

Farmacoterapia, farmacogenómicas y el futuro del tratamiento de la dependencia del alcohol

George A. Kenna; John Mcgeary, Robert M. Swift

Resumen e introducción

Introducción

Propósito: Se analizan las bases neurobiológicas de la dependencia del alcohol, las farmacoterapias establecidas para la dependencia del alcohol y los obstáculos para el tratamiento.

Resumen

El alcohol se fija en los poros hidrofóbicos de las proteínas cambiando sus estructuras tridimensionales y sus funciones. Las proteínas que son especialmente sensibles incluyen canales iónicos, receptores de neurotransmisores y enzimas involucrados en la señal de transducción.

Los tratamientos farmacológicos establecidos, especialmente disulfiram y naltrexona, combinados con las terapias conductuales pueden reducir la cantidad de bebida, el riesgo de recaída, el número de días de bebida y deseo intenso de beber (craving) en algunos dependientes del alcohol. Sin embargo, para muchos pacientes, estos tratamientos no son efectivos. Los recientes avances en la genética molecular y conductual está guiando el desarrollo de nuevos fármacos, estos esfuerzos buscan identificar vías farmacológicas relevantes en la dependencia del alcohol y para adecuar más efectivamente los tratamientos a los individuos según sus características genéticas. La eficacia y la seguridad obtenidas con el acamprosato han sido satisfactorias; este fármaco ha sido autorizado recientemente para su comercialización en EE.UU. Las medicaciones tales como sertralina, ondansetrón, topiramato, y aripripazol representan nuevas líneas de investigación y se están probando actualmente para su uso en el tratamiento del alcoholismo. Sin embargo, incluso con medicaciones más efectivas se puede producir una transformación en cuanto a como se ve el tratamiento del alcoholismo, no solo por el público si no también por lo clínicos.

Conclusión: Adicionalmente a los tratamientos farmacológicos para el tratamiento de la dependencia del alcohol, hay muchos otros medicamentos en investigación, particularmente para tipos específicos de alcoholismo. Se espera que los datos farmacogenómicos jueguen un papel importante en este esfuerzo investigador.

En los EE.UU. más de 700.000 personas reciben en un momento determinado tratamiento por dependencia del alcohol⁽¹⁾ El abuso de alcohol y la dependencia suponen en los EE.UU la pérdida de 100.000 vidas al año, incluyendo el 30% de todos los accidentes de tráfico.⁽²⁾ En el año 2002, 15,9 millones de americanos eran bebedores importantes, es decir, consumidores de cinco o más consumiciones alcohólicas al día, cinco o más veces en los 30 días previos.⁽³⁾ El impacto social del alcohol es muy amplio; aproximadamente, el 10% de los americanos están afectados por la dependencia al alcohol en algún momento de sus vidas,^(4,5) y casi 14 millones de adultos abusaron del alcohol o tenían dependencia del mismo en 1992.⁽⁶⁾ Si bien los resultados del tratamiento de la dependencia del alcohol han mejorado, aún queda mucho por hacer.⁽⁷⁾

La dependencia del alcohol es un trastorno crónico con componentes genéticos, psicosociales y medioambientales. Según la Sociedad Americana de Psiquiatría, la dependencia del alcohol se caracteriza por una preocupación por el alcohol, por el uso continuado a pesar de sus consecuencias adversas y tolerancia y síndrome de abstinencia (apéndice).⁽⁸⁾ El tratamiento consiste principalmente en intervenciones psicológicas, sociales y farmacoterapéuticas dirigidas a reducir los problemas asociados al alcohol y normalmente incluye fases de desintoxicación y de rehabilitación.⁽⁹⁾ La desintoxicación gestiona los signos y síntomas del síndrome de abstinencia y la rehabilitación tiene la intención de ayudar al paciente a evitar futuros problemas con el alcohol. La mayoría de los tratamientos de rehabilitación son psicosociales, consistiendo en terapias individuales y de grupo, tratamientos residenciales en establecimientos sin alcohol, y grupos de auto ayuda tales como Alcohólicos Anónimos. Si bien los tratamientos psicosociales muestran efectividad en la reducción del consumo de alcohol y en el mantenimiento de la abstinencia, entre el 40 y el 70% de los pacientes vuelven a

beber durante el año siguiente al tratamiento.⁽¹⁰⁾ Un informe de la Agencia para la Política del Cuidado de la Salud y la Investigación concluyó que hay una importante necesidad tanto de mejorar los actuales tratamientos de la dependencia del alcohol como de desarrollar nuevas estrategias.⁽¹¹⁾

