

NICERGOLINA COMPARADA CON PLACEBO EN PACIENTES DEPENDIENTES A COCAINA

Aitor CASTILLO (*), Manuel ESCALANTE (**), Héctor VIDAL(***)

PALABRAS CLAVE : Nicergolina - Cocaína - Fármacodependencia.
KEY WORDS : Nicergoline - Cocaine - Drug-dependency.

Este es un estudio a doble-ciego que compara el efecto de nicergolina con placebo en pacientes dependientes de cocaína. Se enrolaron 36 pacientes de los cuales 19 se consideraron evaluables. Solamente 5 completaron las 12 semanas de tratamiento. Los pacientes fueron evaluados con escalas psicométricas. El grupo de nicergolina evidenció una mejoría estadísticamente significativa en relación al grupo placebo en la escala de Impresión Clínica Global. La nicergolina fue bien tolerada y no se apreciaron cambios clínicamente importantes en los exámenes de laboratorio y evaluaciones clínicas. Debido a la elevada tasa de abandonos, los resultados tienen un alcance restringido.

NICERGO LINE COMPARED TO PLACEBO IN THE TREATMENT OF COCAINE DEPENDENCE

This is a double-blind study comparing the therapeutic effect of nicergoline to placebo in cocaine dependence. Thirty-six patients were enrolled and 19 were considered evaluable. Only 5 patients completed the 12 weeks treatment period. Patients were evaluated with psychometric scales. The nicergoline group was significantly better than the placebo group on the Clinical Global Impression. Nicergoline was well tolerated and clinically relevant changes were not appreciated in laboratory and physical examinations. The results are limited due to the high drop-out rate.

(*) Departamento Académico de Psiquiatría, Universidad Nacional Mayor de San Marcos y Universidad Peruana Cayetano Heredia.

(**) Departamento de Psiquiatría Biológica, Instituto Nacional de Salud Mental "Honorio Delgado - Hideoy Noguchi"

(***) Residente del Programa de Psiquiatría de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

INTRODUCCION

La prevalencia de la dependencia a cocaína ha aumentado notoriamente en la última década en varios países latinoamericanos. Algunas evidencias indican que la llamada "pásta básica de cocaína" parece conducir aceleradamente al estado de dependencia (Castillo, 1990). Se acepta que el uso crónico de la cocaína produce una disminución de los niveles de dopamina en las regiones presinápticas aparejado con un fenómeno secundario de hipersensibilización de los receptores postsinápticos (Dackis & Gold, 1985).

Hasta hoy los enfoques farmacoterapéuticos más promisorios incluyen el empleo de antidepresivos, litio y agentes dopaminomiméticos (Gawin, 1988) pero la experiencia clínica reclama el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas, incluyendo las farmacológicas. En esta línea, el objetivo de este estudio es evaluar los efectos que la nicergolina pudiera ejercer en pacientes dependientes a cocaína.

La nicergolina (1,6-dimetil-8-beta-5-bromonicotinoil oximetil-10-alfa-metoxiergolina) influye sobre el metabolismo cerebral, aumentando la tasa de recambio de dopamina y noradrenalina, especialmente en las áreas mesolímbicas que desempeñan un papel importante en la conducta (Carfagna & Moretti, 1985; Chandra & Paul, 1985). Varios trabajos clínicos demuestran la utilidad de este compuesto para el tratamiento de enfermedades tales como el parkinson y demencia senil (Kugler, 1985; Borromei, Battaglia, et al, 1986).

MATERIAL Y METODOS

SELECCION DE PACIENTES

Se consideraron a los pacientes que acudieron a la consulta externa del Instituto Nacional de Salud Mental "Honorio Delgado-Hideyo Noguchi" en

busca de tratamiento para la dependencia a cocaína. Para ser admitidos al estudio debían cumplir con los criterios del DSM-III-R (APA,1987) sobre dependencia a cocaína, tener entre 18 y 40 años de edad, ser varones, haber usado cocaína durante los últimos seis meses previos al ingreso al estudio y estar libres de medicación en los 30 días antes de la inclusión. Fueron excluidos pacientes con enfermedades psiquiátricas (como psicosis u otras con excepción de trastornos de personalidad), enfermedades hepáticas, gastrointestinales, endocrinológicas o renales. También fueron excluidos los pacientes que estuvieran usando fármacos que no pudieran discontinuarse durante el estudio.

Todos los pacientes fueron informados acerca del objetivo y forma del tratamiento y dieron su consentimiento verbal. Cuando fue posible los familiares también fueron informados.

