

REVISION

Acamprosato: ¿algo más que unanticraving?, ¿sólo unanticraving?

Haysam Jabakhanji Rifai*, Ana Terol Tomás**

* Médico; ** Doctora en medicina. Psiquiatra.

Resumen: El nombre químico del acamprosato es acetilhomotaurinato o acetilaminopropanosulfonato cálcico: $\text{Ca}(\text{CH}_3\text{-CO-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-SO}_3)_2$, y está estrechamente relacionado con aminoácidos farmacológicamente activos, como la taurina, el ácido gamma-aminobutírico (GABA) y el glutamato. Su acción anticraving (entendiendo como "craving" el deseo de volver a beber que aparece súbitamente en el alcohólico) sólo se puede comprender a través de mecanismos neuroquímicos mediante los cuales el alcohol (tanto en la intoxicación aguda como fundamentalmente en la crónica) va a alterar las propiedades de las membranas neuronales, produciendo cambios adaptativos en su composición lipídica que compensen los efectos fluidificantes del etanol, conduciendo a una mayor rigidez en las mismas. Esta "hipótesis de las membranas" sigue vigente, aunque en los últimos cuatro años las investigaciones apuntan a que el etanol podría interactuar con diversos tipos de receptores produciendo cambios en los sistemas de receptores de glutamato, N-metil-D-aspartato (NMDA), el ácido gamma-aminobutírico (GABA) y sobre los canales dependientes del calcio. Además, y como se advierte en este trabajo, la modulación de estos sistemas se realiza a través y por la activación de otros receptores altamente implicados en la formación de la memoria celular frente al tóxico; o bien mediante la sensibilización de áreas noradrenérgicas, serotoninérgicas, opiáceas o de otros neurotransmisores como el ON, altamente implicado en los fenómenos de Long Term Potentiation (LTP) en el área 1 del asta de Ammon en el hipocampo (CAAI) y que es considerado la base celular de la memoria y del aprendizaje. Estos neurotransmisores serían, en última instancia, el sustrato emocional a disparar en el recuerdo del consumo de alcohol.

Trabajos recientes avalan que el acamprosato (200 mg./kg. intraperitoneal) reduce la expresión del C-Fos en mRNA y cerebelo en las 24 horas siguientes al inicio de la abstinencia, y en estas mismas localizaciones induce un aumento significativo de C-Fos en animales sin contacto alguno con el alcohol ("drug-naive"). Recuérdese que la expresión de estos genes significa fenómenos de plasticidad celular, es decir, aprendizaje y memoria.

CORRESPONDENCIA A:

Dra. Ana Terol
Avda. Campanar, 130-3ª
46009 Valencia (España)
E-mail: haysam@usa.net

Acamprosato: ¿algo más que un anticraving?, ¿sólo un anticraving?

Palabras clave: Acamprosato. Alcoholismo. Alcohol. Tratamiento. Deshabitación alcohólica. Neurotransmisores. Aprendizaje y memoria. Péptidos-aminoácidos. Oncogenes C-Fos y C-June.

Summary: The clinical name of acamprosate is calcium acetylhomotaurinate or calcium acetylminoprosuphanate: $\text{Ca}(\text{CH}_3\text{-CO-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-SO}_3)_2$, and it is closely related to amino acids pharmacologically active, as taurinate, gamma-amino butyric acid (GABA) and glutamate. His anticraving effect (meaning craving as a desire to drink which suddenly arises for the alcoholic) can only be understood by a neurochemical process where alcohol (as well in acute intoxications as in chronic intoxications) distorts property of neuronal membrane, originating changes in the adaptation of his composition which adjust the fluid effects of ethane, causing more rigidity. This "membrane hypothesis" prevails, but during four years, investigations showed that ethane could interact with several kind of receptors originating changes in the systems of receptor of glutamate N-metil-D-aspartate (NMDA), GABA and on the dependent calcium canal. Moreover, and as we show in this research, modulation of those systems is realised through and by the activation of other receptors closely involved in the formation of cellular memory facing poison, or through sensibility of noradrenergics, serotonin, opium, or other neurotransmitter as ON, closely involved in long term potentiation (LPT) phenomenon in the first area of CAA1 and which is considered as the cellular basis of memory and learning. Those neurotransmitters are, in the last analysis, the emotional substratum to shoot up into the memory of alcohol consumption.

Recent investigations guarantee that acamprosate (200 mg./kg.) reduces C-Fos in mRNA and cerebellum in 24 hours after the beginning of withdrawal, and in this location provokes a significative increase of C-Fos between animals without contact with alcohol (drug-naive). Recall that those gene mean a phenomanum of cellular plasticity, that is to say, learning and memory.

Key words: Acamprosate. Alcoholism. Alcohol. Treatment. Curing of alcohol addiction. Neurotransmitters. Learning and memory. Peptic-amino acids. C-Fos and C-June.

Résumé: Le nom chimique du acamprosate est acetilhomotaurinate ou acetilminopropano sulfanate calcique: $\text{Ca}(\text{CH}_3\text{-CO-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-SO}_3)_2$; il est en relation étroite avec les aminoacides pharmacologiquement actifs, comme la taurinate, l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) et le glutamate. Son action anticraving (craving étant le désir de boire encore qui apparaît soudain chez l'alcoolique) peut seulement se comprendre par des mécanismes neurochimiques selon lesquels l'alcool (aussi bien dans l'intention aigue que cronique) va altérer les propriétés des membranes des neurones, en produisant des modifications dans leur composition liquide qui compensent les effets fluidifiants de l'éthanol, et amènent à une plus grande rigidité. Cette "hypothèse des membranes" est toujours variable, quoique, au cours des dernières années, les recherches démontrent que l'éthanol pourrait être interactif avec différents types de récepteurs et produire des modifications dans les systèmes de récepteurs de glutamate, N-metil-D-aspartate (NMDA) et GABA, et sur les canaux dépendants du calcium. En outre, comme on peut observer dans cette étude, la modulation de ces systèmes se réalise par le biais de

la sensibilisation d'aires noradrenergiques, sérotoninergiques, opiacés ou autres neurotransmetteurs comme le ON, hautement impliqué dans les phénomènes de Long Term Potentiation (LTP) dans le CAA1 et que l'on considère comme la base cellulaire de la mémoire et de l'apprentissage. Ces neurotransmetteurs seraient en dernier lieu le substrat émotionnel auquel on ferait appel dans le souvenir de la consommation d'alcool.

