

REVISION

Fármacos anticonsumo. Actualización en el tratamiento del trastorno por dependencia de alcohol

M. T. Faus Soler*, J. Olcina Rodríguez**,
E. Soler Company***, A. Martínez Peiró****

* Especialista en Farmacia

** Doctor en Medicina. Master en Drogodependencias.

Director del Centro de Atención al Drogodependiente de Gandía.

*** Jefe del Servicio de Farmacia. Hospital Francesc de Borja de Gandía.

Profesor Asociado. Departamento de Farmacología. Universidad de Valencia.

****Licenciado en Farmacia

Resumen: La utilización de los llamados "fármacos interdictores" sigue siendo el principal soporte de la prevención de recaídas en los programas de deshabituación alcohólica, tras la desintoxicación farmacológica tradicional. Actualmente se están incorporando al arsenal terapéutico con esta indicación nuevos fármacos que ayuden al paciente a abandonar el "deseo de beber", agrupándolos bajo la denominación común de fármacos anticonsumo, en un enfoque más tolerante de la deshabituación alcohólica, como elección única o complementando a los fármacos interdictores.

Los fármacos anticonsumo más utilizados actualmente son: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), naltrexona y homotaurinato cálcico. Este último, denominado también acamprosato, es un fármaco de acción central, no disuasivo, desarrollado para el mantenimiento de la abstinencia, dentro del marco de tratamiento multidisciplinar del paciente alcohólico. Actúa sobre los mecanismos fundamentales implicados en la instauración de la alcoholdependencia modificando la transmisión nerviosa del ácido gama-aminobutírico (GABA) y del glutamato.

Los estudios preclínicos muestran que acamprosato disminuye el consumo voluntario de alcohol en varios modelos animales. En los ensayos clínicos realizados en pacientes se ha demostrado que la asociación de acamprosato a psicoterapias adecuadas permite doblar la tasa de abstinencia respecto al placebo. Es bien tole-

CORRESPONDENCIA A:

Soler Company
Servicio de Farmacia.
Hospital Francesc de Borja
Germanias, 71
46700-Gandía (Valencia, España)

rado, no provoca sedación, ni interacciona con el alcohol ni otros medicamentos utilizados habitualmente en pacientes alcohólicos. Tampoco provoca dependencia alguna. Los efectos secundarios más frecuentes son la diarrea, náuseas, vómitos, confusión y prurito.

Palabras Clave: Acamprosato. Deshabitación alcohólica. Alcoholismo. Drogodependencias. Naltrexona. ISRS. Fármacos anticonsumo.

Summary: The use of the so-called "interdictive drugs" is still the chief support in the prevention of relapse in the programs to loose the habit of alcohol consumption, after the traditional pharmacological curing of drug addiction. Nowadays, new medicines to help the patient to give up craving are being incorporated to the therapeutical storehouse in this direction, gathering them under the common denomination of anticraving drugs, focusing the curing of alcohol addiction from a more tolerant approach, as a sole election or complementing the interdictive drugs.

At present, the most used anticraving drugs are serotonin uptake blockade, naltrexone and calcium acetylhomotaurinate (AOTA-Ca). The latter, also denominated acamprosate, is a drug with central effect, which is not dissuasive, developed to maintain withdrawal, within the multidisciplinary treatment of alcoholism. It acts on the principal mechanisms involved in the setting-up of alcohol dependence and it modifies nervous transmission of gamma-aminobutyric acid (GABA) and glutamate.

The pre-clinical tests show that acamprosate decreases the voluntary consumption of alcohol in different species. During the clinical tests realised to patients, we have demonstrate that the association of acamprosate in appropriate psychotherapies allows to double the withdrawal rate respect for placebo. Its tolerance is good, it doesn't provoke dependence. Its common side effects are nausea, vomiting, confusion and pruritis.

Key words: Acamprosate. Curing of alcohol addiction. Alcohol dependence. Drug addiction. Naltrexone. Serotonin uptake blockade. Anticraving drugs.

Résumé: L'utilisation des "médicaments d'interdiction" est toujours le principal appuis pour la prévention des rechûtes dans les programmes de désaccoutumance à l'alcool. Outre ces médicaments, autres mises au point thérapeutiques sont en étude de façon à aider le patient à abandonner le "désir pour la boisson", englobé sous la dénomination commune de médicaments anticonsomption, envisageant la désaccoutumance à l'alcool d'un point de vue plus tolérant, comme un choix unique ou pour compléter les médicaments d'interdiction.

Les médicaments anticonsomption plus utilisés de nos jours sont les inhibiteurs sélectifs de la récaptation de sérotonine (ISRS), naltrexone et homotaurinate de calcium. Celui-ci appelé aussi acamprosate, est un médicament qui agit directement,

qui n'est pas dissuasif, pensé pour maintenir l'abstinence, dans le cadre d'un traitement multidisciplinaire de l'alcoolique. Il agit sur les mécanismes fondamentaux impliqués dans l'instauration de la dépendance à l'alcool en modifiant la transmission nerveuse de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) et du glutamate.

Les études pré-cliniques démontrent que un acamprosate diminue la consommation volontaire de l'alcool chez certains animaux. Dans les analyses réalisées chez des malades on a démontré que l'association d'acamprosate et des psychothérapies permet de doubler le taux d'abstinence par rapport au placebo. Il a une bonne tolérance, en cause pas de sédation, et n'a pas d'interaction avec l'alcool ou les médicaments utilisés habituellement chez les alcooliques. Il n'origine pas de dépendance. Les effets secondaires plus fréquents sont la diarrhée, les nausées, les vomissements, la confusion et le prurit.

Mots clé: *Acamprosate. Désaccoutumance à l'alcool. Alcoolisme. Drogodépendance. Naltrexone. Inhibiteurs sélectifs de la recaptation de sérotonine (ISRS). Médicaments anticonsommation.*

1. Introducción

Una encuesta sobre los estilos de vida de la población española realizada por el Ministerio de Sanidad y Consumo en 1992, nos habla de un 67'4% de bebedores habituales en el conjunto de la población mayor de 16 años (Sánchez-Orantos, 1996). Según el Plan Nacional sobre Drogas, un 17% de los accidentes laborales que ocurren en España son atribuibles al consumo de alcohol (Ministerio de Sanidad y Consumo, 1993). No cabe duda pues, que el alcoholismo es una patología con gran prevalencia, lo que hace que se considere un problema sanitario de primer orden.

En el campo de las adicciones estamos asistiendo en los últimos años a un importante avance en el desarrollo de nuevos fármacos y, dentro de ellas, el trastorno por abuso/dependencia del alcohol está siendo objeto de estudios farmacológicos que nos amplían las posibilidades terapéuticas.

El desarrollo de estos nuevos fármacos va

estrechamente relacionado con el conocimiento íntimo de los mecanismos neurofisiológicos de acción del etanol, que en la búsqueda de una mayor confortabilidad para el paciente, le ayuden en su "lucha interior" para no recaer en el consumo de bebidas alcohólicas, al mismo tiempo que aportan un mayor margen de maniobrabilidad a la investigación psicofarmacológica.

Desde la tradición terapéutica, heredada del descondicionamiento clásico, el principal soporte de la prevención de recaídas en el hábito enólico sigue siendo la utilización de los llamados "fármacos interdictores" (disulfiram, cianamida, etc.), aunque se prometen alentadores otros enfoques terapéuticos nuevos que ayuden a abandonar el "deseo de beber" en colaboración con la autonomía del paciente.

Dentro de este marco de actuación se encuentran, principalmente, los fármacos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), la naltrexona y el acamprosato, objeto este último de estudio a fondo en el presente trabajo.

2. Sistemas de neurotransmisión sobre los que influye el etanol

El estudio de los efectos que sobre diferentes sistemas de neurotransmisores ejerce el alcohol, nos da una idea aproximada de lo complejo que resulta encontrar un fármaco ideal para tratar esta adicción de la prevención de recaídas.

2.1. Sistema glutamatergico

El glutamato produce su acción excitadora a través de tres tipos de receptores, denominados kainato, quisqualato y n-metil-d-aspartato (NMDA) (Guerra, 1993); este último permite la entrada de cationes calcio al citosol ocasionando la excitación neuronal.

El consumo agudo inhibe las funciones del receptor NMDA (Lovinger et al., 1989), deprimiendo la actividad neuronal. El consumo crónico da lugar a un incremento en el número de receptores de NMDA, posiblemente como una adaptación para compensar el efecto inhibitorio del alcohol (Iorio et al., 1992).

La supresión del alcohol provoca en los consumidores crónicos el síndrome de abstinencia. Ciertos estudios sugieren que la activación del receptor NMDA podría estar implicada en las convulsiones que se producen en este síndrome, pues cuando se administra a animales experimentales un antagonista mejora su cuadro convulsivo (Morrisset et al., 1990).

2.2. Sistema gabaérgico

2.2.1. El receptor GABA-A

El GABA interacciona con sus receptores específicos, hiperpolarizando la membrana sináptica (Ionata et al., 1986) y deprimiendo la actividad.

El consumo agudo actúa aumentando la acción inhibitoria del GABA-A, interaccionando de modo específico con un subtipo del mismo (subunidad A-6) incrementando la hiperpolarización de la membrana y deprimiendo la actividad neuronal, sin necesidad de mediar el neurotransmisor GABA. Con el consumo crónico se producirían cambios compensatorios en las neuronas, que disminuirían la actividad gabaérgica (Buck y Harris, 1991), aumentando el estado de hiperexcitación a nivel del sistema nervioso para "contrarrestar" el "freno" del etanol.

Ante la supresión del alcohol se manifestará la hiperexcitabilidad neuronal, propia del síndrome de abstinencia alcohólica (SAA), hasta que la actividad gabaérgica se restablezca. Esta afirmación está apoyada por estudios que demuestran que sustancias inhibitorias de la transmisión gabaérgica aumentan significativamente los signos característicos de privación (Lovinger, 1993).

2.2.2. El receptor GABA-B

Parece que el etanol también afecta al receptor GABA-B, sobre el que ejerce una acción agonista que sería responsable de la hipotermia, pérdida del reflejo de enderezamiento y alteraciones de la locomoción espontánea observados en experimentación animal. El flaclofen, un antagonista GABA-B específico, es capaz de revertir los efectos citados (Iruela y Oliveros, 1992).

2.3. Sistema dopaminérgico

2.3.1. Participación en el sistema de recompensa

La relación del etanol con el sistema dopaminérgico estaría mediatizada por el receptor GABA-A. Las neuronas gabaérgicas

gicas que inervan el área tegmental ventral y la sustancia negra, podrían activar las neuronas dopaminérgicas presentes en estas regiones (Ramos, 1993) mediante la desinhibición de las mismas, con la consecuente activación del sistema de recompensa ejerciendo una influencia activacional o facilitadora sobre la conducta (Cador et al., 1991) de búsqueda de alcohol. La administración aguda de etanol aumenta la transmisión dopaminérgica, actuando como un proceso placentero que facilita que el sujeto consuma la sustancia y aumente la frecuencia con que repetirá el consumo, al resultarle "agradable". Con la administración crónica, parece producirse un efecto inverso, disminuyéndose la liberación de dopamina y, como consecuencia, reaccionando los receptores dopaminérgicos con hipersensibilización, fenómeno que facilita el proceso de condicionamiento de las señales externas asociadas al consumo (Casas y Prat, 1993): si el paciente consigue la abstinencia tras un proceso correcto de desintoxicación, la reexposición a ciertos estímulos externos, le generaría la aparición de un síndrome de abstinencia condicionado (episodios de "deseo patológico") y la subsiguiente necesidad de búsqueda y consumo de droga que abocaría en la recaída.