PROCEDIMIENTO

Los pacientes fueron asignados al azar en un diseño doble-ciego a dos grupos de tratamiento. Un grupo recibió nicergolina 30mg tres veces al día y el otro cápsulas de placebo de apariencia idéntica durante 12 semanas. Antes de iniciar el tratamiento activo, completaron una semana de lavado durante la cual se realizaron las evaluaciones clínicas, psiquiátricas y de laboratorio. Sólo se permitió el uso de Triazolam 0.5mg en la noche para el tratamiento del insomnio severo durante la primera semana. Se ofreció psicoterapia de apoyo en cada visita, recomendándose firmemente evitar situaciones en las que la cocaína pudiera estar disponible.

Las evaluaciones se llevaron a cabo al inicio de la fase activa del tratamiento y al final de las semanas 1,2,3,4,6,8,10 y 12 con los instrumentos siguientes: Registro de comporta-

miento en relación con el consumo de cocaína, Impresión Clínica Global (GUY, 1976), Lista de Chequeo de Síntomas (SCL-90) (Derogatis, Lipman, et al, 1973), Impresión Global de la Familia y lista de efectos indeseables. Las impresiones de los familiares se registraron en formatos idénticos a los de la Impresión Clínica Global. Se consideró efecto indeseable a cualquier síntoma que empeorara o apareciera durante el tratamiento. Para ser considerado evaluable, el paciente debía completar al menos 4 semanas de tratamiento.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se empleó la prueba U de Mann-Whitney para el análisis de las impresiones globales del médico y del familiar así como para analizar los cambios en los conglomerados de ansiedad y depresión del SCL-90.

La comparación de efectos colaterales en ambos grupos fue analizada para cada síntoma particular por la prueba de Fisher.

Los cambios en el peso corporal fueron estudiados con la prueba t de Student.

RESULTADOS

Fueron enrolados 36 pacientes en el estudio luego de completar el procedimiento de selección. De acuerdo al protocolo, 19 pacientes fueron considerados evaluables. Se apartaron del estudio los pacientes que dejaron de asistir a las evaluaciones (Cuadro 1).

Tomando en cuenta el reducido número de pacientes que completó 12 semanas de tratamiento, el análisis de los resultados se realizó considerando aquellos obtenidos hasta la semana 4 de tratamiento. La mitad de los pacientes abandonó el tratamiento en cada

grupo.

La edad promedio fue 30 años para el grupo nicergolina y 29 años para el grupo placebo (Cuadro N° 2). Los pacientes del grupo nicergolina habían usado cocaína de 2 a 15 años ($x=10.2$ años) y los del grupo placebo de 1 a 20 años ($x=7.6$ años) (Cuadro N° 3). La mayoría de pacientes no recibió tratamiento previo para su dependencia a cocaína: 9 en el grupo nicergolina y 5 en el grupo placebo (Cuadro N° 4). En el Cuadro N° 5 se muestran algunas variables sociodemográficas, observándose que la mayoría de pacientes usaba marihuana, alcohol o benzodiazepinas además de cocaína. La mayoría prefería indistintamente el uso de cocaína en compañía de alguien o solos, y tenían problemas (p.e. sociales, laborales, conyugales, etc.) relacionados con la dependencia a cocaína.

Según el ítem "¿Qué tan severos son los síntomas del paciente?" de la Impresión Clínica Global, se observa que ambos grupos iniciaron el tratamiento con puntajes similares: un promedio de 5 (marcadamente severos) para el grupo nicergolina y 4.7 (marcadamente severos) para el grupo placebo. Al cabo de cuatro semanas de tratamiento el puntaje promedio fue 2.8 (levemente enfermo) para el primer grupo y de 3.7 (moderadamente enfermo) para el grupo placebo. Los pacientes mejoraron de manera importante, siendo la mejoría más acentuada en el grupo de nicergolina, alcanzándose una diferencia estadísticamente significativa al nivel de $p < 0.05$. Los pacientes que continuaron el tratamiento por más de 4 semanas mantuvieron la mejoría alcanzada.

