

Relevancia del adulterante activo cafeína en la acción estimulante de la pasta base de cocaína

Trabajo original

Resumen

El consumo de pasta base de cocaína (PBC) constituye un serio problema en varios países de Latinoamérica, incluyendo a Uruguay. Debido al desconocimiento de su mecanismo de acción y a las alteraciones inducidas sobre el sistema nervioso central (SNC), fue imperiosa la necesidad de comenzar con una caracterización farmacológica, preclínica y clínica de los efectos centrales inducidos por esta droga de abuso. PBC es una forma fumable de cocaína y aunque algunos de los efectos subjetivos de PBC son similares a los observados por cocaína en su forma de clorhidrato, un perfil clínico característico distingue a sus consumidores en un alto grado de dependencia: un rápido deterioro físico-psíquico, impulsividad-agresividad y una alteración en la funcionalidad de algunas regiones del SNC (por ejemplo, hipofuncionalidad prefrontal). Este trabajo constituye la continuidad en una serie de estudios preclínicos enfocados en los efectos comportamentales inducidos por diferentes muestras de PBC provenientes de Uruguay y su comparación con los inducidos por cocaína. Si bien la vía de administración es uno de los factores fundamentales a considerar para explicar el perfil clínico mencionado, sugerimos que el contenido químico de las muestras de PBC sea un factor adicional a considerar. En particular, el presente trabajo presenta la incidencia que posee la cafeína como adulterante activo encontrado en muestras de PBC en el efecto estimulante agudo inducido por la droga. Los resultados de estas investigaciones aportan información valiosa que permitirá aproximarse a la explicación de la sintomatología que aparece en sus consumidores, así como diseñar estrategias terapéuticas más específicas.

Summary

Cocaine Base Paste (CBP: the acronym in Spanish for «Pasta Base de Cocaína») consumption is a major health and social problem in several Latin-American countries, including Uruguay. Due to the lack of knowledge about the mechanism of action and the effects induced by the CBP on the Central Nervous System, it was necessary to perform clinical and preclinical studies focused on the pharmacological characterization of the drug. CBP is a cocaine-smoking form. Although subjective effects induced by CBP are shared with those of cocaine in its hydrochloride form, consumers suffer distinctive clinical features like a greater abuse dependence, serious psychic and physiological problems, impulsivity-aggressiveness and functionality alterations in some brain regions (e. g. prefrontal hypofunction). The present work continues a series of preclinical studies about the behavioral changes induced by different CBP samples from Uruguay and its comparison with those induced by cocaine. Despite that the route of administration is one of the main factors to be considered to explain the distinctive clinical profile described above, we suggest that the chemical content of the CBP has to be included as an additional aspect. Specifically, in this work we demonstrated the incidence of caffeine, as a main active adulterant, in the stimulant effect elicited by different CBP samples. Our data improve the knowledge about the CBP mechanism of action, would contribute to understand the symptoms of consumers and to achieve a specific therapy for CBP consumers.

Autores

José Pedro Prieto

Estudiante de Maestría en Ciencias Biológicas, Neurociencias, PEDECIBA. Laboratorio de Biología Celular, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable (IIBCE)

María Noel Meikle

Magister en Ciencias Biológicas, Neurociencias, PEDECIBA. Laboratorio de Biología Celular, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable (IIBCE)

Ximena López Hill

Estudiante de Maestría en Ciencias Biológicas, Neurociencias, PEDECIBA. Laboratorio de Biología Celular, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable (IIBCE)

Jessika Urbanavicius

Estudiante de Doctorado en Ciencias Biológicas, Neurociencias, PEDECIBA. Laboratorio de Biología Celular, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable (IIBCE)

Juan Andrés Abín-Carriquiry

Químico Farmacéutico y Doctor en Química, PEDECIBA. Departamento de Neuroquímica, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable (IIBCE)

Giselle Prunell

Doctora en Ciencias Biológicas, Neurociencias, PEDECIBA. Departamento de Neuroquímica, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable (IIBCE)

María Cecilia Scorza

Doctora en Ciencias Biológicas, Neurociencias, PEDECIBA. Laboratorio de Biología Celular, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable (IIBCE)

Correspondencia:

María Cecilia Scorza

scorza@iibce.edu.uy

Avenida Italia 3318, Montevideo, Uruguay

Este estudio fue financiado por el Proyecto Programa de Desarrollo Tecnológico-Salud N.º 76/26; Proyecto ANII-Alto Impacto Social 2/575, Proyecto ANII-Fondo Sectorial de Salud 1/1613 y Programa de Desarrollo de Ciencias Básicas (PEDECIBA).

License Agreement between José P. Prieto and Elsevier («Elsevier») provided by Copyright Clearance Center

License: José P. Prieto - License date: May 28, 2012 - License number: 2917781466158

Publication: Behavioral Brain Research - Title: Coca-paste seized samples characterization: Chemical analysis, stimulating effect in rats and relevance of caffeine as a major adulterant. Type of use: reuse in a newspaper/newsletter

Palabras clave

Pasta base de cocaína
Clorhidrato de cocaína
Cafeína
Efecto estimulante

Keywords

Coca-Paste
Cocaine hydrochloride
Caffeine
Stimulant effect

1. Introducción**1.1. Pasta base de cocaína y perfil clínico de sus consumidores**

La PBC es una droga de abuso ilegal que irrumpe en nuestro país en el año 2002 asociada a una gran crisis económica.¹ En ese momento, nada se conocía sobre dicha droga, llevando incluso a que se planteara a la PBC como una nueva droga de abuso. Sin embargo, algunas evidencias mostraron que el consumo de PBC se extendía por varios países de América del Sur desde hacía ya varias décadas. En particular, desde 1970 existen reportes de su uso en Perú, Bolivia, Colombia y Ecuador,² lo que demuestra que la PBC no es una droga nueva en Latinoamérica. La eclosión de su consumo en Uruguay se produjo principalmente en individuos jóvenes y de bajo nivel socioeconómico; su correlato asociado a algunos casos de perfiles de violencia y criminalidad generó un efecto de alarma pública sin precedentes.¹ Los actores involucrados en la asistencia de sus consumidores se enfrentaron repentinamente a un perfil clínico diferencial al inducido por el consumo de cocaína (clorhidrato) y a una nueva situación en el abordaje asistencial y de tratamiento de los usuarios de PBC. El perfil clínico de las personas que consumen PBC se caracteriza por una gran dependencia-adicción, alta impulsividad-agresividad, deterioro cognitivo-atencional, rotura de códigos sociales^{1,3} y una clara hipofuncionalidad prefrontal.⁴ Esta última alteración incluso es más pronunciada que la observada en consumidores de cocaína y se piensa que podría estar asociada al poder adictivo de la droga y a la aparición de alteraciones conductuales agresivas-delictivas en algunos de sus consumidores (Ferrando 2011, comunicación personal).