2.3.2. Dopamina y cuadro de deprivación

El etanol inhibe selectivamente la monoaminoxidasa tipo B, enzima que degrada la dopamina, aumentando la disponibilidad de este neurotransmisor durante el SAA (Tabakoff y Hoffman, 1987), pues existen mayores niveles de dopamina que en los no bebedores. Este hecho estaría en acorde con la constatación clínica de que en algunos cuadros de *delirium tremens* resistentes a fármacos gabaérgicos (clometiazol, benzodiazepinas, etc.) los neurolépticos consiguen efectos positivos (Jaffe, 1987).

2.4. Sistema serotoninérgico

El etanol se une al receptor 5HT₃ (Ramos, 1993) y parece incrementar la actividad serotoninérgica durante la intoxicación aguda.

Tras el consumo crónico los niveles de serotonina bajan por debajo de la normalidad, por lo que el alcohólico experimenta sentimientos disfóricos que trata de corregir bebiendo, para elevar los niveles de 5 HT (Goodwin, 1989).

2.5. Sistema opioidérgico

El acetaldehído, primer metabolito del etanol, forma con las catecolaminas unos compuestos de condensación denominados tetraisoquinolinas, químicamente relacionados con la morfina (Goodwin, 1989) a los que se atribuye una actividad opioide.

Hay evidencias de que existen tetraisoquinolinas endógenas, cuya síntesis podría estar incrementada por el etanol (Nesterick y Rahwan, 1979; Lasala y Coscia, 1979). Una función semejante ha sido atribuida a las beta-carbolinas, compuestos procedentes de la condensación de las serotonina y el acetaldehído (Bloom et al., 1982).

Estudios recientes indican que el sistema opioide endógeno podría participar en la regulación del consumo de etanol (Guerra, 1995). La intoxicación aguda por etanol induce, en ratas, un aumento de la liberación de B-endorfinas en el hipotálamo. Además, la administración de morfina en animales experimentales incrementa el consumo de alcohol, mientras que la administración de naloxona reduce dicho consumo.

El alcohol, *in vitro*, se une selectivamente a los receptores delta opioides e inhibe la

interacción de las encefalinas con los mismos (Iruela y Oliveros, 1992).

3. Los fármacos anticonsumo de etanol

Según Rounsaville y O'Malley, los fármacos con demostrada o prometedoras eficacia en el tratamiento del abuso de drogas se agrupan en las siguientes categorías:

- 1) **Agonistas.** La sustitución de la sustancia adictógena por un fármaco menos peligroso y con tolerancia cruzada ha tenido éxito únicamente en pacientes dependientes a opiáceos (metadona, levo-alfa-acetil-metadol LAAM, etc.) y al tabaco (nicotina). Los intentos por hallar un fármaco agonista para el tratamiento del alcoholismo han fracasado (Rounsaville y O'Malley, 1995).
- 2) **Antagonistas.** En el alcohol se han identificado fármacos que antagonizan o revierten sus efectos, pero su utilidad clínica es limitada, debido a la presencia de efectos secundarios (disforia, ansiedad) y toxicidad en humanos (Rounsaville y O'Malley, 1995). La búsqueda del fármaco antagonista del alcohol "ideal" resulta difícil por el gran número de sistemas de neurotransmisión que implica.
- 3) **Reforzadores negativos.** El refuerzo negativo consiste en suministrar un fármaco que provoque reacciones de rechazo al administrarlo simultáneamente con la droga habitual, para que el paciente las asocie. Históricamente, se realizaban "curas de descondicionamiento" mediante métodos químicos o eléctricos mientras el paciente tomaba su bebida preferida. Una vez que la respuesta desagradable había sido condicionada al alcohol, el hábito de evitarlo se establecía por condicionamiento operante (la abstinencia de consumo se fortalecía al reducir la sensación

desagradable aprendida) (Goodwin, 1990).

Los "tratamientos de prohibición", usando los llamados "fármacos interdictores" (disulfiram, cianamida cálcica, reserpina, sulfamidas hipoglucemiantes, etc.), crean intolerancia bloqueando el metabolismo del alcohol, incrementando los niveles de acetaldehído, provocando una reacción denominada "síndrome del acetaldehído" (Soler et al., 1988). Estos fármacos en la actualidad se usan en la deshabitación y prevención de recaídas. Los más utilizados son el disulfiram y la cianamida cálcica.

- 4) **Tratamientos de la psicopatología asociada.** Existe un elevado índice de patologías psiquiátricas en estos pacientes (Regier et al., 1990), destacando los trastornos de ansiedad y depresión. La buspirona y el zolpidem son efectivos en la disminución de los síntomas de la ansiedad e insomnio en alcohólicos (Kranzer y Meyer, 1989; Guardia, 1995), así como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) lo son en el tratamiento de la depresión, junto a un efecto añadido de disminución del *craving* por el alcohol (Soler y Gascón, 1994).

Otros tratamientos psicofarmacológicos convencionales aplicados en las patologías psiquiátricas sin asociación a etilismo también se aplican en los alcohólicos (Guardia, 1995): carbonato de litio o carbamazepinas en los trastornos bipolares; antipsicóticos para la esquizofrenia; carbamazepina para los trastornos de control de impulsos asociados a comicalidad; etcétera.

- 5) **Fármacos anticonsumo.** Estos fármacos persiguen la disminución tanto del proceso de placer que proporcione el uso de la sustancia como de la búsqueda

y el deseo de la misma (*craving*). Al no obtenerse el efecto gratificador esperado tras el consumo, éste debería ir disminuyendo hasta cesar. En esta línea de actuación podríamos incluir los ISRS, la naltrexona y el homotaurinato cálcico. La indicación de los mismos se augura útil en bebedores con bajo nivel de motivación y/o elevado índice de severidad de su adicción, en los que no resulta confortable el abandono brusco de bebidas alcohólicas (**Tabla I**). Otro campo de actuación sería la prevención de recaídas tras el cese del consumo, por la disminución del *craving*, y en épocas de especial riesgo (vacaciones, situaciones personales conflictivas, etc.)

4. Naltrexona

La naltrexona bloquea los receptores delta opioides, entre otros, por lo que puede actuar para prevenir la recaída en el consumo de alcohol. Algunos estudios con naloxona y naltrexona comunican que son capaces de disminuir el consumo de bebidas alcohólicas en diversas circunstancias (Dewitte, 1984; Hubbell et al., 1986; Volpicelli et al., 1986).

En ratas ha sido identificada una tolerancia farmacológica cruzada entre alcohol y opiáceos (Blumk et al., 1975; Jones y Spratto, 1977), donde pequeñas dosis de morfina estimulan el consumo de alcohol.

FÁRMACOS ANTICONSUMO
INDICACIONES:
* Bebedores con bajo nivel de motivación
* Bebedores con elevado índice de severidad de su adicción
* Prevención de recaídas tras el cese de consumo
* Prevención de recaídas en épocas de especial riesgo

Tabla I

El primer ensayo clínico que se llevó a cabo sobre la naltrexona como tratamiento del alcoholismo fue dirigido por Volpicelli y colaboradores con una muestra de 70 pacientes (Volpicelli et al., 1988; Volpicelli et al., 1992). El estudio se diseñó a doble ciego controlado con placebo, utilizando dosis de 50 miligramos de naltrexona diarias. Los resultados demostraron que los pacientes tratados con naltrexona presentaron menos deseo de beber, bebían menor cantidad de alcohol cuando lo hacían, bebían menos días y tenían menor número de recaídas que los pacientes tratados con placebo. Asimismo, comunicaron que cuando los pacientes bebían, regresaban con mayor facilidad a los niveles anteriores de ingesta etílica tras la administración de placebo que de naltrexona.

Otro ensayo clínico (O'Malley et al., 1992) concluyó que la tasa de recaídas en los sujetos tratados con naltrexona fue la mitad en comparación con los tratados con placebo. En 1993, O'Malley y colaboradores comunicaron que muchos de los logros asociados a la terapia con naltrexona pueden mantenerse hasta 6 meses después del cese del tratamiento (O'Malley et al., 1993). Las dosis recomendadas oscilaban entre 25 y 50 miligramos diarios (**Tabla II**).

En un trabajo efectuado con 20 pacientes, se evalúa la eficacia de la naltrexona mediante determinaciones de transferrina sérica deficiente en carbohidratos (CDT), como marcador biológico del alcoholismo

FÁRMACOS ANTICONSUMO
POSOLÓGIA / DÍA:
NALTREXONA: 25-50 mg./día
ACAMPROSATO: 1.332-1.998 mg./día
ISRS: Dosis habitual antidepresivos

Tabla II

(Martínez-Ruiz et al., 1996). Utilizaron 50 miligramos de naltrexona durante 12 semanas, realizando controles analíticos mensuales, observando diferencias significativas de los valores de CDT a partir del segundo mes, y al final del estudio 13 pacientes los habían normalizado.

En conclusión podríamos afirmar que, por reducir el deseo patológico y la "pérdida de control una vez reanudado el mismo, parece ser que la naltrexona reduce el refuerzo positivo a la ingesta, sin producir trastornos psicomotores ni afectar la farmacocinética del alcohol (Swift et al., 1994).

5. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

En los últimos años se ha valorado positivo utilizar, como fármacos que disminuyan el deseo patológico del alcohol, los antidepresivos serotoninérgicos, cuyo efecto sería independiente de la presencia o ausencia de depresión en el paciente (Soler y Gascón, 1994). La acción que el alcohol tiene sobre el receptor 5-HT podría tener relación con esta indicación, pero el mecanismo por el que se produce el efecto mencionado está todavía en discusión; a saber: reposición de los niveles de 5-HT, bloqueo de los efectos euforizantes enóclicos (Amit et al., 1985); reflejo condicionado aversivo por alteración del gusto (Gill et al., 1986); o estabilización de los mecanismos implicados en el sistema de recompensa (Meyer, 1989).

Hay trabajos que comunican la reducción significativa de la ingesta etílica durante las dos primeras semanas de tratamiento en bebedores inveterados no deprimidos (Naranjo y Sellens, 1988). No obstante, aunque la eficacia de estos fármacos es muy evidente en la disminución de los síntomas de depresión, hay opiniones controvertidas respecto a la reducción o eliminación

de los comportamientos patológicos que causa el abuso del alcohol (Rounsaville y O'Malley, 1995).

6. Acamprosato

Acamprosato actúa sobre los mecanismos fundamentales implicados en la instauración de la alcoholdependencia, modificando la transmisión nerviosa del ácido gamma-aminobutírico (GABA) y del glutamato.

Los estudios preclínicos muestran que acamprosato disminuye el consumo voluntario de alcohol en varios modelos animales (Gewiss et al., 1990). En los ensayos clínicos realizados en pacientes se ha demostrado que la asociación de acamprosato a psicoterapias adecuadas permite doblar la tasa de abstinencia respecto al placebo. Es bien tolerado, no provoca sedación, ni interacciona con el alcohol ni otros medicamentos utilizados habitualmente en pacientes alcohólicos. Tampoco provoca dependencia alguna. Los efectos secundarios más frecuentes son la diarrea, náuseas, vómitos, confusión y prurito.