De récentes études démontrent que l'acamprosate (200 mg/kg intrapéritonal) réduit l'effet du C-Fos en mRNA et le cervelet dans les 24 heures qui suivent le début de l'abstinence, et là-même, amène à une augmentation significative de C-Fos chez les animaux, sans aucun contact avec l'alcool. Rappelons que l'expression de ces gènes signifie des phénomènes de plasticité cellulaire, autrement dit, apprentissage et mémoire.

Mots clé: *Acamprosate. Alcoolisme. Alcool. Traitement. Désaccoutumance à l'alcool. Neurotransmetteurs. Apprentissage et mémoire. Peptides-aminoacides. Oncogènes C-Fos et C-June.*

1. Introducción

Los estudios recientes de prevalencia del alcoholismo en sociedades desarrolladas, realizados entre los años sesenta y ochenta, indican un aumento exponencial del mismo y, en consecuencia, sigue incrementándose la morbilidad y mortalidad. No obstante, el consumo de alcohol no produce dependencia en todos los consumidores; aproximadamente el 23% de los españoles consume cantidades límites o excesivas, y sólo el 8% se cataloga como alcohólico con problemas relacionados.

El alcoholismo crónico es un amplio síndrome que afecta a las áreas biológica, psicológica y relacional del individuo. Esto produce la necesidad de un abordaje interdisciplinar que cubra estas áreas afectadas; cualquier intento de tratamiento que no tenga en cuenta estas tres áreas supone un fracaso (Freixa et al., 1986).

En la práctica médica tradicional se trataban las consecuencias del consumo excesivo de alcohol reduciendo el tratamiento de la adicción al consejo verbal de contenido responsabilizador o de miedo. Dicha

práctica producía pequeñas y relativas mejoras que reducían la morbi-mortalidad del alcoholismo, pero no modificaba su prevalencia. En una encuesta reciente se demuestra cómo sólo el 50% de los médicos considera al alcohólico como un enfermo, y únicamente el 20% cree que existen opciones terapéuticas válidas. El papel del médico en la prevención primaria (detección de factores de riesgo en población sana), secundaria (detección precoz y abordaje del alcohólico inicial) y terciaria (tratamiento de las complicaciones y rehabilitación) es fundamental y básico.

Valorar al paciente alcohólico como un organismo alcoholizado, afecto de una enfermedad somática de origen tóxico, con afectación más o menos grave de diversos órganos y aparatos, nos recuerda la consideración -anterior a la era higienista- del tratamiento de las enfermedades infecciosas, sin considerar el origen de las mismas (Rubio, 1996). Reconocer la dependencia como el fenómeno patológico básico que desencadena los graves trastornos biológicos, de conducta y de relación es esencial para iniciar una relación terapéutica válida con el paciente; siempre teniendo en cuenta los

Acamprosato: ¿algo más que un anticraving?, ¿sólo un anticraving?

límites de las áreas de actuación médica, por una parte, y las no médicas (psicológica y social), por otra.

La división de tareas en el tratamiento del alcoholismo dependiendo de las fases del tratamiento y de las disciplinas implicadas en ello, permite afrontar un síndrome complejo que produce deterioro gradual pero continuo de la salud del individuo.

Este abordaje biomédico es complementado y reforzado con la intervención psicológica y social, culminando así un primer nivel de tratamiento del alcoholismo. El segundo nivel, indispensable, es la deshabitación, que consiste en reforzar y mantener la abstinencia; evitar el disconfort consecuente del *craving* (ansiedad, irritabilidad y/o depresión); mantener y mejorar el estado de salud física; informar sobre el alcohol y el alcoholismo; mejorar las habilidades psíquicas; y entrenar en el afrontamiento de problemas, organización personal y mejora de las relaciones con el entorno. También en esta fase del tratamiento es importante abordar el medio familiar y, a veces, el laboral. Esta segunda fase debe ser realizada por un equipo interdisciplinar formado por un médico o psiquiatra, un psicólogo y un asistente social.

La aparición del acamprosato abre nuevos horizontes a la actuación médica en el campo de las adicciones, en especial en la fase de deshabitación del paciente y desde el contexto de colaboración y refuerzo, y no desde una posición moralista y punitiva.

El papel de los medicamentos utilizados en el tratamiento específico del alcoholismo debería ser reconsiderado y reclasificado tras la aparición del acamprosato, que por sus mecanismos de acción plantea unas nuevas perspectivas en el contexto general del tratamiento, ya que soluciona, desde la disciplina médica, una de las áreas más difíciles y áridas como es la abstinencia

a largo plazo, permitiéndonos trabajar adecuadamente otras áreas, problemas previos y/o relacionados con el consumo de alcohol.

Su nombre químico es acetilhomotaurinato o acetilaminopropanosulfonato cálcico. Su fórmula: $\text{Ca}(\text{CH}_3 - \text{CO} - \text{NH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{SO}_3)_2$, y está estrechamente relacionado con aminoácidos farmacológicamente activos como la taurina, el ácido gamma-aminobutírico (GABA) y el glutamato.

Para poder hablar de los efectos del alcohol sobre el sistema nervioso central (SNC), debemos poder explicar las bases neuroquímicas en los que se refiera a los efectos agudos del alcohol (el consumo es ocasional); a la tolerancia al alcohol (hay un uso continuado y crónico del mismo); al síndrome de abstinencia (se produce cuando el sujeto deja de consumir alcohol); y al síndrome de abstinencia subagudo (el sujeto ya ha pasado un tiempo en abstinencia, pero siguen actuando los mecanismos de memoria celular al tóxico -Terol, 1996-). La adaptación al alcohol (consecuencia de su uso regular y prolongado en el tiempo) provoca mecanismos celulares adaptativos que, a pesar de todo, no van a evitar la producción de graves alteraciones celulares.

2. Propiedades farmacológicas del acamprosato

2.1. Propiedades farmacodinámicas

El acamprosato tiene una estructura molecular similar a la de los aminoácidos neuromediadores, tales como la taurina o el GABA, incluyendo una acetilación que permite atravesar la barrera hematoencefálica. Posee actividad agonista GABA y antagonista sobre los aminoácidos excitatorios, sobre todo al glutamato. No tiene efecto "persuasión-aversión" tipo disulfiram; no inhibe los efectos gratificantes del alcohol, como hace la naltrexona; y no reemplaza ni

potencia los efectos del mismo, como hacen los ansiolíticos.

