TRACTAMENTS FARMACOLÒGICS PER A L'ADDICCIÓ A L'ALCOHOL

Marta Rodríguez-Arias[1] i Mª Carmen Blanco-Gandía[2].

[1]Catedràtica d'Universitat, Universitat de València. Departament de Psicobiologia. Facultat de Psicologia. Avinguda Blasco Ibáñez, 21. 46010. València.

[2] Profesora Ayudante Doctor, Universidad de Zaragoza. Departamento de Psicología y Sociología. Facultad de Ciencias Sociales y Humanas. C/ Ciudad Escolar s/n, 44003 Teruel

1. Introducció

L'addicció ha de ser considerada una malaltia crònica del cervell d'etiologia multifactorial i que per tant requereix d'una aproximació terapèutica multidisciplinària que incloga tractament farmacològic i psicològic. Els objectius del tractament farmacològic de les addiccions se centren en previndre els símptomes de l'abstinència, reduir el *craving* per la droga que pot conduir a la recaiguda, i finalment, normalitzar les funcions fisiològiques que s'han alterat després l'ús continuat de la droga.

El consum d'alcohol és la sisena causa de malaltia i mort prematura als països desenvolupats. Aproximadament el 70% dels adults a Europa consumeixen alcohol, elevant-se aquesta xifra al 77,6 a Espanya (PNSD, 2018). Similars resultats s'observen entre els joves del nostre país, on un 21% d'ells s'ha intoxicat amb alcohol alguna vegada en els últims 30 dies.

Durant les últimes dècades s'han produït nombrosos avanços en el coneixement de les bases neurobiològiques de l'addicció a drogues, però aquests coneixements són especialment difícils d'aplicar als trastorns per ús d'alcohol (TUA). L'alcohol modula la neurotransmissió dopaminérgica, el sistema opiaci endogen, i afecta als receptors del glutamat i altres sistemes de neurotransmissió, fent molt difícil el tractar aquest trastorn amb un només compost. A pesar que l'alcoholisme és un trastorn d'elevada incidència, el seu tractament encara no s'ha resolt satisfactòriament. Amb la finalitat d'aconseguir l'abstinència i evitar la recaiguda es requereix una aproximació multidisciplinària que combine farmacoteràpia, suport social i intervenció psicològica (Antonelli et al., 2018). Hem de tindre en compte que el TUA s'associa en moltes ocasions a l consum d'altres drogues i a altres malalties mentals, per la qual cosa resulta imprescindible triar la

medicació adequada que evite interaccions adverses. A pesar que existeixen nombroses aproximacions farmacològiques, com descriurem a continuació, menys del 10% dels pacients amb TUA a Europa reben un tractament efectiu.

Encara que l'abstinència continua sent l'aproximació d'elecció en el tractament dels TUA, molts pacients són incapaços de parar de beure. En aquest moment sol 3 compostos han sigut aprovats per la Food and Drug Administration (FDA) i l'Agència Europea del medicament (AEM) per al tractament del TUA: la naltrexona oral o injectable de llarga duració, el acamprosato i el disulfiram. Alguns països europeus, entre ells Espanya, també han aprovat l'ús de nalmefene i s'estan realitzant estudis per a avaluar l'eficàcia de la gabapentina, el topiramato i la vareniclina (veure revisió en Blanco-Gandia i Rodríguez-Arias, 2018).

2. Disulfiram

El disulfiram inhibeix l'enzim aldehid deshidrogenasa que metabolitza el acetaldehído provinent de l'alcohol, incrementant els seus nivells i causant una reacció física tòxica quan s'ingereix alcohol. Basant-se en l'aversió condicionada, el grup danés que el va descobrir per casualitat, va realitzar nombrosos estudis clínics que van portar al fet que en 1951 la FDA aprovarà el disulfiram com la primera medicació per al tractament de l'alcoholisme.

El disulfiram provoca després de la ingesta d'alcohol una reacció que inclou nàusees, vòmits, sudoració, hipotensió i taquicàrdia. Aquesta reacció incrementa la motivació dels pacients per a mantindre's abstinents, sent actualment la seua indicació principal (Center for Substance Abuse Treatment, 2009), no havent de ser administrat a pacients que inicien el tractament. És important saber que so eficàcia clínica és moderada, no incrementant el percentatge d'abstinència quan es compara amb placebo.

3. Naltrexona

El sistema opiaci regula els efectes reforçants de l'alcohol, modulant l'alliberament de dopamina mitjançant interneuronas GABA. Des dels anys 80 se sabia que l'antagonisme dels receptors opiacis reduïa el consum d'alcohol, per la qual cosa els receptors opiacis mu es van convertir en una diana molt important per al tractament dels TUA. La naltrexona és un antagonista no selectiu dels receptors opiacis que en ser administrada atenua els efectes reforçants associats a la ingesta d'alcohol. Des de finals del segle

passat nombrosos assajos clínics han corroborat que la naltrexona disminueix el *craving* per l'alcohol i la recaiguda en persones amb un TUA i per això, el seu ús va ser aprovat en 1994. Es considera un tractament segur i ben tolerat, havent-se descrit molt pocs efectes adversos.