6.1. Estructura química

El acamprosato, cuya denominación química es acetilhomotaurinato o acetilamino-propano sulfonato cálcico, presenta una estructura análoga a ciertos aminoácidos farmacológicamente activos tales como la taurina, GABA y glutamato (Tabla III). Es un polvo blanco, inodoro o prácticamente inodoro y de sabor amargo. Es soluble en agua, en un medio gástrico artificial y en la mayoría de fluidos fisiológicos.

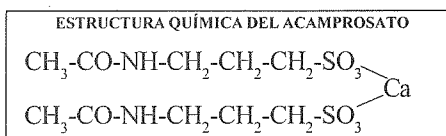


Tabla III

6.2. Mecanismo de acción

La eficacia del acamprosato en el mantenimiento de la abstinencia puede explicarse por su efecto "anti-craving" (anti-deseo patológico), que disminuye el deseo compulsivo al consumo de alcohol (Littleton, 1995). Tanto los estudios realizados en animales como en humanos muestran que el acamprosato no produce aversión por el alcohol (a diferencia del disulfiram); no inhibe los efectos gratificantes del alcohol (a la inversa que la naltrexona); y no reemplaza ni potencia los efectos del alcohol (al contrario que los tranquilizantes y ansiolíticos) (Gewiss et al., 1989).

El acamprosato reestablece la actividad gabaérgica e inhibe al sistema glutamatérgico, actuando por tanto sobre los mecanismos implicados en el desarrollo de la alcoholdependencia.

Sistema gabaérgico: Estudios realizados en animales han demostrado que el acamprosato aumenta el número de sitios de captación de GABA así como la transmisión gabaérgica (Daoust et al., 1986). Queda por dilucidar si este aumento de actividad gabaérgica es consecuencia de la activación de receptores GABA-A o GABA-B, si bien los resultados experimentales en animales implican más al receptor GABA-B. Además, la sensibilidad al acamprosato varía de una zona cerebral a otra (Daoust et al., 1992). El acamprosato contribuye a reestablecer el nivel normal de actividad gabaérgica perturbado por la ingesta crónica de alcohol.

Neuronas glutamatérgicas: El acamprosato disminuye el efecto de los aminoácidos excitadores cerebrales en los animales (Bnouchenafa et al., 1990; Zeise et al., 1990; Zeise et al., 1993), reduciéndose el estado de hiperexcitabilidad glutamatérgico característico de la abstinencia (Littleton, 1995). Se

ha observado en cultivos de células suprarrenales bovinas que la estimulación de receptores NMDA por aminoácidos excitadores provoca una liberación de catecolaminas que es inhibida al adicionar acamprosato a dichos cultivos (Zeise et al., 1990). Asimismo, estudios realizados en ratas muestran que el acamprosato aumenta la captación sinaptosómica de glutamato en ciertas regiones del cerebro (Data on file, 1992).

El efecto del acamprosato sobre el sistema glutamatérgico se ejerce a través de los canales iónicos de calcio (Littleton, 1995). Durante la instauración de la alcoholdependencia el número de canales de calcio se incrementa. El acamprosato actúa bloqueando dichos canales (Alquartari y Littleton, 1995).

Taurina: La taurina, de la cual deriva el acamprosato, es un aminoácido presente en el cerebro que suprime la excitabilidad de las neuronas (Littleton, 1995). El acamprosato es capaz de aumentar la liberación de taurina en el núcleo de accumbens en ratas alcoholpreferentes, permitiendo reestablecer las concentraciones a valores cercanos a los observados en ratas no bebedoras.

Sistema noradrenérgico: Se ha demostrado también que el sistema noradrenérgico está implicado en la modulación de la ingesta de alcohol en animales. La presencia de receptores GABA sobre las neuronas noradrenérgicas y la actividad potencial noradrenérgica del acamprosato implicaría también a este sistema, ya sea por un mecanismo directo o indirecto, en el efecto de acamprosato sobre la alcoholdependencia (Daoust et al., 1989).

Sistema serotoninérgico: En animales alcoholpreferentes, la administración de agonistas serotoninérgicos reduce la ingesta voluntaria de alcohol (IVE). En un

estudio realizado en humanos se demostró que la administración de fluoxetina (inhibidor de la recaptación de serotonina) reducía la IVE en pacientes alcohólicos con antecedentes familiares, mientras que el acamprosato no provocaba respuesta alguna. En cambio, en pacientes alcohólicos sin antecedentes familiares el acamprosato reducía notablemente la IVE, y la fluoxetina apenas ejercía una leve respuesta (Gerra et al., 1992). Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que existe una infraactividad monoaminérgica en los pacientes alcohólicos con antecedentes familiares y sugiere la posibilidad de un tratamiento crónico específico de la adicción al alcohol relacionado con los trastornos de la personalidad preexistentes.

6.3. Farmacodinamia

Efecto sobre la alcoholdependencia: Los estudios realizados en modelos animales muestran que el acamprosato administrado durante la fase de alcoholización suprime los efectos psicológicos de la abstinencia alcohólica, mostrando así que los animales no desarrollan la dependencia alcohólica (Gewiss et al., 1990).

Efecto sobre el consumo voluntario de alcohol: El acamprosato reduce de manera significativa el consumo voluntario de alcohol en ratas alcoholpreferentes (Data on file, 1992) y alcoholdependientes (Le Magnen et al., 1987), si bien este efecto es dosis-dependiente (Boismare et al., 1984). Además de reducir el consumo de alcohol en ratas alcoholdependientes, es capaz de reducir la duración de la alcoholdependencia en función de la dosis administrada (Gewiss et al., 1990).

La administración de acamprosato no ejerce efecto alguno sobre el consumo de alimentos y agua pura. Además, no modifica la

sensación de saciedad, a diferencia de los inhibidores de la recaptación de serotonina (Gilly Amit, 1987).

Los efectos sobre el consumo de alcohol son netamente menores en ratas no habituadas al alcohol que en ratas alcoholdependientes, hecho que va en favor de la acción específica del acamprosato sobre los mecanismos de la alcoholdependencia.

Efecto sobre los síntomas de abstinencia:

El acamprosato actúa sobre las reacciones psicológicas que entrañan la supresión de la ingesta de alcohol (agitación motriz, taquicardia, temblores, convulsiones) por diversos mecanismos. Asegura una protección específica contra los efectos centrales inducidos por diversas sustancias, incluido el síndrome trémorico, los temblores cerebelosos, los espasmos nerviosos y las convulsiones (Data on file, 1992).

El acamprosato no ejerce actividad alguna en los tests específicos desarrollados para los antiepilépticos, lo que sugiere que sus efectos centrales no son mediados por una actividad antiepiléptica. Tampoco ejerce efecto alguno a nivel cardiovascular, hemodinámico, respiratorio, gastrointestinal ni renal (Data on file, 1992); ni presenta acción espasmolítica, anticolinérgica, antiinflamatoria, ansiolítica, antidepresiva ni neuroléptica.

6.4. Farmacocinética

Absorción: El acamprosato se absorbe en el tracto intestinal en cantidad limitada (Dewland, 1991; Jaillon, 1991), presentando una gran variabilidad interindividual (Fourtillan). La absorción media es lenta, y tras una dosis oral única la concentración máxima (C_{max}) alcanza los 200 nanogramos por mililitro a las 5-7 horas. Los alimentos reducen la C_{max} un 20% (Fourtillan).

Existe relación lineal entre la dosis administradas, concentraciones sanguíneas y área bajo la curva (AUC). Tiene una biodisponibilidad oral del 11%. Cuando se administra a las dosis recomendadas de 1.998 miligramos diarios (666 miligramos cada 8 horas), el estado de equilibrio estacionario se alcanza a los 7 días, siendo la concentración media (C_{ss}) de 600 nanogramos por mililitro (Fourtillan).

Metabolismo y excreción: El acamprosato no se une a proteínas plasmáticas ni se metaboliza en el organismo. Menos del 0,1% de la dosis se metaboliza principalmente a homotaurina. Se elimina por orina de forma inalterada (Sennaesael). El 90% de la dosis administrada vía intravenosa se elimina por orina a las 24 horas, con una semivida de 1-3 horas (Jaillon, 1991).

En estado de equilibrio, tiene una semivida plasmática de 20'8 horas (13-33 horas) y un volumen de distribución medio de 72 3 L (Fourtillan).

Existe una relación lineal entre el aclaramiento de creatinina y el aclaramiento plasmático aparente total, aclaramiento renal, semivida plasmática y el tiempo medio de residencia del acamprosato; por lo que no debe administrarse a pacientes con insuficiencia renal por el peligro de acumulación (Sennaesael). En cambio, puede ser administrado a pacientes con insuficiencia hepática, ya que los parámetros farmacocinéticos de acamprosato en pacientes alcohólicos con diversos grados de insuficiencia hepática no se modifican (Miguet; Haug).

Los estudios farmacocinéticos realizados en pacientes alcohólicos muestran que los parámetros farmacocinéticos de acamprosato no se modifican respecto a los observados en voluntarios sanos (Pelc).

6.5. Reacciones adversas

El acamprosato presenta un perfil de tolerancia bueno y, en particular, carece de efectos centrales indeseables.

Los estudios de toxicidad aguda, subaguda y crónica realizados en diversas especies animales no han revelado riesgo potencial para el hombre (Ninety-day repeat, 1983; Preliminary 4-week, 1984; Acamprosate: twenty-six, 1986; Seven day, 1986; Acamprosate: subacute, 1988; Acamprosate: four, 1992; Acamprosate: three, 1992; Acamprosate: two, 1992). No se han observado alteraciones a nivel de la fertilidad, reproducción y desarrollo de la descendencia (Acamprosate: embryotoxicity, 1986; Acamprosate: embryotoxicity, 1990; Acamprosate: oral range finding in, 1990; Acamprosate: oral range finding study, 1990; Oral study, 1990; Acamprosate: oral fertility, 1991; Acamprosate: oral peri- and post-natal study in rat, 1991; Acamprosate: oral peri- and post-natal study in the mouse, 1991; Acamprosate: oral teratology, 1991) ni signos de actividad mutagénica ni carcinogénica (Genotoxicity study, 1985; Mutagenicity study, 1986; Acamprosate: nine-one, 1992; Acamprosate: one-hundred-four, 1993; Study to determine, 1993; Study to evaluate, 1993).

En el ser humano, las principales reacciones adversas aparecen al inicio del tratamiento, son leves y desaparecen en la mayoría de los casos a lo largo del curso del tratamiento.

En un estudio clínico (Lhuintre et al., 1990), los efectos secundarios se manifestaron tanto en el grupo de pacientes como en el placebo, por lo que podrían ser atribuidos a la supresión de la ingesta de alcohol. Solamente la confusión y diarrea fueron mayoritariamente significativos en el grupo de pacientes tratados con acamprosato.

En otro estudio en el que se combinan los resultados de tolerancia de nueve estudios en doble ciego (Til Occam Ltd., 1994), se observa que durante los primeros meses de tratamiento los efectos secundarios son casi tan frecuentes en el grupo placebo como en el grupo tratado con acamprosato. Los efectos adversos cuya frecuencia fue significativamente superior en los pacientes tratados con acamprosato son la constipación, diarrea (>10%), náuseas y vómitos (<1%), dolores abdominales, confusión, hormigueo de dedos, prurito (<1%), aumento o disminución de la libido, frigidez e impotencia.

Si bien la ingesta de alcohol provoca un aumento de las fases no REM del sueño, el acamprosato tiende a normalizar las fases I y II del sueño no REM (Rouhani et al., 1986). El acamprosato no induce modificaciones en el electroencefalograma, en la capacidad de percepción ni de reacción (Moser, 1987a; Moser, 1987b). Tampoco presenta actividad antidepressiva ni ansiolítica, ni desarrolla dependencia.

