

MEDICAMENTS CONTRA LES DROGUES

Desenvolupament de fàrmacs per a prevenir i tractar els trastorns per ús de substàncies

Iván D. Montoya

Els trastorns per ús de substàncies o TUS representen un problema considerable de salut pública. Per desgràcia, hi ha pocs medicaments segurs i efectius per a tractar-los, i l'eficàcia dels que hi ha és millorable. Hi ha importants obstacles financers i científics per al desenvolupament de nous compostos, però el descobriment recent de nous receptors i circuits neuronals ofereix noves oportunitats per a desenvolupar farmacoteràpies noves. És necessari un enfocament científic sistemàtic per a demostrar que són segures i eficaces, comercialitzar-les i prescriure-les als pacients. El propòsit d'aquest article és proporcionar una visió general dels reptes i oportunitats en el desenvolupament de medicaments per als trastorns per ús de substàncies i descriure l'enfocament per etapes d'aquest desenvolupament, els medicaments aprovats i aquells que semblen més prometedors.

Paraules clau: desenvolupament de medicaments, trastorns per ús de substàncies, tractament, assajos clínics.

■ INTRODUCCIÓ

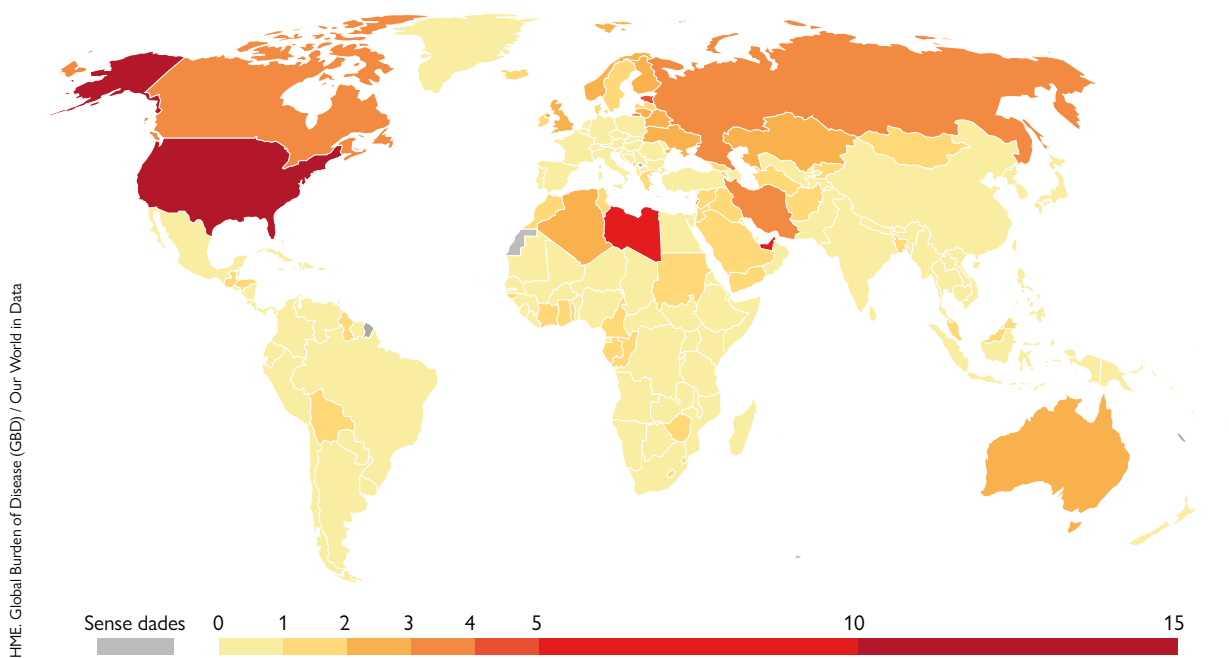
El desenvolupament de medicaments per a prevenir i tractar els trastorns pel consum de substàncies il·legals és un assumpte de salut pública prioritari que requereix la col·laboració científica i financera d'investigadors acadèmics, agències públiques i la indústria farmacèutica. Segons l'Enquesta Nacional de Consum de Drogues i Salut dels Estats Units (NSDUH, per les seues sigles en anglès) de 2019, aproximadament 8,3 milions d'individus pateixen trastorns per ús de substàncies (TUS), però només un milió i mig rebien tractament amb medicaments aprovats per l'Administració de Medicaments i Aliments (FDA en les seues sigles en anglès) (SAMHSA, 2019). Per tant, la majoria de pacients amb aquesta mena de trastorns no estan sent tractats. Això és degut, en part, a la falta d'accés a tractament farmacològic, però principalment a l'escassetat de medicaments aprovats per al seu trastorn i la seua

limitada eficàcia. Aquesta bretxa en el tractament ha d'abordar-se urgentment amb més farmacoteràpies segures, efectives i disponibles per als pacients amb trastorns per ús de substàncies (Rasmussen et al., 2019).