Es creciente el interés de la farmacoterapia en mejorar el tratamiento de la dependencia del alcohol.^(12,13) El racional para la farmacoterapia es cuádruple. Primero, los avances de la neurobiología han identificado los sistemas neurotransmisores que inician y mantienen el consumo de alcohol.; la modificación farmacológica de estos neurotransmisores o de sus receptores puede alterar la dependencia.⁽¹⁴⁾ Segundo, la prometedora investigación genética confirma que los alcohólicos son una población heterogénea; algunas variaciones genéticas predisponen a las personas a un incremento del consumo de alcohol y a otros les confiere protección.⁽¹⁴⁾ Tercero, los modelos animales han identificado las agentes farmacológicas que reducen el consumo de alcohol, sugiriendo que agentes similares podrían reducir el consumo en humanos. Cuarto, los medicamentos han mejorado el tratamiento de otros trastornos adictivos, como la dependencia de la nicotina o de opioides, sugiriendo que se pueden desarrollar terapias farmacológicas para el tratamiento del alcoholismo.

Investigar el papel de la genética en la predicción de los resultados del tratamiento es una prometedora área de investigación dado que en la literatura está bien establecida una base genética para el alcoholismo (tasa de herencia entre 50 y 60%). Con la terminación del Proyecto Genoma Humano y los rápidamente decrecientes costes de los análisis genéticos, la genética proporciona una mejor comprensión de las enfermedades que abarcan desde el Alzheimer hasta el cáncer de mama. Con el mejor conocimiento de la etiología se consigue un mayor potencial para emparejar a cada paciente con sus tratamientos.

La farmacogenómica es el estudio de cómo la herencia genética de los individuos afecta a la respuesta corporal a los fármacos.⁽¹⁷⁾ Hasta hoy, suficientes evidencias fenotípicas y genotípicas apoyan la clasificación de los alcohólicos en subtipos específicos (por ejemplo, inicio precoz y tardío).⁽¹⁴⁾ Además, las variantes genéticas asociadas con los enzimas primarios que protegen contra el excesivo consumo de alcohol están bastante bien documentadas.⁽¹⁴⁾ con la investigación relacionada con los factores menos conocidos avanzando rápida-

mente.⁽¹⁸⁾ En general, los polimorfismos funcionales o las variantes genéticas en genes específicos, se asocian con respuestas farmacológicas pequeñas pero predecibles. Conocer la relación entre la farmacología y la genética proporciona la posibilidad de basar la farmacoterapia en los perfiles genéticos, tanto para maximizar la eficacia como para minimizar los efectos adversos. Los neurotransmisores asociados a la recompensa, los neuromoduladores y los péptidos, tales como la μ -endorfina, la serotonina, el glutamato, el ácido γ -aminobutírico (GABA) y la dopamina, así como los neurotransmisores asociados con la respuesta al estrés, tales como el factor liberador de corticotropina y el neuropéptido-Y (NPY) son ahora los objetivos farmacológicos principales de la investigación terapéutica.⁽¹⁴⁾ Mientras se ha progresado en definir las respuesta farmacogenómicas a muchos fármacos actuales, se necesita mucha investigación dirigida a las respuestas farmacológicas de los subtipos específicos de alcohólicos.

Este artículo analiza las bases neurobiológicas de la dependencia del alcohol, las farmacoterapias para la dependencia del alcohol, las farmacoterapias en investigación y los obstáculos al tratamiento.

Bases Neurobiológicas de la Dependencia del Alcohol

Las teorías originales de la acción del alcohol sugieren que el alcohol se disuelve en la membrana celular e incrementa su fluidez.⁽¹⁹⁾ Esto a su vez altera significativamente la función de las macromoléculas en la membrana celular (por ejemplo, enzimas y receptores) ocasionando una intoxicación. Evidencias más recientes indican que el alcohol se fija en los poros hidrofóbicos de las proteínas, cambiando su estructura tridimensional y sus funciones. Las proteínas que son especialmente sensibles incluyen los canales iónicos, los receptores de neurotransmisores y enzimas involucrados en la señal de transducción.⁽¹⁾ Los neurotransmisores y sus receptores a destacar incluyen el GABA, el glutamato, la dopamina, la serotonina, la adenosina, el NPY, la noradrenalina, los receptores cannabinoides, y los péptidos opioides. Estos neurotransmisores y receptores son objetivos potenciales de la farmacoterapia.

