

## V. NEUROADAPTACIÓN, NEUROTRANSMISORES Y NUEVOS FÁRMACOS EN EL TRATAMIENTO DEL ALCOHOLISMO

### NEUROADAPTACIÓN, NEUROTRANSMISORES Y RECEPTORES

LA BÚSQUEDA DE NUEVOS FÁRMACOS para el tratamiento de las adicciones ha mostrado la complejidad de las reacciones del cerebro ante diversas sustancias adictivas, entre ellas, el alcohol.

En el proceso por mantener una homeostasis permanente en el organismo, múltiples sistemas fisiológicos tratan de compensar los cambios inducidos por las sustancias adictivas. Esta homeostasis, paradójicamente, también es responsable de conducir a la tolerancia y a las manifestaciones del síndrome de abstinencia en las diferentes adicciones, y se le conoce en la actualidad como neuroadaptación (7, 10).

En el alcoholismo estos mecanismos se desarrollan a la par en vías excitatorias e inhibitorias neuronales, y los neurotransmisores y sus receptores desempeñan un papel principal (10, 20), así como también diversas áreas cerebrales determinadas que participan en lo que se conoce como *sistemas de recompensa*.

Antes de la ingesta de alcohol, el cerebro se encuentra en un estado de equilibrio u homeostasis fisiológica. Con la ingesta crónica, muestra cambios en los neurotransmisores y en el número de receptores con el fin de conseguir una neuroadaptación o una nueva homeostasis para la condición ocasionada por la presencia crónica del alcohol. Los sistemas glutamatergicos, gabaérgicos y dopaminérgicos, así como los opiáceos y de serotonina, presentan cambios ante el nuevo estado para mantener sus efectos de recompensa. El alcohol debe considerarse como droga impura, ya que estimula múltiples receptores y produce cambios en todos estos sistemas. La presencia continua de alcohol lleva a un estado denominado tolerancia o neuroadaptación (10).

El GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso central. El alcohol estimula al complejo de estos receptores incrementando su efecto inhibitorio y produciendo en el individuo una relajación inicial seguida de intoxicación y anestesia. Con la exposi-

ción crónica, el número de receptores gabaérgicos presentes en la membrana celular disminuye (receptores a la baja), en particular la subunidad alfa 1 (11), con el fin de tratar de compensar los efectos del alcohol sobre el sistema nervioso central, lo que conduce al fenómeno denominado *tolerancia*. Diversos estudios han demostrado la producción, por parte de la neuronas, de nuevas moléculas de tipo GABAA que responden con menor intensidad a la presencia del alcohol, lo que en forma conjunta refuerza los mecanismos de adaptación (10, 20, 11, 19).

Durante la fase de abstinencia, estos mecanismos de reorganización en los receptores GABAA sufren alteraciones que producen aumento en el número y efectividad del GABA (regulación a la alta) y cambios en la función del receptor, con la consecuente generación de síntomas derivados de este sistema (10).

En contraste, y de manera opuesta al GABA, el glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio del sistema nervioso central. Su efecto se produce a través de varios tipos de receptores glutamaérgicos, principalmente de tipo NMDA (N-Metil-D-Aspartato), que parece ser el más sensible al alcohol. Debido a que éste inhibe los receptores NMDA, la respuesta del cerebro es incrementar el número de receptores de este tipo (regulación a la alta) mediante la expresión génica ejercida en el del núcleo neuronal (10). Sin embargo, en los alcohólicos estos receptores se adaptan y responden en menor proporción durante los periodos de ingesta. Durante la abstinencia, el incremento de receptores conduce a presentar las manifestaciones correspondientes a este sistema de neurotransmisores (crisis convulsivas, alucinaciones, temblor, hiperactividad simpática, hipertensión, confusión y disforia) (10).

La activación celular a través de la estimulación de los receptores abre canales de potasio, calcio, sodio, etc. Muchos neurotransmisores ejercen su mecanismo de acción permitiendo la entrada de calcio, como los receptores de tipo NMDA, lo que incrementa la liberación del neurotransmisor determinado. Estos receptores se denominan ionotrópicos.

