CPDD, que desde 1983 había iniciado sus actividades en la evaluación del potencial de abuso en humanos, de celebrar una conferencia de consenso sobre el tema, en la que participaron el propio CPDD, la FDA, la DEA, el NIDA, y la industria farmacéutica, para sentar las bases metodológicas para la evaluación clínica del potencial de abuso, con el fin de poder evaluar los productos con un siste-

ma homogéneo que sirviese de referente para todos ellos[9]. El resultado de esta reafirmación de la necesidad de los estudios del potencial de abuso fue la redacción de unas recomendaciones específicas de la FDA para este tipo de estudios, aunque de hecho nunca llegaron a publicarse[10]. Otro aspecto importante que logró ser progresivamente aceptado fue la realización de estudios en humanos con el máximo respeto por los postulados éticos[11].

En Europa se reprodujo la iniciativa en la Conferencia de Barcelona de 1991, con la finalidad de impulsar la implantación y extender la aceptación de la evaluación clínica del potencial de abuso en el desarrollo de nuevos medicamentos, para lo que se proponía un mayor apoyo gubernamental a las unidades de investigación clínica, mayor exigencia administrativa en la regulación de los fármacos en investigación, y la difusión de los conocimientos metodológicos y técnicos necesarios[12]. Sin embargo, en Europa la investigación se ha centrado más en los aspectos psicológicos y sociales, en la epidemiología y historia natural del proceso, o en las intervenciones terapéuticas de la adicción a sustancias, pero no se ha consolidado la evaluación experimental del potencial de abuso en humanos, y no hay apenas centros dedicados a la evaluación de medicamentos en desarrollo[13].

El avance posterior de la disciplina se ha dirigido mayoritariamente al estudio de los mecanismos de la adicción. Las modernas técnicas de neuroimagen han permitido localizar anatómicamente y describir funcionalmente los circuitos cerebrales que parecen implicados en la conducta de autoadministración, y a su vez han corroborado la validez de la medida de los efectos subjetivos, que se asocian a la activación de los centros relacionados con la conducta adictiva[14-16]. Por otro lado, se están identificando las características genéticas que influyen en el desarrollo de la predisposición al consumo de drogas, tanto por los cambios farmacocinéticos como farmacodinámicos[17,18].

Otra vez, la actividad de los grupos implicados en la investigación del potencial de abuso de fármacos en EE.UU. ha seguido impulsando tanto su avance metodológico como su aceptación administrativa en el desarrollo de fármacos nuevos, y una buena muestra de ello es la nueva conferencia conjunta entre el CPDD, la FDA, la DEA y el NIDA celebrada en octubre de 2002, cuyas ponencias aparecerán publicadas próximamente en un número especial de la revista oficial del CPDD, *Drug and Alcohol Dependence*. Parece que en Europa habrá otra vez eco de la iniciativa americana: se ha propuesto que en el I Congreso Europeo de Trastornos Adictivos, a celebrar a finales de mayo de 2003, se funde el Colegio Europeo de Ciencias de la Adicción, que reúna los distintos grupos y asociaciones de trabajo en el tema para impulsar su progreso científico y su trascendencia social. Por otro lado, en un futuro próximo se irá completando la aplicación de los acuerdos del International Committee on Harmonization (ICH), que uniformizará los requisitos administrativos y científicos de la investigación de nuevos medicamentos, y probablemente conlleve la regulación definitiva de la evaluación clínica del potencial de abuso en la Unión Europea[19]. Una de las primeras consecuencias, que ya aparece en algunas de las guías de recomendaciones de la agencia europea del medicamento (EMEA), será la necesidad de registrar los efectos subjetivos inducidos por el fármaco en todos los estudios clínicos, desde la fase I a la fase III[20]. También puede concebirse la necesidad de este tipo de estudios bajo el requerimiento de la vigente ley de farmacovigilancia (Real Decreto 711/2002)[21], que adopta la directiva ICH correspondiente, en la que se considera efecto adverso grave sin riesgo vital directo, y objeto de vigilancia postautorización, el desarrollo de dependencia, abuso o mal uso del medicamento.

Evaluación de los efectos subjetivos inducidos por psicofármacos

La medida de los efectos subjetivos puede realizarse en situaciones no experimentales, como los estudios de observación en el medio real de consumo o las encuestas retrospectivas a consumidores, que permiten analizar los aspectos sociales del consumo y la influencia del entorno en la experiencia subjetiva. Sin embargo, para la evaluación del potencial de abuso se recomienda limitar al máximo las variables no controladas con el fin de aumentar la fiabilidad de los resultados. Para ello se recomienda la realización de experimentos con las máximas garantías metodológicas y bioéticas, siguiendo un diseño de ensayos clínicos aleatorios y controlados (véase más adelante) y el uso de cuestionarios y escalas específicos.