Utilizando el ítem "¿Cuánto ha cambiado el paciente desde su admisión?" de la Impresión Clínica Global, el puntaje promedio para el grupo nicergolina fue 2 ("bastante mejor") y para el grupo placebo 2.3 ("bastante mejor"), sin encontrarse diferencias

**CUADRO NO. 1
DISTRIBUCION DE PACIENTES ENROLADOS**

	NICERGOLINA	PLACEBO
PACIENTES NO EVALUABLES	08	09
PACIENTES EVALUABLES	10	09
Completaron 4 semanas	01	02
6 semanas	03	01
8 semanas	03	02
10 semanas	01	01
12 semanas	02	03

CUADRO N° 2

EDAD	NICERGOLINA (n=10)	PLACEBO (n=09)
EDAD PROMEDIO (Años)	30.3	29.4
RANGO	23 - 40	21 - 39

CUADRO N° 3

PERIODO DE USO DE COCAINA

	NICERGOLINA (n=10)	PLACEBO (n=09)
PROMEDIO (Años)	10.2	7.6
RANGO	2 - 15	1 - 20

CUADRO Nº 4

TRATAMIENTO PREVIO

	NICERGOLINA (n=10)	PLACEBO (n=09)
Sí:	01	04
No	09	05

CUADRO Nº 5

VARIABLES SOCIODEMOGRAFICAS

	NICERGOLINA (n=10)	PLACEBO (n=09)
Estado Marital		
Casado	03	05
Soltero	07	04
Actividad Laboral		
Trabaja	05	06
Desocupado	05	03
Grado de Instrucción		
Primaria	00	00
Secundaria	09	05
Superior	01	04
Consumo concomitante de otra droga:		
THC	03	02
OH	05	09
BZD	01	00
Compañía durante consumo		
Solo	02	01
Acompañado	02	02
Ambos	06	06
Problemas relacionaods con dependencia a cocaína:		
Conyugales	02	05
Sociales	09	08
Laborales	08	07
Económicos	08	09
Legales	03	05
Salud	07	05

estadísticamente significativas.

La impresión global de la familia respecto al cambio observado en el paciente durante el tratamiento mostró que ambos grupos se situaron entre "algo mejor" y "bastante mejor" sin diferencias significativas entre ellos.

Los cambios observados en el peso corporal hasta la semana 4 de tratamiento no fueron estadísticamente significativos, aunque se observó la tendencia a un incremento ponderal sostenido en los pacientes que continuaron el tratamiento por más tiempo. En dos casos del grupo nicergolina el incremento fue notable, 13 y 15.5 kg, respectivamente, en 12 semanas.

Dada la comorbilidad de ansiedad y depresión con fármacodependencia, se evaluaron los conglomerados de dichos síndromes con la SCL-90. Se observó que a la cuarta semana de tratamiento, ambos grupos disminuyeron sus puntuaciones en 50% ó más (Cuadro N° 6) sin diferencias significativas entre ellos.

En el Cuadro N° 7 se muestran los efectos colaterales sin tener en cuenta si el investigador los consideraba relacionados a la medicación. Diarrea (60%), náusea/vómitos (60%), aumento de apetito (50%), sequedad de boca (40%), y congestión nasal (30%) fueron más frecuentes en el grupo nicergolina.

Por otro lado, cefalea (55%), aumento de apetito (44%), náuseas/vómitos (44%) y sialorrea (33%) fueron más frecuentes en el grupo placebo. En todos los pacientes los efectos colaterales fueron leves, disminuyeron en intensidad con el tiempo y no requirieron tratamiento especial. No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Tampoco se hallaron cambios significativos en las evaluaciones de laboratorio y exámenes clínicos.

DISCUSION

La tasa de abandono fue alta. Casi la mitad de los pacientes no completaron al menos 4 semanas de tratamiento y fueron considerados no evaluables. Sólo el 20% de pacientes en el grupo nicergolina y 33% en el grupo placebo completaron el tratamiento.

El reducido número de pacientes evaluables hace difícil establecer conclusiones firmes; sin embargo, en el análisis estadístico fue posible emplear pruebas para muestras pequeñas haciéndose el corte a la cuarta semana de tratamiento y obteniéndose datos de interés.

La mayoría de los pacientes mejoraron durante el tratamiento, reduciendo la cantidad y la frecuencia de uso de la cocaína, cuando nó, la suspendieron totalmente. También mejoraron su comportamiento y su rendimientos sociolaboral. El grupo tratado con nicergolina alcanzó mejoría significativa en la escala de Evaluación Clínica Global y mantuvo una tendencia favorable respecto al placebo en las otras evaluaciones.

La nicergolina fue bien tolerada y los pacientes dependientes a cocaína con experiencia previa de psicofarmacoterapia encuentran satisfactorio este perfil libre de efectos sedativos y anticolinérgicos al buscar tratamiento médico.