El leve incremento de la creatinina sérica, ácido úrico y número de glóbulos rojos no parecen tener repercusión clínica alguna.

6.6. Interacciones

El acamprosato administrado a dosis de 400 miligramos por kilogramo de peso en animales no ha mostrado interacción alguna con los siguientes fármacos: antiepilépticos (fenobarbital, valproato sódico, diazepam); antidepressivos (imipramina, fluvoxamina); ansiolíticos (clorazepato, diazepam, meprobamato); neurolépticos (haloperidol, sulpiride, tiapride, clorpromazina); hipnóticos (butobarbital); antabus (disulfiram).

En humanos, se realizó un estudio con 591 pacientes a los que se les administró

acamprosato a dosis de 1.998 miligramos diarios al mismo tiempo que se administraron otros medicamentos utilizados habitualmente durante la fase de abstinencia alcohólica aguda (meprobamato, oxazepam, febarbamato, difebarbamato, fenobarbitona) (Aubin et al., 1994). Durante el curso del estudio, que duró 15 días, no se observó ninguna interacción.

La administración de acamprosato junto con alcohol no modifica los parámetros farmacocinéticos de acamprosato, y a la inversa, el acamprosato tampoco modifica la farmacocinética del alcohol (Lucker, 1989; Dewland).

6.7. Ensayos clínicos con acamprosato

Los primeros estudios clínicos efectuados en los años ochenta han establecido la eficacia de acamprosato en pacientes alcohólicos tras su abstinencia. En 1988, se emprendió un programa de ensayos clínicos en Europa con la finalidad de confirmar los datos iniciales sobre la eficacia de acamprosato en el mantenimiento de la abstinencia en alcohólicos abstinentes. Este programa europeo abarca doce ensayos clínicos aleatorios multicéntricos en doble ciego contra placebo (**Tabla IV**) (Ansoms y Geerlings, 1991; Barrias, 1989; Besson et al., 1994; Ladewig et al., 1993; Lesch, 1989; Paille et al., 1995; Pelc et al., 1994; Pelc, 1987; Poldrugo et al., 1994; Ritson y Chick, 1990; Sass, 1993a; Tempesta, 1990).

El programa abarcó unos 4.000 pacientes, de los cuales 2.430 fueron tratados con acamprosato. Se administraron dosis de 1.998 miligramos diarios a pacientes de peso superior a 60 kilogramos y 1.332 miligramos diarios a los de peso inferior a 60 kilogramos. La duración del tratamiento osciló entre 90 días y un año. Tras finalizar el tratamiento, se siguió a los pacientes durante un periodo

Estudio	Duración del estudio (días)		Número de pacientes			Dosis de acamprosato
	Tratamiento	Seguimiento terapéutico	Total	Acamprosato	Placebo	
Ansoms	180	180	262	128	134	*1998 ó 1332
Barrias	360	180	302	150	152	*1998 ó 1332
Besson	360	360	110	55	55	*1998 ó 1332
Ladewig	180	180	61	29	32	*1998 ó 1332
Lesch	360	360	448	224	224	*1998 ó 1332
Paille	360	180	538	177	361	*1998 ó 1332
Pelc	180	-	102	55	47	*1998 ó 1332
Pelc	90	-	188	126	62	*1998 ó 1332
Poldrugo	180	180	246	122	124	*1998 ó 1332
Ritson y Chik	168	28-56	581	289	292	1998
Sass	336	365	272	136	136	*1998 ó 1332
Tempesta	180	90	330	164	166	1998

* 1998 mg./día para pacientes que pesaban > 60 kg.; 1332 mg./día para los que pesaban < 60 kg

Tabla IV: Metodología de los ensayos clínicos con acamprosato.

que ha variado de 28 días a un año, con el fin de desvelar cualquier tipo de persistencia al efecto de acamprosato o la aparición de una eventual dependencia.

La actividad terapéutica se ha evaluado en base a los siguientes criterios:

- Proporción de abstinencia o tasa de recaída: mide la ausencia de todo consumo de alcohol.
- Análisis de supervivencia: considera la primera toma de alcohol como fracaso definitivo; permite medir la duración de la abstinencia hasta la primera toma de alcohol.
- Duración de la abstinencia acumulada (DAC): suma aritmética de todos los periodos de abstinencia.
- Duración de la abstinencia acumulada corregida (DACC): duración de la abstinencia acumulada en proporción a la duración del tratamiento previsto.
- Otras medidas de eficacia: declaraciones

espontáneas sobre el consumo de alcohol, tasa de -GT e Impresión Clínica Global del investigador.

Gracias a una metodología común, se han podido combinar los resultados de once estudios clínicos. Si se atiende al criterio riguroso de la abstinencia completa, las cifras muestran una tasa de éxito para el acamprosato superior de 50 al 100% al obtenido con el placebo, manteniéndose el efecto de acamprosato durante los 12 meses de seguimiento, esencialmente entre los 60 y 90 días tras el inicio del tratamiento. El cumplimiento de las visitas a las consultas especializadas fue un éxito, con más del 95% de pacientes que acudían a los controles médicos, respetando el esquema terapéutico previsto (Saas, 1993b).

Si se analizan los estudios uno por uno, los resultados son eminentemente variables de un estudio a otro. Estas divergencias reflejan

no sólo las diferencias culturales entre unos países y otros, sino también la diversidad de actitudes frente al alcohol y la alcohol-dependencia. El acamprosato aparece, no obstante, siempre superior al placebo y cualquiera que sean los resultados individuales de cada estudio.

Otro estudio multicéntrico abierto llevado a cabo con 860 pacientes alcoholdependientes a los que se les administró acamprosato durante tres meses concluye con resultados similares a los anteriores (Ades et al., 1992). El 71% de los pacientes evaluados a los tres meses eran abstinentes. Además, el consumo medio de alcohol se redujo a la mitad en aquellos pacientes que no alcanzaron la abstinencia total.

Un reciente estudio multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo (Whitworth, 1996) realizado con 455 pacientes alcohólicos obtiene una tasa de abstinencia del 18'3% en el grupo tratado con acamprosato al final del estudio (365 días), frente a un 7'1% en el grupo placebo. Del total de pacientes, 147 fueron controlados clínicamente durante un periodo de 27 meses, manteniéndose abstemios al final de este periodo el 11'9% de los pacientes tratados con acamprosato y el 4'9% del grupo placebo.

7. Conclusiones

El acamprosato es un fármaco no aversivo capaz, gracias a una acción específica sobre los mecanismos centrales implicados en la alcoholdependencia, de contribuir a mantener la abstinencia en pacientes sometidos a tratamiento de deshabituación alcohólica, junto con otras medidas terapéuticas (psicoterapéuticas, psicosociales y farmacológicas). El principal soporte del tratamiento de la alcoholdependencia siguen siendo los fármacos versivos (disulfiram y cianamida), aunque el modelo de

actuación tolerante que abre los fármacos anticonsumo promete un horizonte de posibilidades complementarias o no de las actuales, que facilitase el camino hacia el mantenimiento de la abstinencia de los pacientes con hábito etílico.

Bibliografía

Acamprosate: embryotoxicity study in the mouse (1986) *Data on file, Rinjard report n° 1578*. 04/07/86.

Acamprosate: embryotoxicity study in the rabbit (1990) *Data on file, Hazleton UK report n° 6381-537/25*. 12/90.

Acamprosate: four week intravenous toxicity study in the beagle dog (1992). *Data on file, Hazleton France report n° 35191*. 18/12/92.

Acamprosate: ninety-one weeks oral (dietary administration) carcinogenicity study in the mouse (1992) *Data on file, Hazleton UK report n° 6894-537/27*. 02/10/92, volume 5.

Acamprosate: one hundred-four weeks oral (dietary administration) carcinogenicity study in the rat (1993). *Data on file, Hazleton UK report n° 7062-537/26*. 13/01/93.

Acamprosate: oral (gavage) fertility study in the rat (segment 1) (1991). *Hazleton UK report n° 6688-537/22*. 10/91.

Acamprosate: oral (gavage) peri- and post-natal study in rat (1991) *Data on file, Hazleton UK report n° 6494-537/23*. 10/91.

Acamprosate: oral (gavage) peri- and post-natal study in the mouse (1991) *Data on file, Hazleton UK report n° 537/23*. 10/91.

Acamprosate: oral (gavage) range finding in the pregnant rabbit (1990) *Data on file, Hazleton UK report n° 6381-537/25*. 12/90.

Acamprosate: oral (gavage) range finding study in the pregnant rat (1990). *Data on file, report n° 5158-537/20*. 09/90.

Acamprosate: oral (gavage) teratology study in the rat (1991) *Data on file, Hazleton UK,*

report n° 6385-537/21. 01/91.

Acamprosate: subacute toxicity to rats by dietary administration for 13 weeks(1988) *Data on file, HRC report n° LPA 139.18/11/88.*

Acamprosate: three weeks oral toxicity study in rats. Determination of blood levels (1992) *Data on file, lipha report n° 91.07.Aot.001RP4. 24/06/92.*

Acamprosate: twenty-six week oral toxicity study in the beagle dog (1986).*Data on file, Hazleton-IFT report n° 509215. 11/03/86.*

Acamprosate: two weeks oral toxicity study in mice. Determination of blood levels(1992) *Data on file, Lipha report n° 91.05.AOT.001SP3. 24/06/92.*

Ades, J.; Granger, B.; Parot, P. (1992) Interés de acamprosato en alcohólicos dentro de la práctica médica corriente. Ensayo multicéntrico en 860 pacientes. *L'Information Psychiatrique*, 5: 517-521.

Alquatari, M.; Littleton, J. (1995) The anticraving drug acamprosate inhibits calcium channel antagonist binding to membranes from the rat cerebral cortex. *Alcohol and Alcoholism*, 30(4): Abs: 551.

Amit, Z.; Brown, Z.; Sutherland, A. et al. (1985) *Reduction in alcohol intake in humans as a function of treatment with zimelidine: implications for treatment.* En: Naranjo, C.A.; Sellens, E.M. (eds.) "Research advances in new psychopharmacological treatments for alcoholism". Amsterdam: Elsevier, 189-198.

Ansoms, C.; Geerlings, P. (1991) Double-blind controlled study versus placebo to assess the effectiveness and the tolerance of acamprosate (calcium acetyl-homotaaurinate) in helping to maintain abstinence in the weaned alcoholic. A multicentre randomized study conducted in the Benelux. *Lipha report n° AOTA/NL/91.1, AOTA/B/90.2.*

Aubin, H.J.; Lehert, P.; Beaupère, B. et al. (1994) Tolérance de l'association de

l'acamprosate aux médicaments du sevrage d'alcool. Essai multicentrique sur 591 alcooliques en sevrage. *Alcoologie*, 16(1): 32-41.

Barrias, J.A. (1989) A study of the efficacy and safety of AOTA-Ca to maintain abstinence in the weaned alcoholic patient. A double-blind comparison versus placebo. *Lipha report n° AOTA / P/ 89.1.*

Besson, J.; Aeby, F.; Kasas, A.; Fendl, A.; Lehert, P. (1994) Combined efficacy of acamprosate and disulfiram for enhancing abstinence of chronic alcoholic patients during a one year post-detoxication period. *Neuropsychopharmacology*, 10 (3): part 2: 745.

Bloom, F.; Barchas, J.; Sandler, M.; Usdin, E. (eds.) (1982) *Betacarbolines and tetraisoquinolines.* New York: A.R. Liss Inc.