El desconocimiento del mecanismo de acción de la PBC a nivel del SNC generó la necesidad de contar con información científica sobre sus efectos neurobiológicos que permitiera explicar las alteraciones físicas y psíquicas observadas luego de su consumo. En este contexto, el actual trabajo se enmarca en una línea de investigación que comenzó a desarrollarse en el año 2007 en el Laboratorio de Biología Celular del Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable (IIBCE). El objetivo general de dicha línea de investigación es aportar información científica, a nivel preclínico, sobre los efectos neurobiológicos y farmacológicos inducidos por la PBC en el SNC.

1.2. Importancia de la vía de administración y la composición química en drogas de abuso

Existen evidencias que postulan que cuanto mayor es la velocidad con la cual una droga accede al SNC, mayor es el riesgo de abuso de dicha sustancia y aumenta su poder adictivo, aunque aún no están del todo claras las razones de este fenómeno.^{5,6} Volkow et al.,⁷ han demostrado que cuando la cocaína entra al sistema de forma rápida (fumada o intravenosa) produce efectos subjetivos más fuertes (*high*) que cuando entra al sistema en forma más lenta (esnifada). Estas evidencias sugieren que la velocidad con que la droga accede al cerebro es importante para generar sus efectos reforzadores.⁶

La PBC, al igual que el *crack*, se define como una cocaína fumable. La inhalación pulmonar hace que la droga se absorba en forma rápida y alcance el cerebro en poco tiempo. Es así que se ha considerado a la vía de administración (inhalación pulmonar) como el factor más

relevante para explicar la alta dependencia inducida por la droga, así como las otras características incluidas en el perfil clínico de los consumidores. Sin embargo, no podemos desconocer que la composición química de la droga debe ser también considerada como un factor relevante en sus efectos neurobiológicos, desde el momento que se conoce que la PBC es el producto que se obtiene en alguna de las etapas tempranas en el proceso químico de extracción del alcaloide cocaína, a partir de las hojas de coca (del arbusto *Erythroxylon coca*). En este proceso existen varias etapas de purificación que implican el agregado de diferentes sustancias químicas (ácidos, solventes orgánicos), que generalmente finaliza con la obtención de la cocaína en su forma de clorhidrato.^{1,2,8,9} A su vez, siendo la PBC una droga de abuso ilegal, se vende con el agregado de adulterantes activos e inactivos. Por lo tanto, PBC puede contener una proporción variable del alcaloide cocaína (base), impurezas (definidas generalmente como componentes del proceso natural de manufactura de la droga) y adulterantes.

1.3. Composición química de muestras incautadas en Uruguay

A través de estudios de nuestro laboratorio y en colaboración con el señor Eleuterio Umpiérrez, del Polo Tecnológico de Pando (Facultad de Química, UdelaR), hemos podido determinar el contenido químico de una serie de 10 muestras de PBC provenientes de diferentes incautaciones policiales de Uruguay. Dicho análisis reveló que la PBC, de acuerdo con lo esperado, contiene cocaína (base) en diferente proporción (20-70 %). A su vez contiene impurezas, tales como los alcaloides cis y trans-cinamoilcocaína y metil-ecgonina, los cuales fueron detectados en cantidades muy bajas de 0.1-4 %, en comparación con el contenido de cocaína. De los adulterantes estudiados —cafeína, lidocaína y anfetamina—, únicamente se detectó cafeína (1-15 %; tabla 1).^{10,11} Dicho análisis se correlacionó, en parte, con los datos aportados por la única referencia publicada sobre muestras de PBC de países latinoamericanos.⁹ Sin embargo,

Tabla 1 | Análisis cuantitativo de muestras de PBC de Uruguay

Muestras de PBC	Cocaína base (%)	Cis-cinamoil cocaína (%)	Trans-cinamoil cocaína (%)	Cafeína (%)
PBC 1	68.9 ± 3.6	1.8 ± 0.2	0.6 ± 0.2	15.0 ± 0.1
PBC 2	67.4 ± 1.2	4.2 ± 0.2	1.9 ± 0.2	14.0 ± 0.2
PBC 3	59.3 ± 0.6	0.9 ± 0.2	0.4 ± 0.2	14.0 ± 0.1
PBC 4	59.9 ± 4.5	1.0 ± 0.2	1.4 ± 0.2	14.0 ± 0.5
PBC 5	68.2 ± 2.0	Nd	Nd	1.0 ± 0.5
PBC 6	50.2 ± 1.0	Nd	Nd	1.0 ± 0.5
PBC 7	20.7 ± 0.2	Nd	Nd	10.3 ± 0.5
PBC 8	64.6 ± 0.2	Nd	Nd	19.0 ± 0.5
PBC 9	48.4 ± 0.2	Nd	Nd	0.0 ± 0.0
PBC 10	55.3 ± 0.2	Nd	Nd	15.0 ± 0.5
Cocaína	89.6 ± 0.0	-	-	-
Cafeína	-	-	-	100.0 ± 0.0

Análisis cuantitativo de las muestras de PBC 1-10 realizado por cromatografía líquida de alta resolución con detección de arreglo de diodos. Los datos están expresados como Medias ± EEM. La cuantificación de cocaína, cis y trans-cinamoil cocaína y cafeína se realizó tomando como referencia soluciones estándares de cada una de las sustancias, respectivamente. Nd: no determinado

estos autores no proporcionaban datos acerca de la presencia de adulterantes en las muestras de PBC.

