

## Tratamientos farmacológicos para la adicción al alcohol

Marta Rodríguez-Arias<sup>1</sup> y M<sup>a</sup> Carmen Blanco-Gandía<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Catedrática de Universidad, Universidad de Valencia. Departamento de Psicobiología. Facultad de Psicología. Avenida Blasco Ibáñez, 21. 46010. Valencia. <sup>2</sup> Profesora Ayudante Doctor, Universidad de Zaragoza. Departamento de Psicología y Sociología. Facultad de Ciencias Sociales y Humanas. C/ Ciudad Escolar s/n, 44003 Teruel

### Introducción

La adicción debe ser considerada una enfermedad crónica del cerebro de etiología multifactorial y que por lo tanto requiere de una aproximación terapéutica multidisciplinar que incluya tratamiento farmacológico y psicológico. Los objetivos del tratamiento farmacológico de las adicciones se centran en prevenir los síntomas de la abstinencia, reducir el *craving* por la droga que puede conducir a la recaída, y por último, normalizar las funciones fisiológicas que se han alterado tras el uso continuado de la droga.

El consumo de alcohol es la sexta causa de enfermedad y muerte prematura en los países desarrollados. Aproximadamente el 70% de los adultos en Europa consumen alcohol, elevándose esta cifra al 77,6 en España (PNSD, 2018). Similares resultados se observan entre los jóvenes de nuestro país, donde un 21% de ellos se ha intoxicado con alcohol alguna vez en los últimos 30 días.

Durante las últimas décadas se han producido numerosos avances en el conocimiento de las bases neurobiológicas de la adicción a drogas, pero estos conocimientos son especialmente difíciles de aplicar a los trastornos por uso de alcohol (TUA). El alcohol modula la neurotransmisión dopaminérgica, el sistema opiáceo endógeno, y afecta a los receptores del glutamato y otros sistemas de neurotransmisión, haciendo muy difícil el tratar este trastorno con un solo compuesto. A pesar de que el alcoholismo es un trastorno de elevada incidencia, su tratamiento todavía no se ha resuelto satisfactoriamente. Con el fin de conseguir la abstinencia y evitar la recaída se requiere una aproximación multidisciplinar que combine farmacoterapia, apoyo social e intervención psicológica (Antonelli et al., 2018). Hemos de tener en cuenta que el TUA se asocia en muchas ocasiones al consumo de otras drogas y a otras enfermedades

mentales, por lo que resulta imprescindible elegir la medicación adecuada que evite interacciones adversas. A pesar de que existen numerosas aproximaciones farmacológicas, como describiremos a continuación, menos del 10% de los pacientes con TUA en Europa reciben un tratamiento efectivo.

Aunque la abstinencia continúa siendo la aproximación de elección en el tratamiento de los TUA, muchos pacientes son incapaces de parar de beber. En este momento solo 3 compuestos han sido aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) y la Agencia Europea del medicamento (AEM) para el tratamiento del TUA: la naltrexona oral o inyectable de larga duración, el acamprosato y el disulfiram. Algunos países europeos, entre ellos España, también han aprobado el uso de nalmefene y se están realizando estudios para evaluar la eficacia de la gabapentina, el topiramato y la vareniclina (ver revisión en Blanco-Gandía y Rodríguez-Arias, 2018).

### **Disulfiram**

El disulfiram inhibe la enzima aldehído deshidrogenasa que metaboliza el acetaldehído proveniente del alcohol, incrementando sus niveles y causando una reacción física tóxica cuando se ingiere alcohol. Basándose en la aversión condicionada, el grupo danés que lo descubrió por casualidad, realizó numerosos estudios clínicos que llevaron a que en 1951 la FDA aprobara el disulfiram como la primera medicación para el tratamiento del alcoholismo.

El disulfiram provoca tras la ingesta de alcohol una reacción que incluye náuseas, vómitos, sudoración, hipotensión y taquicardia. Esta reacción incrementa la motivación de los pacientes para mantenerse abstinentes, siendo actualmente su indicación principal (Center for Substance Abuse Treatment, 2009), no debiendo ser administrado a pacientes que inician el tratamiento. Es importante saber que su eficacia clínica es moderada, no incrementando el porcentaje de abstinencia cuando se compara con placebo.