2.2. Propiedades farmacocinéticas

El acamprosato se absorbe de forma lenta y prolongada en el tracto intestinal con variación individual no superior al 10 %; la ingesta previa de alimentos reduce la absorción oral; los niveles plasmáticos estables se consiguen el séptimo día de su administración continuada; no se une a proteínas plasmáticas; se elimina por orina (por lo que está contraindicado en casos de insuficiencia renal), existiendo una relación lineal entre los valores de aclaramiento de creatinina y el aclaramiento plasmático aparente total, aclaramiento renal y vida media plasmática del acamprosato.

La farmacocinética del acamprosato no se modifica por alteraciones de la función hepática. Presenta un perfil de tolerancia bueno, aunque en los estudios preclínicos se detectaron signos de toxicidad relacionados con la ingesta excesiva de calcio, pero no por la acetilhomotaurina. Se han observado alteraciones en el metabolismo fósforo-calcio. No tiene toxicidad mutagénica ni efectos teratógenos. No interactúa con diazepam, disulfiram, imipramina ni otras medicaciones que suelen ser empleadas en la fase de desintoxicación del alcohol, como son los ansiolíticos, los anticonvulsivantes, los antipsicóticos, fármacos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), etc. La vida media del acamprosato marcado con C14 es de 20,8 horas.

3. Estructuras morfoquímicas y biológicas y los receptores implicados en los diversos procesos de adicción

Para elicitar una respuesta en una población neuronal es indispensable que aparezca una situación de excitabilidad permisiva para la formación de un tren de potenciales dependiente de canales del calcio para

unos, de cloruro para otros, de potasio para otros más; y una señal posterior pero inmediata a esta excitabilidad eléctrica producirá la acción química por el neurotransmisor correspondiente (potencial de reposo, prepotencial y potencial de acción). El umbral de excitabilidad depende del estado neuronal previo, de la intensidad del impulso y del tiempo de duración del mismo, aunque éste fuera inferior al umbral de excitación (esto explica el llamado síndrome subagudo de abstinencia al alcohol).

A continuación vamos a intentar plantear sucintamente los sistemas y los substratos que permiten, disparan o mantienen la catástrofe metabólica que supone una adicción.

3.1. Alcohol y canales de calcio

El calcio entra en la célula a través de canales dependientes de voltaje de los que se han descrito al menos tres tipos. De una adecuada interacción entre el flujo de iones, tanto de calcio como de cloruro, dependerá que la membrana mantenga una adecuada excitabilidad.

Durante el consumo agudo, se ha demostrado que concentraciones de alcohol superiores a 25 mM inhiben la entrada de calcio a través de estos canales en sinaptosomas aislados; habría pues una inhibición de la entrada de calcio y la membrana estaría hiposensible. Durante el consumo crónico, aumenta la densidad de los lugares asociados a canales de calcio de tipo L; se reduce la entrada de iones de cloro, siendo el resultado final que las neuronas se vuelven más excitables para contrarrestar los efectos depresores del alcohol y, en este sentido, formaría parte del mecanismo de tolerancia que se desarrolla ya que las neuronas se adaptan disminuyendo el umbral de excitabilidad, de tal manera que transmiten mensajes a pesar del efecto depresor antes mencionado.

Acamprosato: ¿algo más que un anticraving?, ¿sólo un anticraving?

Cuando se abandona el alcohol, este efecto depresor desaparece y las neuronas permanecen hiperexcitables, necesitando entonces tratamientos que pueden ser antagonistas de los canales de calcio tipo L o bien sustancias, como en este caso el acamprosato, que estabilizan los sistemas de hiperexcitabilidad.

3.2. Alcohol y receptores GABA

El GABA es un neurotransmisor inhibitorio del SNC; de los distintos tipos de sus receptores, el A y el B, serán los que van a centrar nuestro interés. Respecto al GABA-A (que a su vez posee gran número de subunidades), se sabe que el etanol interacciona con la subunidad A-6 que solamente se expresa en las células granulares del cerebelo y que podría estar implicado en los efectos agudos producidos por el etanol a nivel motor cerebelar, aumentándose también en esta fase aguda la acción inhibitoria del GABA-A.

En cuanto al GABA-B, hay que decir que la inhibición neural es mediada por receptores postsinápticos (activando canales de potasio) o bien por receptores presinápticos (inactivando en este caso canales de calcio). Son abundantes en las capas I y II de la corteza cerebral, parte medular del tálamo y área tegmental ventral. Están implicados en la analgesia y en los efectos de refuerzo provocados por la morfina, entre otros.

El consumo crónico de alcohol parece disminuir la actividad gabaérgica y aumentaría el estado de hiperexcitabilidad del SNC. Además, los receptores GABA una vez activados actúan como canales de iones y permiten que los iones de cloro cargados negativamente fluyan dentro de la neurona, que se hiperpolariza y disminuye su capacidad de generar impulsos.

Cuando se abandona el consumo de alco-

hol desaparece este efecto depresor y es la hipoactividad del sistema gabaérgico la responsable de algunos de los síntomas de la abstinencia al alcohol.

Una de las vertientes de actuación del acamprosato, debido a su estructura molecular, sería normalizar la actividad gabaérgica, aumentando el número de puntos de liberación de GABA, aunque no en todas las áreas del cerebro se aprecie la misma sensibilidad.

3.3. Alcohol y receptores de glutamato

Todas las neuronas asociadas a este receptor son excitatorias, produciéndose esta acción a través de al menos tres tipos de receptores: kainato, quisqualato y n-metil-D-aspartato (NMDA). Este último, que se encuentra unido a un canal de calcio, se ha postulado que podría estar implicado en la formación de *long term potentiation* (LTP) que, como se indica más adelante, es fundamental en la creación de memoria celular de adicción al tóxico. El acamprosato actúa sobre los receptores NMDA que están hiperexcitados en el síndrome de abstinencia y, por lo tanto, de la adicción al alcohol y debido a su estructura molecular, semejante a los aminoácidos que activan a los receptores glutamato, como son el acetilhomotaurinato (derivado del aminoácido taurina) con una gran analogía estructural con el GABA y el NMDA. La taurina se encuentra en forma natural en el cerebro, presentando actividad supresora de la actividad neuronal, si bien se ha demostrado recientemente que el acamprosato aumenta la liberación de taurina en el núcleo caudado de las ratas que prefieren alcohol permitiendo de este modo que las concentraciones se aproximen a las observadas en aquellas otras que no prefieren alcohol.