1.4. Importancia de los adulterantes: acciones aditivas o sinérgicas entre estimulantes

Existen varias evidencias forenses que muestran que la mayoría de las drogas ilícitas se vende en forma adulterada.¹²⁻¹⁴ Los adulterantes son sustancias agregadas con el fin de aumentar el volumen de la droga, imitar o potenciar su acción. Existen adulterantes inactivos y activos. Los llamados adulterantes inactivos son utilizados con el fin de aumentar el volumen de la droga. En general no poseen un gran impacto sobre la salud del consumidor, siempre que estén agregados a bajas dosis. Los más utilizados son la lactosa, manitol, talco y polvo de ladrillo. Estas sustancias son baratas, fácilmente accesibles y generalmente legales. Los adulterantes denominados activos pueden aumentar o imitar la acción del ingrediente principal de la droga. Ejemplos de adulterantes activos más comunes lo integran la cafeína, la cual posee propiedades estimulantes similares aunque menos potentes que la cocaína y anfetamina;¹⁵ el paracetamol, que posee propiedades analgésicas al igual que la heroína; y lidocaína y anfetamina que potencian el efecto de la cocaína.^{13, 14, 16, 17} Otros adulterantes pueden facilitar la administración de la droga, especialmente aquellos que pueden hacer que la volatilización de la droga sea más eficiente. Por ejemplo, se ha observado que tanto la cafeína así como la procaína disminuyen la temperatura de volatilización de heroína, facilitando su vaporización.¹⁸

En la literatura científica preclínica se conocen acciones aditivas y sinérgicas entre cocaína y cafeína. En particular, algunos estudios han reportado dicha interacción utilizando diversos modelos comportamentales. La cafeína administrada en forma aguda puede aumentar la locomoción inducida por bajas dosis repetidas de anfetamina, o potenciar la estereotipia inducida por cocaína y anfetamina.^{19, 20} A pesar de ser una droga con un bajo potencial adictivo, algunos estudios han demostrado la contribución de cafeína al efecto reforzador

de cocaína. La autoadministración combinada de cocaína y cafeína potencia la autoadministración de bajas dosis de cocaína,²¹ mientras que la coadministración de dosis bajas de cocaína y cafeína indujo un efecto aditivo en el modelo de preferencia por el lugar,²² modelo comportamental que evalúa el poder reforzador de las drogas. Estas evidencias demuestran que la presencia de cafeína potencia el efecto reforzador de la cocaína. Un hallazgo muy interesante es el hecho de que cafeína es una sustancia que puede ser volatilizada.^{12, 18} Esta característica sugiere que en el consumo de PBC la presencia de cafeína podría colaborar en la alta dependencia inducida por la droga. Sin embargo, es necesario comprobar si existe una potenciación en el efecto farmacológico inducido por la PBC en aquellas muestras que poseen cafeína. Es así que el presente estudio se basó en la hipótesis de trabajo que propone que la presencia de cafeína potencia el efecto estimulante inducido por la PBC.

2. Material y método

2.1. Animales

Se utilizaron ratas macho, cepa Wistar, de 250 a 320 g, criadas en las instalaciones del Bioterio del Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable (IIBCE). Los animales dispusieron de agua y comida *ad libitum* y fueron mantenidos bajo condiciones controladas (temperatura 22±2 °C, ciclo luz/oscuridad de 12 horas). Todos los procedimientos que se llevaron a cabo se encuentran bajo las normativas de protocolos aprobados por el Comité de Bioética del IIBCE y de acuerdo con la Ley Nacional 18.611 de experimentación animal.

2.2. Drogas

Las muestras de PBC utilizadas provienen de incautaciones policiales, suministradas por el Instituto Técnico Forense con la autorización de la Comisión de Lucha contra las Toxicomanías y los juzgados penales correspondientes, así como con el aval de la Junta

Nacional de Drogas. Estas son muestras que podrían potencialmente haber alcanzado a la persona consumidora. La cocaína y cafeína (puras) se obtuvieron de Sigma-Aldrich. Por su composición química, PBC no se disuelve completamente en agua; por lo tanto, las muestras fueron disueltas en una solución vehículo de ácido clorhídrico 2 % con el agregado de suficiente hidróxido de sodio para llevar la solución final a un pH= 6.3 apto para la inyección sistémica. Cocaína y cafeína fueron disueltas en agua destilada. Ya que en humanos PBC y cocaína utilizan vías de administración diferentes, los presentes estudios se realizaron homogenizando la vía de acceso de las drogas al SNC. Así, fueron inyectadas en forma intraperitoneal (i. p.) y el volumen de inyección se fijó en 1 ml/kg, el cual fue corregido cuando se calcularon las dosis equivalentes.

2.3. Selección de muestras de PBC

Con el objetivo de caracterizar el efecto estimulante inducido por PBC, seleccionamos algunas muestras como representativas de la composición química diferente obtenida en el análisis químico que se muestra en la tabla 1. Se seleccionaron tres muestras de PBC, la 1, 5 y 7. PBC 1 fue seleccionada como representativa de PBC con un alto contenido en cocaína base y cafeína (68.9 % y 15 %, respectivamente); PBC 5 fue seleccionada como representativa de un alto contenido en cocaína base (68.2 %) y bajo contenido en cafeína (1 %), mientras que PBC 7 fue elegida por su bajo contenido en cocaína base (20.7 %) y alto contenido en cafeína (10.3 %).

2.4. Protocolo experimental

El efecto estimulante de las muestras de PBC seleccionadas se evaluó a través de la cuantificación de la actividad motora de los animales inducida luego de su administración sistémica aguda. Cinco minutos después de haber sido inyectados los animales (PBC 1, PBC 5, PBC 7 y cocaína a dosis equivalentes de cocaína base), fueron colocados en el modelo experimental Campo Abierto (CA) y su actividad comportamental fue registrada

durante 60 minutos. El CA constituye un modelo extensamente utilizado para analizar el comportamiento de animales de experimentación en un ambiente nuevo bajo el efecto de una droga. A su vez, mediante la utilización de un software de videoseguimiento (EthoVision XT 7, Noldus) se cuantificaron los siguientes parámetros específicos: la distancia recorrida y la velocidad de movimiento, ambos utilizados como índices del efecto estimulante de PBC y cocaína.

2.5. Grupos experimentales

La cocaína (Coc) se administró en dosis de 5 y 20 mg/kg. Las muestras de PBC seleccionadas se administraron a una dosis equivalente de 5 y 20 mg/kg de cocaína base. La cafeína (Caf) se administró a las dosis de 2.5 y 4.5 mg/kg y en combinación con cocaína (5 y 20 mg/kg, respectivamente: Coc (5) + Caf (2.5) y Coc (20) + Caf (4.5). La dosis de cafeína fue calculada sobre la base de su contenido en las distintas muestras de PBC.