En 1961 Fraser publicó la utilización del Single Dose Questionnaire (SDQ) en el que, además de las variables registradas por el observador, por primera vez se incluían los efectos subjetivos manifestados por el sujeto: se le preguntaba si sentía el efecto del fármaco; se le pedía que identificara la sustancia a la que más se parecieran los efectos percibidos de entre una lista de sustan-

cias patrón con conocido potencial de abuso; se le preguntaba cómo se sentía en algunas escalas de adjetivos de respuesta binaria (activación, sedación, relajación, etc.); y se le pedía que puntuara cuánto le gustaba el fármaco en una escala de 0 a 4. Este cuestionario contiene, pues, cuatro estrategias distintas de medida de efectos: el reconocimiento de los efectos, que indica si el sujeto es capaz de discriminar la aparición de los efectos de la sustancia ante placebo; la clasificación de los efectos, en función del fármaco patrón al que más se parecían; una lista de adjetivos de estados de ánimo; y la medida de cuánto gusta el fármaco *(liking).* Esta última se ha demostrado como una de las más sensibles a los efectos relacionados con el potencial de abuso, puesto que refleja la valoración global de los efectos y la actitud del sujeto ante éstos, aunque presenta el inconveniente de ser muy dependiente de la experiencia previa del sujeto y de sus expectativas ante los efectos de la sustancia. También el apartado de clasificación de la sustancia requiere sujetos con experiencia de consumo para poder reconocer y discriminar los efectos percibidos. Otra limitación de este cuestionario es que la respuesta binaria a la percepción de efectos y a la lista de adjetivos no da información sobre la intensidad de los efectos, sólo se distingue si se perciben o no, y no permite estudiar con detalle ni el curso temporal de los efectos ni la relación dosis-respuesta[22-24].

Tanto la escala de cuánto gusta el fármaco *(liking)* como las escalas basadas en la lista de adjetivos fueron adaptadas posteriormente al formato de escalas analógicas visuales (EAV), que permiten registrar de forma cuantitativa las respuestas en una escala continua, generalmente presentada como una línea horizontal de 10 cm de largo asociada a un ítem. Las posibilidades de este tipo de cuestionarios son infinitas, puesto que se pueden diseñar de forma específica para cada estudio, incluyendo tanto los efectos inespecíficos (algún efecto, buenos efectos, malos efectos, le gusta) como otros efectos específicos (ansiedad, sedación, estimulación, embriaguez, cambios perceptivos, de ánimo). Tienen la ventaja de que se pueden responder de forma rápida, aunque presentan más variabilidad que otros cuestionarios[23-25].

En 1963, Hill et al publicaron el Addiction Research Center Inventory (ARCI). Este cuestionario se desarrolló en el ARC con el objetivo específico de medir los efectos subjetivos de las sustancias con potencial de abuso, y fue validado administrando experimentalmente distintas sustancias a sujetos con antecedentes de abuso o dependencia. Se creó a partir de las respuestas verbales de sujetos adictos tras la administración experimental de distintas clases de sustancias. El proceso de reducción de todas las respuestas literales condujo a la obtención de 550 ítems que evaluaban un amplio abanico de efectos fisiológicos, cognitivos y subjetivos. Cada ítem se formulaba como una frase que el sujeto debía calificar como verdadera o falsa, y los resultados se agruparon en varias subescalas mediante un análisis factorial dirigido a discriminar distintos patrones de efecto farmacológico o clases farmacológicas. La versión reducida de 49 ítems ha sido la más ampliamente utilizada, y permite medir los efectos de 5 subescalas: MBG *(morphine-benzedrine group)*, indicativa de euforia inducida por sustancias con alto potencial de abuso; PCAG *(pentobarbital-chlorpromazine-alcohol group)* medida de sedación; LSD (lisérgida) medida de los efectos disfóricos y físicos de los alucinógenos, pero no evalúa los cambios perceptivos ni los de las alucinaciones; BG *(benzedrine group)*, que mide los efectos sobre la eficiencia intelectual; y A (anfetamina), compuesta de ítems de MBG y BG, que mide los efectos psicoestimulantes de las anfetaminas. Las escalas tienen un recorrido entre 11 y 16 puntos. El perfil conjunto de la respuesta a cada escala permite clasificar y comparar la nueva sustancia con la de referencia. La escala MBG mide específicamente la euforia inducida por sustancias, y se considera el mejor indicador del potencial de abuso, aunque al ser derivada de estudios con opioides y anfetaminas se ha mostrado menos sensible a los efectos agradables de los sedantes como los barbitúricos o las benzodiacepinas. Con todo, el ARCI sigue siendo el instrumento de medida más ampliamente aceptado para la evaluación de los efectos subjetivos en los estudios de evaluación del potencial de abuso, ha sido traducido a varios idiomas, y ha sido traducido y validado en español[26-28].

La estimación del valor monetario en la calle *(street value)* por parte de los sujetos una vez experimentados los efectos de la sustancia ha sido utilizada en algunos trabajos. Se asume que la sustancia que reciba una mayor valoración económica debería tener mayores propiedades reforzadoras, lo que permite comparar distintas dosis o fármacos en un mismo estudio. Sin embargo, los resultados que ofrece son difíciles de comparar entre estudios[29].