Resumiendo de forma esquemática, podríamos decir que la adicción al alcohol se produciría como consecuencia de un incremen-

to de los receptores NMDA, que junto a la disminución de la actividad gabaérgica daría lugar a un aumento en la excitabilidad neuronal característica del síndrome de abstinencia y, por tanto, de la dependencia al alcohol.

Otra hipótesis alternativa es que la activación de los receptores NMDA junto con un incremento en los canales de calcio (recuérdese el LTP) incrementaría el calcio intracelular y éste podría activar quinasas dependientes de calcio y fosforilar la subunidad 2L del GABA-A, alterando la función de este receptor.

3.4. Alcohol, dopamina y serotonina

La dopamina, aparte del control sobre muchas funciones endocrinas, es de especial interés en los sistemas relacionados con los afectos y la agresividad. Es precursora de la síntesis de norepinefrina (NA). Las subunidades D1 y D5 están acopladas a proteínas estimuladoras de la síntesis de AMPc, y las D2 son inhibitorias de las mismas; por lo tanto, dependerá para su acción del núcleo o sistema operante. En los estudios realizados en ratas que prefieren alcohol, la concentración de dopamina en el núcleo accumbens se encuentra reducida. Tras la ingesta de alcohol, la liberación de dopamina aumenta y el consumo persistente produce tolerancia celular a este aumento.

En cuanto al sistema de la serotonina, su acción es preferentemente inhibitoria en la corteza (integradora del pensamiento) y estimuladora en zonas límbicas (relacionadas con la agresividad). Se postula un déficit sináptico de serotonina en las conductas de adicción. De los distintos tipos de receptores conocidos para la serotonina, el 5-HT₂ está acoplado a un canal de calcio y el 5-HT₄ transduce la señal de la presencia de serotonina mediante el incremento de niveles intracelulares de AMPc. Se sugiere que la 5-HT inicia un segundo proceso fa-

ilitador que restaura el estado funcional de la sinapsis, haciéndolo a través de un segundo mensajero que activaría el cierre de canales de potasio y permitiría la liberación del transmisor correspondiente.

El sistema NA controla las vías serotoninérgicas a través de la activación de los adrenoreceptores alfa localizados en el soma neuronal, cerrando así el ciclo de señales que recorren interactuando en estos sistemas.

3.5. Alcohol y sistema opioide

En este punto y en los siguientes referidos al alcohol y a las bases neurobiológicas de la adicción, entra de lleno el apartado que ha sido dado en llamar síndrome de abstinencia subagudo, ya que si todos los mecanismos de adaptación al alcohol ya se han producido en las células, si éstas han sobrevivido a la supresión alcohólica y al síndrome de deprivación, en este momento será indispensable que se mantengan operativos sistemas neuronales cuyas bases y origen son los núcleos emocionales que han vivido tanto en el inicio como en el aprendizaje la instauración de una "memoria" bioquímica, celular y psicosocial. Ha existido un aprendizaje que da como resultado un comportamiento complejo; y siempre que hablemos de éste, debemos introducir el término motivación. Es precisamente este estímulo, junto con la memoria, quien excitará o inhibirá complejos sistemas en el área límbica (adaptación), en el hipocampo (donde se dispara la fase apetitiva de una conducta motivada), en el hipotálamo y séptum (los sistemas de refuerzo positivo de recompensa), en las estructuras periventriculares del tálamo, hipotálamo y mesencefalo (sistemas de punición y castigo), núcleo accumbens, recibe proyecciones aferentes glutamatérgicas provenientes de amígdala e hipocampo y constituye un sistema de refuerzo en la ingestión de alcohol.

Acamprosato: ¿algo más que un anticraving?, ¿sólo un anticraving?

Es fácil ver que los sistemas de recompensa (facilitación) o de punición (inhibición) están caracterizados por una distribución anatómica difusa y por circuitos redundantes dotados de plasticidad (C-Fos y C-June), todos ellos con las características funcionales típicas de un fenómeno imprescindible para la creación de LTP.

Un análisis de los modelos neurobiológicos de aprendizaje indica que la adicción al alcohol implica a muchos sistemas; de un lado, la activación comportamental o búsqueda de emociones utiliza como principal neurotransmisor a la dopamina; el sistema de inhibición o de rechazo del daño implica al sistema serotoninérgico; y el comportamiento de mantenimiento o dependencia utiliza como neuromodulador a la NA; sin olvidar que el disparo del sistema opioide (no sólo por la posible formación de compuestos pseudomorfinicos) es el sistema de refuerzo positivo de la adicción.

El cerebro sintetiza péptidos opioides, como las betaendorfinas, las encefalinas y las dinorfinas, que participan en la respuesta al consumo del alcohol. Estudios recientes indican que la ingesta aguda de alcohol aumenta la expresión de los genes para las endorfinas y encefalinas, y aumenta la liberación hipotalámica de péptidos opioides en roedores y humanos. Por el contrario, el consumo crónico de alcohol disminuye la liberación de betaendorfinas en el alcohólico.

4. Posibles mecanismos de acción delacamprosato

Ya tenemos situados los sistemas neuromoduladores, las membranas neuronales en continuo proceso de desadaptación mnésica y las bases anatomofuncionales. El acamprosato sería el estabilizador, el refuerzo bioquímico que permitiría la movilización de recursos químicos, emocionales, ambientales y temporales contrapuestos a la reactivación de la adicción, actuando por

acción directa unas veces e indirecta otras, a restablecer la normalidad bioquímica en el SNC y fundamentalmente en los sistemas y áreas que han sido alterados por el alcohol.

No se conoce con seguridad la forma química de actuación del acamprosato. Por todo lo dicho, parece que actúa sobre los sistemas glutamato y GABA, y que esta actuación se haría sobre un lugar de unión central relacionado con los aminoácidos. Se utilizó 3H-acamprosato para medir la afinidad a un subtipo de receptor al glutamato, siendo ésta muy alta en el hipocampo. Por otro lado, la perfusión de acamprosato en las neuronas piramidales CA1 actuó inhibiendo canales de calcio y activando la conductancia al potasio.