Al activarse otro tipo de receptores, conocidos como metabotrópicos, desencadenan la activación del segundo mensajero (AMPC) y proteína quinasa A (PKA), y se genera proteína de elementos de unión (CREB, *response element binding protein*), lo que inicia cambios, algunas veces perdurables, en la expresión génica de la célula, incluyendo a los mismos receptores. La activación de éstos ocurre principalmente en el núcleo accumbens y en el área tegmental ventral, lo que provoca activa-

ción y liberación de dopamina y se traduce como efecto de recompensa. La exposición crónica al alcohol induce un incremento en la actividad de la tirosina hidroxilasa de estas estructuras que se evidencia por los cambios presentados en la cantidad de dopamina liberada por este estímulo. Estos cambios moleculares probablemente subyacen a todas las adicciones (12), pero en el caso del alcohol está plenamente demostrado.

El etanol facilita la acción del GABA a través del receptor GABAA (un complejo heteromérico), acción similar a la que ejercen las benzodiazepinas. Sin embargo, el etanol también tiene un potente efecto en el receptor glutamérgico de tipo NMDA e inhibe el funcionamiento de este receptor, no por bloqueo del sitio de unión sino a través de un complejo alostérico que resulta en una disminución neta del influjo de sodio y calcio a través del ionóforo de la membrana. El antagonismo del alcohol sobre el receptor NMDA parece contribuir a los efectos intoxicantes del alcohol y, tal vez, a los disociativos en niveles sanguíneos altos. No se sabe si el bloqueo del receptor NMDA refuerza el consumo del alcohol. En altas dosis, el alcohol ejerce efectos inhibitorios en los canales de sodio y calcio dependientes del voltaje al reducir la entrada del último a la célula, lo que puede contribuir a la depresión respiratoria y al coma cuando los niveles de alcohol son elevados (Nestler, 1999). La presencia crónica de alcohol conlleva a un incremento en la cantidad de receptores de calcio dependientes del voltaje que tratan de compensar los efectos inhibitorios inducidos por aquél (10).

Así, durante el desarrollo de la tolerancia se incrementa el número de canales de calcio y de receptores de tipo NMDA en el tejido cerebral y también se altera el número y expresión de los receptores de tipo GABAA. Estos cambios son los que se manifiestan principalmente durante la fase de abstinencia y responsables del incremento generalizado de la excitabilidad neuronal que se observa en la clínica durante el síndrome de abstinencia (10).

La exposición crónica al alcohol produce cambios, principalmente en el núcleo accumbens, lo que ha llevado a que éste sea definido como el centro de recompensa para el alcohol y otras drogas. Las proyecciones de las neuronas ubicadas en el núcleo accumbens alcanzan la región de la amígdala y la corteza frontal. La amígdala, a su vez, presenta conexiones con otras regiones cerebrales que controlan las emociones (sistema límbico) y desempeña un papel importante en la modulación del

estrés y del estado de ánimo. Por otro lado, la corteza frontal integra la información sensitiva adquirida a través del gusto y el olfato, entre otros, permitiendo la asociación entre la información obtenida y los mecanismos de recompensa (10, 1) que, en forma conjunta, son los responsables de las manifestaciones que se producen durante la fase de abstinencia y avidez (7, 10, 20) (véanse cuadros 1 y 2).

Paralelamente, también hay cambios en otros tipos de neurotransmisores y receptores que se activan durante la ingesta de alcohol. La activación específica de receptores de serotonina influye en el consumo de alcohol (5HT1), en el síndrome de abstinencia (5HT2) y en la liberación de la dopamina (5HT3). Estas influencias ya conocidas han servido como base para el manejo farmacológico del alcoholismo con naltrexona, así como con ondansetrón, entre otros. Por otro lado, se sabe que la estimulación de receptores de opioides endógenos, principalmente en vías del núcleo accumbens, contribuye al refuerzo del consumo de alcohol, probablemente por su interacción con la liberación de dopamina y el efecto placentero que produce.

#### MODELOS DE NEUROADAPTACIÓN EN EL ALCOHOLISMO CRÓNICO

Como resultado de estos conocimientos han surgido varios modelos experimentales que tratan de explicar el *craving* o avidez y las siguientes hipótesis que justifican diversos modelos de tratamiento.

*Hipótesis glutamérgica.* El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio del sistema nervioso central. Su liberación excesiva ha demostrado ser letal para ciertos grupos neuronales, dependiendo de la circunstancia en la cual se dé. Los efectos asociados con la ingesta de alcohol están en relación con la somnolencia producida y con sus efectos excitatorios desinhibidores en el síndrome de abstinencia. La liberación de glutamato en la abstinencia es la responsable de algunas manifestaciones clínicas, como la excitación y las crisis convulsivas, entre otras (2, 20).