Blumk, K.; Wallace, J.E.; Eubanks, J.; Schwertner, H.A. (1975) Effects of naloxone on ethanol withdrawal, preference and narcosis. *The Pharmacologist*, 17: 197.

Bnouchenafa, O.; Cwynarski, K.; Littleton, J. (1990) Interactions between excitatory amino acids and acamprosate in a cell culture model of ethanol dependence. *Alcohol Clin Exp Res*, 14(2): 312.

Boismare, F.; Daoust, M.; Moore, N.D.; Saligaut, C.; Lhuintre, J.P.; Chretien, P.; Durlach, J. (1984) A homotaaurine derivate reduces the voluntary intake of ethanol by rats. Are cerebral GABA receptors involved? *Pharmacol Biochem Behav*, 21(5): 787-789.

Buck, K.Y.; Harris, R.A. (1991) Neuro-adaptative reponses to chronic ethanol. *Alcoholism: Clin Exp Res*, 15: 460-470.

Cador, M.; Robbins, T.W.; Everitt, B.Y.; Simon, H.; Lemoal, M.; Stinus, L. (1991) *Limbic striatal interacions by the dopaminergic system.* En: Willner, P.; Scheel-Kruger, J. eds. "The mesolimbic dopamine system: from motivation to action". Chichester: John Willey and sons.

- Casas, M.; Prat, G.** (1993) *El sistema de neurotransmisión dopaminérgica y los trastornos por abuso y dependencia de sustancias psicoactivas*. Valencia: Libro de ponencias del IV Congreso de la Sociedad Española de Toxicomanías. 53-58.
- Daoust, M.; Legrand, E.; Gewiss, M.; Heidbreder, C.; De Writte, P.; Tran, G.; Durbin, P.** (1992) Acamprosate modulates synaptosomal GABA transmission in chronically alcoholised rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 41(4): 669-674.
- Daoust, M.; Prevost, M.; Saligaut, C.; Flipo, J.L.; Moore, N.D.; Lhuintre, J.P.; Boismare, F.** (1986) Calcium bis acetyl homotaurine increases the number of GABA uptake sites in alcohol preferring rat hippocampus. *Alcohol & Alcohol*, 21(2): A31.
- Daoust, M.; Protais, P.; Boucly, P.; Tran, G.; Rinjard, F.; Dokhan, R.; Fillion G.** (1989) Intervention of Aotal-R (acamprosate) on serotonergic and noradrenergic system. *Alcohol & Alcohol*, 24(4): 370.
- Data on file** (1992) *Meram/Lipha report n° 14650*.
- Dewitte, P.** (1984) Naloxone reduces alcohol intake in a free-choice procedure even when both drinking bottles contain saccharin sodium or guinine substances. *Neuropsychobiology*, 12: 73-77.
- Dewland, P.M.** (1991) A rising dose tolerance and pharmacokinetic study of calcium bis acetylhomotaurine following single oral administration of a solution at four dose levels. *Lipha report n° RD 298/17927*.
- Dewland, P.M.** Report of an investigation of the effect of ethanol upon the pharmacokinetics of acamprosate. *Meram/Lipha report n° RD 298/17949*.
- Fourtillan, J.B.** Influence of food on acetylhomotaurine pharmacokinetics after single oral administration of acamprosate. *Meram/Lipha report n° AD 1011H*.
- Fourtillan, J.B.** Pharmacokinetics of acetylhomotaurine in young healthy subjects after single and multiple oral administration of doses equal to 666 mg of calcium acetylhomotaurinate. *Lipha report n° AD 875H*.
- Genotoxicity study investigating chromosome aberrations by metaphase analysis in human lymphocytes on calcium acetylhomotaurinate (acamprosate)** (1985) *Data on file, IPL report n° 85065*. 03/12/85.
- Gerra, G.; Caccavari, R.; Delsignore, R.** (1992) Efectos de la fluoxetina y del acetyl homotaurinato de calcio sobre la ingesta de alcohol en pacientes alcohólicos con o sin antecedentes familiares. *Drug Dependence, Alcohol Abuse and Alcoholism*; Sección 40.20.6:242-n° 1318.
- Gewiss, M.; Heidbreder, C.; De Writte, P.** (1989) Effects of a Ca-acetylhomotaurinate on the alcohol-induced behavioral and corticovascular alterations following chronic alcoholization. *Alcohol & Alcohol*, 24: 374.
- Gewiss, M.; Heidbreder, C.; Opsomer, L.; Durbin, P.; De Writte, P.** (1990) Acamprosate and diazepam differentially reduced the alcohol intake and the withdrawal syndrome in the dependant animals. *Alcohol Clin Exp Res*, 14 (2): 292.
- Gill, K.; Shatz, K.; Amit, Z. et al.** (1986) Conditional taste aversion to ethanol induced by zimelidine. *Pharmacol Biochem Behav*, 24: 463-468.
- Gill, K.; Amit Z.** (1987) Effects of serotonin uptake blockade on food (?) water and ethanol consumption in rats. *Alcohol Clin Exp Res*, 11(5): 444-449.
- Goodwin, D.W.** (1989) Biological factors in alcohol use and abuse implications for recognizing and preventing alcohol problems in adolescence. *Int Rev Psychiatry*; 1: 44-49.
- Goodwin, D.W.** (1990) Aversive therapy revisited. *J Subs Abuse Treatment*, 7: 75-76.
- Guardia, J.** (1995) *Farmacoterapia del alcoholismo*. Santiago de Compostela: Libro de Ponencias del V Congreso de la Sociedad

- Española de Toxicomanías. Simposium: "Naltrexona, nuevas indicaciones en terapéutica".
- Guerra, C.** (1993) *Mecanismos moleculares de la adicción al alcohol*. Valencia: Libro de Ponencias del IV Congreso de la Sociedad Española de Toxicomanías. 61-64.
- Guerra, C.** (1995) *Mecanismos neurológicos alcohol-opoides*. Santiago de Compostela: Libro de ponencias del V Congreso de la Sociedad Española de Toxicomanías. Simposium: "Naltrexona, nuevas indicaciones en terapéutica".
- Haug G.** Pharmacokinetic study of acamprosate tablets (2 x 333 mg.) in patients with different stages of impaired liver function compared to a control group of healthy volunteers. *Lipha report n° 90235*.
- Hubbell, C.L.; Czirr, S.A.; Hunter, G.A.; Beaman, C.M.; Lecann, N.C.; Reid, L.D.** (1986) Consumption of ethanol solution is potentiated by morphine and attenuated by naloxone persistently across repeated daily administrations. *Alcohol*, 3: 39-54.
- Ionata, N.; Oomura, Y.; Akaike, N.; Edwards, C.** (1986) The anion selectivity of the gamma-aminobutyric acid controyed chloride channel in the perfused spinal ganglion cell of frog. *Neurosci Res*, 3: 371-383.
- Iorio, H.R.; Reincib, L.; Tabakoff, B.; Hoffman, P.C.** (1992) Cronic exposure of cerebellar granule cells to ethanol results in increased n-methyl-D-Aspartate receptor function. *Mol Pharmacol*, 412: 1142-1148.
- Iruela, L.M.; Oliveros, S.C.** (1992) Farmacoterapia específica del alcoholismo: la búsqueda de un tratamiento eficaz. *Farmacología del SNC*, 6 (1): 5-12.
- Jaffe, J.H.** (1987) *Pharmacological agents in the treatment of drug dependence*. En: Meltzer, H. Y. eds.: "Psychopharmacology. The third generation of progress". New York: Raven Press; 1521-1526.
- Jaillon, P.** (1991) Pharmacokinetic study of intravenous administration of AOTAL (calcium acetylhomotaurinate) at single doses of 10, 20 and 30 mg./kg. *Data on file*, 6 February.
- Jones, M.A.; Spratto, S.R.** (1977) Ethanol suppression of naloxone-induced withdrawal in morphine-dependent rats. *Life Sci*, 20: 1549-1556.
- Kranzler, H.R.; Meyer, R.E.** (1989) Open trial of buspirone in alcoholics. *J Clin Psychopharmacol*, 9: 379-380.
- Ladewig, D.; Knecht, T.; Lehert, P.; Fendl, A.** (1993) Acamprosate in stabilisierungsfaktor in der langzeitenwohnung von alkoholabhängigen. *Ther Umsch*, 50 (3): 182-188.
- Lasala, J.M.; Coscia, C.** (1979) Acumulation of tetraisokinoline in phenylketonuria. *Science*, 164: 205-216.
- LeMagnen, J.; Tran, G.; Durlach, J.; Martin, C.** (1987) Dose-dependent suppression of the high alcohol intake of chronically intoxicated rats by Ca-acetyl homotaurinate. *Alcohol*, 4(2): 97-102.
- Lesch, O.M.** (1989) Double-blind controlled study versus placebo to assess the effectiveness and tolerance of AOTA-Ca in treatment which helps to maintain abstinence after detoxification in the alcoholic patient. *Lipha report n° AD 10 089*.
- Lhuintre, J.P.; Moore, N.D.; Tran, G.; Steru, L.; Langrenon, S.; Daoust, M.; Parot, P.; Libert, C.; Boismare, F.; Hillemand, B.** (1990) Acamprosate appears to decrease alcohol intake in weaned alcoholics. *Alcohol & Alcohol*, 25(6): 613-622.
- Littleton, J.M.** (1995) Acamprosate in alcohol dependence: how does it work? *Addiction*, 90: 1179-1188.
- Lovinger, D.M.; White, G.; Weight, F.F.** (1989) Ethanol inhibits NMDA-activated current in hippocampal neurons. *Science*, 243: 1721-1724.
- Lovinger, D.W.** (1993) Excitotoxicity and alcohol-related brain damage. *Alcohol Clin Exp Res*, 17: 19-27.