2.6. Análisis estadístico

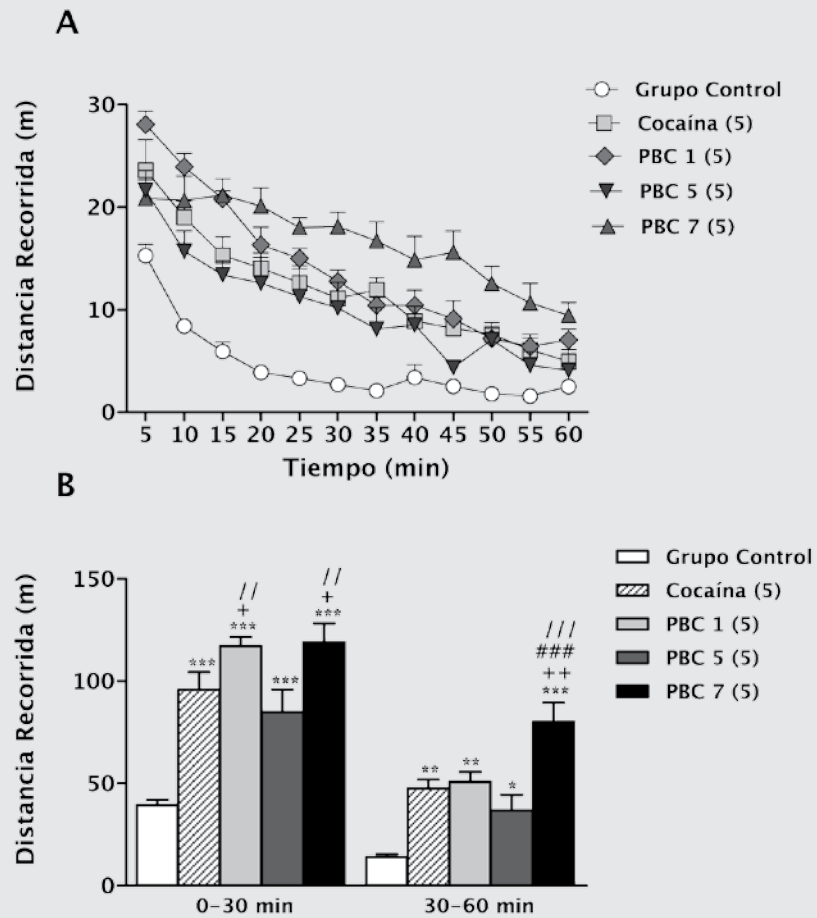
El análisis de los datos se realizó mediante métodos paramétricos ANOVA seguido del test de comparación múltiple de Newman-Keuls según el caso. El nivel de significancia se fijó en $P < 0.05$.

3. Resultados

3.1. Efecto estimulante inducido por las muestras de PBC 1, 5 y 7 vs cocaína

En la figura 1 A y B se observa el efecto inducido por PBC 1, PBC 5 y PBC 7 sobre la actividad locomotora en comparación con la cocaína, administradas a dosis equivalentes a 5 mg/kg de cocaína base. Los animales inyectados con el vehículo de PBC y el vehículo de cocaína/cafeína fueron agrupados en un único grupo control, puesto que no presentaron diferencias significativas en la distancia recorrida ni en la velocidad de movimiento.

Figura 1



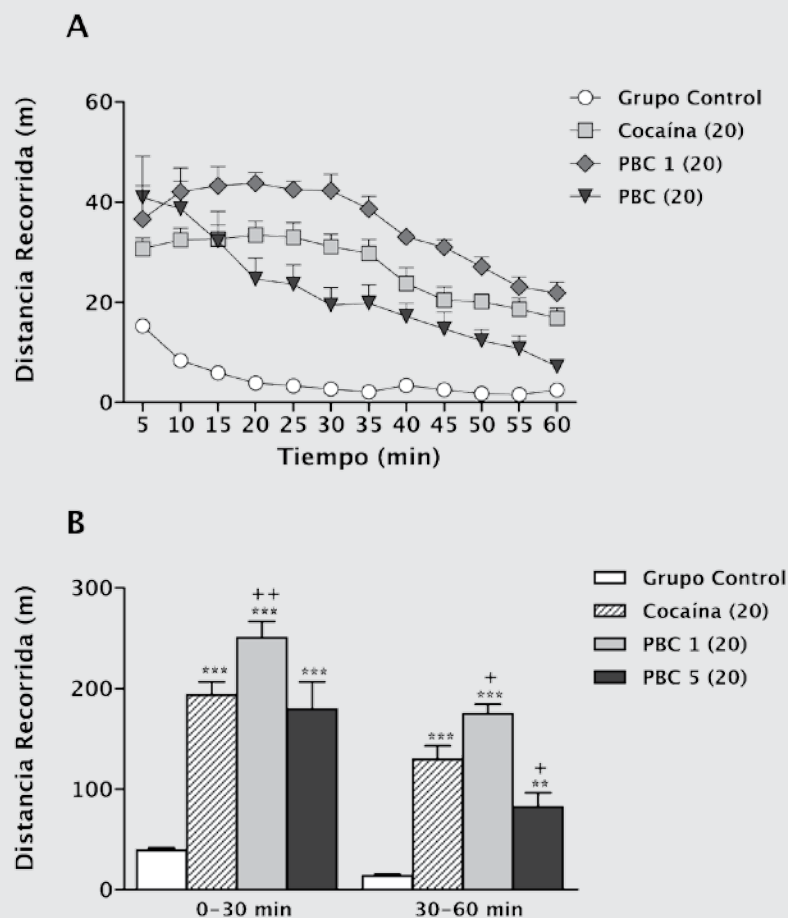
A. Actividad locomotora inducida por la administración sistémica de PBC 1, 5 y 7 a una dosis equivalente de cocaína base (5 mg/kg) y cocaína (5 mg/kg) durante 60 minutos. B. Efecto del tratamiento en la distancia recorrida (m) expresada en dos periodos: 0-30 min y 30-60 min. Media \pm EEM. * = vs grupo control; + = vs cocaína; # = vs PBC 1; / = vs PBC 5. ***, ###, /// = $p < 0.001$; **, ++, // = $p < 0.01$; *, + = $p < 0.05$. N = 6-8.

En la figura 1 A se observa el perfil locomotor inducido por las drogas en los 60 minutos de registro. El análisis estadístico reveló un efecto significativo para el tiempo, indicando que en todos los grupos la locomoción disminuyó a lo largo de la sesión experimental. Esto puede reflejar el proceso de habituación típico observado en el modelo de CA (figura 1A). Además, se observó un efecto significativo del tratamiento y de la interacción tiempo-tratamiento.