Cada día existen más hallazgos a favor de que los aminoácidos excitadores desempeñan una importante función en el desarrollo de la dependencia física al alcohol. El acamprosato disminuye esta excitotoxicidad.

En cuanto a los lípidos de membrana, se ha comprobado que el tratamiento con acamprosato aumenta su actividad fosfolipásica, y podría disminuir la intensidad del síndrome de abstinencia al impedir el incremento del índice molar C/F (colesterol/ fosfolípidos).

Son muchos, pues, los mecanismos y sitios de actuación. Se ha estudiado diversos ligandos de acamprosato marcado con tritio en membranas cerebrales, pero sólo se han obtenido resultados parciales no concluyentes. Curiosamente, los resultados clínicos presentan mayor relevancia que las correlaciones fisiológicas halladas.

El tratamiento con acamprosato modula la captación sinaptosomal de GABA, aumentando la misma en ratas ya alcoholizadas. También se ha postulado que puede modi-

ficar de forma duradera la expresión del síndrome de abstinencia y los cambios asociados con la excitabilidad neuronal al interferir con la plasticidad sináptica de diferentes neuronas.

También sabemos que modula de forma directa o indirecta la liberación de norepinefrina, que estimula la formación de serotonina y un largo etcétera en actual proceso de investigación.

5. Discusión

A lo largo de esta exposición hemos manejado el concepto de memoria (LTP), pero queremos dejar bien establecido que además de la que el término sugiere -como recuerdo de experiencias-, queremos referirnos a la memoria celular que el alcohol y cualquier otro tóxico adictivo producen.

Siguiendo a Enebral Casares (1995) y Terol Tomás (1996) observamos que si consideramos a la memoria como el efecto persistente de una experiencia (alcohol), tendremos que valorar cuánto tiempo ha de transcurrir en el aprendizaje para que la información se almacene (consolidación/tolerancia al alcohol) para que se produzca una representación mnésica neural permanente que lleve como consecuencia un comportamiento celular y personal concreto.

Para la aparición de memoria es necesaria la formación de LTP. Ya sabemos que este proceso debe ser inducido por breves acontecimientos fisiológicos, producir un cambio en las características operativas de un circuito neuronal, y el cambio debe permanecer por un largo periodo de tiempo.

Hoy sabemos de estructuras como hipocampo (CAAI), áreas septales, locus ceruleus (principal productor adrenérgico cerebral que conecta con amígdala, hipocampo e hipotálamo), sistema límbico (implicado en la adaptación del comportamien-

to a las experiencias anteriores), sistemas de neurotransmisión (como las vías colinérgicas y el óxido nítrico -NO-, cuya concentración es muy alta en el asta de Amon en el hipocampo), las proteínas G (sobre todo las Gs que están alteradas en el alcoholismo crónico al igual que la densidad de actividad de los receptores beta adrenérgicos acoplados a Gs), variaciones en las concentraciones en los canales de calcio dependientes, etc. Y que todas estas estructuras son de vital importancia y, en la práctica, se comportan como un *continuum*.

Estamos hablando, entonces, de alteraciones en la transducción de la información celular, y por tanto de memoria celular, lo que junto a que la plasticidad sináptica para la LTP aparece asociada a la expresión de genes como el C-Fos y C-June, que se manifiesta treinta minutos después de la aparición del fenómeno, y que estarían asociados a la modificación duradera de la eficacia de la formación de la LTP.

Todas estas vías y sistemas se han ido destacando en el análisis de las implicaciones del alcohol y la acción fisiológica y farmacológica del acamprosato, por lo tanto se podría proponer dos vías abiertas.

La primera, el acamprosato en fase aguda al evitar la masiva y reclusiva formación de LTP y disminuir por tanto la capacidad de memoria celular al tóxico ya que además esta actuando al mismo tiempo sobre los sistemas opioides adrenérgicos, serotoninérgicos y dopaminérgicos que mantienen la adicción evitaría la formación de memoria celular.

En segundo lugar, es bastante frecuente escuchar la frase "nuestro cerebro actúa como una magnífica computadora" a esto responde el profesor Pallardó Salcedo que además de no ser cierto, si lo fuera se trataría de circuitos actuando en medio líquido, con lo cual sería prácticamente imposible saber

Acamprosato: ¿algo más que un anticraving?, ¿sólo un anticraving?

las concentraciones de cada ion o neurotransmisor capaces de elicitar las respuestas esperadas. No obstante, la dificultad del tema y sólo como herramienta de trabajo, podríamos optar por decir que en el conjunto de todas las familias que actúan como neurotransmisores en la enfermedad alcohólica, desde el primer contacto con el agente adictivo hasta el proceso de desintoxicación y siguiendo con el de abstinencia, hablaríamos de dos grandes grupos: de un lado, las alteraciones de los sistemas de adaptación celular en los cuales el GABA y el NMDA serían los fundamentalmente afectados; y de otro lado, en el mantenimiento de adicción y posterior salida de la misma sería el sistema opioide, noradrenérgico, dopamina y serotonina los que llevarían las riendas.

A la vista de la revisión de trabajos efectuados sobre los mecanismos de acción del acamprosato, tanto en incubación de tejidos como en experimentación en animales para observar los cambios en densidad y concentración de muchos de los receptores anteriormente citados, así como los cambios comportamentales observados, cabría preguntarse por qué no se utiliza el acamprosato también en la fase de desintoxicación aguda ya que permitiría acelerar los procesos de normalización fisiológica, evitaría las grandes y graves lesiones producidas por la exitotoxicidad celular y, además, disminuiría el riesgo de la fijación mnésica celular.

6. Conclusiones

El acamprosato actúa simultáneamente asociando un efecto antitóxico (acetaldehído y alcohol), estabilizador de membrana, taurinérgico, gabaérgico, *naloxon-like*, posiblemente portador intracelular de calcio, su acción sobre LTP (NMDA) y sistemas de trasducción y plasticidad celular.