El cuestionario Profile of Mood States (POMS) fue diseñado para medir el estado de ánimo y el humor, aunque también ha sido utilizado para medir los efectos de las sustancias con potencial

de abuso. La versión más utilizada en este tipo de estudios consiste en una lista de 72 adjetivos, a los que el sujeto debe responder en una escala de Likert de 5 puntos (0-4). Los resultados se obtienen en 10 escalas representativas de distintos estados de ánimo o humor: ansiedad, depresión, hostilidad, vigor, fatiga, confusión, amigabilidad, activación y humor positivo. Se ha mostrado sensible a los efectos psicoactivos de estimulantes y sedantes, y permite estudiar simultáneamente los efectos placenteros y los aversivos, pero no tiene ninguna escala específica para la medida de la euforia[30].

En la mayoría de estudios se incluyen varios instrumentos de medida de los efectos subjetivos, puesto que la demostración de la concordancia entre los distintos cuestionarios es la principal evidencia de la fiabilidad de los resultados, y se utilizan la escala MBG del ARCI y la escala de cuánto le gusta como índices de la euforia inducida por la sustancia[23,24,31].

Además, para completar la descripción detallada de las sensaciones percibidas por los sujetos se añaden cuestionarios de listas de adjetivos, como el POMS o las EAV. En especial, para estudiar los cambios perceptivos y cognitivos inducidos por los fármacos alucinógenos se han construido algunos cuestionarios específicos: el cuestionario LSD-25, desarrollado para medir los efectos de la lisérgida[32]; el Hallucinogen Rating Scale (HRS), diseñado para estudiar los efectos de alucinógenos como la dimetiltriptamina[33]; y el Abnormer Psychicher Züstande (APZ, OAV-ASC), diseñado para estudiar los estados modificados de la consciencia[34]. Recientemente se ha desarrollado un cuestionario capaz de medir los efectos subjetivos de distintas sustancias con potencial de abuso y que incluye tanto las escalas de euforia y activación como los cambios perceptivos, emocionales y cognitivos (valoración de los efectos subjetivos de sustancias con potencial de abuso, VESSPA)[35]. El cuestionario consta de 36 ítems, formulados como una frase que se puntúa en una escala de Likert de 5 puntos, y proporciona 6 escalas de efectos: sedación, somatización ansiosa, cambios de percepción, placer y contacto social, actividad y energía, y sintomatología psicótica. Los resultados del cuestionario se han validado mediante entrevistas retrospectivas para los efectos del alcohol, cannabis, cocaína, LSD y MDMA, y se ha demostrado sensible para la medida de los efectos subjetivos en condiciones de laboratorio[36].

El análisis de los resultados de los estudios publicados ha demostrado la buena correlación entre los efectos subjetivos y las medidas conductuales, como la autoadministración, la preferencia o la discriminación, y también entre los distintos cuestionarios. Las sustancias que inducen conducta de autoadministración, preferencia o que son discriminadas positivamente comparadas con patrones de alto potencial de abuso, también son las que inducen mayores puntuaciones en las escalas relacionadas con el potencial de abuso, que coinciden entre los cuestionarios en el MBG y BG del ARCI, la escala de cuánto le gusta *(liking)* del SDQ o las EAV, las puntuaciones de activación, humor positivo y amigabilidad del POMS, o el valor monetario en la calle[24,25,31,37].

Evaluación clínica del potencial de abuso

Históricamente, el conocimiento del potencial de abuso o dependencia de un fármaco provenía de las evidencias epidemiológicas que indicaban la aparición de dependencia/abstinencia o que fuera objeto de abuso por determinados colectivos. Para evitarlo es necesario realizar estudios en animales y en humanos que intenten predecir lo que ocurrirá si el fármaco está disponible y que permitirán tomar medidas de tipo regulador para evitar el abuso o la dependencia.

La evaluación del potencial de abuso en humanos es necesaria para validar los resultados preclínicos en varios aspectos: extrapolación entre especies; ensayo de la medicación en su forma galénica y dosis comerciales; comparación de la relación dosis-respuesta para los efectos euforizantes, terapéuticos y tóxicos; estudiar los factores personales que modifican la capacidad reforzante del fármaco, como el precondicionamiento debido a la experiencia previa, la dependencia o el deseo de fármaco *(craving)*, o el condicionamiento contextual durante la intoxicación, y estudiar las posibles interacciones con otras sustancias. Además, sólo la medida de los efectos subjetivos puede aportar información acerca de la velocidad de inicio, curso temporal, máximo y duración de éstos en función de la dosis administrada y la vía de administración; la relación entre las dosis o concentraciones terapéuticas y aquellas que inducen efectos con potencial de abuso; cómo se establece el balance entre los efectos positivos y los negativos y su relación temporal, y qué modificación del estado de ánimo, el humor, los sentimientos, la sensibilidad o la percepción puede explicar su efecto reforzador positivo[22,38].