Encara que es tracta d'una necessitat crítica, hi ha només un grapat de companyies farmacèutiques o biotecnològiques interessades en el desenvolupament de medicaments per als trastorns per ús de substàncies. Això és degut en part a la idea errònia que és poc rendible i als reptes plantejats per la població de pacients objectiu, a causa de les múltiples comorbiditats mèdiques i psiquiàtriques que presenten, la impredecible motivació per a seguir el tractament i els mals resultats. No obstant això, el mercat actual de medicaments aprovats per als trastorns per consum d'opioides és de més de 1.200 milions de dòlars l'any i s'han proposat múltiples estratègies per a incentivar la indústria farmacèutica a abordar l'àrea dels trastorns per ús de substàncies,

COM CITAR AQUEST ARTICLE:

Montoya, I. D. (2021). Medicaments contra les drogues. Desenvolupament de fàrmacs per a prevenir i tractar els trastorns per ús de substàncies. *Metode Science Studies Journal*. <https://doi.org/10.7203/metode.12.18411>



El mapa mostra les taxes de mortalitat per sobredosi d'opioides en 2017, calculat com a nombre de morts per cada 100.000 habitants. Amb 13,34 morts per cada 100.000 habitants, els Estats Units lideren el rànquing, per damunt de països com Líbia (7,27) i la Unió dels Emirats Àrabs (5,4).

com la introducció de bons i l'augment de la duració de les patents, però cap d'aquestes opcions s'ha posat en marxa i cada vegada més companyies abandonen el desenvolupament de medicaments psicoterapèutics per als trastorns neuronals, incloent-hi els produïts per ús de substàncies (Skolnick i Volkow, 2012).

■ REPTES I OPORTUNITATS

El desenvolupament de medicaments per als trastorns per ús de substàncies requereix un considerable suport financer i científic. El temps mitjà des que es descobreix un nou compost fins que s'obté l'aprovació d'agències reguladores com l'FDA és de catorze anys, si tot va bé. El cost aproximat de desenvolupament d'un medicament reeixit des del seu descobriment fins a la seua aprovació és de prop de 2.400 milions de dòlars. D'altra banda, invertir en el desenvolupament de medicaments segurs i efectius per tractar aquests trastorns pot estalviar milions de dòlars en pèrdua de productivitat i, més important encara, salvar moltes vides. Per tant, l'augment d'opcions de tractament per als trastorns per ús de substàncies és clarament rendible i productiu.

Des del punt de vista científic, aquests trastorns són condicions clíniques caracteritzades pel consum compulsiu d'una droga malgrat les seues conseqüències físiques, psicològiques i socials. L'inici i la progressió del consum de drogues està associat amb factors de risc biològics, socials i psicològics. El consum crònic de

drogues s'ha associat amb canvis neuronals que podrien explicar els canvis en les prioritats vitals dels pacients, així com altres manifestacions clíniques com la síndrome d'abstinència i el desig de consumir (*craving*), que perpetuen la situació.

Els avanços científics en la comprensió dels efectes del consum agut i crònic de drogues en el cervell, els seus circuits i neurotransmissors estan oferint oportunitats sense precedents per a descobrir nous objectius farmacològics i desenvolupar nous medicaments per a tractar els trastorns per ús de substàncies. A més, els avanços en la comprensió de la base genètica i epigenètica d'aquests trastorns han proporcionat noves oportunitats per a aprendre sobre farmacogenètica i sobre efectes concrets de les drogues d'abús, i també sobre la seguretat i eficàcia de medicaments que permeten prendre enfocaments farmacològics més individualitzats.

Els avanços en immunologia també estan permetent el desenvolupament de productes biològics com ara vacunes, anticossos monoclonals i enzims que poden alterar el perfil farmacocinètic dels medicaments, i utilitzar-se per a tractar els trastorns per ús de substàncies i per a evitar les sobredosis. Les vacunes antidroga produeixen una resposta immunològica caracteritzada per la producció d'anticossos contra una droga concreta. Els anticossos monoclonals de laboratori s'uneixen a la droga i creen un gran parell antigen-anticòs que no pot traspasar la barrera hematoencefàlica, per la qual cosa eviten que la droga arribe al cervell. L'objectiu

final de les vacunes i els anticossos monoclonals és produir un antagonisme farmacocinètic i protegir el sistema nerviós central dels efectes de la droga i les seues conseqüències neurocomportamentals. Els enzims de disseny desenvolupats per a tractar aquests trastorns tenen la propietat d'accelerar de manera significativa el catabolisme de la droga, molt més ràpidament que els enzims naturals. Així, quan la droga entra en el torrent sanguini, l'enzim de disseny descompon la droga abans que arribe al cervell. D'aquesta manera evita els seus efectes neurocomportamentals, incloent-hi el circuit de recompensa responsable del consum compulsiu (Montoya, 2016).