*Hipótesis serotoninérgica.* Derivada del triptófano, la serotonina tiene su base de producción alta en el *locus coeruleus*, situado en la parte alta del tallo cerebral. Las proyecciones ascendentes de este núcleo son difusas y se extienden hacia la región hipocampal y hacia los núcleos de

la base. Las neuronas del *locus coeruleus* inducen a la modulación de la ingesta de alcohol en los pacientes crónicos a través de un incremento de la motivación (2, 20).

*Hipótesis opiácea.* Es conocida la activación de opiodes endógenos en el alcoholismo y se ha demostrado la interacción de los receptores opiáceos en las diversas adicciones. En la ingesta crónica de alcohol, la estimulación de estos receptores ejerce una acción indirecta en los circuitos de dopamina, por lo que se activan los mecanismos de reforzamiento o de recompensa a través del núcleo accumbens (2, 20).

*Hipótesis dopaminérgica.* La dopamina es liberada en las neuronas de la sustancia nigra del mesencéfalo, así como en el área tegmental ventral. Sus principales funciones relacionadas con la ingesta de alcohol son las de regulación de la motivación del individuo y las de mediar el reforzamiento del consumo; esto significa que brinda el efecto de recompensa durante la ingesta crónica. El manejo selectivo sobre receptores de dopamina ha sido estudiado extensamente, y no hay que olvidar que prevalece más la acción antagonista de receptores de tipo dopaminérgico y que los pacientes pueden desarrollar manifestaciones de bloqueo de receptores, como ocurre en el parkinsonismo. Sin embargo, la dopamina es la sustancia que más se ha relacionado con los efectos de recompensa que presentan las diversas adicciones, entre las que el alcohol ha prevalecido como la principal (2, 10, 20).

## TRATAMIENTO

Las bases farmacológicas para el manejo del paciente alcohólico se fundamentan sobre todo en la neuroadaptación que ocurre para diversos neurotransmisores y en sus receptores cerebrales.

Desde el punto de vista farmacológico, las acciones de los neurotransmisores y sus efectos sobre sus receptores son las principales vías a través de las cuales se puede modificar la conducta del alcohólico.

Dos son los sustentos básicos del tratamiento: el manejo de los pacientes con síndrome de abstinencia (10) o con síndrome de avidez (20). En esta revisión nos centraremos en los fármacos para el tratamiento de la segunda.

### *Fármacos*

Los que a continuación se mencionan son los mejor estudiados en el manejo del paciente con alcoholismo crónico. Su efectividad es variable, y en muchos de ellos la terapéutica no es única, sino que se requiere apoyo psicológico y psicosocial.

El acamprosate tiene una estructura química similar a la del GABA y estimula receptores glutamérgicos de tipo NMDA, con lo que se obtiene una modulación selectiva del glutamato que ayuda a restaurar el balance excitatorio-inhibitorio en el núcleo accumbens, disminuyendo a su vez el influjo de calcio (3, 16, 22). El acamprosate es absorbido por vía paracelular en el tracto digestivo, aunque de manera incompleta. Tiene poca distribución en líquidos. No presenta unión con proteínas y su excreción es a través de la vía renal y biliar (16). La farmacocinética del medicamento no se modifica en pacientes con cirrosis hepática ni en los alcohólicos crónicos. Diversos estudios han demostrado su utilidad tanto en el manejo de estos pacientes como en la prevención de recaídas (3, 5, 2, 13, 20, 4, 15, 21). Ha sido estudiado principalmente en Europa y la tolerancia al mismo es aceptable. La dosis es de dos tabletas de 333 mg, tres veces al día. El efecto colateral más frecuente es la diarrea al inicio del tratamiento.

### *Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina*

Son un grupo de fármacos que ejercen su principal acción aumentando la oferta de serotonina sobre los receptores serotoninérgicos. Su amplia variedad les permite actuar de manera más selectiva. No todos los fármacos que pertenecen a este grupo han mostrado utilidad en el manejo del alcohólico, por lo que es indispensable establecer guías de tratamiento. El citalopram es el que mejores efectos ha demostrado en el manejo de pacientes con alcoholismo crónico asociado a ansiedad (5, 2, 20, 4).

Los ensayos con antagonistas selectivos de los receptores 5HT<sub>3</sub>, como el ondansetrón (2-4 mg diarios), han permitido resultados favorables en jóvenes con adicción al alcohol (5, 8, 9, 2, 20, 4). También se ha utilizado como medicamento contra el vómito en pacientes que reciben quimioterapia.