El objetivo final de esta evaluación es poder predecir la probabilidad de que la sustancia pueda consumirse de forma abusiva o recreacional

fuera del contexto médico y con consecuencias perjudiciales para el individuo o la sociedad, y para ello hay que distinguir dos aproximaciones complementarias. La primera considera el riesgo de la inducción al consumo en un sujeto sin experiencia previa, lo que correspondería al caso de las primeras experiencias de consumo de drogas o a la inducción de dependencia yatrógena en un paciente tras una indicación terapéutica del fármaco. La segunda considera la probabilidad de que se consuma por parte de los sujetos que buscan la experiencia de alteración de conciencia o estado de ánimo inducida por las sustancias psicoactivas. En la medida de los efectos subjetivos, especialmente la euforia, esta distinción es importante, puesto que la valoración de los efectos por parte del sujeto depende de este precondicionamiento. La mayoría de los estudios realizados con el primer supuesto se dirigen a la investigación de factores sobre la susceptibilidad individual al abuso y dependencia. Por el contrario, la mayoría de los estudios de evaluación del potencial de abuso en humanos utilizados en la detección de nuevos medicamentos adoptan el segundo supuesto[1].

Los principales tipos de estudios de potencial de abuso y dependencia en humanos se resumen en la tabla I. Como elemento común en la evaluación del potencial de abuso, los estudios consisten en experimentos realizados en una unidad o laboratorio especializado en ensayos clínicos. Su diseño requiere la asignación aleatoria de los fármacos y la existencia de una o varias condiciones control, y la administración enmascarada de los tratamientos (doble ciego).

Las condiciones control incluyen al menos placebo y una sustancia patrón positiva de conocido potencial de abuso. A veces también se incluyen patrones negativos (fármaco sin potencial de abuso). El fármaco patrón se adapta al estudio, en el caso de estimulantes se utiliza la dextroanfetamina, para opioides agonistas la morfina o la hidromorfona, para hipnóticos el pentobarbital, el triazolam o el flunitrazepam y para ansiolíticos el diazepam o el alprazolam. El fármaco en investigación se ensaya administrando una dosis única, pero se explora un amplio intervalo de diferentes dosis, al menos dos o más, para poder analizar la relación dosis-respuesta. Según el tipo de voluntarios las dosis deberán ser elevadas, especialmente en abusadores o ex adictos, ya que presentan una elevada tolerancia a los efectos farmacológicos[22].

La administración de los fármacos enmascarada con un método de doble ciego evita al máximo la influencia del precondicionamiento de los sujetos e investigadores y su influencia directa en las evaluaciones. En algunos estudios el enmascaramiento a doble ciego incluye no sólo la administración sino la información sobre los fármacos ensayados y los mismos objetivos del estudio. Así se manipula la información para disminuir las expectativas de los participantes. Normalmente se utilizan diseños cruzados, en los que cada sujeto recibe todas las condiciones de tratamiento separadas por un tiempo de blanqueo conveniente y en un orden balanceado entre individuos, para reducir el impacto de la variabilidad intersujetos[22].

La selección de los sujetos se rige por unos criterios muy detallados, adecuados a los objetivos del estudio, y generalmente requiere experiencia previa de consumo, en ocasiones específicamente de la sustancia evaluada. También se reclutan sujetos con dependencia actual, por ejemplo alcohólicos o pacientes incluidos en un programa de mantenimiento con metadona, en estudios directamente relacionados con abuso en estas poblaciones. Muchos de los estudios emplean ex adictos (opioides, cocaína) que aún consumen de forma irregular estas y otras sustancias.

En referencia a los aspectos éticos, los estudios se desarrollan siguiendo las recomendaciones de la Declaración de Helsinki, las normativas pertinentes de Buena Práctica Clínica y la legislación de cada país. Uno de los aspectos más controvertidos de la evaluación del potencial de abuso es la necesidad de administrar sustancias con potencial adictivo a humanos y las posibles consecuencias futuras de la participación. Se han publicado distintos estudios que han evaluado, en los sujetos que habían participado en experimentos en los que se administraron drogas, el uso de sustancias tras su participación. Los grupos comprendían desde ex adictos a personas que nunca habían tomado drogas *(naïf)* y que habían recibido opioides, cocaína y alcohol. Los resultados han demostrado que el hecho de participar en las investigaciones no ha incrementado el uso posterior de drogas. Incluso en alguno de ellos parece que se ha disminuido el consumo[39-41].

Los efectos se evalúan de forma repetida a lo largo de la sesión experimental (4-8 h), con medidas previas a la administración (basales) y posteriores, ajustadas al perfil farmacológico de la sustancia. Los efectos subjetivos se obtienen a través de las medidas de conducta verbal recogidas mediante cuestionarios específicos, como los comentados anteriormente. Los más utilizados son el ARCI, versión reducida de 49 ítems, EAV y

escala de clasificación de la sustancia (identificación de grupo farmacológico). En ocasiones los investigadores también evalúan los efectos que observan en los participantes con versiones heteroadministradas de cuestionarios como el SDQ. Además se registran los efectos sobre variables fisiológicas (presión arterial, frecuencia cardíaca, diámetro pupilar, temperatura corporal, electrocardiografía) y sobre el rendimiento psicomotor (p. ej., tiempo de reacción, sustitución de dígitos por símbolos [DSST], cálculo, pruebas de memoria, simulación de conducción de vehículos). Más recientemente algunos de los estudios han incluido registro de electroencefalografía computarizada o de imagen cerebral (p. ej., tomografía de emisión de positrones [PET]). Todas estas evaluaciones permiten verificar la exposición al fármaco a dosis activas, cuantificar la sensibilidad de los sujetos a los efectos, comprobar la relación entre la euforia y los efectos tóxicos, y establecer la equivalencia de potencia y de dosis de los fármacos ensayados[23-25,31,42,43].