■ ETAPES DEL DESENVOLUPAMENT DE MEDICAMENTS

Perquè les agències reguladores aproven un nou medicament i aquest arribe als pacients, els compostos nous han de passar un rigorós i imparcial procés d'avaluació científica, que inclou una extensa investigació preclínica i clínica. Per als trastorns per ús de substàncies, aquest procés té alguns aspectes distintius, ja que el consum compulsiu d'una substància il·legal podria produir interaccions farmacològiques amb el medicament estudiat. A més, també existeix el risc que el medicament estudiat tinga propietats addictives i augmente el risc d'afegir una nova addicció en el pacient.

Fase preclínica

En la fase preclínica de la investigació, es prova el compost en animals per a determinar-ne la seguretat potencial per als humans i la seua eficàcia preliminar en els models animals pertinents. Els estudis en animals són crítics en aquest procés de desenvolupament. Per als trastorns per ús de substàncies, és necessari avaluar la propensió a l'abús dels nous compostos i determinar el risc de desenvolupar una addicció. És poc probable que un compost que genere propensió a l'abús en animals arribe a aprovar-se per a continuar la investigació amb proves en humans. Els protocols de discriminació de drogues, preferència condicionada de lloc i l'autoadministració ajuden a determinar si els animals poden reconèixer o preferir el medicament per damunt del menjar o altres reforços. Els estudis en animals també són importants per a determinar els efectes toxicològics potencials i les interaccions adverses amb altres drogues o medicaments. Un dels problemes dels models animals és que aquests trastorns són molt hete-

«Molt poques companyies estan interessades en el desenvolupament de medicaments per als trastorns pel consum de substàncies»



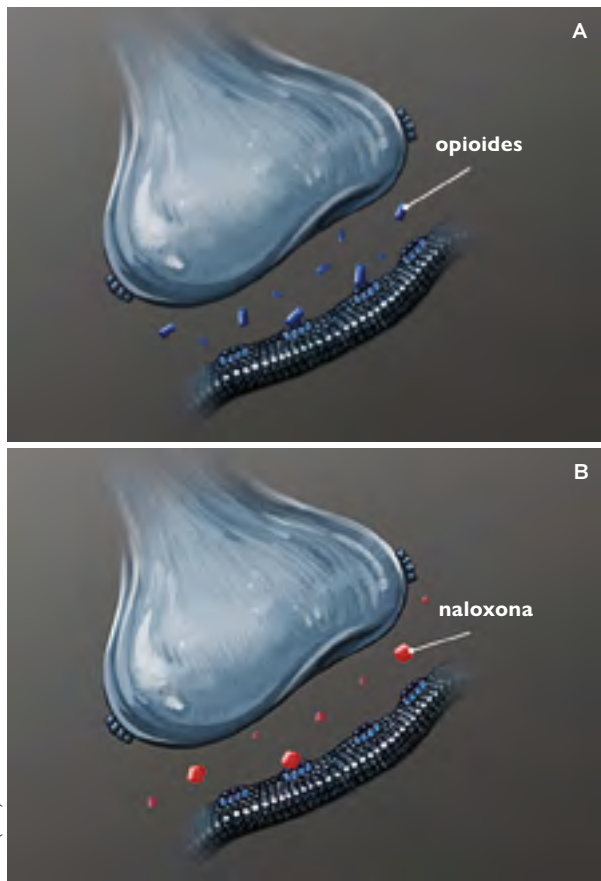
NIDA (NIH)

La investigació clínica per a aconseguir nous medicaments per a tractar els trastorns pel consum de substàncies comporta el risc que el medicament estudiat tinga propietats addictives, la qual cosa podria agregar una altra addicció al pacient. Normalment, la investigació clínica de fase I compta amb la col·laboració de voluntaris que no busquen tractament. En la imatge, un metge de l'Institut Nacional sobre l'Abús de Drogues dels EUA examina un pacient en tractament de rehabilitació.

rogenis i és difícil predir els efectes en humans a partir d'aquests models. Així i tot, són molt utilitzats, i haurà de continuar sent així fins que puguen validar-se gràcies a medicaments que hagen demostrat la seua eficàcia (Banks et al., 2019).