Como era esperado para una droga estimulante, todos los tratamientos aumentaron la actividad locomotora de los animales. En este sentido, se observaron diferencias significa-

tivas entre PBC 1, PBC 5, PBC 7 y cocaína vs grupo control en los periodos de 0-30 min y de 30-60 min (figura 1 B). En particular, PBC 1 produjo un aumento significativo en la locomoción comparado con los animales inyectados con cocaína en el primer periodo (0-30 min), mientras que no se observó ninguna diferencia significativa entre los tres grupos en el segundo periodo (30-60 min, figura 1 B). Al considerar la distancia recorrida total (0-60 min) y la velocidad de movimiento, PBC 7 fue la única muestra de PBC significativamente diferente en comparación con el resto de los tratamientos (tabla 2). Es importante destacar que la PBC 7, en comparación con PBC 1 y PBC 5, fue la muestra que resultó

Figura 2



A. Actividad locomotora inducida por la administración sistémica de PBC 1 y 5 a una dosis equivalente de cocaína base (20 mg/kg) y cocaína (20 mg/kg) durante 60 minutos. B. Efecto del tratamiento en la distancia recorrida (m) expresada en dos periodos: 0-30 min y 30-60 min. Media \pm EEM. * = vs grupo control; + = vs cocaína; f = vs PBC 1. ***, fff = $p < 0.001$; **, ++, ff = $p < 0.01$; + = $P < 0.05$. N = 6-8.

con una mayor dosis de cafeína administrada (tabla 3).

En conjunto, estos resultados indicaron que, a una dosis de 5 mg/kg, el contenido de cocaína base fue responsable del efecto estimulante inducido por las muestras PBC 1 y PBC 5, mientras que el efecto estimulante inducido por PBC 7 no puede ser explicado únicamente por su contenido en cocaína base. La cantidad del adulterante cafeína juega un rol importante en la potenciación de la locomoción inducida por esta muestra de PBC.

Sobre la base de este resultado parcial, en un segundo experimento se aumentó la dosis de PBC 1 y PBC 5 para determinar si podía

evidenciar la interacción cocaína-cafeína en ambas muestras. En la figura 2 A y B se observa la distancia recorrida luego de la administración de PBC 1, PBC 5 y cocaína a dosis equivalentes a 20 mg/kg. Las dosis resultantes de cafeína administradas en cada muestra de PBC se muestran en la tabla 3. El perfil locomotor inducido por ambas PBC registrado durante 60 min se muestra en la figura 2 A. Al análisis estadístico reveló un efecto significativo para el tiempo y tratamiento pero no para la interacción tiempo-tratamiento.

Todos los tratamientos indujeron una hiperlocomoción significativa comparado con el grupo control en los periodos de 0-30 min

y 30-60 min (figura 2 B). PBC 1 indujo un aumento significativo en la locomoción comparado con cocaína y PBC 5, mientras que el efecto del tratamiento con PBC 5 fue similar al de cocaína en el primer período, pero menor durante el segundo período (30-60 min, figura 2 B).

La distancia recorrida total (0-60 min) y la velocidad de movimiento inducida por PBC 1 reveló una diferencia significativa con relación al resto de los tratamientos (tabla 2). Los animales tratados con PBC 5 mostraron un efecto estimulante similar a aquellos tratados con cocaína.

En conjunto, la mayor actividad estimulante inducida por PBC 1 parece ser el resultado de una acción aditiva entre cocaína (base) y

cafeína, la cual se hace evidente cuando la dosis de PBC 1 se aumenta a un valor de 20 mg/kg. Por otro lado, PBC 5 se comportó de forma similar a la muestra de cocaína debido a su bajo contenido en cafeína (1 %).

3.2. Efecto estimulante inducido por las combinaciones de cocaína y cafeína vs cocaína

Para confirmar que la cafeína contribuye al efecto estimulante de las muestras de PBC, se realizó una tercera serie de experimentos. Los animales fueron inyectados con cocaína a una dosis de 5 mg/kg, cafeína 2.5 mg/kg o la combinación de ambas sustancias. Estos valores

Tabla 2 | Distancia recorrida y velocidad de movimiento inducida por la administración sistémica de las muestras de PBC seleccionadas, cocaína, cafeína o la combinación de cocaína y cafeína a diferentes dosis

Tratamiento	Media ± EEM de la distancia recorrida (m)	Media ± EEM de la velocidad (m/s) i
Control	55.6 ± 4.3	0.01 ± 0.001
Cocaína (5)	143.4 ± 11.1***	0.04 ± 0.003***
PBC 1 (5)	167.6 ± 9.1***	0.05 ± 0.002***
PBC 5 (5)	133.9 ± 11.8***	0.03 ± 0.004***
PBC 7 (5)	198.9 ± 16.4***+ +//	0.06 ± 0.004***+ +//
Coc (5) + Caf (2.5)	191.3 ± 19.1***+ +###	0.06 ± 0.005***+ +###
Cafeína (2.5)	86.2 ± 10.9+ +	0.02 ± 0.003+ +
Cocaína (20)	323.0 ± 25.8***	0.09 ± 0.007***
PBC 1 (20)	425.2 ± 22.2***+ +///	0.12 ± 0.006***+ +///
PBC 5 (20)	261.6 ± 38.2***	0.07 ± 0.010***
Coc (20) + Caf (4.5)	414.9 ± 38.4***+ ###	0.12 ± 0.010***+ ###
Cafeína (4.5)	119.9 ± 9.1+ + +	0.03 ± 0.002+ + +

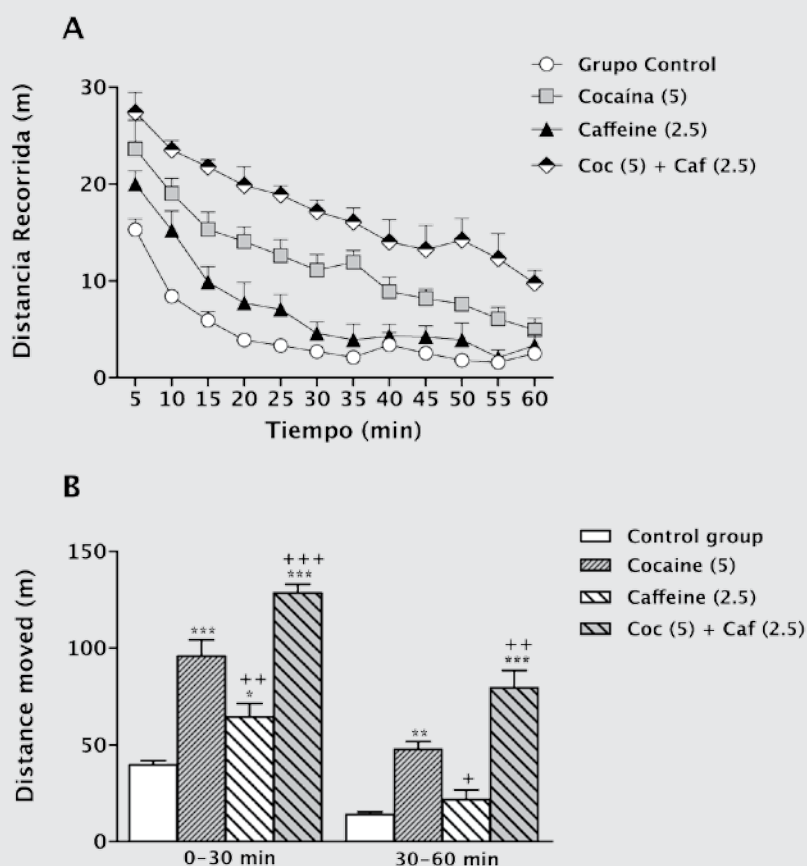
Efecto de la administración sistémica de las muestras de PBC 1, 5 y 7 a dosis equivalentes de cocaína base (5 y 20 mg/kg); cocaína a 5 y 20 mg/kg; cafeína a 2.5 y 4.5 mg/kg; cocaína a 5 mg/kg combinada con cafeína a 2.5 mg/kg, Coc (5) + Caf (2.5) y cocaína a 20 mg/kg combinada con cafeína a 4.5 mg/kg, Coc (20) + Caf (4.5), en la distancia recorrida y velocidad de movimiento durante 60 min. Media ± EEM. * = vs grupo control; + = vs cocaína (5 o 20 mg/kg); / = vs muestras de PBC; # = vs cafeína (2.5 o 4.5 mg/kg). ***, + + +, ///, ### = P < 0.0001; + +, // = P < 0.01; + = P < 0.05. N = 5-8.