A continuación se resumen las principales características metodológicas de los diferentes tipos de estudio (tabla I).

TABLA I
TIPOS DE ESTUDIO PARA EVALUAR EL POTENCIAL DE ABUSO Y DEPENDENCIA EN HUMANOS

Potencial de abuso
Estudios de comparación de efectos subjetivos, fisiológicos y sobre el rendimiento psicomotor
Estudios de autoadministración
Estudios de preferencia
Estudios de discriminación
Potencial de dependencia
Estudios de inducción de dependencia (física)
Estudios de sustitución en sujetos dependientes
Estudios de supresión de la abstinencia

Los estudios de comparación de efectos subjetivos (y fisiológicos) son los más comúnmente utilizados, y en ellos se comparan los efectos de una o varias dosis de un patrón, un fármaco test y placebo. Los sujetos participan en varias sesiones experimentales, y en cada una de ellas reciben de forma doble ciego y aleatoria una de las sustancias en estudio. Se evalúan los efectos subjetivos, fisiológicos y sobre el rendimiento psicomotor. Se han utilizado para la evaluación de opioides y analgésicos[44-47], psicoestimulantes[48-51], ansiolíticos e hipnóticos[52-54].

Los estudios de autoadministración son muy similares a los realizados en animales. Se administra al sujeto una dosis del fármaco en estudio o placebo y se permite que pueda tomar de forma voluntaria dosis adicionales de la sustancia que prefiera en esa u otras sesiones. En ocasiones se requiere la realización de una tarea (p. ej., apretar un botón o una tecla) para conseguir la sustancia o se puede elegir entre recibir la sustancia o ganar cierta cantidad de dinero. Se han utilizado para estudiar las propiedades reforzadoras del etanol, cocaína, psicoestimulantes y opioides[55].

Los estudios de preferencia *(drug preference o drug choice)* son un subtipo de los de autoadministración. En ellos los sujetos participan en al menos seis o siete sesiones experimentales. En las cuatro primeras reciben en dos ocasiones un control (placebo o fármaco conocido) y en otras dos el fármaco test. La administración de las dos opciones se acompaña al final de la sesión de una identificación mediante un código (p. ej., letra A o B), así se consigue que el participante asocie los efectos a la letra. En las dos o tres sesiones restantes se deja al participante que escoja mediante la letra lo que quiere tomar en esa sesión. Se considera que las sustancias reforzadoras tienen mayor probabilidad de ser escogidas. En ocasiones se permite que el sujeto tome varias dosis, ajustando así la dosis a su "preferencia o necesidad". En ocasiones se presentan tres alternativas para sobrepasar las limitaciones de una elección limitada a dos componentes. Se han utilizado para estimulantes y sedantes[56].

Los estudios de discriminación se basan en el hecho de que los fármacos producen estados mentales que pueden ser reconocidos (propiedades interoceptivas). Este reconocimiento permite que los sujetos clasifiquen las sustancias por sus propiedades. Los sujetos participan en muchas sesiones experimentales en diferentes fases. En las primeras seis sesiones (fase de entrenamiento) se entrena a los sujetos para que puedan reconocer las sustancias. Así se administran tres tratamientos en dos ocasiones: placebo, un fármaco control positivo para unos efectos (p. ej., un psicoestimulante, como la anfetamina) y un fármaco control positivo para otros efectos (p. ej., un sedante, como el triazolam). Al final de cada sesión se comunica a los sujetos que han recibido una sustancia mediante un código (p. ej., una letra: A, B o C). En las seis sesiones siguientes (fase de adquisición de la discrimina-

ción) se administran de nuevo las sustancias y el sujeto debe demostrar que sabe reconocerlas. Para demostrarlo se requiere una respuesta determinada (escribir la letra) y si acierta se premia la respuesta. Una vez que el sujeto demuestra que sabe discriminar pasa a las sesiones de test (fase de prueba o test). En éstas se administran de forma aleatoria las sustancias objeto de la discriminación (A, B, C) y la/s sustancia/s test, es decir, aquellas que queremos que se clasifiquen por su parecido a los efectos producidos por A, B o C. Las sustancias test similares a A, B o C serán clasificadas según ese código por el sujeto al final de cada sesión. Además de la medida de discriminación, se incluyen las evaluaciones generales antes descritas. Se han utilizado para opioides, estimulantes (cafeína, derivados anfetamínicos, cafeína), sedantes (benzodiacepinas, barbitúricos), nicotina, cannabis y cocaína. Son especialmente complejos, requieren mucho tiempo y su coste es elevado[57].