Fase clínica

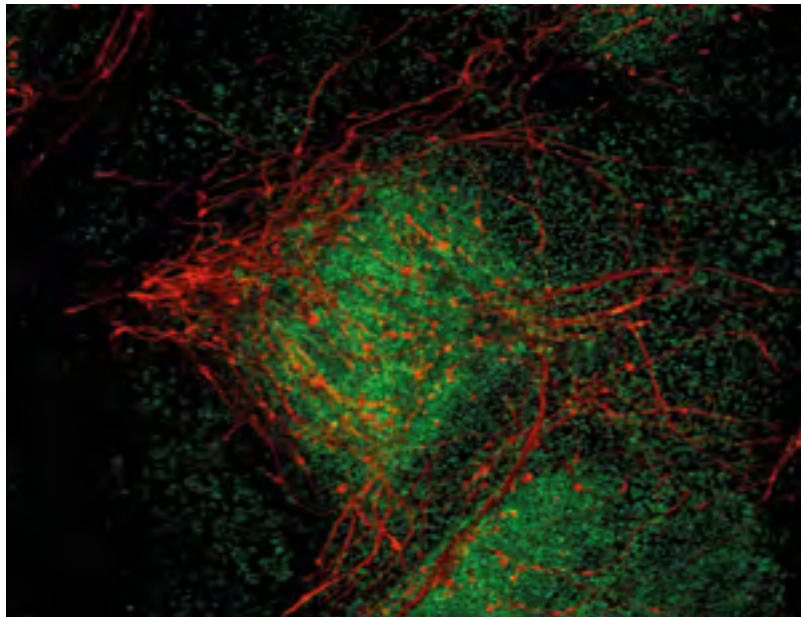
La fase d'investigació clínica es divideix en quatre etapes, descrites per l'FDA com a fases I-IV. Els estudis de fase I també es diuen «primer en humans», perquè l'objectiu és determinar la seguretat mèdica d'administrar el nou compost a humans. Solen incloure un nombre relativament reduït de participants que poden o no tenir antecedents de consum de drogues i als quals es compensa econòmicament per exposar-se als potencials riscos del nou medicament. Aquest tipus d'estudi sol anar seguit d'un segon estudi de fase I, normalment dit «fase Ib», que determina les interaccions farmacològiques entre el nou medicament i les drogues. Aquest tipus d'estudi és particularment rellevant quan se sospita que el medicament investigat podria augmentar el risc o els efectes de les drogues. Un component important dels estudis de fase I és l'avaluació de la propensió a l'abús del nou medicament. Aquests estudis es duen a terme amb voluntaris humans



Els receptors d'opioides (en blau clar en les imatges A i B) es troben en les cèl·lules nervioses de tot el cos i tenen diversos efectes quan són activats pels opioides, com produir una sensació de confort i somnolència. Com a antagonista dels opioides, la naloxona s'assenta en els receptors d'opioides (imatge B), els bloqueja i elimina altres opioides. La naloxona es va aprovar en 1971 per al tractament de les sobredosis per opioides, i en 2015 l'FDA va aprovar una formulació intranasal que ha salvat moltes persones de morir per sobredosi.

amb experiència amb els efectes d'altres drogues de la mateixa categoria farmacològica. Per raons ètiques, es realitzen amb individus que no estan interessats a rebre tractament, ja que se'ls exposa a drogues que podrien tenir potencial addictiu. Les mesures estàndard inclouen qualificacions subjectives dels efectes dels compostos, incloent-hi efectes plaents, eufòria, somnolència i altres efectes cognitius o conductuals (Epstein et al., 2006).

Els assajos clínics de fase II se solen conèixer com a estudis de «prova de concepte», ja que el seu objectiu és determinar l'eficàcia preliminar del medicament en pacients que busquen tractament. Aquests estudis solen dur-se a terme amb pacients ambulatoris i amb mostres d'entre 50 i 100 participants. Així doncs, és fonamental seleccionar criteris de valoració o resultats que representen una millora clínica significativa del trastorn avaluat. Els criteris de valoració dependran del trastorn específic



Actualment no hi ha medicaments aprovats per l'FDA per a tractar els pacients amb trastorns relacionats amb el consum de cànnabis, cocaïna o metamfetamina. Dalt, neuroimatge dels efectes de la cocaïna en el cervell, part d'un estudi que podria ajudar a identificar noves dianes farmacològiques.

del pacient. Les proves toxicològiques en l'orina i altres fluids humans permeten avaluar d'una manera raonablement objectiva la freqüència i intensitat de consum i la severitat del trastorn. No obstant això, en termes clínics, el resultat d'un test de drogues no és un indicador absolut del funcionament de l'individu. Per tant, s'han desenvolupat i validat altres criteris de valoració per a aconseguir obtenir una idea més completa de la situació clínica real del pacient. Alguns exemples són la impressió clínica global o l'índex de severitat de l'addicció (Kiluk et al., 2016; Kleykamp et al., 2019; Loflin et al., 2020; Montoya et al., 1995).