fueron calculados a partir del contenido de ambos estimulantes presentes en PBC 7 a la dosis equivalente a 5 mg/kg de cocaína base; grupo Coc (5) + Caf (2.5) (tabla 3). La figura 3 A y B muestra los resultados relacionados al efecto estimulante de estos tratamientos; el perfil locomotor inducido por los tratamientos en los 60 min de registro se muestra en la figura 3 A. El análisis estadístico reveló una diferencia significativa para el tratamiento pero no para la interacción.

Se observó un efecto significativo entre los grupos tratados con cocaína (5) y Coc (5) + Caf (2.5) vs el grupo control en ambos períodos registrados (0-30 y 30-60 min, figura 3 B), mientras que cafeína (2.5) únicamente alcanzó un efecto significativo en el primer

período (0-30 min, figura 3 B). Sumado a esto, el tratamiento combinado de Coc (5) + Caf (2.5) produjo un aumento significativo en la locomoción comparado con los animales inyectados con cocaína (5) o cafeína (2.5) en ambos períodos (0-30 y 30-60 min, figura 3 B). Los animales tratados con cafeína (2.5) exhibieron un efecto estimulante significativamente menor que aquellos tratados con cocaína (5). Al considerar el efecto de estos tratamientos sobre la distancia recorrida total (0-60 min) y la velocidad de movimiento, el análisis estadístico reveló diferencias significativas entre los animales tratados con Coc (5) + Caf (2.5) vs grupo control, cafeína (2.5) y cocaína (5) (tabla 2). Por otro lado, cafeína (2.5) fue significativamente diferente a cocaína (5), pero

Figura 3



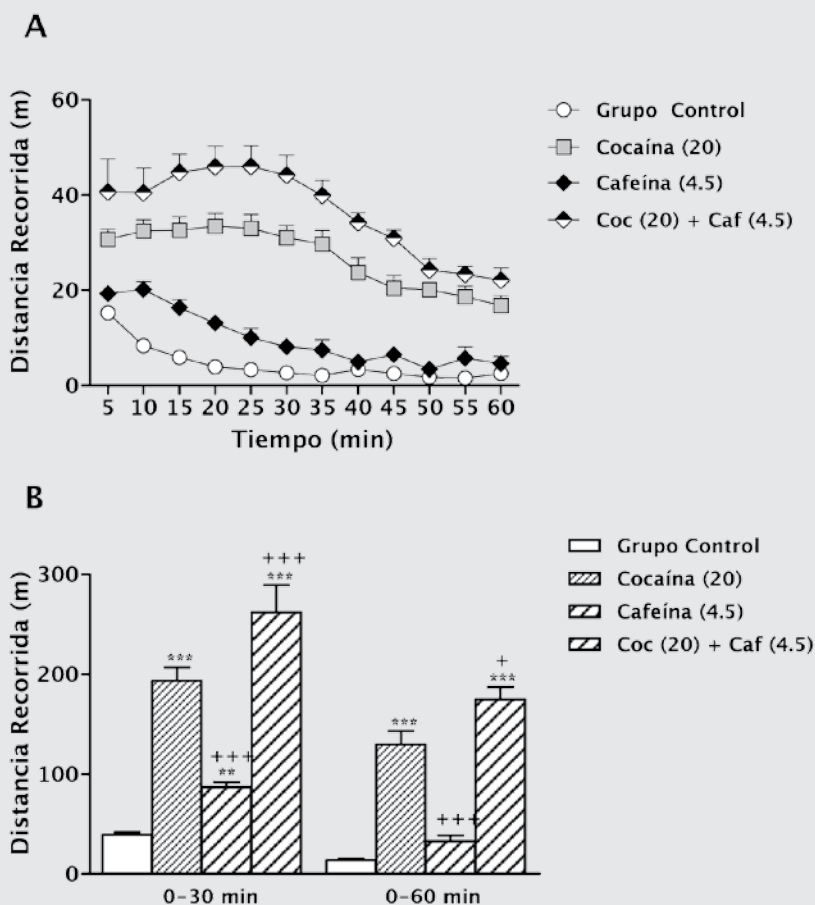
A. Actividad locomotora inducida por la administración sistémica de cocaína (5 mg/kg), cafeína (2.5 mg/kg) y cocaína a 5 mg/kg combinada con cafeína a 2.5 mg/kg, Coc (5) + Caf (2.5), durante 60 minutos. B. Efecto de los tratamientos en la distancia recorrida (m) expresada en dos períodos: 0 30 min y 30 60 min. Media ± EEM. * = vs grupo control; + = vs cocaína; g = vs cafeína... ***, + + +, ggg = P < 0.001; **, + + = p < 0.01; *, + = P < 0.05. N = 6-8.