El GABA, un neurotransmisor inhibitorio clave del sistema nervioso central (SNC) se asocia con un canal de ión cloro que se afecta por bajas concentraciones de alcohol. Normalmente, cuando el GABA se fija al receptor GABAA, el canal de cloro se abre permitiendo a los

iones cloro cargados negativamente entrar en la célula e inhibir la actividad de las células neuronales. En presencia de alcohol, la inhibición inducida por el GABA se inhibe.⁽²⁰⁾ La compensación del receptor a la continua inhibición por el alcohol es la reducción en el número de subunidades del receptor GABAA⁽²¹⁾ Otras medicaciones sedantes, como las benzodiacepinas, también se fijan al canal de cloro en emplazamientos ligeramente diferentes y facilitan la inhibición del GABA. La existencia de un mecanismo común para las acciones del alcohol y los sedantes hipnóticos es la responsable de la tolerancia cruzada entre sustancias. Diversos polimorfismos importantes en el sistema GABA se han asociado con fenotipos relacionados con el alcohol. Por ejemplo, los alcohólicos y no alcohólicos control han demostrado diferir en la frecuencia de un polimorfismo GABAA α_1 ,⁽²²⁾ mientras otros polimorfismos GABAA, como GABAA α_6 y GABAA α_2 , se asocian con síndrome de abstinencia severo en ratas y con alcoholismo antisocial en personas respectivamente.^(22,23) Todavía otros polimorfismos (GABAA α_1 y GABRG3) se asocian con la dependencia del alcohol.^(27,28)

El glutamato es el mayor neurotransmisor excitatorio en el SNC. Tras coincidir los acontecimientos de la despolarización del aminoácido α -3-hidroxil-5metilisoxazol-4-propionico (AMPA) y la fijación de glutamato a los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), se abre un canal de Ca²⁺ y hace que la despolarización sea más probable. Bajas dosis de alcohol inhiben fuertemente al receptor excitatorio NMDA e inhibe la actividad neuronal.⁽²⁹⁾ Tras altas dosis de alcohol de forma continuada, estos receptores NMDA regulan al alza en un intento de equilibrar la acción inhibitoria del alcohol. Por tanto, el efecto combinado del alcohol sobre el GABAA y el glutamato es inhibir las neuronas y producir sedación. Se sabe poco acerca de los polimorfismos del glutamato; sin embargo, un estudio mostró que la variación del gen transportador del glutamato, EAAT2, puede estar asociado a con el trastorno antisocial de la personalidad.⁽³⁰⁾

Otros varios canales de iones y receptores neurotransmisores también están afectados por el alcohol. Uno de los receptores de la serotonina, el receptor de serotonina tipo 3 (5-HT₃) es un receptor de canal iónico. Este receptor es particularmente sensible a la acción de bajas dosis de alcohol y puede ocasionar la activación de serotonina y dopamina. El alcohol también modifica la actividad de los receptores de los neurotransmisores α -adrenérgicos y de adenosina conectados a la adenilato

ciclase por medio de las proteínas G fijadas en la membrana. Bajas dosis de alcohol pueden facilitar la actividad de la noradrenalina, serotonina, dopamina, el sistema de señalización endocannabinoide y otros neurotransmisores ligados a las proteínas G.^(19,31,32)

Otras líneas de investigación también sugieren papeles importantes para el NPY y el receptor cannabinoide-1 (CB1). El NPY es un péptido neurotransmisor implicado en el control de la ingesta, la excitabilidad cerebrocortical, la homeostasis cardiovascular y la integración de la conducta emocional.⁽³³⁾ La evidencia sugiere que un polimorfismo en el gen NPY, Leu7Pro, puede estar asociado con el alcoholismo y que la actividad central del NPY se precisa en respuesta al consumo de etanol. Además, la activación del NPY puede actuar como un mecanismo protector de feedback para prevenir el consumo exagerado de alcohol.⁽³³⁾ Estudios recientes muestran que el sistema de señalización endocannabinoide juega un papel clave en el efecto de refuerzo del etanol por medio de acciones sobre la señal de transducción aparejada a las proteínas G.⁽³³⁾ En particular, el CB1 es activado por el Δ -9-tetrahidrocannabinol, (THC), el mayor componente psicoactivo de la marihuana, y es estimulado por agonistas endógenos cannabinoides producidos naturalmente. La ingesta prolongada de alcohol puede regular a la baja los receptores CB1, facilitando un incremento compensatorio de los endocannabinoides y consecuentemente influenciando la liberación del neurotransmisor⁽³²⁾. Se relaciona a los agonistas cannabinoides endógenos con la promoción del deseo intenso de alcohol en animales y con la imitación de los efectos psicoactivos de la THC.⁽³²⁾ Contrariamente, un antagonista del receptor CB1, rimonabant (SR141716), disminuye la ingesta en los animales así como en humanos y disminuye el consumo de alcohol en modelos roedores consumidores de etanol.^(34,35) Actualmente, el Instituto Nacional para el Abuso de Alcohol y el Alcoholismo está probando rimonabant en un ensayo en fase II en humanos.