Els assajos de fase III són el patró de referència per a determinar la seguretat i eficàcia d'un compost. Se solen dur a terme amb grans mostres de pacients que s'espera que reflectisquen la «realitat» dels pacients d'un trastorn concret. L'objectiu és confirmar l'eficàcia demostrada en els assajos de fase II i servir de suport per a les indicacions de tractament específiques del medicament. Per tant, una selecció correcta dels criteris de valoració i l'enfocament estadístic de la fase prèvia són essencials, perquè els resultats d'aquest estudi es presenten a les agències reguladores amb l'objectiu d'obtenir el permís per a comercialitzar el producte (Yu et al., 2008).

Els estudis de fase IV se solen considerar part del procés de monitoratge posterior a la comercialització, i sol dur-los a terme la companyia farmacèutica. L'objectiu és identificar efectes secundaris poc comuns del fàrmac que

van passar desapercebuts en les fases anteriors. Aquesta fase també inclou estudis amb poblacions que ja eren presents en fases anteriors del projecte.

■ MEDICAMENTS APROVATS I EN DESENVOLUPAMENT

Actualment hi ha diversos medicaments per als trastorns per ús de substàncies que han passat per aquest rigorós procés d'avaluació i aprovació. L'FDA va aprovar la metadona en 1972 per a tractar el trastorn per consum d'opioides, i avui s'usa àmpliament en la majoria de països. La buprenorfina, per si sola i en combinació amb la naloxona, es va aprovar en 2002 i ha guanyat acceptació ràpidament entre els prescriptors mèdics per la seua propietat farmacològica única com agonista parcial dels opioides. Més recentment, en 2016, es va aprovar un implant de sis mesos, i en 2017, una fórmula injectable de buprenorfina d'acció prolongada.

Per a evitar recaigudes en el trastorn per ús d'opioides, la naltrexona (un antagonista opioide) està aprovada des de 1984, encara que es recepta molt poc. Per a superar aquesta barrera, es va aprovar una fórmula de naltrexona d'acció prolongada (mensual) en 2010. L'acceptació per part dels metges i els pacients ha estat baixa perquè els pacients han de desintoxicar-se i no utilitzar opioides almenys en les dues setmanes anteriors a la primera injecció, per a evitar provocar síndrome d'abstinència (Coffa i Snyder, 2019).

Segons l'NSDUH, en 2019 hi havia 746.866 pacients en tractament amb buprenorfina, 637.157 amb metadona i 77.872 amb naltrexona als Estats Units (SAMHSA, 2019). Altres medicaments que formen part de l'arsenal de tractaments però no estan inclosos en les dades de l'NSDUH són la naloxona i la lofexidina. La naloxona es va aprovar en 1971 per a tractar les sobredosis d'opioides. Més recentment, a causa de la pandèmia d'abús d'opioides als Estats Units, es va desenvolupar una formulació intranasal, aprovada per l'FDA en 2015. Aquesta formulació ha salvat la vida de moltes persones que han patit una sobredosi per opioides. No obstant això, l'epidèmia de sobredosi dels Estats Units continua, i en 2018 es van produir quasi 50.000 morts per sobredosi d'opioides, prop de 35.000 de les quals a causa del fentanil o altres opioides sintètics a més de la metadona (Kreek et al., 2019). La lofexidina és un medicament per a la hipertensió aprovat per l'FDA en 2018. El seu objectiu és tractar els símptomes de l'abs-

tinència d'opioides en pacients dependents d'aquestes substàncies que deixen de consumir-ne. Pot ajudar els pacients que volen desintoxicar-se i que poden passar a evitar les recaigudes amb naltrexona (Yu et al., 2008).

Per a respondre a la necessitat pública de tenir més medicaments disponibles per a tractar els trastorns per ús de substàncies, en 1989 el Congrés dels EUA va ordenar la creació del Programa de Desenvolupament de Medicaments per part de l'Institut Nacional sobre l'Abús de Drogues (NIDA en les seues sigles en anglès). El seu objectiu era respondre amb rapidesa i eficiència a la crisi de consum de drogues mitjançant el suport i el finançament per al desenvolupament de medicaments per a aquests trastorns. Des dels seus inicis, el programa ha avaluat centenars de medicaments, i només uns pocs han aconseguit la meta de ser aprovats per l'FDA. El programa ha rebut lloances per donar suport al desenvolupament de la naltrexona, el levacetilmetadol (també conegut com LAAM), la buprenorfina (per si sola i

en combinació amb naloxona), els implants de buprenorfina, i la lofexidina (Johnson i Vocci, 1993; Vocci i Ling, 2005).