Cabría la posibilidad de prescribir el fáрма-

co desde el inicio del tratamiento de desintoxicación, dada la acción del acamprosato en la estabilización de membranas, el retraso de adquisición de memoria celular y la ausencia de incompatibilidades con las sustancias que se utilizan habitualmente en la misma.

El acamprosato sería la sustancia idónea coadyuvante en todo tratamiento cuyo objetivo es la abstinencia absoluta al alcohol.

Debido a su farmacocinética, se puede administrar acamprosato en pacientes con hepatopatía, síndrome abundante en la adicción al alcohol.

Esperamos continúen los trabajos de investigación basados en esta sustancia, dada la riqueza de potencialidad que sugieren sus posibles mecanismos de acción y las respuestas clínicas obtenidas.

Agradecimientos

Agradecemos a Laboratorios Merck su gentileza en facilitarnos el acceso a sus trabajos de campo y la bibliografía que los respalda. El contenido del presente estudio se basa en gran parte en estos trabajos y bibliografía, por lo que los autores aconsejan sean utilizados para una mejor comprensión del tema, para lo que personalmente se ponen a disposición del lector interesado.

Bibliografía consultada

90-day repeat dose oral toxicity study in the rat. (1983). *Data on file, Rinjard report n°. 1097. 09/12/83.*

Acamprosate: 26 week oral toxicity study in the beagle dog. (1986). *Data on file, Hazleton-IFT report n°. 509215. 11/03/86.*

Acamprosate: 26 week oral toxicity study in the rat followed by a six week reversibility period. (1986). *Data on file, Hazleton-IFT report n°. 603201. 07/07/86.*

Acamprosate: 91 week 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: 104 week oral (dietary administration) carcinogenicity study in the rat.** (1993). *Data on file, Hazleton UK report n°.* 7062-537-26. 13/01/93.
- Acamprosate: four week intravenous toxicity study in the beagle dog.** (1992). *Data on file, Hazleton France report n°.* 35191. 18/12/92.
- 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* 6381-537. 25/12/90.
- Acamprosate: oral (gavage) fertility study in the mouse.** (1986). *Data on file, Rinjard report n°.* 1578. 04/07/86.
- Acamprosate: oral (gavage) fertility study in the rat (segment I).** (1991). *Hazleton UK report n°.* 6688-537. 22/10/91.
- Acamprosate: oral (gavage) peri- and post-natal study in the mouse.** (1991). *Data on file, Hazleton UK report n°.* 537.23/01/91.
- Acamprosate: oral (gavage) peri- and post-natal study in the rat.** (1991). *Data on file, Hazleton UK report n°.* 6494-537.23/10/91.
- Acamprosate: oral (gavage) range finding study 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, Hazleton UK report n°.* 5158-537.20/09/90.
- Acamprosate: oral (gavage) teratology study in the rabbit.** (1990). *Data on file, Hazleton UK report n°.* 6381-537.25/12/90.
- 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 mice by dietary administration for 13 weeks.** (1988). *Data on file, HRC report n°.* LPA 138 /11/88.
- 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 week oral toxicity study in rats. Determination of blood levels.** (1992). *Data on file, Lipha report n°.* 91.07.AOT.Ool. RP4. 24/06/92.
- Acamprosate: two week 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.** (1985) Mode de prise en charge des conduites alcooliques. En: *Les conduites alcooliques.* Ed. Doun, 120-148.
- Ades, J.; Granger, B.; Parot, P.** (1992) Intérêt d'AOTAL chez le malade alcoolique en pratique médicale courante. Essai multicentrique sur 860 patients. *L'Information Psychiatrique*, 68(5): 517-521.
- Alquatar, 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.
- American Psychiatric Association.** (1987) *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, third edition, revised (DSM-III-R).* Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Ansoms, C.; Geerlings, P.** Double-blind controlled study versus placebo to assess the effectiveness and the tolerance of acamprosate (calcium acetyl homotaurinate) in helping to maintain abstinence in the weaned alcoholic. A multicentre randomized study conducted in the Benelux. *Lipha report nos.* AQTAINL 191. I, AOTAIBI90.2.
- 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. 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 AOTA/P/89.1*.

Barrucand, D. (ASATIM, acamprosate, alcohol withdrawal and drug interactions). Controlled study on drug interactions and clinical as well as biological tolerance of acamprosate, when administered over a period of 15 days, at a daily dose of 6 tablets or 1998 mg./day, prescribed in conjunction with the usual drugs for alcohol withdrawal. *Meram/Lipha report no. AOTA/F/91.6*.

Barrucand, D. et al. (1987) Le syndrome subaigu de sevrage et son traitement chez le malade alcoolique. *Bull Soc Franç Alcool.*; numéro spécial: 17-26.

Begleiter, H.; Porjesz, B. (1979) Persistence of a sub-acute withdrawal syndrome following chronic ethanol intake. *Drug Alcohol Depend.* 4: 353-357.

Besson, J. A clinical study to assess the efficacy and tolerance of acamprosate in maintaining abstinence in the weaned alcoholic patients during the detoxification period. A double-blind study versus placebo. *Lipha report no. AA. 11.0 88*.

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

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

Borg, S. (1988) Biochemical and clinical features in alcoholic patients during long-term abstinence and prior to relapse. *Alcohol and Alcoholism*, 23(3); Abs. 515-5.

Bouchenafa, 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.

Chabenat, C.; Chretien, P.; Daoust, M.; Moore, N.; Andre, D.; Lhuentre, J.P.; Saligaut, C.; Boucly, P.; Boismare, F. (1988) Physicochemical, pharmacological and pharmacokinetic study of a new GABAergic compound, calcium acetylhomotaurinate. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 10(5): 311-317.

Costello, R.M. (1977) Programming alcoholism treatment: historical trends. En: Madden, J.S.; Walker, R.; Kenyan, W.H. *Alcoholism and drug dependence, a multidisciplinary approach*. New York and London: Plenum Press, pp 209-226.

Dahchour, A.; Durbin, Ph.; De Witte, P. (1995) Ethanol and acamprosate increase the extracellular taurine in the nucleus accumbens: A microdialysis study. *Alcohol and Alcoholism*, 30 (4) Abs S12: 483.

Daoust, M.; Prevost, M.; Saligaut, C.; Flip, J.L.; Moore, N.D.; Lhuentre, 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.; Legrand, E.; Tran, G.; Durbin, P.; Gewiss, M.; Heidbreder, C.; De Witte, P. (1990) Acamprosate treatment differentially modulates synaptosomal GABA uptake in chronically alcoholised rats. *Alcohol Clin Exp Res*, 14(2): 281.