### **Naltrexona**

El sistema opiáceo regula los efectos reforzantes del alcohol, modulando la liberación de dopamina mediante interneuronas GABA. Desde los años 80 se sabía que el antagonismo de los receptores opiáceos reducía el consumo de alcohol, por lo cual los receptores opiáceos se convirtieron en una diana muy importante para el tratamiento

de los TUA. La naltrexona es un antagonista no selectivo de los receptores opiáceos que al ser administrada atenúa los efectos reforzantes asociados a la ingesta de alcohol. Desde finales del siglo pasado numerosos ensayos clínicos han corroborado que la naltrexona disminuye el *craving* por el alcohol y la recaída en personas con un TUA y por ello, su uso fue aprobado en 1994. Se considera un tratamiento seguro y bien tolerado, habiéndose descrito muy pocos efectos adversos.

La eficacia de la naltrexona para reducir la recaída en el consumo intenso de alcohol se ha demostrado en varias meta-análisis y revisiones Cochrane. La naltrexona sí que ha demostrado ser más eficaz que el placebo reduciendo el consumo intensivo de alcohol y manteniendo la abstinencia (Litten et al., 2013).

En formulación de larga duración inyectable una vez al mes, se requiere una dosis menor de naltrexona y por tanto es más segura que la administración oral, habiendo sido aprobada por la FDA en 2006 (Center for Substance Abuse Treatment, 2009). Los ensayos clínicos y meta-análisis concluyen que la versión *depot* también constituye una excelente opción de tratamiento.

### **Acamprosato**

El mecanismo de actuación del acamprosato se encuentra todavía por aclarar. Parece actuar sobre los receptores glutamatérgicos, contrarrestando su hiperactivación inducida por el alcohol, además de reducir la liberación de dopamina en el núcleo accumbens. Comenzó a utilizarse en Francia a finales los 80, extendiéndose su uso por toda Europa y siendo finalmente aprobado por la FDA en 2006.

Es esencialmente utilizado para mantener la abstinencia porque reduce el *craving*, especialmente tras la desintoxicación del alcohol. Se cree que previene la recaída porque reduce la excitabilidad del sistema nervioso central modulando los cambios que produce el alcohol en la actividad cerebral y reduciendo los síntomas de abstinencia que pueden desencadenar la recaída. Diferentes meta-análisis han mostrado que el acamprosato presenta un efecto pequeño/moderado (Maisel et al., 2013).

### **Nalmefene**

El nalmefene presenta una estructura y una actividad muy similar a la de la naltrexona siendo antagonista de los receptores opiáceos mu y delta y agonista parcial de los receptores kappa. Se cree que el receptor kappa es responsable de los aspectos

motivacionales del alcoholismo. Aunque la EMA aprobó el nalmefene en 2013 (la FDA aún no lo ha aprobado) como tratamiento para el TUA, su uso todavía es controvertido (Fitzgerald et al., 2016). Se recomienda cuando se necesite reducir el consumo de alcohol en alcohólicos adultos que presenten un alto riesgo de consumo. Este tipo de tratamiento no requiere abstinencia previa, siendo una opción de reducción de daños que se acepta como alternativa a las terapias orientadas a la abstinencia. Se han realizado hasta la fecha pocos ensayos clínicos que han mostrado resultados discrepantes respecto a su eficacia para reducir las recaídas, habiendo sido evaluado también como tratamiento para reducir el consumo.

### Otros tratamientos en estudio

Existen diferentes fármacos que son prescritos para el tratamiento de los TUA pero sin la autorización para ese uso en su ficha técnica, conociéndose como medicamentos *off-label*. Por ejemplo, la gabapentina fue aprobada por la FDA en 1993 para el tratamiento de la epilepsia y el dolor neuropático. Inhibe los canales de calcio y de sodio e impide la liberación de neurotransmisores como el glutamato. Aunque se ha sugerido su eficacia para el tratamiento de la dependencia al alcohol y la abstinencia, según la revisión Cochrane parece mucho más eficaz en la prevención de la recaída (Mason et al., 2018).