Tabla 3 | Dosis de cafeína calculadas sobre la base del contenido de cocaína y cafeína en las tres muestras de PBC ensayadas

Muestras de PBC	Dosis de cocaína (mg/kg)	Dosis de cafeína (mg/kg)
PBC 1	5	1.08
	20	4.35
PBC 5	5	0.07
	20	0.30
PBC 7	5	2.48

PBC: pasta base de cocaína

Figura 4



A. Actividad locomotora inducida por la administración sistémica de cocaína (20 mg/kg), cafeína (4.5 mg/kg) y cocaína a 20 mg/kg combinada con cafeína a 4.5 mg/kg, Coc (20) + Caf (4.5), durante 60 minutos. B. Efecto de los tratamientos en la distancia recorrida (m) expresada en dos períodos: 0-30 min y 30-60 min. Media ± EEM. * = vs grupo control; + = vs cocaína; y = vs cafeína (4.5).***, + + +, yyy = P < 0.001; ** = p < 0.01; + = P < 0.05. N = 5-8.

no respecto al grupo control. Este resultado confirma que, a las dosis ensayadas (equivalente a 5 mg/kg de cocaína base), el contenido en cafeína de la muestra PBC 7 contribuyó a la hiperlocomoción observada luego de su administración. Vale la pena destacar que el valor medio de la distancia recorrida por los animales tratados con Coc (5) + Caf (2.5) y PBC 7 fue muy similar (191.3 ± 19.1 y 198.9 ± 16.4 , respectivamente).

De forma similar, con el fin de determinar si la cantidad de cafeína era la responsable del mayor efecto estimulante observado luego de la administración de PBC 1 a una dosis equivalente a 20 mg/kg de cocaína base, otros animales fueron inyectados con cocaína a una dosis de 20 mg/kg, cafeína 4.5 mg/kg o la combinación de ambas sustancias, grupo Coc (20) + Caf (4.5). La dosis de cafeína se calculó de acuerdo con su contenido en la PBC 1 al ser administrada a una dosis equivalente de 20 mg/kg de cocaína base (tabla 3). Los resultados se muestran en la figura 4 A y B. En la figura 4 A se observa el perfil locomotor inducido por los tratamientos. El análisis estadístico reveló un efecto significativo para el tiempo y el tratamiento pero no para la interacción.

Se observó un efecto significativo entre cocaína (20) y Coc (20) + Caf (4.5) vs grupo control en ambos períodos registrados (0-30 y 30-60 min, figura 4 B). En los animales tratados con cafeína (4.5) solo se evidenció un aumento de la locomoción en el primer período (0-30 min, figura 4 B). Por otro lado, el efecto estimulante inducido por el tratamiento combinado de Coc (20) + Caf (4.5) fue significativamente mayor al observado en los animales inyectados con cocaína (20) y también en los tratados con cafeína (4.5), en ambos períodos (0-30 y 30-60 min, figura 4 B). El efecto estimulante inducido por cafeína (4.5) fue significativamente menor al observado por cocaína (20) en ambos períodos registrados. En cuanto a la distancia recorrida total (0-60 min) y la velocidad de movimiento, el análisis estadístico mostró un efecto significativo de los tratamientos ensayados. El análisis *post hoc* reveló diferencias significativas entre los animales tratados con Coc (20) + Caf (4.5) vs grupos control, cafeína (4.5) y cocaína (20) (tabla 2). La cafeína (4.5) no alcanzó una diferencia significativa en relación con el grupo

control, y su efecto fue significativamente más bajo que el producido por cocaína (20).

Concluyendo, la elevada hiperlocomoción observada luego de la inyección de PBC 1 comparada con la inducida por cocaína (20) indica que el contenido de cafeína contribuye fuertemente al efecto estimulante de PBC 1 cuando es inyectada a una dosis equivalente de 20 mg/kg de cocaína base. Es importante destacar que el valor medio de la distancia recorrida por los animales tratados con Coc (20) + Caf (4.5) y PBC 1 fue muy similar (414.9 ± 38.4 y 425 ± 22.2 , respectivamente).

4. Discusión

El presente trabajo demuestra fuertemente que la presencia de cafeína en las muestras de PBC puede generar un efecto aditivo con la cocaína de la PBC, desencadenando un efecto estimulante mayor.

Los resultados comparativos con la acción estimulante inducida por cocaína inyectada a dosis equivalente con PBC revelaron que la cocaína base presente en las muestras de PBC fue la principal responsable de la acción estimulante de las PBC seleccionadas. Sin embargo, dependiendo de la muestra de PBC y la dosis administrada, los animales tratados con las muestras de PBC con mayor proporción en cafeína indujeron un efecto estimulante mayor al observado en animales tratados con una dosis equivalente de cocaína (pura). La comprobación de dicha acción surgió de los experimentos en los que se coadministraron cocaína y cafeína a las dosis equivalentes a las inyectadas para cada una de las muestras de PBC. Ambas combinaciones de cocaína y cafeína ensayadas (Coc 5 + Caf 2.5 mg/kg y Coc 20 + Caf 4.5 mg/kg) reprodujeron el mismo efecto estimulante que la PBC 1 y 7, respectivamente. A su vez, el hecho de que la PBC 5 no revelara diferencias significativas con la propiedad estimulante inducida por cocaína, a ninguna de las dosis administradas, apoya el papel directo de la cafeína en la mayor capacidad estimulante inducida por la PBC 1 y 7. Asimismo, aunque de manera indirecta, se pudo demostrar que los otros componentes presentes en las muestras de

PBC (impurezas) no incidieron en la acción estimulante de la droga.

A pesar de que cafeína, bajo las formas habituales de consumo, es una droga con un bajo poder reforzador *per se*, algunos estudios han demostrado la contribución de cafeína al efecto reforzador de cocaína.^{21, 22} Este dato demuestra la gran relevancia en incorporar el factor de los adulterantes en el poder adictivo de una droga. Adicionalmente, el hecho de que cafeína sea una sustancia que puede ser volatilizada^{12, 18} despierta mucha inquietud, dado que, teniendo en cuenta la comprobación de una acción aditiva entre cocaína (base) y cafeína, sumada a una vía de administración rápida (inhalación pulmonar), es muy factible que cafeína pueda ser un factor que podría colaborar con la gran dependencia y toxicidad generalizada que aparece en los consumidores de PBC. Será necesario realizar futuros experimentos para abordar el estudio de esta hipótesis.

Si bien los experimentos presentados aquí fueron realizados en forma aguda y con una vía de administración diferente a la usada en humanos, estudios preliminares realizados en nuestro laboratorio han permitido evidenciar que animales sometidos a un tratamiento sistémico (i. p.) y repetido de muestras de PBC con alto contenido en cafeína expresan el fenómeno de sensibilización comportamental^{23, 24} luego de 3 días de tratamiento y 5 días de abstinencia a la droga. Muestras de PBC con menor contenido en cafeína requieren de un tratamiento de 5 días (manteniendo igual el período de abstinencia) para desencadenar el fenómeno (Prieto y Galvalisi 2011, comunicación personal). Estos datos indican que, aun bajo una vía de administración diferente, la presencia de cafeína es capaz de inducir de manera más rápida los cambios plásticos en el SNC relacionados con el poder reforzador de la droga. En este sentido y de manera especulativa, los cambios de hipofunción prefrontal diferenciales encontrados en los consumidores de PBC y cocaína podrían explicarse por la vía de administración, por la cantidad de droga consumida (variable que depende de las características impuestas por la vía de administración) y por el contenido en cafeína (como adulterante activo). Obviamente que, dado que la PBC es una droga

fumable, no podemos descartar que en el momento de consumirla se formen productos de combustión que puedan tener acción sobre el SNC^{11, 25} y colaborar así en el perfil clínico de los consumidores. De todas maneras, serían muy difíciles de determinar, dado que los productos de pirólisis varían con las condiciones de temperatura a las que se quema la PBC para ser volatilizada.¹² Será necesaria la realización de una serie de experimentos en los cuales se incorpore la volatilización como vía de administración para confirmar la potenciación entre cafeína y cocaína.