Després de més de trenta anys d'investigació, no hi ha medicaments aprovats per l'FDA per a tractar els pacients amb trastorns relacionats amb el consum de cànnabis, cocaïna o metamfetamina. Això és especialment desa-

fortunat perquè els trastorns pel consum i les sobredosis relacionades amb aquestes drogues han augmentat dràsticament en els últims anys. Els informes indiquen que, entre 2010 i 2018, les morts per sobredosi de cocaïna i metamfetamina s'han quadruplicat, fins a un total de 14.666 i 12.676, respectivament. Actualment hi ha prop de quatre milions i mig d'individus amb trastorns pel consum de cànnabis, un milió amb trastorns relacionats amb la metamfetamina i un altre milió amb trastorn per consum de cocaïna (SAMHSA, 2019). Per tant, un medicament aprovat per a tractar qualsevol d'aquests trastorns suposaria una ajuda considerable per a la salut pública i una oportunitat de mercat única per a aquelles companyies farmacèutiques que es comprometen amb aquesta àrea.

Per als trastorns relacionats amb el consum d'estimulants (cocaïna i metamfetamina), després de molts anys d'investigació i grans inversions de temps i diners, continuem sense tenir cap farmacoteràpia aprovada per les agències reguladores. S'han provat molts enfocaments, objectius, medicaments i aproximacions biològiques. La diana farmacològica més comuna ha estat el sistema dopaminèrgic, però els resultats han estat decebedors.

«Les vacunes antidroga produeixen una resposta immunològica caracteritzada per la producció d'anticossos contra una droga concreta»

També s'ha apuntat a altres sistemes com el noradrenèrgic, serotoninèrgic, glutamatèrgic, gabaèrgic, etc., amb el mateix resultat. El mateix ha ocorregut més recentment amb productes biològics com les vacunes, els anticossos monoclonals i els enzims de disseny. Per desgràcia, en aquests moments no hi ha medicaments en assajos clínics de fase III per a aquests trastorns, i pot ser que encara falten anys perquè s'aprove un tractament farmacològic. Aquesta és una àrea en la qual necessitem urgentment més col·laboració entre la indústria, els acadèmics i les agències governamentals (Montoya, 2012; Montoya i McCann, 2010; Ronsley et al., 2020).

Quant als trastorns per consum de cànnabis, hi ha un debat sobre la necessitat de tractaments, a causa de la percepció general de baix risc de consumir-ne. No obstant això, com indica l'informe de 2019 de l'NSDUH, quasi cinc milions de persones als EUA complien els criteris per a considerar el trastorn i 827.000 van rebre tractament. A més, s'ha investigat prou per confirmar que el consum crònic de cànnabis té greus conseqüències físiques i psicològiques, entre les quals la síndrome d'abstinència. Per tant, la necessitat de desenvolupar medicaments per a tractar aquests trastorns és evident. S'han investigat diversos medicaments, alguns dels quals dirigits al trastorn íntegrament i altres per a alguns aspectes concrets, com els trastorns del somni, la síndrome d'abstinència, la reducció dels efectes de reforç i la prevenció de recaigudes. Els medicaments més investigats es divideixen en dos grups: aquells que tenen un efecte sobre el sistema cannabinoide (com els agonistes cannabinoïdes, agonistes parcials, agonistes, etc.) i els que afecten altres sistemes neurotransmissors (serotoninèrgic, gabaèrgic, noradrenèrgic, etc.). Desafortunadament, els intents de trobar medicaments segurs i efectius per al trastorn per consum de cànnabis no han tingut èxit. No obstant això, l'Institut Nacional sobre l'Abús de Drogues, en col·laboració amb investigadors acadèmics i de la indústria farmacèutica, continuen buscant opcions d'intervenció segures i efectives per a aquest desordre (Montoya i Weiss, 2018; SAMHSA, 2019; Vandrey i Haney, 2009).

Atesa l'actual epidèmia de consum d'opioides als EUA, s'han redoblat els esforços per al desenvolupament de medicaments més segurs i efectius per al trastorn per consum d'opioides. Aquest esforç s'ha canalitzat a través de la iniciativa HEAL ("Ajudar a posar fi a l'addicció a llarg termini") dels Instituts Nacionals de Salut. Actualment, més de quaranta nous compostos i medicaments estan en procés d'avaluació en aquest programa, incloent-hi petites molècules i productes biològics per a prevenir o tractar el trastorn per consum d'opioides i les sobredosis. L'objectiu és ampliar les opcions clíniques per al tractament d'aquestes afeccions (Collins et al., 2018).



U.S. Food and Drug Administration

El desenvolupament de medicaments per als trastorns pel consum de substàncies requereix considerable suport financer i científic. El temps mitjà des que es descobreix un nou compost fins que s'obté l'aprovació de les agències reguladores com l'FDA nord-americana és de catorze anys, si tot va bé.

«El desenvolupament de medicaments per a prevenir o tractar els trastorns pel consum de substàncies i les sobredosis és un procés complicat i costós»

■ CONCLUSIONS

El desenvolupament de medicaments per a prevenir o tractar els trastorns per ús de substàncies i les sobredosis és un procés complicat i costós que sovint no aconsegueix arribar a l'aprovació per part de les agències reguladores. Un compost nou pot fracassar per problemes de seguretat mèdica o per falta d'eficàcia. A més dels riscos mèdics habituals, els compostos per als trastorns per ús de substàncies també poden fracassar per la seua potencial propensió a l'abús, per induir iatrogènicament una nova addicció o per interaccions adverses amb alguna droga (per exemple, l'augment de la depressió respiratòria pels opioides o la toxicitat cardiovascular dels estimulants).