- Lucker, P.W.** (1989) A pilot study of the influence of AOTAL on the pharmacokinetics of ethyl alcohol. *Meram/Lipha report n° 12/89-03 AL*.
- Martínez-Ruiz, M.; Llobell, G.; Peralba, J.I.; Toral, JR.** (1996) *Evaluación de la eficacia de naltrexona en la dependencia alcohólica mediante determinación sérica de transferrina deficiente en carbohidratos*. Oviedo: Libro de Actas de las XXIII Jornadas Nacionales de Sociodrogalcohol. 251-257.
- Meyer, R.E.** (1989) Prospects for a rational pharmacotherapy of alcoholism. *J Clin Psychiatry*, 50: 403-412.
- Miguet, J.P.** Plasma kinetics of acamprosate after a single oral administration to patients with liver disease. *Lipha report n° AOTA-CIN IHP 1*.
- Ministerio de Sanidad y Consumo** (1993) *Memoria del Plan Nacional sobre Drogas*. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo.
- Morrisset, R.A.; Rezuani, A.A.; Overstreet, M.K.** (1990) Potently inhibits alcohol withdrawal seizures in rats. *Eur J Pharmacol*, 176: 103-105.
- Moser, L.** (1987a) The effects of AOTA-Ca combined with alcohol on performances relevant to driving in healthy volunteers. *Data on file*, 06/11/87.
- Moser, L.** (1987b) The effects of AOTA-Ca on performances relevant to driving in healthy volunteers. *Data on file*, 19/10/87.
- Mutagenicity study in the mouse using the micronucleus test on the product calcium acetylhomotaurinate (acamprosate)** (1986) *Data on file, IPL report n° 86002*. 07/01/86.
- Naranjo, C.A.; Sellens, E.M.** (1988) Serotonin uptake inhibitors attenuate ethanol intake in humans. *Sust Drug and Alcohol Rev*, 7: 106-112.
- Nesterick, C.A.; Rahwan, R.G.** (1979) Detection of endogenous salsolinol neonatal rat tissue by a radioenzymatic thinlayer chromatographic assay. *J Chromatog*, 164: 205-216.
- Ninety-day repeat dose oral toxicity study in the rat** (1983) *Data on file, Rinjard report n° 1097*. 09/12/83.
- O'Malley, S.S.; Jaffe, A.; Chang, G.; Schottenfeld, R.S.; Meyer, R.; Rounsaville, B.** (1992) Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence: A controlled study. *Arch Gen Psychiatry*, 49: 881-887.
- O'Malley, S.S.; Jaffe, A.; Chang, G.; Rode, S.; Rounsaville, B.J.** (1993) *Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence: 6 month follow-up findings*. San Antonio, TX: Annual Meeting of the Research Society for Alcoholism.
- Oral study of the effects of acamprosate on segment II of reproduction in the rabbit** (1990) *Data on file, Hazleton UK report n° 6381-537/25*. 12/90.
- Paille, F.; Guelfi, J.D.; Perkins, A.; Royer, R.J.; Steru, L.; Parot, Ph.** (1995) Double-blind randomized multicentre trial of acamprosate in maintaining abstinence from alcohol. *Alcohol & Alcohol*, 30 (2): 239-247.
- Pelc, I.** (1987) Acamprosate in the treatment of alcohol dependence: a six month post-detoxification study. *Lipha report n° AA 11 087*.
- Pelc, I.; Le Bon, O.; Verbank, P.; Lehert, P.; Vacher, C.; Opsomer, L.** (1994) *Acamprosate in the treatment of alcohol dependence: a six month post-detoxification study*. Queensland, Australia: 7th ISBRA Congress; 48A n° 6.6.
- Pelc, I.** The pharmacokinetics of acamprosate in patients who have undergone alcohol withdrawal treatment. *Lipha report n° AOTA-CIN PA1 1054H*.
- Poldrugo, F.; Chabac, S.; Lehert, P.; Bignamini, A.** (1994) *Acamprosate in the long-term treatment of alcoholism: is its use recommended within the psychosocial approach?*. Queensland, Australia: 7th ISBRA Congress; 43A n° 9.2.

- Preliminary 4-week oral toxicity study in the dog** (1984). *Data on file, Hazleton-IFT report n° 408231*. 14/08/84.
- Ramos, J.A.** (1993) *Neurobiología de la drogadicción*. Madrid: Eudema Biología.
- Regier, D.A.; Farmer, M.E.; Rae, D.S.; Locke, B.Z.; Keith, S.J.; Judd, L.L.; Goodwin, F.K.** (1990) Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug use. *J Am Med Assoc*, 264: 2511-2518.
- Ritson, E.B.; Chick, J.D.** (1990) A phase III multicentre, double-blind parallel group prospective hospital based outpatient study to compare the efficacy and safety calcium acamprosate 666 mg./tds. with placebo in the management of alcoholics following acute alcohol withdrawal. (United Kingdom Multicentre Acetylhomotaurinate Study, UKMAS). *Lipha report n° AOTA / LP90/ N001*.
- Rouhani, S.; Tran, G.; Leplaideur, F.; Durlach, J.; Poenaru, S.** (1986) Etudes électropolygraphiques (EPG) des effets aigus de l'éthanol (ETOH) sur le sommeil chez des adultes volontaires sains recevant de l'acétyl-homotaurinate de calcium (AOTA-Ca). *Bull Soc Fr Alcool*, 4: 59-62.
- Rounsaville, B.J.; O'Malley, S.S.** (1995) *La naltrexona en el tratamiento del alcoholismo*. En: "Avances en drogodependencias". Barcelona: Ediciones en Neurociencias; 273-298.
- Sánchez-Orantos, J.M.** (1996) *El mundo de las drogas*. San Pablo.
- Sass, H.** (1993a) Calcium acetylhomotaurinate: results of multicentre studies. *Pharmacopsychiatry*, 26(5): 194 (Abstract).
- Sass, H.** (1993b) Prevention of relapses in alcoholics with acamprosate. (PRAMA study). *Lipha report n° AOT 411.198*.
- Sennaesael, J.** Acamprosate pharmacokinetic study after single oral administration of two acamprosate tablets (2 x 333 mg.) to subjects with normal or impaired renal function. *Lipha report n° AOTA-CIN IR 1-AD 1003H*.
- Seven day subacute toxicity study in the macaque monkey by oral administration of calcium acetylhomotaurinate (acamprosate)** (1986). *Data on file, Hazleton-IFT report n° 1605*. 27/11/86.
- Soler, P.A.; Sanahuja, J.; San, Ll.** (1988) *Interdictores del alcohol*. En: Soler, P.A.; Freixa, F.; Reina, F. y cols. (eds.) "Trastorno por dependencia del alcohol. Conceptos actuales". Barcelona: Delagrangé; 231-235.
- Soler, P.A.; Gascon, J.** (1994) *Recomendaciones terapéuticas básicas en los trastornos mentales*. Barcelona: Masson-Salvat Medicina.
- Study to determine the ability of acamprosate to induce mutation in four histidine-requiring strains of salmonella typhimurium and two tryptophan-requiring strains of escherichia coli** (1993) *Data on file, Hazleton UK report n° 537/50*. 07/93.
- Study to evaluate the potential of acamprosate to induce micronuclei in the polychromatic erythrocytes of CD-1 mice** (1993) *Data on file, Hazleton UK report n° 537/81*. 18/03/93.
- Swift, R.M.; Wheliam, W.; Kuznetsov, O.; Buongiorno, G.; Hsuing, H.** (1994) Naltrexone-induced alterations in human ethanol intoxication. *Am J Psy*, 151: 1463-1467.
- Tabakoff, B.; Hoffman, P.L.** (1987) *Biochemical pharmacology of alcohol*. En: Meltzer, H.Y. eds.: "Psychopharmacology. The third generation of progress". New York: Raven Press; 1521-1526.
- Tempesta, E.** (1990) A study of the effectiveness and tolerance of calcium acetylhomotaurinate (AOTA-Ca) as an aid to maintenance of abstinence in the weaned alcoholic in a double-blind multicentre trial versus placebo. *Lipha report n° AOTA/II/90.1*.
- Til Occam Ltd.** (1994) Double-blind controlled study versus placebo to asses

the effectiveness and tolerance of AOTA-Ca in treatment which helps to maintain abstinence after detoxification in the alcoholic patients. *Data on file*, 04/01/94.

Volpicelli, J.R.; Davis, M.A.; Olgin, J.E. (1986) Naltrexone blocks the post shock increase of ethanol consumption. *Life Sci*, 38: 841-847.

Volpicelli, J.R.; O'Brien, C.P.; Alterman, A.I.; Hayashida, M. (1988) *Naltrexone and the treatment of alcohol-dependence: Initial observations*. Toronto: Satellite Symposium of the meeting of the Society Neuroscience.

Volpicelli, J.R.; Alterman, A.I.; Hayashida, M. et al. (1992) Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry*, 49: 886.

Whitworth, A.B. (1996) Comparison of acamprosato and placebo in long-term treatment of alcohol dependence. *Lancet*, 347: 1438-1442.

Zeise, M.L.; Kasparow, S.; Caponga, M.; Zeiglgansberger, W. (1990) Calcium diacetylhomotaurinate (Ca-AOTA) decreases the action of excitatory amino acids in the rat neocortex in vitro. *Prog Clin Biol Res*, 351: 237-242.

Zeise, M.L.; Kasparow, S.; Caponga, M.; Zieglgansberger, W. (1993) Acamprosate (calcium acetylhomotaurinate) decreases postsynaptic potentials in the rat neocortex. Possible involvement of excitatory amino acids receptors. *Eur J Pharmacol*, 23(1): 47-52.

ORIGINALES

SAMe en la abstinencia de opiáceos

E. Ochoa *, A. Cebollada *, M. Vega *, A. Chinchilla **

* Adjunto de Psiquiatría. Hospital Ramón y Cajal. Madrid (España)

** Jefe Sección de Psiquiatría. Hospital Ramón y Cajal. Madrid (España)

Resumen: Se estudia la eficacia de la sulfoadenosil-L-metionina o SAMe en 78 dependientes de opiáceos que inician tratamiento con naltrexona. 40 pacientes recibieron 50 miligramos de naltrexona diarios, mientras que a los restantes se les administró además 200 mg. de SAMe via oral durante los primeros 15 días de tratamiento. Se comparan los resultados, evaluándose la retención, efectos secundarios presentados, síntomas de abstinencia referidos y la variación de las cifras de transaminasas. No aparecieron diferencias entre ambos grupos, excepto en la variación de las cifras de transaminasas entre los días 1 y 45, ya que se produjo un aumento de la GOT y de la GGT en el grupo de pacientes que recibió naltrexona, que no apareció en aquel otro que recibió naltrexona y SAMe. Estos resultados apoyan la utilidad del SAMe en el tratamiento de la abstinencia de opiáceos durante su mantenimiento con naltrexona, principalmente en aquellos pacientes que presentan previamente al inicio unas cifras patológicas de transaminasas.

Palabras Clave: SAMe (sulfoadenosil-l-metionina). Dependencia opiáceos. Naltrexona. Transaminasas.

Summary: We analyze the efficacy of S-adenosylmethionine or SAMe between 78 opiate dependents who start a treatment with naltrexone. 40 patients were daily administrated 50 mg of naltrexone, and the rest were also administrated 200 mg of SAMe by mouth in the early 15 days of the treatment. We compare the results, evaluating the retention, side effects, withdrawal symptoms and the variation of the number of transaminase. There was no difference between both groups, except for the variation of the number of transaminase between the days 1 and 45, because there was an increment of GOT and GGT between the patients who received naltrexone, and it doesn't appear between the patients who received naltrexone and SAMe. Those results show the usefulness of SAMe for the treatment of opiate withdrawal while they are being treated with naltrexone, chiefly between those patients that before the treatment have a pathologic number of transaminase.

Key words: S-adenosylmethionine (SAMe). Opiate dependence. Naltrexone. Transaminase.

CORRESPONDENCIA A:

Enriqueta Ochoa
Servicio de Psiquiatría, Hospital Ramón y Cajal
Carretera de Colmenar Km 9,100
28034 Madrid (España)

Resumé: Nous avons étudié l'efficacité de la S-adénosylméthionine ou SAMe parmi 78 dépendants d'opiacés qui commencent un traitement avec de la naltrexone. 40 patients ont reçu 50 mg de naltrexone par jour, et les autres ont aussi reçu 200 mg de SAMe par voie orale pendant les 15 premiers jours de traitement. Nous avons comparé les résultats, nous avons analysé la rétention, les effets secondaires, les symptômes de l'abstinence et la variation dans les chiffres de transaminases. Nous n'avons pas observé de différence entre les deux groupes, à l'exception d'une variation dans les chiffres de transaminases entre les jours 1 et 45, où il y a eu une augmentation de la GOT et de la GGT parmi les patients qui avaient reçu de la naltrexone, ce qui en s'est pas produit entre ceux qui avaient reçu de la naltrexone et du SAMe. Ces résultats montrent l'utilité du SAMe dans le traitement pour l'abstinence aux opiacés pendant son traitement avec la naltrexone, surtout pour les patients qui ont dès le début des chiffres pathologiques de transaminases.