A nivel de la conducta-neurobiológica, la vía mesolímbica dopaminérgica desde el área tegmental ventral hasta el núcleo accumbens se activa por la mayoría de las drogas que producen dependencia, incluyendo el alcohol, la cocaína, los opiáceos, y la nicotina.^(36,37) Supuestamente, la activación de esta vía interviene en el circuito de recompensa de la droga y es responsable de las propiedades de dependencia producida por todas las drogas de consumo.⁽³⁸⁾ El uso repetido de alcohol sensibiliza el sistema, por lo que ese estímulo conductual

asociado con el alcohol empieza a liberar dopamina y a facilitar el uso adicional de alcohol.⁽³⁹⁾ Esta sensibilización puede ser la causa del deseo intenso y de la preocupación por el alcohol que son las señas de identidad de la dependencia del alcohol.

El cese de la ingesta de alcohol por parte de personas dependientes del alcohol ocasiona un estado de síndrome de abstinencia con excitación del sistema nervioso que está muy disfórico y reforzado negativamente. Se ha sugerido que la abstinencia contribuye al deseo de alcohol y la preocupación por el alcohol, de modo que los individuos dependientes del alcohol continuarán tomando alcohol para evitar ese estado.⁽⁴⁰⁾ El alcoholismo crónico causa desregulación del GABAA y de NMDA, ocasionando una hiperactividad del SNC, El locus ceruleus, un conjunto de células de la protuberancia que contienen noradrenalina, llega a estar hiperactivo durante el síndrome de abstinencia y puede mediar alguno de los efectos negativos del mismo. El abuso crónico de alcohol y drogas altera la expresión de los genes e incrementa los niveles de adenil ciclasa, regula al alza las proteincinasas dependientes del AMP cíclico y activa el elemento respondedor del AMP cíclico que fija las proteínas y diversas fosfoproteínas en esta región del cerebro mediando en la tolerancia y la dependencia.⁽⁴¹⁾

Disulfiram y Naltrexona

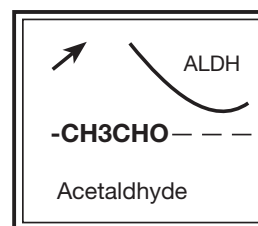
Teniendo en cuenta el número de estudios que han mejorado nuestro conocimiento acerca del abuso y la dependencia del alcohol,⁽⁴²⁻⁵⁴⁾ el progreso en la farmacoterapia del alcoholismo ha sido lento. Aunque estos estudios han contribuido a nuestro conocimiento, hasta hace poco solo dos medicamentos habían recibido la aprobación de la FDA en la indicación de tratamiento farmacológico de la dependencia del alcohol: disulfiram y naltrexona. Sin embargo, los hallazgos para el disulfiram son contradictorios y los efectos del tratamiento con naltrexona son pequeños.

Disulfiram, descubierto por casualidad en 1938 para ser un agente causante de aversión al alcohol en los trabajadores del caucho de Ohio, recibió la probación para su comercialización hace más de 50 años. La vía principal para el metabolismo del alcohol es un proceso enzimático de dos pasos que requiere como cofactor de la nicotinamida adenina dinucleótido (NAD⁺) (Figura 1). En el primer paso, la alcohol dehidrogenasa (ADH) convierte el etanol en acetaldehído. Se ha encontrado que un

polimorfismo en esta etapa del metabolismo, el alelo ADH2*2, es responsable de entre un 20 y un 30% de las diferencias de consumo de alcohol entre bebedores moderados y bebedores importantes en la población judía, sugiriendo que la relativamente elevada frecuencia del alelo ADH2*2 contribuye a la percepción de una sensibilidad al alcohol aumentada entre los judíos.^(57,58) En el segundo paso, el acetaldehído es metabolizado a ácido acético (acetato) por la aldehído dehidrogenasa (ALDH). El acetato es convertido entonces rápidamente en agua y dióxido de carbono en el ciclo de Krebs. El disulfiram es un inhibidor irreversible de la ALDH que bloquea el segundo paso del metabolismo del alcohol, ocasionando una concentración del acetaldehído tóxico intermedio.