La naltrexona es un antagonista de los receptores opiáceos tipo  $\mu$ . Su mecanismo de acción es el bloqueo de receptores opiáceos que se en-

cuentran en el sistema límbico, además de los del núcleo accumbens, con lo que regulan la acción de la dopamina de manera indirecta (5, 2, 14, 20, 4).

La naltrexona es un derivado de la naloxona sin efecto agonista. Se administra por vía oral y las dosis son de 50 mg al día. Ha demostrado su utilidad en el manejo del paciente con alcoholismo (6, 13, 15, 17, 18), pues evita que presente avidez y disminuye la cantidad de alcohol que se ingiere. Es indispensable que se le tenga en cuenta dentro de los programas de alcoholismo en nuestro país.

### *Antagonistas de receptores dopaminérgicos*

Actualmente las dos únicas sustancias que brindan más alta selectividad son el tiapride y la olanzapina, ambas de tipo neuroléptico y con el inconveniente de inducir manifestaciones extrapiramidales; deben estar bajo control médico en su prescripción. El tiapride es un medicamento que sólo se encuentra en Europa, pero cuyos resultados han sido prometedores en el tratamiento del alcoholismo crónico.

En terapia coadyuvante, los antagonistas de receptores dopaminérgicos tienen efecto sinérgico en el tratamiento del alcoholismo y deben ser considerados en los programas para erradicarlo (2, 20).

El manejo de los pacientes con síndrome de abstinencia alcohólica descansa todavía en el uso de benzodiazepinas que ocupan el receptor GABA y de los bloqueadores beta adrenérgicos.

### *Resumen*

En los últimos años ha habido una mejor comprensión de los mecanismos moleculares que subyacen a las adicciones y en particular al alcoholismo crónico. Estos conocimientos se desarrollaron en un principio en estudios experimentales en animales, y sólo recientemente en el ser humano mediante técnicas de imagen funcional. Los cambios en los diversos neurotransmisores y receptores en el tejido cerebral ante la presencia continua de alcohol se han denominado *neuroadaptación*, que se desarrolla tras a un periodo de ingestión crónica. El alcohol estimula los sistemas de recompensa y, después de un periodo en presencia continua de alcohol, los receptores de recompensa (dopamina, glutamato y opiáceos) se autorregulan a la baja (*down regulation*) como respuesta a

la estimulación repetitiva. Durante la fase de abstinencia y avidez, estos neurotransmisores y receptores se autorregulan a la alta (*up regulation*) como consecuencia de la falta de estimulación. La expresión de un número mayor de receptores o su mayor sensibilidad son los responsables de las manifestaciones observadas durante la fase de abstinencia. Actualmente varios medicamentos bloquean dichos receptores, lo que constituye un campo promisorio en el tratamiento farmacológico del alcoholismo crónico. Los tratamientos se basan en los hipótesis glutamérgica, dopaminérgica, serotoninérgica y opiácea. En cada una de estas teorías, un neurotransmisor y un receptor son los responsables, en parte, de la neuroadaptación, la abstinencia y la avidez, así como de los mecanismos de recompensa. Entre los fármacos más utilizados en la actualidad se encuentran el acamprosate, la naltrexona, el ondansetrón y la olanzapina, como representantes de cada una de las diferentes teorías antes señaladas. Es necesario continuar la investigación de receptores y neurotransmisores para ofrecer nuevas alternativas.

### *Summary*

Over the last few years a better understanding of the molecular mechanisms that underlie addictions and, in particular, chronic alcoholism has been achieved. Neurotransmitters and receptor changes in the brain to the continuous presence of alcohol has been termed neuroadaptation. This knowledge came originally from experimental studies in animals, but it has been recently possible to be carried out in humans with image techniques. Alcohol stimulates the reward systems, after some time of chronic stimulation of the reward receptors, dopamine, glutamate and opiates are self-regulated in a downward fashion (down regulation). During the abstinence phase and craving neurotransmitters and receptors are self-regulated in an upward fashion (up regulation). There is probably an increase in the expression of the receptors or an increase of its sensitivity. These are the probable mechanisms of the manifestations observed during the abstinence phase. At the present time there are several medications that block these receptors and represent new therapies highly promising in the treatment of chronic alcoholism. These therapies are based in the following hypotheses: glutamergic, dopaminergic, serotonergic and opiate. For each of these theories there is a neurotransmitter and receptor responsible in part of the neuroadaptation and, therefore,

of the craving and abstinence. The drugs currently for alcoholism are: Acamprosate, Naltrexone, Ondansetron, and Olanzapine.

Further studies are nevertheless necessary in the receptors and neurotransmitters changes in chronic alcoholism.