Mots clé: S-adénosylméthionine (SAMe). Dépendance aux opiacés. Naltrexone. Transaminases.

1. Introducción

La sulfoadenosil-L-metionina o SAMe es una molécula fisiológica que participa como donadora de metilos activos en todas las reacciones de transmetilación que ocurren en el organismo, excepto en la de su síntesis. Por esta acción interviene de forma fundamental en la metilación de los ácidos nucleicos, de los aminoácidos, de los estrógenos, de la serotonina, de la fosfatidiletanolamida y de las catecolaminas (Friedel et al., 1989). La ruta metabólica de la SAMe conduce a la formación de glutatión (transulfuración), que es el principal agente protector frente a los agentes oxidantes (Ponsada et al., 1991). El glutatión se encuentra en altas concentraciones en hígado y su deplección causa de forma indirecta efectos tóxicos celulares al aumentar la oxidación celular. Diversas drogas como el paracetamol, los opiáceos y el alcohol disminuyen los niveles de glutatión hepático (James et al., 1982; Viña et al., 1986; Eklow-Lastbom et al., 1986;

Gómez-Lechón et al., 1987). De estas propiedades se derivan los efectos metabólicos y farmacológicos de la SAMe (Mato, 1990).

El SAMe ha sido utilizado generalmente por vía parenteral, con una pauta posológica media de 100-200 mg. cada 24 horas en ciclos mensuales. Sin embargo, se ha demostrado que puede utilizarse en la práctica clínica por vía oral, ajustando la dosis, dado que no se afecta por los jugos gástricos e intestinales, a pesar de que sufre una importante metabolización durante el primer paso hepático (Bombardieri et al., 1983; Giulidori et al., 1984; Stramentinoli, 1987).

Ha sido referida su utilidad en diversas patologías, como en la depresión, donde la administración de SAMe en pacientes con cuadro depresivo mayor parece reducir el período de latencia de la terapia tricíclica (Caruso et al., 1984; Alvarez et al., 1987; Berlanga et al., 1992). En depresivos alcohólicos parece mejorar síntomas que

caracterizan la dependencia alcohólica (fatiga, anorexia, insomnio, náusea/vómito), además de presentar una acción anti-depresiva, con rapidez de respuesta terapéutica y ausencia de efectos secundarios (Navarro Pichardo et al., 1988; Cibin et al., 1988; Cohen et al., 1989; Pons Villegas, 1993). Por otra parte la SAME ha mostrado su eficacia en el tratamiento de la intoxicación por drogas que disminuyen el contenido hepático de glutatión, como alcohol, metadona, heroína o paracetamol (Bottiglieri et al., 1984; Ponsada et al., 1991).

El presente estudio investiga la utilidad de la SAME administrada a pacientes dependientes de opiáceos que inician tratamiento con naltrexona, valorándose la respuesta terapéutica, la sintomatología que aparece en estas fases de tratamiento y los valores de transaminasas hepáticas.

2. Material y métodos

Todos los pacientes cumplían los criterios diagnósticos de dependencia de opiáceos según definición de CIE 10 (Clasificación Internacional de las Enfermedades, 1993) y se encontraban en la fase inmediata posterior al abandono de la heroína previo al inicio de tratamiento con naltrexona. Se incluyó de forma consecutiva a todos los pacientes diagnosticados de dependencia de opiáceos que inician tratamiento con naltrexona durante el periodo comprendido desde febrero a abril de 1995. Se excluyeron del estudio a aquellos pacientes que solicitaban naltrexona en nuestro centro durante ese periodo pero que ya la estaban recibiendo desde otros centros o bien se encontraban largo tiempo abstinentes de opiáceos en el momento de la demanda. Además, se excluyeron aquellos adictos que no cumplían los criterios de inclusión en el programa de naltrexona como son los menores de 18 años, embarazadas, madres lactantes y

aquellos que presentaban patología somática aguda grave.

La desintoxicación de opiáceos se realizó de forma ambulatoria, en algunos casos sin fármacos, en otros con levopromacina durante 3 días a dosis inferiores a 100 mg./día, y en otros con loracepan durante 3 días a dosis inferiores a 15mg./día. Previo al inicio con naltrexona se realizaba el "test de naloxona" (0.8 mg. s.c.) para comprobar la abstinencia de opiáceos de más de 3 días si el consumo era de heroína o más de 5 días si también consumían otros opiáceos como codeína, dextropropoxifeno o buprenorfina. Si esta prueba resultaba negativa se iniciaba el tratamiento con naltrexona (50 mg./día administrados en tres tomas semanales: 100 mg. lunes y miércoles, y 150 mg. los viernes).

Al grupo de pacientes que recibió SAME, junto con la naltrexona a dosis semejantes al grupo control, se le administró 200 mg./día de SAME vía oral durante los primeros 15 días de tratamiento. Todos los adictos acudían a la clínica dos veces en semana durante las dos primeras semanas, para posteriormente acudir cada 15 días para su evaluación, que se realizó en todos los casos por el mismo médico y equipo terapéutico.

Se valoró la eficacia comparando los pacientes a los 15 y 45 días de iniciado el tratamiento, evaluándose la retención en el mismo, la presencia y gravedad de efectos secundarios, los síntomas de abstinencia referidos, la variación de las cifras de transaminasas a lo largo de este periodo, y la variación de la *Hamilton Rating Scale for Depression* (HRSD) (Hamilton, 1967). También se administró una escala de Impresión Clínica Global que oscilaba de 1 a 7 (desde remisión hasta mucho peor), se valoró la impresión del paciente según una escala que oscilaba de 1 a 3 (mejoría, igual, peor), y otra escala analógica.

SAMe en la abstinencia de opiáceos

	NALTREXONA (N=42)		NALTREXONA + SAMe (N=38)	
	N	%	N	%
Edad (años)	26,9 ± 5,8		27,3 ± 5,7	
Sexo				
Varón	34	81	30	78,9
Mujer	8	19	8	21,1
Estado civil				
Soltero	36	85,7	30	78,9
Casado	4	9,5	8	21,1
Separado/divorciado	2	4,8		
Convivencia				
Familia origen	36	85,7	28	73,7
Familia propia	4	9,5	10	26,3
Otros	2	4,8		
Nivel educativo				
Primarios incompletos	25	59,5	32	84,2
Medios	17	40,5	5	13,2
Superiores			1	2,6
Situación laboral				
Activo	8	19,5	2	5,3
Paro	26	63,4	34	89,5
Inval. Lab. Temporal	3	7,3	1	2,6
Inval. Lab. Permanente	1	2,4		
Estudiante	2	4,9	1	2,6
Otros	1	2,4		
Situación legal				
Sin incidentes	21	50	22	57,9
Arrestos	8	19	11	28,9
Condenas	13	31	5	13,2

Tabla I: Características de la muestra

Las variables categóricas se analizaron con la prueba chi cuadrado y se realizó la t de Student para las variables continuas.

En total participaron en el estudio 80 adictos. Los primeros 42 pacientes fueron incluidos en el grupo que sólo recibió 50 mg. de naltrexona/día, mientras que los siguientes lo fueron en el grupo que se le administró además 200 mg./día de SAMe vía oral durante los primeros 15 días de tratamiento. Como muestra la tabla I, los dos grupos no diferían significativamente en cuanto a sus características clínicas o demográficas.

3. Resultados

El cumplimiento del tratamiento fue del 80% en el grupo de naltrexona y del 74% en el de naltrexona y SAMe, sin que existieran diferencias significativas entre los dos grupos. En las tablas II y III, y gráfica 1 se muestran los resultados del tratamiento en los dos grupos de pacientes.

Se realizó una escala de Impresión Clínica Global que oscilaba de 1 a 7 (desde remisión hasta mucho peor) los días 15 y 45 del estudio. Las variaciones en esta escala muestran una tendencia positiva en la percepción de la situación personal durante el tratamiento, sin diferencias significativas entre los dos grupos, que se relacionó con los resultados obtenidos en una escala analógica.

Al valorar los efectos secundarios a los 14 y 45 días (tabla IV), encontramos una serie de síntomas que se solapaban con síntomas del síndrome de abstinencia de opiáceos, y que como era de esperar disminuían de intensidad o desaparecían durante el tratamiento. En ningún caso estos efectos secundarios obligaron a suspender el tratamiento, y no hubo diferencias significativas entre los dos grupos de pacientes.

Las puntuaciones de la escala de Hamilton para la depresión (HRSD) obtenidas en el día de inicio del tratamiento, a los 15 días y a los 45 días del mismo, muestran una importante tendencia a la baja en estos valores. Sólo 7 pacientes (3 del primer grupo, y 4 del grupo que recibió naltrexona y SAMe) presentaban al inicio puntuaciones mayores de 20, y sólo uno las mantenía por encima de este valor a los 45 días de tratamiento. No se apreciaron diferencias significativas entre los dos grupos de pacientes.

El 46% y el 52% de los pacientes presentaban marcadores positivos de hepatitis B y C, sin diferencias significativas entre los dos grupos estudiados. Además, el 28% de la muestra abusaba del alcohol. Por ello no es de extrañar que el 35%, el 40% y el 22% de los pacientes presenten cifras patológicas de GOT, GPT y GGT respectivamente (>40).

Al valorar las variaciones de las cifras de transaminasas entre los días 1 y 45, encontramos que se produce un aumento de los valores de GOT del 43% sobre los valores basales en el grupo de pacientes que recibió naltrexona, mientras que se produjo una ligera disminución de la misma (del 2% sobre los valores basales) en el grupo de pacientes que recibió naltrexona y SAMe. Las diferencias entre ambos grupos eran casi estadísticamente significativas ($p=0,07$). La GPT presenta un aumento del 52% sobre los valores basales en el grupo de naltrexona, y una disminución del 13% en el grupo que recibió naltrexona y SAMe, siendo las diferencias entre los dos grupos estadísticamente significativas ($p=0,03$). La GGT presenta una disminución del 12% y del 9% sobre los valores basales en cada grupo, no encontrándose diferencias entre los grupos.

Es de señalar que en ningún caso los valores de transaminasas obligaron a suspender el

SAMe en la abstinencia de opiáceos

	NALTREXONA		NALTREXONA + SAMe	
	N	%	N	%
Edad de inicio (años)	20,8 ± 5,2		19,9 ± 4,6	
Tiempo de consumo(años)	5,48 ± 4,33		7,61 ± 4,05	
Serología a				
H.I.V.	10	23,8	6	15,8
Hepatitis B	19	45,2	18	47,4
Hepatitis C	19	45,2	27	71,1
Vía principal de consumo				
Intravenosa	14	34,1	14	36,8
Otra(s)	27	65,9	24	63,2
Consumo concomitante				
Cocaína	23	54,8	13	34,2
Benzodiacepinas	10	23,8	1	2,6
Alcohol	19	45,2	4	10,5
Otros	9	21,4		
Tratamientos de deshabituación previos	19	45,2	27	71,1

Tabla II. Características de la muestra: Historia del consumo de sustancias

tratamiento con antagonistas opiáceos. Al valorar los cambios de las cifras de transaminasas en aquellos pacientes que presentaban previamente valores patológicos no encontramos diferencias respecto a aquellos que las mantenían dentro de la normalidad, observándose en ambos grupos las mismas tendencias que en el grupo general, es decir, un aumento en la GPT y GOT en el grupo con naltrexona, y un ligera disminución en el grupo que recibe naltrexona y SAMe.

A los 6 meses de tratamiento con naltrexona, los valores de transaminasas permanecían

estables, y semejantes a los que se presentaban al inicio del mismo (Gráfico 1).