Resulta claro que la investigación en pacientes fármacodependientes debe desarrollar estrategias especiales para enfrentar la alta tasa de abandono así como la comorbilidad con desórdenes de personalidad que hace muy difícil el seguimiento en un estudio farmacológico. Además, es muy importante incorporar el monitoreo biológico incluyendo el peso corporal y el rastreo de metabolitos en los fluidos orgánicos. Las escalas de evaluación deberían ser lo suficientemente sensibles para medir cambios sutiles en la psicopatología de los pacientes.

CUADRO Nº 6

SCL-90 ; CONGLOMERADOS DE DEPRESION Y ANSIEDAD

	NICERGINOLINA (n=10)	PLACEBO (n=09)
DEPRESION (Promedio)		
Pre-tratamiento	1.48	1.56
Post-tratamiento	0.56	0.67
ANSIEDAD (Promedio)		
Pre-tratamiento	1.18	1.35
Post-tratamiento	0.48	0.72

**CUADRO Nº 7
EFECTOS COLATERALES**

	NICERGINOLINA		PLACEBO	
	(n)	(%)	(n)	(%)
Diarrea	06	60	02	22
Aumento de apetito	05	50	04	44
Sequedad de boca	04	40	02	22
Vómito/Náusea	06	60	04	44
Congestión nasal	03	30	01	11
Cefalea	02	20	05	55
Aumento de peso	02	20	01	11
Aumento de salivación	00	00	03	33
Parestesias	02	20	02	22
Insomnio	02	20	02	22
Sudoración	01	10	02	22
Somnolencia	01	10	01	11
Tremor	01	10	01	11
Baja de Apetito	00	00	02	22
Visión borrosa	00	00	02	22
Mareos	00	00	01	11
Excitación/agitación	02	20	00	00
Estreñimiento	02	20	00	00
Lumbalgia	01	10	00	00
Laxitud	01	10	02	22
Actitud motriz incrementada	00	00	01	11
Sabor amargo	00	00	01	11
Calambres	00	00	01	11
Actividad motriz disminuída	01	10	01	11
Dolor de estómago	00	00	01	11
Taquicardia	01	10	01	11
Libido incrementada	01	10	00	00
Pesadillas	01	10	00	00
Mente en blanco	01	10	00	00
Libido disminuída	01	10	00	00
Fiebre	01	10	00	00

REFERENCIAS

1. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (1987). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Third Edition Revised (DSM III-R). Washington D.C.
2. BORROMEI, A., BATTAGLIA, A., CAMELLI, R., GIANCOLA, L., GUERRA L. (1986): La Nicergolina nella síndrome psico-organica asociata a morbo di Parkinson. *Ricerca Clinica Double-Blind controllata vs. Placebo*. En, *Actas de XII Riunione Della Lega Italiana contro il Parkinsonismo*, Parma.
3. CARFAGNA, M., MORETTI, A., (1985): Effects of ergoline derivatives on dopamine turnover in rat brain. *Br. J. Pharmacol* 86:679.
4. CASTILLO, A. (1980): Cocaína y Pasta Básica de Cocaína. *Archivos Venezolanos de Psiquiatria y Neurología* 26:41-48.
5. CHANDRA, P., PAUL, A. (1985): The effects of nicergoline and other vasoactive substances on molecular biological processes in the brain and their effects on the learning abilities of rats: En, *Proof of therapeutical effectiveness on Nootropic and Vasoactive Drugs*. Springer Verlag, Berlin.
6. DACKIS, CH., GOLD, M. (1985): Bromocriptine treatment of cocaine addiction. *Psychiat Lett* 3:45-50.
7. DEROGATIS, L.R., LIPMAN, R.S., COVI, L. (1973): SCL-90: An Outpatient Psycho-chiatric Rating Scale. *Psychopharmacol Bull* 9:13-27.
8. GAWIN, F.H. (1988): Chronic Neuropharmacology of cocaine: Progress in Pharmacotherapy. *J. Clin. Psychiatry* 49:11-16.
9. GUY, W. (1976): ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. DHEW Publication No.76338 U.S. Government Printing Office, Washington D.C.
10. KUGLER, J. (1985): Nicergoline and impaired brain function. Results of a one-year clinical trial. En, *Proof of Therapeutical Effectiveness of Nootropic and vasoactive Drugs*. Springer Verlag, Berlin.

AGRADECIMIENTO:

Los autores agradecen al Dr. Carlos Ramos, Director Médico de Farmitalia Carlo Erba, por su constante apoyo para la realización del estudio y al Ing. Wilfredo Mormontoy, profesor de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, por su asesoría en el manejo estadístico de los datos.

DIRECCION POSTAL:

Av. Aurelio Mtroquesada 1030
Lima 27 - PERU