Fig. 1 Metabolismo del alcohol.

ADH = alcohol dehidrogenasa, ALDH = aldehído dehidrogenasa, NAD⁺ = nicotinamida adenina dinucleótido; NADH = NAD⁺ reducido.



El disulfiram refuerza el deseo de dejar de beber de los individuos proporcionando un desincentivo psicológico asociado al aumento del acetaldehído, que ocasiona, hipotensión, rubor, náusea y vómito cuando los pacientes consumen alcohol. Estos efectos se ven de forma natural como la consecuencia del consumo de alcohol en personas de ascendencia asiática que poseen una variante genética ALDH2*2 del enzima ALDH que metaboliza el acetaldehído lentamente y permite su acumulación. De hecho, esta variación del alelo ALDH2*2 es el factor genético mejor descrito como protector contra el desarrollo de la dependencia al alcohol.⁽⁵⁹⁾ La investigación farmacogenómica sugiere que es altamente improbable que el disulfiram sea de ayuda en el tratamiento de pacientes que tengan genéticamente comprometida la función del ALDH.⁽⁶⁰⁾

En un estudio clínico, Fuller y col.⁽⁴²⁾ no observaron diferencias significativas entre las tasas de abstinencia de pacientes que tomaban placebo ó 1 mg/día de disulfiram ó 250 mg/día de disulfiram. Sin embargo, cuando los pacientes cumplían con el tratamiento, independientemente del grupo en que estuvieran, se reducía el consumo de alcohol. Cuando los pacientes recaían, los que recibían la dosis de 250 mg/día reportaron significativamente menos días de bebida. Parece que el uso de disul-

firmam en alcohólicos es más útil en los pacientes adherentes, en especial pacientes de alto riesgo, y cuando su administración es supervisada.⁽⁶¹⁾ También se investiga acerca del efecto del disulfiram sobre la dependencia de otra droga, la cocaína. Se ha reportado, por ejemplo, que disulfiram incrementa los niveles de dopamina en el cerebro medio mediante la inhibición de la dopamin hidroxilasa y por tanto puede representar un tratamiento potencial para la dependencia de la cocaína.^(62,63)

La naltrexona, un antagonista μ -endorfinico, recibió la aprobación de la FDA para la indicación como un antagonista oral de los opiáceos en 1984 y se ha estudiado extensamente para la dependencia al alcohol desde el inicio de los 90. Una de las muchas acciones del alcohol es estimular la liberación de μ -endorfinas por las neuronas. Una mayor liberación de μ -endorfinas ocasiona una inhibición de las neuronas GABAérgicas que facilita la desinhibición de las neuronas dopaminérgicas en el área tegmental ventral, lo que a su vez se proyecta al núcleo accumbens. Además de la estimulación directa del núcleo accumbens para liberar dopamina, esta acción también ocasiona la liberación de dopamina por el núcleo accumbens. Este aumento de actividad relacionada con el nivel de dopamina se relaciona con los efectos positivos de refuerzo del alcohol y se cree que se asocia con el desarrollo de la dependencia del alcohol.⁽³⁹⁾ Aguirre y col,⁽⁶⁴⁾ reportaron menores niveles de μ -endorfinas en plasma y en el líquido cefalorraquídeo en alcohólicos. Gianoulakis y col.⁽⁶⁵⁾ encontraron que, cuando se daba alcohol hijos no bebedores de alcohólicos, los niveles de μ -endorfinas se incrementaban más que en los hijos no bebedores de padres no alcohólicos. Además, cuando se les daba naltrexona los hijos no bebedores de alcohólicos reportaron más malestar, sensación de no sentirse bien, y náusea que los hijos no bebedores de no alcohólicos. La naltrexona bloquea la captación de endorfinas cuando se consume alcohol, ocasionando una atenuación de la liberación de dopamina en el núcleo accumbens que se cree de crucial importancia para el refuerzo positivo y la recompensa en aquellos que pueden estar predispuestos.⁽⁴⁰⁾