Molts esforços d'investigadors acadèmics, de la indústria o de la Administració pública han aconseguit l'aprovació de farmacoteràpies per al trastorn per consum d'opioides i la sobredosi. No obstant això, encara podem millorar-ne la seguretat i eficàcia. Diverses iniciatives del govern nord-americà com HEAL o el Programa de Desenvolupament de Medicaments de l'Institut Nacional sobre

l'Abús de Drogues, amb la col·laboració d'investigadors acadèmics i de la indústria, estan impulsant la investigació i el desenvolupament de medicaments. S'espera que en pocs anys s'aproven més medicaments, de manera que podrem ampliar l'arsenal terapèutic i reduir la càrrega sanitària d'aquests trastorns i millorar al mateix temps la qualitat de vida de les persones que els pateixen.

Finalment, la pandèmia de COVID-19 ha tingut conseqüències devastadores per a aquests trastorns, així com per a l'avanç de la investigació d'aquests medicaments (Volkow, 2020). El tancament temporal de laboratoris d'investigació animal ha retardat considerablement les proves preclíniques de nous compostos, i la situació ha estat encara més complicada per a la investigació clínica. Les juntes de govern de moltes institucions han ordenat aturar la cerca de nous participants per als seus assajos clínics, i els que ja hi estaven implicats abans de la pandèmia només van poder romandre en els estudis per qüestions d'atenció clínica, amb una mínima recopilació de dades. A més, algunes metodologies d'estudi, proves de laboratori i avaluacions es van haver d'adaptar a les prioritats relacionades amb la COVID-19, i l'FDA va prioritzar totes les sol·licituds relacionades amb el virus, mentre que l'aprovació de medicaments no relacionats va patir retards considerables. Per tant, el progrés del desenvolupament de medicaments per als trastorns per ús de substàncies anterior a la pandèmia s'ha vist alentit, i és probable que la disponibilitat de nous medicaments es retarde. Quan acabe la pandèmia o aprenguem a conviure amb el virus, s'espera que el desenvolupament de medicaments accelere, es pugui recuperar part del temps perdut i medicaments segurs i eficaços per a tractar aquests trastorns estiguin disponibles en un futur pròxim. ☺

REFERÈNCIES

- Banks, M. L., Townsend, E. A., & Negus, S. S. (2019). Testing the 10 most wanted: A preclinical algorithm to screen candidate opioid use disorder medications. *Neuropsychopharmacology*, 44(6), 1011–1012. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0336-5>
- Coffa, D., & Snyder, H. (2019). Opioid use disorder: Medical treatment options. *American Family Physician*, 100(7), 416–425. PMID: 31573166
- Collins, F. S., Koroshetz, W. J., & Volkow, N. D. (2018). Helping to end addiction over the long-term: The research plan for the NIH HEAL Initiative. *JAMA*, 320(2), 129–130. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.8826>
- Epstein, D. H., Preston, K. L., & Jasinski, D. R. (2006). Abuse liability, behavioral pharmacology, and physical-dependence potential of opioids in humans and laboratory animals: Lessons from tramadol. *Biological Psychology*, 73(1), 90–99. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2006.01.010>
- Johnson, D. N., & Vocci, F. J. (1993). Medications development at the National Institute on Drug Abuse: Focus on cocaine. *NIDA research monograph*, 135, 57–70.
- Kiluk, B. D., Carroll, K. M., Duhig, A., Falk, D. E., Kampman, K., Lai, S., Litten, R. Z., McCann, D. J., Montoya, I. D., Preston, K. L., Skolnick, P., Weisner, C., Woody, G., Chandler, R., Detke, M. J., Dunn, K., Dworkin, R. H., Fertig, J., Gawandter, J., ... Strain, E. C. (2016). Measures of outcome for stimulant trials: ACTTION recommendations and research agenda. *Drug and Alcohol Dependence*, 158, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.11.004>
- Kleykamp, B. A., De Santis, M., Dworkin, R. H., Huhn, A. S., Kampman, K. M., Montoya, I. D., Preston, K. L., Ramey, T., Smith, S. M., Turk, D. C., Walsh, R., Weiss, R. D., & Strain, E. C. (2019). Craving and opioid use disorder:

- A scoping review. *Drug and Alcohol Dependence*, 205, 107639. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2019.107639>
- Kreek, M. J., Reed, B., & Butelman, E. R. (2019). Current status of opioid addiction treatment and related preclinical research. *Science Advances*, 5(10), eaax9140. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aax9140>
- Loflin, M. J. E., Kiluk, B. D., Huestis, M. A., Aklin, W. M., Budney, A. J., Carroll, K. M., D'Souza, D. C., Dworkin, R. H., Gray, K. M., Hasin, D. S., Lee, D. C., Le Foll, B., Levin, F. R., Lile, J. A., Mason, B. J., McRae-Clark, A. L., Montoya, I., Peters, E. N., Ramey, T., ... Strain, E. C. (2020). The state of clinical outcome assessments for cannabis use disorder clinical trials: A review and research agenda. *Drug and Alcohol Dependence*, 212, 107993. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.107993>
- Montoya, I. D. (2012). Advances in the development of biologics to treat drug addictions and overdose. *Adicciones*, 24(2), 95–103. <https://doi.org/10.20882/adicciones.101>
- Montoya, I. D. (Ed.). (2016). *Biologics to treat substance use disorders*. Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-23150-1>
- Montoya, I. D., Hess, J. M., Preston, K. L., & Gorelick, D. A. (1995). A model for pharmacological research-treatment of cocaine dependence. *Journal of Substance Abuse and Treatment*, 12(6), 415–421. [https://doi.org/10.1016/0740-5472\(95\)02017-9](https://doi.org/10.1016/0740-5472(95)02017-9)
- Montoya, I. D., & McCann, D. J. (2010). Drugs of abuse: Management of intoxication and antidotes. En A. Luch (Ed.), *Molecular, clinical and environmental toxicology. Experientia Supplementum*, vol 100, (p. 519–541). Birkhäuser Basel. https://doi.org/10.1007/978-3-7643-8338-1_15
- Montoya, I. D., & Weiss, S. (Eds.). (2018). *Cannabis use disorders*. Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-90365-1>
- Rasmussen, K., White D. A., & Aciri, J. B. (2019). NIDA's medication development priorities in response to the Opioid Crisis: Ten most wanted. *Neuropsychopharmacology*, 44(4), 657–659. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0292-5>
- Ronsley, C., Nolan, S., Knight, R., Hayashi, K., Klimas, J., Walley, A., Wood, E., & Fairbairn, N. (2020). Treatment of stimulant use disorder: A systematic review of reviews. *PLOS ONE*, 15(6), e0234809. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234809>
- SAMHSA. (2019). *Key substance use and mental health indicators in the United States: Results from the 2018 National Survey on Drug Use and Health* (HHS Publication No. PEP19-5068, NSDUH Series H-54). Center for Behavioral Health Statistics and Quality. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. <https://www.samhsa.gov/data>
- Skolnick, P., & Volkow, N. D. (2012). Addiction therapeutics: Obstacles and opportunities. *Biological Psychiatry*, 72(11), 890–891. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2012.08.004>
- Vandrey, R., & Haney, M. (2009). Pharmacotherapy for cannabis dependence: How close are we? *CNS Drugs*, 23(7), 543–553. <https://doi.org/10.2165/00023210-200923070-00001>
- Vocci, F., & Ling, W. (2005). Medications development: Successes and challenges. *Pharmacology and Therapeutics*, 108(1), 94–108. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2005.06.010>
- Volkow, N. D. (2020). Collision of the COVID-19 and addiction epidemics. *Annals of Internal Medicine*, 173(1), 61–62. <https://doi.org/10.7326/m20-1212>
- Yu, E., Miotto, K., Akerele, E., Montgomery, A., Elkashef, A., Walsh, R., Montoya, I., Fischman, M. W., Collins, J., McSherry, F., Boardman, K., Davies, D. K., O'Brien, C. P., Ling, W., Kleber, H., & Herman, B. H. (2008). A Phase 3 placebo-controlled, double-blind, multi-site trial of the alpha-2-adrenergic agonist, lofexidine, for opioid withdrawal. *Drug and Alcohol Dependence*, 97(1-2), 158–168. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2008.04.002>

IVÁN D. MONTOYA. Director adjunt de la Divisió de Terapèutica i Conseqüències Mèdiques de l'Institut Nacional sobre l'Abús de Drogues dels Estats Units. És doctor en Medicina i Cirurgia amb especialització en Psiquiatria per la Universitat d'Antioquia (Colòmbia). Va obtenir una beca Fulbright i va realitzar un màster en Salut Pública per la Universitat Johns Hopkins. Va obtenir una beca postdoctoral en l'Intramural Research Program de l'Institut Nacional sobre l'Abús de Drogues. Dirigeix un ampli programa d'investigació que dona suport a la investigació i al desenvolupament de tractaments farmacològics i no farmacològics per als trastorns per consum de substàncies. Ha publicat extensament en les àrees d'etiologia, prevenció, tractament i conseqüències mèdiques de l'abús de drogues. ✉ imontoya@mail.nih.gov