L'eficàcia de la naltrexona per a reduir la recaiguda en el consum intens d'alcohol s'ha demostrat en vàries meta-anàlisi i revisions Cochrane. La naltrexona si que ha demostrat ser més eficaç que el placebo reduint el consum intensiu d'alcohol i mantenint l'abstinència (Litten et al., 2013).

En formulació de llarga duració injectable una vegada al mes, es requereix una dosi menor de naltrexona i per tant e s més segura que l'administració oral, havent sigut aprovada per la FDA en 2006 (Center for Substance Abuse Treatment, 2009). Els assajos clínics i meta-anàlisi conclouen que la versió *depot* també constitueix una excel·lent opció de tractament.

4. Acamprosato

El mecanisme d'actuació del acamprosato es troba encara per aclarir. Sembla actuar sobre els receptors glutamatérgicos, contrarestant la seua hiperactivació induïda per l'alcohol, a més de reduir l'alliberament de dopamina en el nucli accumbens. Va començar a utilitzar-se a França a finals els 80, estenent-se el seu ús per tota Europa i sent finalment aprovat per la FDA en 2006.

És essencialment utilitzat per a mantindre l'abstinència perquè redueix el *craving*, especialment després de la desintoxicació de l'alcohol. Es creu que prevé la recaiguda perquè redueix l'excitabilitat del sistema nerviós central modulant els canvis que produeix l'alcohol en l'activitat cerebral i reduint els símptomes d'abstinència que poden desencadenar la recaiguda. Diferents meta-anàlisi han mostrat que el acamprosato presenta un efecte xicotet/moderat (Maisel et al., 2013).

5. Nalmefene

El nalmefene presenta una estructura i una activitat molt similar a la de la naltrexona sent antagonista dels receptors opiacis mu i delta i agonista parcial dels receptors kappa. Es creu que el receptor cappa és responsable dels aspectes motivacionals de l'alcoholisme. Encara que la EMA va aprovar el nalmefene en 2013 (la FDA encara no ho ha aprovat) com a tractament per al TUA, el seu ús encara és controvertit (Fitzgerald

et al., 2016). Es recomana quan es necessite reduir el consum d'alcohol en alcohòlics adults que presenten un alt risc de consum. Aquest tipus de tractament no requereix abstinència prèvia, sent una opció de reducció de danys que s'accepta com a alternativa a les teràpies orientades a l'abstinència. S'han realitzat fins hui pocs assajos clínics que han mostrat resultats discrepants respecte a la seua eficàcia per a reduir les recaigudes, havent sigut avaluat també com a tractament per a reduir el consum.

6. Altres tractaments en estudi

Existeixen diferents fàrmacs que són prescrits per al tractament dels *TUA però sense l'autorització per a aqueix ús en la seua fitxa tècnica, coneixent-se com a medicaments *off-*label*. Per exemple, la gabapentina va ser aprovada per la *FDA en 1993 per al tractament de l'epilèpsia i el dolor neuropàtic. Inhibeix els canals de calci i de sodi i impedeix l'alliberament de neurotransmisores com el glutamat. Encara que s'ha suggerit la seua eficàcia per al tractament de la dependència a l'alcohol i l'abstinència, segons la revisió Cochrane sembla molt més eficaç en la prevenció de la recaiguda (Mason et al., 2018).

El topiramato va ser aprovat per la *FDA en 1996 com anticonvulsivante i en el 2004 com a tractament per a previndre la migranya. Presenta on mecanisme d'acció molt complex actuant sobre el GABA, el glutamat i modulant els canals de sodi i de calci. Sembla que antagoniza els efectes reforçants de l'alcohol promovent l'abstinència i disminuint el *craving* per la droga. S'ha mostrat més eficaç que el placebo en diferents meta-anàlisi i revisions Cochrane.

La vareniclina ha sigut provada per la FDA i la AEM en 2006 com a tractament per a l'addicció a la nicotina. Regula l'alliberament de dopamina a través dels receptors colinèrgics, ja que és un agonista parcial dels receptore s nicotínics. Redueix el consumo d'alcohol i el *craving* en subjectes amb TUA. Sembla ser especialment eficaç en bevedors moderats amb addicció a la nicotina.

Entre els tractaments que també semblen efectius podem ressaltar el ondansetron aprovat per la FDA per al tractament de les nàusees; el baclofen aprovat per al tractament de l'espasticitat; o el GHB aprovat per al tractament de la narcolèpsia.

7. Direccions futures

En l'última dècada gran part de la investigació se centra en el rol del sistema dels receptors sigma com un important mediador del reforç produït pel consum d'alcohol. La farmacogenètica és una altra de les estratègies recents per a millorar la resposta al tractament en l'addicció a l'alcohol , ja que els factors genètics condicionen una bona o mala resposta al fàrmac per part de l'individu. No obstant això, l'evidència actual respecte als factors genètics que poden predir l'eficàcia dels tractaments farmacològics continua sent molt limitada, per la qual cosa encara no està llest per a ser implementat a nivell general en la clínica.

8. Referències

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