

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)

**Résumé:** 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	%
<b>Edad (años)</b>	26,9 ± 5,8		27,3 ± 5,7	
<b>Sexo</b>				
Varón	34	81	30	78,9
Mujer	8	19	8	21,1
<b>Estado civil</b>				
Soltero	36	85,7	30	78,9
Casado	4	9,5	8	21,1
Separado/divorciado	2	4,8		
<b>Convivencia</b>				
Familia origen	36	85,7	28	73,7
Familia propia	4	9,5	10	26,3
Otros	2	4,8		
<b>Nivel educativo</b>				
Primarios incompletos	25	59,5	32	84,2
Medios	17	40,5	5	13,2
Superiores			1	2,6
<b>Situación laboral</b>				
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		
<b>Situación legal</b>				
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	%
<b>Edad de inicio (años)</b>	20,8 ± 5,2		19,9 ± 4,6	
<b>Tiempo de consumo(años)</b>	5,48 ± 4,33		7,61 ± 4,05	
<b>Serología a</b>				
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
<b>Vía principal de consumo</b>				
Intravenosa	14	34,1	14	36,8
Otra(s)	27	65,9	24	63,2
<b>Consumo concomitante</b>				
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		
<b>Tratamientos de deshabituación previos</b>	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
<b>HDRS</b>	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	
<b>GOT</b>	Día 0	46,20 ± 43,80	38,29 ± 26,16	p = 0,011 (variación)
	Día 45	63,27 ± 98,57	37,15 ± 28,15	
<b>GPT</b>	Día 0	78,97 ± 105,59	61,09 ± 55,59	p = 0,078 (variación)
	Día 45	107,39 ± 222,42	51,26 ± 43,40	
<b>GGT</b>	Día 0	59,06 ± 69,06	44,84 ± 56,18	
	Día 45	49,72 ± 56,54	39,80 ± 37,53	
<b>Impresión clínica</b>				
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%		
<b>Impresión del paciente</b>				
Día 14	Mejor	83,3%	82,9%	
	Igual	16,7%	17,1%	
Día 45	Mejor	87,5%	96,4%	
	Igual	12,5%	3,6%	
<b>Escala analógica</b>				
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	
<b>Cumplimiento</b>		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
<b>Total de pacientes que acuden a la cita</b>		<b>38</b>	<b>35</b>	<b>34</b>	<b>28</b>

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

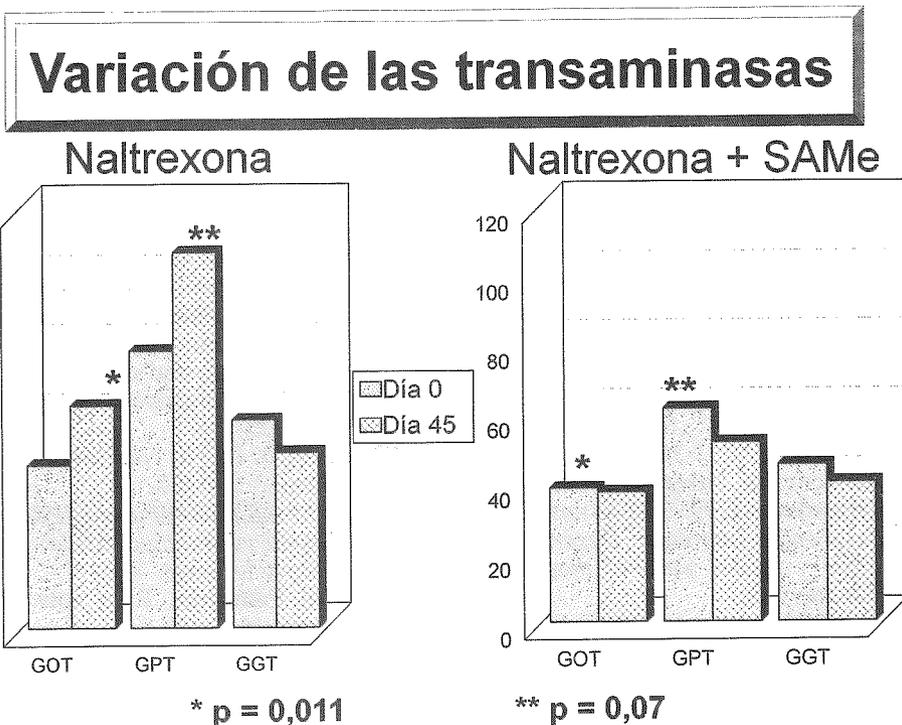


Gráfico 1

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.