4. Discusión

Dada la escasa prevalencia de sintomatología depresiva en esta muestra, valorada por la escala HRSD y la evaluación clínica, y que los síntomas positivos en la escala se solapan y confunden con frecuencia con síntomas presentes en el síndrome de abstinencia, no nos es posible extraer datos concluyentes de la utilidad de este tratamiento en los pacientes adictos con sintomatología depresiva, a pesar de la

		Naltrexona	Naltrexona + SAME	p
HDRS	Día 0	9,71 ± 6,63	11,0 ± 6,52	
	Día 14	5,00 ± 5,24	4,54 ± 4,24	
	Día 45	3,09 ± 4,46	2,11 ± 2,32	
GOT	Día 0	46,20 ± 43,80	38,29 ± 26,16	p = 0,011 (variación)
	Día 45	63,27 ± 98,57	37,15 ± 28,15	
GPT	Día 0	78,97 ± 105,59	61,09 ± 55,59	p = 0,078 (variación)
	Día 45	107,39 ± 222,42	51,26 ± 43,40	
GGT	Día 0	59,06 ± 69,06	44,84 ± 56,18	
	Día 45	49,72 ± 56,54	39,80 ± 37,53	
Impresión clínica				
Día 14	Mucho mejor	47,2%	34,3%	
	Levemente mejor	36,1%	51,4%	
	Igual	16,7%	14,3%	
	Mucho mejor	53,1%	53,6%	
Día 45	Levemente mejor	37,5%	46,4%	
	Igual	9,4%		
Impresión del paciente				
Día 14	Mejor	83,3%	82,9%	
	Igual	16,7%	17,1%	
Día 45	Mejor	87,5%	96,4%	
	Igual	12,5%	3,6%	
Escala analógica				
Día 0		4,85 ± 1,84	6,13 ± 8,04	
Día 14		6,56 ± 1,84	5,91 ± 1,58	
Día 45		7,00 ± 1,77	6,54 ± 1,48	
Cumplimiento		76,2%	76,3%	

Tabla III. Resultados del tratamiento

SAMe en la abstinencia de opiáceos

Síntoma	Intensidad	Día 14		Día 45	
		Naltrexona	Naltr.+SAMe	Naltrexona	Naltr.+SAMe
		N	N	N	N
Náuseas	Leve	1	2	2	1
	Moderado	0	2	0	1
Gastralgias	Leve	3	4	5	5
	Moderado	6	5	4	3
	Grave	1	0	1	0
Diarrea	Leve	1	0	0	0
	Moderado	1	0	1	0
Anorexia	Leve	2	1	3	1
	Moderado	1	0	0	0
Insomnio	Leve	4	6	4	4
	Moderado	6	3	4	2
	Grave	0	1	0	0
Ansiedad	Leve	2	1	1	0
	Moderado	2	0	2	0
	Grave	1	0	1	0
Astenia	Leve	0	3	0	2
	Moderado	2	1	1	1
Total de pacientes que acuden a la cita		38	35	34	28

Tabla IV. Efectos secundarios

mejoría significativa que se produce en los dos grupos en los síntomas depresivos valorados según la escala HRSD durante la evolución del tratamiento.

La ruta metabólica de la SAMe conduce a la formación de glutatión (transulfuración) (Ponsada, 1991), que se encuentra en altas concentraciones en hígado y su deplección causa de forma indirecta efectos tóxicos celulares al aumentar la oxidación celular. Se conoce cómo los opiáceos y el alcohol producen una deplección de los niveles de glutatión hepático, que es menor si junto

con la heroína se administra SAMe a cultivos de hepatocitos (James et al., 1982; Viña et al., 1986; Eklow-Lastbom et al., 1986; Gómez-Lechón et al., 1987). Se conoce también cómo la naltrexona produce algunas alteraciones analíticas, señalándose sólo un aumento de GOT en el 17% de los casos con un incremento de un 10% sobre el rango normal en algunos estudios (Judson et al., 1981), que puede ser dosis dependiente (Kleber, 1985).

En nuestra experiencia, la diferente variación de las cifras de transaminasas apoya la

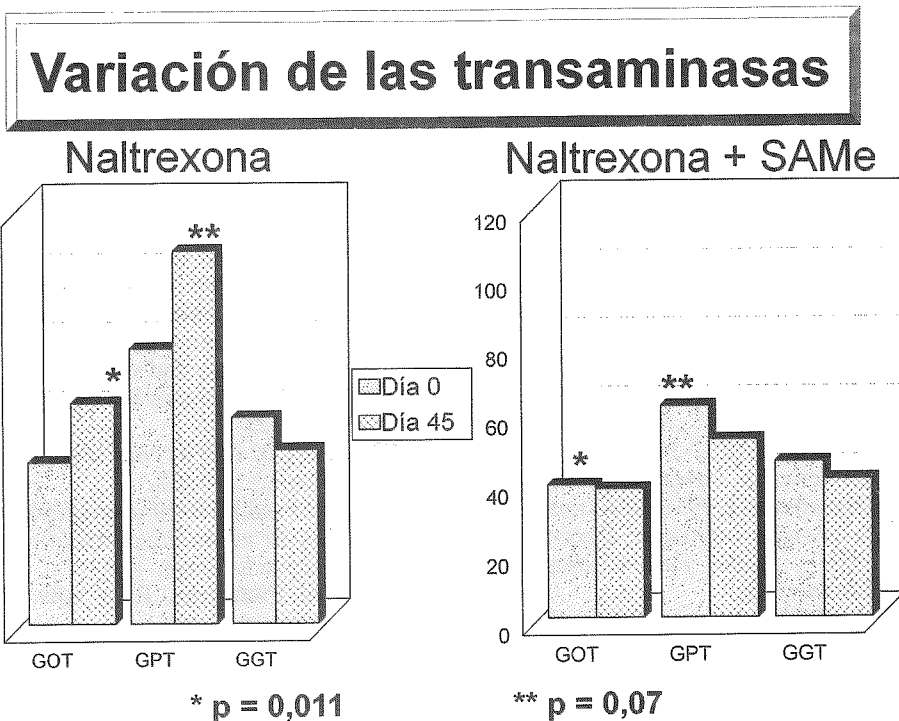


Gráfico 1

utilidad del SAME en el tratamiento de la abstinencia de opiáceos durante su mantenimiento con naltrexona, principalmente en aquellos pacientes que presentan previamente al inicio unas cifras patológicas.

5. Conclusiones

La diferente variación de las cifras de transaminasas, con un aumento de la GOT y GPT sólo en aquellos pacientes que reciben naltrexona, y no en aquellos que reciben conjuntamente naltrexona y SAME apoya la utilidad del SAME en el tratamiento de la abstinencia de opiáceos durante su mantenimiento con naltrexona, principalmente en aquellos pacientes que presentan previamente al inicio unas cifras patológicas de

transaminasas. Deben realizarse posteriores investigaciones controladas que ayuden o no a corroborar estos primeros resultados.

Bibliografía

- Alvarez, E. y cols. (1987) *Biochemical Pharmacological and Clinical Aspects in Transmethylation*. Vol 2, 93-103.
- Berlanga, C.; Ortega-Soto, H.; Ontiveros, M.; Senties, H. (1992) Eficacia de S-adenosil-L-metionina para acelerar la presentación del efecto de la imipramina. *Psychiatry Research* 44, 257-262.
- Bombardieri, G.; Pappalardo, G.; Bernardi, L.; Barra, D.; Di Palma, A. (1983) Intestinal absorption of S-adenosyl-L-methionine in humans. *International Journal Clinical*

- Pharmacology, Therapy and Toxicology* 21, 186-188.
- Bottiglieri, T.; Laundry, M.; Martín, R.** (1984) S-adenosylmethionine influences monoamine metabolism. *Lancet* II, 224.
- Caruso, I.; Fumagalli, M.; Bocassini, L.** (1984) Antidepressant activity of S-adenosylmethionine. *Lancet* I, 904.
- Cibin, M.; Gentile, N.; Ferri, M.; Canton, G.; Gallimberti, L.** (1988) S-adenosyl-L-methionine is effective in reducing ethanol abuse in an outpatient program for alcoholics. En Kuriyama et al. (eds.) "Biomedical and social aspects of alcohol and alcoholism". *Elsevier Science Publishers, Rev*, 357-360.
- Clasificación Internacional de las Enfermedades.** (1993) *Trastornos mentales y del comportamiento. Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico.* Décima revisión.
- Cohen, B.M.; Stramentinoli, G.; Sosa, A.L.; Babb, S.M.; Olgiate, V.** (1989) Effects of the novel antidepressant S-Adenosylmethionine on alpha 1 and beta adrenoreceptors in rat brain. *European Journal of Pharmacology* 170, 201-207.
- Eklow-Lastbom, L.; Moldeus, P.; Orrenius, S.** (1986) On the mechanisms of glutathione depletion in hepatocytes exposed to morphine and ethylmorphine. *Toxicology* 42, 13.
- Friedel, H.A.; Goa, K.L.; Benfield, P.** (1989) S-Adenosyl-S-Methionine. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in liver dysfunction and affective disorders in relation to its physiological role in cell metabolism. *Drugs* 38, (3), 389-416.
- Giuliodori, P.; Cortellaro, M.; Moreo, G.; Stramentinoli, G.** (1984) Pharmacokinetics of S-Adenosyl-S-Methionine in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 27, 119-121.
- Gómez-Lechón, M.J.; Ponsada, X.; Jover, R.; Fabra, R.; Trullenque, R.; Castell, J.V.** (1987) Hepatotoxicity of the opioids morphine, heroin, meperidine and methadone to cultured human hepatocytes. *Mol Toxicol* 1, 453.
- Hamilton, M.** (1967) Development of a rating scale for primary depressive illness. *British J Social Clinical Psychology* 6, 278-296.
- James, R.C.; Goodman, R.D.; Harbison, R.D.** (1982) Hepatic glutathione and hepatotoxicity: changes induced by selected narcotics. *J Pharmacol Exp Ther* 221, 708.
- Judson, B.A.; Carney, T.M.; Goldstein, A.** (1981) Naltrexone treatment of heroin addiction: Efficacy and safety in a double-blind dosage comparison. *Drug Alcohol Depend.* 7, 325-356.
- Kleber, H.D.** (1985) Naltrexone. *J Subst Abuse Treat* 2, 117-122.
- Mato, J.M. (ed.)** (1990) *Papel de la S-denosil-L-Metionina en biología celular y patología.* Jarpoy Editores, S. A.
- Navarro Pichardo, R. y cols.** *Folia Neuropsiquiátrica* 20, (2).
- Pons Villegas, J.** (1993) Efecto de la SAMe en pacientes alcohólicos. *Actas Luso-Esp. Neurol. Psiquiatr.* 11 (5), 385-389.
- Ponsada, X.; Jover, R.; Gómez-Lechón, M.J.; Fabra, R.; Trullenque, R.; Castell, J.** (1991) Intracellular glutathione in human hepatocytes incubated with S-adenosyl-L-methionine and GSH-depleting drugs. *Toxicology* 70, 293-302.
- Stramentinoli, G.** (1987) Pharmacologic aspects of S-adenosylmethionine. Pharmacokinetics and pharmacodynamics. *American Journal Medicine* 83, 35-42.
- Viña, J.; Estela, J.M.; Guerri, C.; Romero, F.J.** (1986) Effect of ethanol on glutathione concentration in isolated hepatocytes. *Biochem J* 188, 549.