Daoust, M.; Legrand, E.; Gewiss, M.; Heidbreder, C.; De Witte, P.; Tran, G.; Durbin, P. (1992) Acamprosate modulates synaptosomal GABA transmission in chronically alcoholised rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 41(4): 669-674.

Data on file (1992) *Meram/Lipha report no.* 14650.

Decourt, J.Ph. Research of pharmacokinetic interactions between diazepam and acamprosate when given in

combination on multiple oral dosing. *Lipha report* n°. AD 1126H.

Decourt, J.Ph. Research of pharmacokinetic interactions between imipramine and acamprosate when given in combination on multiple oral dosing. *Lipha report* n°. AD 1135H.

Determination of the LD 50 of acamprosate following intravenous administration to mice for 14 days. (1990) *Data on file. Lipha report no. 90.04.AOT.001 RP3, 08/90 volume 3.*

Determination of the LD 50 of acamprosate following intravenous administration to rats. (1984) *Data on file, Lipha report n°. 1100. 22/02 /84 volume 4.*

Determination of the LD 50 of acamprosate following intravenous administration to rats for 14 days. (1990). *Data on file, Lipha report n° 90. AOT.001.RP2, 08/90 volume 1.*

Determination of the LD 50 of acamprosate following oral administration to mice for 14 days. (1990). *Data on file. Lipha report n°. 90.04.AOT.001. SP2, 08/90 volume 2.*

Dewland, P.M. Report of an investigation of the effect of ethanol upon the pharmacokinetics of acamprosate. *Meram/Lipha report n°. RD 298/17949.*

Dewland, P.M. Report of an investigation of the potential pharmacokinetic interaction of disulfiram with acamprosate. *Lipha report n°. RD 298/20828.*

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 no. RD 298/17927.*

Durlach, J.; Rinjard, P.; Sprince, H.; Smith, G.G. (1988) A similar antagonist effect of Ca

N-acetylhomotaurine on depression of motor activity and lethality induced by acetaldehyde or ethanol. *Methods Find Exp Clin Pharmacol, 10(7): 437-447.*

Enebral, F. (1995) Memoria y drogas. *La Recherche, 150: 818-821.*

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 and relative bioavailabilities of acetylhomotaurine (AOTA) after oral administration of a single dose equal to 666 mg of calcium acetylhomotaurinate (AOTA-Ca) in six young healthy volunteers when given as aqueous solution and enteric coated tablets.

Lipha report no. AD 864H.

Fourtillan, J.B. Pharmacokinetics of acetylhomotaurine in young healthy subjects after single and multiple oral administrations of doses equal to 666 mg of calcium acetylhomotaurinate. *Lipha report no. AD 875H.*

Freixa, F. et al. (1986) *Urgencias en drogodependencias.* Sandoz.

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.*

Gewiss, M.; Heidbreder, C.; Opsomer, L.; Durbin, P.; De Witte, P. (1990) Acamprosate and diazepam differentially reduced the alcohol intake and the withdrawal syndrome in the dependent animals. *Alcohol Clin Exp Res, 14(2): 292.*

Gill, K.; Amit, Z. (1987) Effects of serotonin uptake blockade on food, water and ethanol consumption in rats. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 11(5): 444-449.*

Grant, K.A.; Woolverton, W.L. (1989) Reinforcing and discriminative stimulus effects of acetylhomotaurine in animals. *Pharmacol Biochem Behav, 32(3): 602-611.*

Gual, A. Estudio ADISA. *Data on file.* Laboratorios Merck.

Gutiérrez, S.; Daoust, M.; Rinjard, P.; Lhuître, J.P.; Boismare, P. (1987)

- L'acéthyihomotaurinate de calcium, molécule á propriétés gabaérgiques, atténue le syndrome de sevrage alcoolique chez la souris C57 BL. *Rev Alcohol*, 32 (4): 241-247.
- 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 no. 90235*.
- Hillemand, B.; Lhuintre, J.P.; Boismare, F.; Daoust, M.; Moore, N.** (1988) Premier essai favorable du bis acétylhomotaurinate de calcium (AOTA Ca) dans le traitement de l'alcooldépendant. *Rev Alcohol*, 30(3): 204-212.
- Hunt, W.A.** (1993) Neuroscience research: how has it contributed to our understanding of alcohol abuse and alcoholism? A review. *Alcohol Clin Exp Res*, 17(5): 1055-1065.
- Jaillon, P.** (1991) Pharmacokinetic study of intravenous administration of AOTAL (calcium-acetylhomotaurinate) at single doses of 10, 20 and 30mg/kg. *Data on file*, 6 February.
- Ladewig, D.; Knecht, T.; Lehert, P.; Fendl, A.** (1993) Acamprosate - ein Stabilisierungsfaktor in der Langzeitanwöhnung von Alkoholabhängigen. *Ther Umsch*, 50 (3): 182-188.
- Le Magnen, J.; Tran, G.; Durlach, J.; Martin, C.** (1987) Dose-dependent suppression of the high alcohol intake of chronically intoxicated rats by Ca-acetylhomotaurinate. *Alcohol*, 4(2): 97-102.
- Lesch, O.M.; Walter, W.; Fischer, P.; Platz, W.; Haring, C.; Leitner, A.; Benda, N.** (1994) *New developments of reducing alcohol intake*. Queensland, Australia: 7th ISBRA Congress; 43A-n° 9.3.
- Lhuintre, J.P.; Moore, N.D.; Tran, G.; Steru, L.; Langrenon, S.; Daoust, M.; Parot, P.; Ladure, P.; Libert, C.; Boismare, F.; Hillemand, B.** (1990) Acamprosate appears to decrease alcohol intake in weaned alcoholics. *Alcohol*, 25(6): 613-622.
- Littleton, J.M.; Dunnage, J.; Pagonis, C.** (1988) Alcohol dependence and modulation of neuronal calcium channels. En: Kuriyama, K.; Takada, A.; Ishii, H. (Eds.) *Biomedical and Social Aspect of Alcohol and Alcoholism*. Elsevier Science Publishers BV. 229-234.
- Littleton, J.M.** (1995) Acamprosate in alcohol dependence; how does it work? *Addiction*, 90: 1179-1188.
- Lovinger, D.W.** (1993) Excitotoxicity and alcohol-related brain damage. *Alcoholism Clin Ext 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*.
- Martín-Lopez et al.** (1997) Actualización de los receptores GABAérgicos. *Psiquiatría Biológica*, 4: 111-112.
- Miguet, J-P.** Plasma kinetics of acamprosate after a single oral administration to patients with liver disease, *Lipha report no. AOTA-CIN IHP 1*.
- Minimum lethal dose of calcium acetylhomotaurinate and calcium chloride via intravenous infusion in the rabbit.** (1984). *Data on file, Meram/Rinjad Lipha report n° 1100. 21/02/84 volumes 1 and 2*.
- Moos, R.H. et al.** (1990) *Alcoholism treatment, context, process and outcome*. Oxford University Press.
- Moser, L.** (1987a) The effects of AOTA-CA combined with alcohol on performances relevant to driving in healthy volunteers. *Data on file*, 6 Noviembre.
- Moser, L.** (1987b) The effects of AOTA-CA on performances relevant to driving in health volunteers. *Data on file*. 19 Octubre.
- 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*.
- Mutagenicity study on Salmonella typhimurium his according to the B.N.Ames technique on calcium acetylhomotaurinate (acamprosate).** (1983).