El topiramato fue aprobado por la FDA en 1996 como anticonvulsivante y en el 2004 como tratamiento para prevenir la migraña. Presenta un mecanismo de acción muy complejo actuando sobre el GABA, el glutamato y modulando los canales de sodio y de calcio. Parece que antagoniza los efectos reforzantes del alcohol promoviendo la abstinencia y disminuyendo el *craving* por la droga. Se ha mostrado más eficaz que el placebo en diferentes metaanálisis y revisiones Cochrane.

La vareniclina ha sido probada por la FDA y la AEM en 2006 como tratamiento para la adicción a la nicotina. Regula la liberación de dopamina a través de los receptores colinérgicos, ya que es un agonista parcial de los receptores nicotínicos. Reduce el consumo de alcohol y el *craving* en sujetos con TUA. Parece ser especialmente eficaz en bebedores moderados con adicción a la nicotina.

Entre los tratamientos que también parecen efectivos podemos resaltar el ondansetron aprobado por la FDA para el tratamiento de las náuseas; el baclofen aprobado para el tratamiento de la espasticidad; o el GHB aprobado para el tratamiento de la narcolepsia.

## Direcciones futuras

En la última década gran parte de la investigación se centra en el rol del sistema de los receptores sigma como un importante mediador del refuerzo producido por el consumo de alcohol. La farmacogenética es otra de las estrategias recientes para mejorar la respuesta al tratamiento en la adicción al alcohol, ya que los factores genéticos condicionan una buena o mala respuesta al fármaco por parte del individuo. Sin embargo, la evidencia actual respecto a los factores genéticos que pueden predecir la eficacia de los tratamientos farmacológicos sigue siendo muy limitada, por lo que aún no está listo para ser implementado a nivel general en la clínica.

## Referencias

1. Antonelli, M., Ferrulli, A., Sestito, L., Vassallo, G. A., Tarli, C., Mosoni, C., Addolorato, G. (2018). Alcohol addiction-the safety of available approved treatment options. *Expert opinion on drug safety*, 17(2), 169-177. <https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1404025>.
2. Blanco-Gandía, M. C., & Rodriguez-Arias, M. (2018). Pharmacological treatments for opiate and alcohol addiction: A historical perspective of the last 50 years. *European journal of pharmacology*, 836, 89-101. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.08.007>
3. Center for Substance Abuse Treatment, 2009. Incorporating Alcohol Pharmacotherapies Into Medical Practice.
4. Fitzgerald, N., Angus, K., Elders, A., Andrade, M., Raistrick, D., Heather, N., McCambridge, J., 2016. Weak evidence on nalmefene creates dilemmas for clinicians and poses questions for regulators and researchers. *Addiction* 111 (8), 1477–1487. <https://doi.org/10.1111/add.13438>
5. Litten, R.Z., Ryan, M.L., Fertig, J.B., Falk, D.E., Johnson, B., Dunn, K.E., Kampman, K.,(2013). A double-blind, placebo-controlled trial assessing the efficacy of varenicline tartrate for alcohol dependence. *J. Addict. Med.* 7 (4), 277. <https://doi.org/10.1097/adm.0b013e31829623f4>
6. Maisel, N.C., Blodgett, J.C., Wilbourne, P.L., Humphreys, K., Finney, J.W. (2013). Meta-analysis of naltrexone and acamprosate for treating alcohol use disorders: when are these medications most helpful? *Addiction*, 108(2), 275-293.
7. Mason, B.J., Quello, S., Shadan, F., 2018. Gabapentin for the treatment of alcohol use disorder. *Expert Opin. Investig. Drugs* 27 (1), 113–124. <https://doi.org/10.1080/13543784.2018.1417383>

8. Plan Nacional sobre Drogas. Informe 2018, Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España. Extraído de:  
[http://www.pnsd.mscbs.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/informesEstadisticas/pdf/2018\\_Informe\\_Resumen\\_ejecutivo.pdf](http://www.pnsd.mscbs.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/informesEstadisticas/pdf/2018_Informe_Resumen_ejecutivo.pdf)