En cuanto a los tres tipos de estudios para evaluar el potencial de dependencia, se requiere la existencia de una dependencia física, y por ello son poco utilizados. Los estudios de inducción directa de dependencia precisan la administración de una sustancia durante un tiempo prolongado con el objetivo de producir una dependencia física. Permiten conocer la aparición de tolerancia si se requieren cada vez dosis más elevadas y la existencia de un síndrome de abstinencia al dejar de administrar de forma brusca el tratamiento. Son los estudios típicos de las épocas iniciales del ARC en Lexington, en los que se podía inducir dependencia a la morfina en 21 días. No se realizan en la actualidad por las objeciones bioéticas que supone la producción de una adicción premeditada. Los estudios de sustitución en pacientes dependientes se realizan en sujetos que presentan dependencia y que están estabilizados mediante tratamiento farmacológico específico. En Lexington los sujetos provenían de los estudios de inducción directa de dependencia antes comentados. En la actualidad se reclutan por ejemplo pacientes en mantenimiento con opioides agonistas (metadona). Los experimentos se basan en la sustitución de una dosis del agonista que están tomando por el fármaco que se quiere estudiar. Se observan los efectos subjetivos y la aparición o no de la sintomatología de abstinencia. Un fármaco que evite la sintomatología física de abstinencia podrá ser un candidato para el tratamiento de ese trastorno. Una variación de los anteriores son los llamados estudios de supresión de abstinencia. En ellos se deja que en pacientes dependientes se inicie la abstinencia física y se les administra entonces la sustancia en estudio para ver si puede suprimir los síntomas físicos de la retirada[58].

Conclusiones

La evaluación clínica del potencial de abuso es necesaria para el desarrollo de nuevos medicamentos en la toma de decisiones de comercialización y de control de la prescripción, y contribuye al uso adecuado de los fármacos y a la vigilancia dirigida de su consumo. Actualmente la metodología experimental para la evaluación del potencial de abuso en humanos está consolidada en sus aspectos básicos, y permite conocer los efectos subjetivos inducidos por los fármacos, su capacidad reforzadora positiva, y su toxicidad sobre el sistema vegetativo y sobre el rendimiento psicomotor. Los instrumentos para la medida de los efectos subjetivos se han mostrado sensibles, fiables y válidos, y pueden ser utilizados en todas las fases de la investigación clínica y adaptarse a los distintos diseños experimentales. Estos procedimientos se han integrado de forma necesaria en los planes de investigación de nuevos fármacos de la industria farmacéutica en la Unión Europea, lo que proporcionará un nuevo impulso al desarrollo de esta disciplina en nuestro ámbito.

Agradecimientos

Financiado con ayudas de la Generalitat de Catalunya (2001SGR00407) y Fondo de Investigación Sanitaria (97/1198, 98/0181, 00/0777, 01/1336, PI020824).

BIBLIOGRAFÍA

1. Jaffe JH, Jaffe FK. Historical perspectives on the use of subjective effects measures in assessing the abuse potential of drugs. En: Fischman MW, Mello NK, eds. Testing for abuse liability of drugs in humans. NIDA Res Mon 92. Washington, DC: US Government Printing Office, 1989; 43-72.
2. Jasinski DS. History of abuse liability testing in humans. En: Camí J, Bigelow GE, Griffiths RR, Drummond DC, eds. Clinical testing of drug abuse liability. Br J Addiction 1991; 86: 1559-1562.
3. Beecher HK. Experimental pharmacology and measurement of the subjective response. Science 1952; 116: 157-162.
4. Lasagna L, von Felsinger JM, Beecher HK. Drug-induced mood changes in man. 1. Observations on healthy subjects, chronically ill patients, and “postaddicts”. JAMA 1955; 157: 1006-1020.