Data on file, IPL report n°. 83058. 23/12/83.

Mutagenicity study using the HPRT locus mutation in chinese hamster V79 cells (resistance to 6-thioguanine) on the product calcium acetylhomotaurinate (acamprosate). (1984). Data on file, IPL report n°.84008. 16/03/84.

O'Brien, C.P. (1994) Treatment of alcoholism as a chronic disorder. En: Jansson, B.; Jomvall, H.; Rydberg, U.; Terenius, L.; Vallee, B.L. (Eds.) *Towards a molecular basis of alcohol use and abuse*. Basel: Birkhauser.

O'Malley, S.S.; Jaffe, A.J.; Chang, G.; Schottenfeld, R.S.; Meyer, R.E.; Rounsaville, B. (1992) Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry*, 49: 881-887.

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.; Steru, L.; Parot, Ph. (1993) Preliminary results of a multicenter double-blind controlled trial in alcoholic patients after withdrawal, designed to compare the efficacy of acamprosate (studies at two dosage levels) and placebo over a one-year period, followed by a six-month post treatment period of placebo. *Alcohol & Alcohol*, 28(2): 518.

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. Acamprosate in the treatment of alcohol dependence: a six month post-detoxification study. *Lipha report no. AA 11087*.

Pelc, I. The pharmacokinetics of acamprosate in patients who have undergone alcohol withdrawal treatment. *Lipha report no. AOTA-CIN PA1 1054H*.

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 detoxication study*. Queensland, Australia: 7th ISBRA Congress; 48A-n° 6.6.

Poldrugo, F. A study of the effectiveness and tolerance of acamprosate as an aid to maintenance of abstinence in the weaned alcoholic in a double-blind trial versus placebo. *Lipha report n°. AOTA/1/89.4*.

Poldrugo, F.; Chabac, S.; Lehert, P.; Dignamini, 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.

Ritson, E.B.; Chick, J.D. A phase III multicentre, double-blind parallel group prospective hospital based outpatient study to compare the efficacy and safety of calcium acamprosate 666 mg./tds. with placebo in the management of alcoholics following acute alcohol withdrawal. (United Kingdom multicentre acetylhomotaurinate study (UKMAS)). *Lipha report no. AOTA/L/NOO1*.

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.

Rubio, P. (1996) Tratamiento de la dependencia al alcohol. *Monografías de Psiquiatría*, vol.8 (6), 10-17.

Samson, H.H.; Harris, R.A. (1992) Neurobiology of alcohol abuse. *Trends in Pharmacological Sciences*, 13: 206-211.

Santa Fe (1984) *Pharmacol Biochem Behav*, 21: 787-789.

Sass, H. (1993a) Calcium acetylhomotaurinate: results of multicentre studies. *Pharmacopsychiatry*, 26(5): 194 (abstract).

Acamprosato: ¿algo más que un anticraving?, ¿sólo un anticraving?

- Sass, H.** (1993b) Prevention of relapses in alcoholics with acamprosate. (PRAMA study). *Lipha report no.* AOT 411.198.
- Scott, G.** The metabolism and pharmacokinetics of ¹⁴C AOTA-Ca in man. *Lipha report 141269 IRI 7488.*
- 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 no.* AOTA-CIN IRI-AD 1003H.
- Seven day sub-acute 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.
- Single dose toxicity study in mice with calcium acetylhomotaurinate (acamprosate), calcium chloride, homotaurine, sodium acetylhomotaurinate.** (1984) *Data on file, Meram/Rinjard report n°.* 1100. 22/02/84.
- Single dose toxicity study in rats with calcium acetylhomotaurinate (acamprosate), calcium chloride, homotaurine, sodium acetylhomotaurinate.** (1984). *Data on file, Meram/Rinjard Lipha report n°.* 1100. 21/02/84.
- 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.
- 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.
- Terol, A.** (1996) Memoria y drogadicción. *Rev. Esp. Drogodependencias 21(2):* 119-131.
- Til Occam, Ltd.** (1994) *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.* 4 January.
- Toxicity of a single dose of calcium acetylhomotaurinate tablets in the rabbit.** (1984). *Data on file, Meram/Rinjard report n°.* 1700. 21/02/84 volumes 1 and 2.
- Wafford, K.A. et al.** (1992) Ethanol potentiation of GABA-A receptors requires phosphorylation of the alternatively spliced variant of the L-2 subunit. *Fed Eur Biochem Soc, 313:* 113-117.
- Withworth, A. et al.** (1996) Acamprosate versus placebo in the long term treatment of patients with alcohol dependence. *The Lancet, 347:* 1438-1442.
- Zeise, M.L.; Kasparow, S.; Capogna, M.; Zieglgansberger, 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.; Capogna, M.; Zieglgansberger, W.** (1993) Acamprosate (calcium acetylhomotaurinate) decreases postsynaptic potentials in the rat neocortex: possible involvement of excitatory amino acid receptors. *Eur J Pharmacol, 231(1):* 47-52.