Diversos estudios con naltrexona encontraron que el antagonista opioide es más eficaz que placebo en la reducción de la tasas de recaída y en el incremento del porcentaje de días libres de bebida ^(43,44,66) y en la reducción del deseo en bebedores importantes;⁽⁶⁷⁾ sin embargo, otros estudios no pudieron demostrar una diferencia significativa en comparación con placebo.^(67,68)

Están en marcha estudios que intenta optimizar la eficacia de la terapia con naltrexona de varios trastornos de abuso y dependencia del alcohol. Estas estrategias incluyen más claramente estrategias de dosis más determinadas que ofrezcan farmacocinéticas óptimas identificando características de la población que puedan facilitar la respuesta y combinar naltrexona con agentes complementarios que puedan reducir sinérgicamente el consumo de alcohol.⁽⁷⁰⁾ La investigación continuará buscando caminos para mejorar la eficacia de naltrexona y la cumplimiento con la misma, como tomando el fármaco solo en situaciones de alto riesgo que implican a bebedores importantes⁽⁴⁵⁾ o recibiendo inyecciones mensuales.⁷¹

Los esfuerzos para identificar genes que puedan moderar los resultados de la naltrexona son prometedores. El gen del receptor opioide- μ (OPRM1) tiene un polimorfismo Asn40Asp, que afecta tanto a la fijación como a la activación por un factor de 3.⁽⁷²⁾ En un estudio que abarcaba diversos centros de tratamiento, Oslin y colaboradores⁽⁷³⁾ demostraron que la respuesta de los alcohólicos a la naltrexona varían en función de su polimorfismo. Aunque en esta muestra la interacción entre el gen y la medicación no alcanzaba significancia, entre los sujetos tratados con naltrexona había periodos de latencia significativamente más largos hasta la recaída en los sujetos que tenían esta variante genética en comparación con aquellos que no la tenían.

A pesar de las importantes contribuciones de disulfiram y naltrexona al tratamiento del alcohol y la promesa de mejores decisiones de tratamiento basadas en el perfil genético, la abstinencia o incluso la reducción de la bebida sigue siendo difícil para muchos pacientes, sugiriendo la necesidad de medicaciones más eficaces. Los avances científicos en la comprensión de los mecanismos neuronales de la dependencia del alcohol ofrecen nuevas esperanzas de tratamiento.⁽⁹⁾ Estudios recientes en animales y en humanos proporcionan evidencia de que las medicaciones glutamatérgicas, serotoninérgicas o dopaminérgicas o los fármacos con mecanismos mixtos de acción pueden ser agentes importantes para la farmacoterapia. Investigar la capacidad de los medicamentos que afectan a múltiples sistemas neuronales para reducir el deseo o bloquear los efectos de refuerzo del alcohol con mínimos efectos adversos es un objetivo importante para la investigación futura.

Receptores de Glutamato y Acamprosato

El área tegmental ventral, un núcleo en el cerebro medio

que envía proyecciones dopaminérgicas al núcleo accumbens está implicado en el proceso de recompensa del comportamiento.⁽⁷⁴⁾ Ha sido evidente desde hace tiempo que la dopamina puede facilitar el reforzamiento sináptico.⁽⁷⁵⁾ Además hay una fuerte conexión entre la dopamina, el glutamato, y en particular los receptores de glutamato NMDA y AMPA que es importante para la potenciación a largo plazo del aprendizaje y la memoria.⁽⁷⁶⁾ Datos recientes en animales sugieren que algo tan simple como una pequeña exposición a drogas de abuso y estrés puede causar un aumento similar del refuerzo sináptico para las neuronas dopaminérgicas en el cerebro medio compartiendo características de la potenciación a largo plazo mediado por NMDA. Ungless y col.⁽⁷⁷⁾ demostraron que una única exposición de ratones a cocaína cambiaba una proporción clave (AMPA: NMDA) en el área tegmental ventral, donde el glutamato sirve para activar la liberación de dopamina por las neuronas y hace a las neuronas más respondedoras al glutamato hasta un tiempo de una semana. En un estudio subsiguiente, las drogas adictivas (alcohol, morfina, anfetaminas, nicotina, y cocaína) tenían todas el mismo efecto mientras otros dos fármacos psicótropos con poco potencial para el abuso (fluoxetina y carbamacepina) no alteraron las sinapsis en el área tegmental ventral medidas según la proporción AMPA: NMDA.⁽⁷⁸⁾ Estos resultados sugieren que una acción molecular puede ser una firma para la inducción de la potenciación a largo plazo en las sinapsis potenciadas⁽⁷⁹⁾ y quizás una vía universal para las drogas de adicción. Otros han propuesto modelos implicando la importancia de la función del receptor NMDA y los antagonistas, específicamente en el tratamiento del alcoholismo.⁽⁸⁰⁾