5. USFDA-CDER. Guidelines for the clinical evaluation of antianxiety drugs. Rockville, MD: U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research; 1977 (Consultado en: http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm, 02/2003).
6. USFDA-CDER. Guidelines for the clinical evaluation of hypnotic drugs. Rockville, MD: US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research; 1977 (Consultado en: http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm, 02/2003).
7. Johanson CE, Wolverton WL, Schuster CR. Evaluating laboratory models of drug dependence. En: Meltzer HY, ed. Psychopharmacology: the third generation of progress. Nueva York: Raven Press, 1987.
8. Bozarth MA. An overview of assessing drug reinforcement. En: Bozarth ME, ed. Methods of assessing the reinforcing properties of abused drugs. Nueva York: Springer-Verlag, 1987; 653-658[a].
9. Fischman MW, Mello NK. Testing for abuse liability of drugs in humans. NIDA Res Mon 92. Washington, DC: US Government Printing Office, 1989 (Consultado en: http://165.112.78.61/pdf/monographs/download92.html, 02/2003).
10. USFDA-Drug Abuse Advisory Committee. Draft guidelines for the abuse liability assessment. Presentado por GE Bigelow, Annual Scientific Meeting of the College on Problems of Drug Dependence. Richmond, VI; 1990.
11. Fischman MW, Johanson CE. Ethical and practical issues involved in behavioral pharmacology research that administers drugs of abuse to human volunteers. Behav Pharmacol 1998; 9: 479-498.
12. Varios autores. The Barcelona Conference. Barcelona meeting on clinical testing of drug abuse liability: consensus statement and recommendations. En: Camí J, Bigelow GE, Griffiths RR, Drummond DC, eds. Clinical testing of drug abuse liability. Br J Addiction 1991; 86: 1527-1528.
13. Altman J, Everitt BJ, Glautier S, Markou A, Nutt D, Oretti R et al. The biological, social and clinical bases of drug addiction: commentary and debate. Psychopharmacology (Berl) 1996; 125: 285-345.
14. Nutt DJ. Addiction: brain mechanisms and their treatment implications. Lancet 1996; 347: 31-36.
15. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Gatley SJ, Gifford A et al. Prediction of reinforcing responses to psychostimulants in human brain dopamine D2 receptor levels. Am J Psychiatry 1999; 156: 1440-1443.
16. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Thanos P, Logan J, Gatley SJ et al. Brain DA D2 receptors predict reinforcing effects of stimulants in humans: replication study. Synapse 2002; 46: 79-82.
17. Howard LA, Sellers EM, Tyndale RF. The role of pharmacogenetically-variable cytochrome P450 enzymes in drug abuse and dependence. Pharmacogenomics 2002; 3: 185-199.
18. Lee NM, Smith AP. Opioid receptor polymorphisms and opioid abuse. Pharmacogenomics 2002; 3: 219-227.
19. García-Alonso F. Regulation and abuse liability testing of medicines in Europe beyond 1992. En: Camí J, Bigelow GE, Griffiths RR, Drummond DC, eds. Clinical testing of drug abuse liability. Br J Addiction 1991; 86: 1533-1536.
20. CPMP-EMEA. Note for guidance on clinical investigation of drugs used in weight control. London: CPMP-EMEA; 1996.
21. Real Decreto 711/2002, de 19 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. BOE n.º 173, 20/07/2002: 26876-26882.
22. Henningfield JE, Johnson RE, Jasinski DR. Clinical procedures for the assessment of abuse potential. En: Bozarth ME, ed. Methods of assessing the reinforcing properties of abused drugs. Nueva York: Springer-Verlag, 1987; 573-590[a].
23. Jasinski DR, Henningfield JE. Human abuse liability assessment by measurement of subjective and physiological effects. En: Fischman MW, Mello NK, eds. Testing for abuse liability of drugs in humans. NIDA Res Mon 92. Washington, DC: US Government Printing Office, 1989; 73-100.
24. Fischman MW, Foltin RW. Utility of subjective-effects measurements in assessing abuse liability of drugs in humans. En: Camí J, Bigelow GE, Griffiths RR, Drummond DC, eds. Clinical testing of drug abuse liability. Br J Addiction 1991; 86: 1563-1570.
25. De Wit H, Griffiths RR. Testing the abuse liability of anxiolytic and hypnotic drugs in humans. Drug Alcohol Depend 1991; 28: 83-111.
26. Haertzen CA, Hickey JE. Addiction Research Center Inventory (ARCI): Measurement of euphoria and other drug effects. En: Bozarth ME, ed. Methods of assessing the reinforcing properties of abused drugs. Nueva York: Springer-Verlag, 1987; 489-524[a].
27. Lamas X, Farré M, Llorente M, Camí J. Spanish version of the 49-item short form of the Addiction Research Center Inventory (ARCI). Drug Alcohol Depend 1994; 35: 203-209.
28. Arasteh K, Poudevida S, Farré M, Roset PN, Camí J. Response patterns of the Spanish version of the 49-item short form of the Addiction Research Center Inventory after the use of sedatives, stimulants and opiods. Drug Alcohol Depend 1999; 55: 117-125.
29. Griffiths RR, McLeod DR, Bigelow GE, Liebson I, Roache JD, Nowowieski P. Comparison of diazepam and oxazepam: preference, liking, and extent of abuse. J Pharmacol Exp Ther 1984; 229: 501-508.
30. Johanson CE, Uhlenhuth EH. Drug preference and mood in humans: diazepam. Psychopharmacology (Berl) 1980; 71: 269-273.
31. Preston KL, Walsh SL. Evaluating abuse liability: methods and predictive value. En: Karch SB, ed. Drug abuse handbook. Boca Raton: CRC Press, 1998.

[a]Consultado en: http://www.addictionscience.net/Assessing_Drug_Reinforcement.htm, 02/2003)