Conclusión

Aunque cafeína es un estimulante de bajo poder adictivo, en combinación con cocaína puede inducir un efecto estimulante mayor. Nuestros resultados muestran la relevancia de considerar el adulterante cafeína en el efecto estimulante inducido por PBC.

Agradecimientos

Queremos agradecer a las siguientes personas que han colaborado en diferentes etapas del trabajo: Lic. Milton Romani, Sra. Laurita Regueira y Héctor Suárez, Junta Nacional de Drogas; Q. F. Elena Lerena, Instituto Técnico Forense; Dr. Juan Triaca, Portal Amarillo; Dra. Andrea Gago; Martín Galvalisi y Marcela Martínez; IIBCE.

Referencias bibliográficas

1. Junta Nacional de Drogas, Drogas: más información menos riesgos, 6.^a edición, Editor: Junta Nacional de Drogas, Presidencia de la República Oriental del Uruguay. Disponible en: <<http://www.infodrogas.gub.uy>> (Consulta: 13 de agosto de 2008.)
2. **Castaño P.** Cocaínas fumables. Adicciones 2000; 12(4):541-550.
3. **Triaca J, Cardeillac V, Idiarte Bor-da C.** Características de los primeros usuarios que consultaron en el Centro de Referencia Nacional de la Red Drogas «Portal Amarillo». Rev Psiquiatr Urug 2009; 73(1):37-48.
4. **Ferrando R, Bocchino S, Barrachina A, Ferro A, Rodríguez J, Silveira A y cols.** Alteraciones de la perfusión cerebral en consumidores activos de pasta base de cocaína. Rev Psiquiatr Urug 2009; 73:51-62.
5. **Samaha AN, Robinson TE.** Why does the rapid delivery of drugs to the brain promote addiction? Trends Pharmacol Sci 2005; 26(2):82-87.
6. **Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Tomasi D, Telang F.** Addiction: Beyond dopamine reward circuitry. Proc Natl Acad Sci USA 2011; 108(37):15037-42.
7. **Volkow ND, Wang GJ, Fischman MW, Fowler JS, Franceschi D, Franceschi M et al.** Effects of route of administration on cocaine induced dopamine transporter blockade in the human brain. Life Sci 2000; 67(12):1507-15.
8. **Jeri FR.** Coca-paste smoking in some Latin American countries: a severe and unabated form of addiction. Bull Narc 1984; 36(2):15-31.
9. **ElSohly MA, Brenneisen R, Jones AB.** Coca paste: chemical analysis and smoking experiments. J Forensic Sci 1991; 36:93-103.
10. **Meikle MN, Urbanavicius J, Prunell G, Umpiérrez E, Abín-Carriquiry A, Scorza MC.** Primer estudio pre-clínico de la acción de la pasta base de cocaína en el sistema nervioso central. Rev Psiquiatr Urug 2009; 73(1):25-36.
11. **Moraes M, Scorza C, Abín-Carriquiry JA, Pascale A, González G, Umpiérrez E.** Consumo de pasta base de cocaína en Uruguay en el embarazo, su incidencia, características y repercusiones. Archivos de Pediatría del Uruguay 2010; 81(2):100-104.
12. **Gostic T, Klemenc S, Stefane B.** A study of the thermal decomposition of adulterated cocaine samples under optimized aerobic pyrolytic conditions. Forensic Sci Int 2009; 187:19-28.
13. **Evrard I, Legleye S, Cadet-Taïroua A.** Composition, purity and perceived quality of street cocaine in France. Int J Drug Policy 2010; 21:399-406.
14. **Cole C, Jones L, McVeigh J, Kicman A, Syedc Q, Bellis M.** Adulterants in illicit drugs: a review of empirical evidence. Drug Test Anal 2011; 3:89-96.
15. **Antonioniou K, Kafetzopoulos E, Papadopoulos-Daifotib Z, Hyphantis T, Marselos M.** D-amphetamine, cocaine and caffeine: a comparative study of acute effects on locomotor activity and behavioural patterns in rats. Neurosci Biobehav Rev 1998; 23:189-196.
16. **Simonsen KW, Kaa E, Nielsen E, Rollmann D.** Narcotics at street level in Denmark. A prospective investigation from 1995 to 2000. Forensic Sci Int 2003; 131:162-70.
17. **Goldstein RA, DesLauriers C, Burda AM.** Cocaine: History, Social Implications, and Toxicity-A Review. Dis Mon 2009; 55:6-38.
18. **Huizer H.** Analytical studies on illicit heroin. Efficacy of volatilization during heroin smoking. Pharm Weekbl Sci 1987; 9:203-211.
19. **Poleszak E, Malec D.** Influence of adenosine receptor agonists and antagonists on amphetamine-induced stereotypy in rats. Pol J Pharmacol 2000; 52:423-429.
20. **Cauli O, Morelli M.** Caffeine and the dopaminergic system. Behav Pharmacol 2005; 16(2):63-77.

21. **Schenk S, Valadez A, Horger BA, Snow S, Wellman PJ.** Interactions between caffeine and cocaine in tests of self-administration. *Behav Pharmacol* 1994; 5(2):153-158.
22. **Bedingfield JB, King DA, Holloway FA.** Cocaine and caffeine: conditioned place preference, locomotor activity and additivity. *Pharmacol Biochem Behav* 1998; 61(3):291-296.
23. **Pierce RC, Kalivas PW.** A circuitry model of the expression of behavioral sensitization to amphetamine-like psychostimulants. *Brain Res Rev* 1997; 25:192-216.
24. **Kalivas PW, O'Brien C.** Drug addiction as a pathology of staged neuroplasticity. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33(1):166-80.
25. **Lizasoain I, Moro MA, Lorenzo P.** Cocaína: aspectos farmacológicos. *Adicciones* 2002; 14(1):57-64.