El acamprosato cálcico se ha usado en Europa durante casi 20 años y se ha visto consistentemente que es significativamente más efectivo que placebo en la reducción de la frecuencia de bebida y en el número acumulado de días de bebida.⁽⁵⁵⁾ En los Estados Unidos el acamprosato está indicado para su uso en el mantenimiento de la abstinencia del alcohol. El acamprosato tiene múltiples acciones pero es principalmente un agente anti-glutaminérgico. Una acción la hace en el receptor NMDA de glutamato y tanto bloquea los canales del Ca²⁺ como enlentece la entrada de Ca²⁺, reduciendo la expresión de c-fos y ocasionando cambios en la transcripción del RNA mensajero en los núcleos celulares. Además el acamprosato puede bloquear los receptores GABA_B⁽⁸¹⁾; sin embargo algunos consideran que este efecto no es significativo.⁽⁸²⁾

LA evidencia de la eficacia de acamprosato en el tratamiento de la dependencia del alcohol deriva de numerosos ensayos Europeos que incluyen a varios miles de

participantes. Catorce de 16 estudios encontraron menores recaídas y aumentos en la abstinencia y de los días libres de alcohol acumulados con acamprosato. Por ejemplo, en un estudio de 569 pacientes, Lhuintre y col.⁽⁴⁶⁾ observaron con que el 61% de los pacientes tomando acamprosato permanecieron abstinentes, comparados con solo un 32% de los pacientes que tomaban placebo, y que la frecuencia del consumo de alcohol era significativamente menor en los que recibían acamprosato. En otro estudio con 272 alcohólicos severamente dependientes, un 40% de los tratados con acamprosato y un 17% de los que recibían placebo estuvieron continuamente abstinentes durante un periodo de 48 semanas.⁽⁴⁷⁾ En un ensayo con un seguimiento de doce meses, el acamprosato mantuvo su efecto sobre las tasas de abstinencia pero no sobre los días sin bebida.⁽⁸³⁾

La vida media del acamprosato es de cerca de 12 horas, y el fármaco se excreta principalmente por vía renal. Por tanto, el acamprosato puede ser de utilidad para pacientes con problemas hepáticos pero debe utilizarse con precaución, si se emplea, en pacientes con insuficiencia renal. No tiene interacciones farmacológicas significativas. Los efectos adversos incluyen diarrea, rubefacción, mareo y reducción de la libido. La dosis en los primeros ensayos se ajustaba típicamente según el peso corporal. Sin embargo, dos estudios han establecido los 666 mg tres veces al día como la dosis más eficaz.^(48,84)

Aunque acamprosato ha sido ampliamente testado en Europa, el camino para su aprobación en los Estados Unidos ha sido lento. En el 2002 la FDA requirió que se realizara al menos un ensayo adicional en EE.UU. para reunir datos de seguridad, eficacia y farmacocinética.⁽⁸⁵⁾ La FDA indicó que los datos presentados eran insuficientes para establecer la adecuada seguridad y eficacia.⁽⁸⁵⁾ Tras revisar los datos de seguridad y eficacia de cuatro estudios, la FDA concedió la aprobación para la comercialización en Julio de 2004. Con aquel fin, se testó recientemente tanto solo como en combinación con naltrexona en un gran estudio multicéntrico doble ciego.⁽⁸⁶⁾ Mientras que tanto naltrexona como acamprosato parecen reducir el consumo de alcohol de los alcohólicos, sus papeles individuales y combinados han necesitado de una mejor definición. En general, acamprosato parece ser más útil para alcanzar la abstinencia, mientras naltrexona parece más indicada para controlar el consumo de alcohol.⁽¹¹⁾ Los muchos sistemas neurotransmisores que están afectados por el alcohol sugieren que ningún agente solo producirá un efecto robusto constante del tratamiento. Consecuentemente, se requerirán múltiples agentes.⁽⁵⁶⁾