32. Linton HB, Langs RJ. Subjective reactions to lysergic acid diethylamide (LSD-25). Arch Gen Psychiatry 1962; 6: 36-52.
33. Strassman QJ, Qualls CR, Berg LM. Dose-response study of N,N-dimethyltryptamine in humans. II. Subjective effects and preliminary results of a new rating scale. Arch Gen Psychiatry 1994; 51: 98-108.
34. Dittrich A, von Arx S, Staub S. International Study on Altered States of Consciousness (ISAC): summary of the results. German J Psychology 1985; 9: 319-339.
35. Poudevida S, Farré M, Roset PN, Camí J. Construcción de un cuestionario para la Valoración de los Efectos Subjetivos de Sustancias con Potencial de Abuso (VESSPA): Evaluación del éxtasis. Adicciones 2003; 15: 115-126.
36. Poudevida S, Farré M, Roset PN, Camí J. Development and validation of a new questionnaire for evaluation of the subjective effects induced by substances with abuse potential (VESSPA-SEE): Evaluation of ecstasy. Trastornos Adictivos 2003; 5: 186-187.
37. Fischman MW. Relationship between self-reported drug effects and their reinforcing effects: studies with stimulant drugs. En: Fischman MW, Mello NK, eds. Testing for abuse liability of drugs in humans. NIDA Res Mon 92. Washington, DC: US Government Printing Office, 1989; 211-230.
38. Vocci FJ. The necessity and utility of abuse liablility evaluations in human subjects. En: Camí J, Bigelow GE, Griffiths RR, Drummond DC, eds. Clinical testing of drug abuse liability. Br J Addiction 1991; 86: 1537-1542.
39. Fischman MW, Johanson CE. Ethical and practical issues involved in behavioral pharmacology research that administerers drugs of abuse to human volunteers. Behav Pharmacol 1998; 9: 479-498.
40. Kaufman MJ, Levin JM, Kukes TJ, Villafuerte RA, Hennen J, Lukas SE et al. Illicit cocaine use patterns in intravenous-naive cocaine users following investigational intravenous cocaine administration. Drug Alcohol Depend 2000; 58: 35-42.
41. Kirulis K, Zacny JP. Participation of non-drug abusers in opioid studies and subsequent reported drug use. En: Harris LD, ed. Problems of drug dependence 1998. NIDA Res Mon 179. Washington: National Institute Health Publications, 1999; 309.
42. Kleber HD. Drug abuse liability testing: human subject issues. En: Fischman MW, Mello NK, eds. Testing for abuse liability of drugs in humans. NIDA Res Mon 92. Washington, DC: US Government Printing Office, 1989; 341-356.
43. Roache JD. Performance and physiological measures in abuse liability evaluation. En: Camí J, Bigelow GE, Griffiths RR, Drummond DC, eds. Clinical testing of drug abuse liability. Br J Addiction 1991; 86: 1595-1600.
44. Weinhold LL, Bigelow GE, Preston K, Farré M, Liebson IA. Buprenorphine alone and in combination with naloxone in nondependent humans. Drug Alcohol Depend 1992; 30: 263-274.
45. Lamas X, Farré M, Camí J. Acute effects of tramadol in methadone-maintained volunteers. Drugs 1994; 47(Supl. 1): 39-43.
46. Lamas X, Farré M, Camí J. Acute effects of pentazocine, naloxone and morphine in opioid-dependent volunteers. J Pharmacol Exp Ther 1994; 268: 1485-1492.
47. Lamas X, Farré M, Moreno V, Camí J. Effects of morphine in nondependent humans: A meta-analysis. Drug Alcohol Depend 1994; 36: 147-152.
48. Farré M, de la Torre R, Llorente M, Lamas X, Ugena B, Segura J et al. Alcohol and cocaine interactions in humans. J Pharmacol Exp Ther 1993; 266: 1364-1373.
49. Farré M, de la Torre R, González ML, Terán MT, Roset PN, Menoyo E et al. Cocaine and alcohol interactions in humans: neuroendocrine effects and cocaethylene metabolism. J Pharmacol Exp Ther 1997; 283: 164-176.
50. Camí J, Farré M, Mas M, Roset PN, Poudevida S, Mas A et al. Human pharmacology of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine ("Ecstasy"): Psychomotor performance and subjective effects. J Clin Psychopharmacol 2000; 20: 455-466.
51. Hernández-López C, Farré M, Roset PN, Menoyo E, Pizarro N, Ortuño J et al. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, Ecstasy) and Alcohol Interactions in Humans: Psychomotor Performance, Subjective Effects, and Pharmacokinetics. J Pharmacology Exp Ther 2002; 300: 236-244.
52. Farré M, Terán MT, Camí J. A comparison of the acute behavioral effects of flunitrazepam and triazolam in healthy volunteers. Psychopharmacology (Berl) 1996; 125: 1-12.
53. Farré M, Terán MT, Roset PN, Torrens M, Mas M, Camí J. Abuse liability of flunitrazepam among methadone-maintained patients. Psychopharmacology (Berl) 1998; 140: 486-495.
54. Roset P, Farré M, de la Torre R, Mas M, Menoyo E, Hernández C et al. Modulation of rate of onset and intensity of drug effects reduces abuse potential in healthy males. Drug Alcohol Depend 2001; 64: 285-298.
55. Henningfield JE, Cohen C, Heishman SJ. Drug self-administration methods in abuse liability evaluation. Br J Addict 1991; 86: 1571-1577.
56. De Wit H. Preference procedures for testing the abuse liability of drugs in humans. Br J Addict 1991; 86: 1579-1586.
57. Preston KL. Drug discrimination methods in human drug abuse liability evaluation. Br J Addict 1991; 86: 1587-1594.
58. Preston KL. Drug abstinence effects: opioids. Br J Addict 1991; 86: 1641-1646.