



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS
Departamento de Química Farmacológica y Toxicológica
Laboratorio de Farmacología Experimental

“Farmacoterapia de la Adicción a Opioides y Alcohol”

PATROCINANTE

Prof. Mario Rivera Meza
Laboratorio de Farmacología
Experimental Facultad de Ciencias
Químicas y Farmacéuticas
Universidad de Chile

DIRECTOR

Prof. Mario Rivera Meza
Laboratorio de Farmacología
Experimental Facultad de Ciencias
Químicas y Farmacéuticas
Universidad de Chile

Memoria para optar al título de Químico Farmacéutico

Carola Belén Gallardo Garrido

Santiago de Chile

2021

AGRADECIMIENTOS

Quiero comenzar agradeciendo a Dios por regalarme las herramientas que me han permitido llegar hasta acá y por ser siempre mi pilar en los momentos difíciles que me ha tocado enfrentar. Con igual gratitud agradezco al profesor Mario Rivera que me ha enseñado a superarme a mí misma y a ser perseverante en el trabajo, también por todo el tiempo y la paciencia que ha invertido en este trabajo, en el cual me sentí muy apoyada por él.

Agradezco a mis padres que me han apoyado desde mi primer día en el colegio y en todo lo que he querido incursionar, a quienes les debo el haber crecido en un ambiente sano y lleno de amor, no exento de sufrimientos, pero siempre vividos en unidad. A mi abuelita Juana que pacientemente ha esperado que me titule y quien ha sido mi mejor amiga desde que tengo memoria. A mis hermanos, que me acompañaron somnolientamente durante muchas noches de estudio, con dulces y risas y quienes han sido para mí un motor de crecimiento. De manera especial, quiero agradecer a los amigos que el tiempo en la universidad me regalo: Darío, Javier, Viviana, Maximiliano, Francesca, Constanza G., Kelly, Camila y Constanza, con quienes compartí muchas alegrías y también muchas frustraciones. Agradezco también a mi entrenador Matías Salinas y a mis compañeras de la selección de balonmano, espacio en el cual aprendí a lidiar con el estrés académico, el trabajo en equipo y el proyecto de vida sana.

Por último, quiero agradecer a mi segunda familia Viviana, José y Felipe quienes me han acompañado y apoyado durante este proceso. Quiero hacer mención especial a mi novio Felipe que me ha entregado su amor y contención de manera incondicional, siempre y con mayor intensidad durante este proceso.

ÍNDICE GENERAL

AGRADECIMIENTOS.....	II
ÍNDICE GENERAL.....	V
ÍNDICE DE FIGURAS.....	VI
ABREVIATURAS.....	VI
RESUMEN.....	VII
ABSTRACT.....	VIII
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 Magnitud de la adicción al alcohol y opioides en el mundo.....	2
1.2 Magnitud de la adicción al alcohol y opioides en Chile.....	4
1.3 Aspectos legales del uso de alcohol y opioides.....	5
2. METODOLOGÍA.....	7
3. MECANISMOS MOLECULARES DE LA ADICCIÓN AL ALCOHOL Y OPIOIDES....	8
3.1 Aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos del alcohol.....	8
3.2 Aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de los opioides.....	11
3.3 Mecanismos moleculares de la adicción al alcohol y opioides.....	14
3.3.1 Mecanismos adictivos del alcohol.....	15
3.3.2 Mecanismos adictivos de los opioides.....	16
4. FARMACOLOGÍA DE LA TERAPIA DEL ALCOHOLISMO Y LA ADICCIÓN A OPIOIDES.....	18
4.1 Tratamiento farmacológico alcoholismo.....	18
4.1.1 Tratamiento de los síntomas de abstinencia.....	19
4.1.2 Fármacos para la reducción del consumo de alcohol (aversivos).....	24
4.1.3 Fármacos para la reducción del consumo de alcohol (Anticraving).....	26
4.1.4 Uso off-label.....	30
4.1.5 Nuevas estrategias terapéuticas para la adicción al alcohol.....	30
4.2 Tratamiento farmacológico de la adicción a opioides.....	32
4.2.1 Agonistas opioides.....	33
4.2.2 Antagonistas Opioides.....	37
4.2.3 Agonistas adrenérgicos α -2.....	39
5. DISCUSIÓN.....	40
6. CONCLUSIONES.....	46
7. REFERENCIAS.....	47

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Vías metabólicas de oxidación del etanol.....	9
Figura 2. Mecanismo de acción de los agonistas opioides.....	13
Figura 3. Sistema mesocorticolímbico cerebral y acciones de distintas sustancias adictivas.....	14
Figura 4. Reacción de condensación entre dopamina y acetaldehído para formar salsolinol.....	16
Figura 5. Fármacos utilizados en la terapia de adicción al alcohol.....	19
Figura 6. Propiedades farmacocinéticas de las benzodiazepinas utilizadas en el tratamiento de la abstinencia alcohólica.....	20
Figura 7. Fármacos utilizados en la terapia de adicción a opioides.....	33
Figura 8. Biosíntesis y metabolismo de GABA y glutamato.....	44

ABREVIATURAS

ADH:	Alcohol Deshidrogenasa
ALDH:	Aldehído Deshidrogenasa
ATV:	Área Tegmental Ventral
ASAM:	American Society of Addiction Medicine
ASS:	Ácido acetilsalicílico
BHE:	Barrera Hemato Encefálica
CONASET:	Comisión Nacional de Seguridad de Tránsito
EMA:	European Medicines Agency
ENS:	Encuesta Nacional de Salud
ENPG:	Encuesta Nacional en Población General
ENPE:	Encuesta Nacional de drogas en Población Escolar
EPOC:	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
FDA:	Food and Drug Administration
GABA:	Ácido gamma-aminobutírico
GES:	Garantías Explícitas en Salud
GHB:	Ácido γ -hidroxibutírico
ISP:	Instituto de Salud Pública
MEOS:	Microsomal Ethanol Oxidizing System
MINSAL:	Ministerio de Salud
MNSP:	Mesa de Nuevas Sustancias Psicoactivas
NAc:	Núcleo Accumbens
NAC:	N-acetilcisteína
OMS:	Organización Mundial de la Salud
OPS:	Organización Panamericana de la Salud
SENDA:	Servicio Nacional para la prevención y rehabilitación del consumo de Drogas y Alcohol
UNDOC:	United Nations Office on Drugs and Crime
VIH:	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
VHC:	Virus de la Hepatitis

RESUMEN

La adicción al alcohol u opioides son enfermedades crónicas con consecuencias negativas tanto para el paciente como su entorno familiar y social. A nivel global, el consumo crónico de alcohol es causante de la muerte de 3,3 millones de personas al año y factor principal de más de 200 enfermedades. Por su parte, la adicción a opioides es responsable de 79% de las defunciones por consumo de drogas.

El consumo de alcohol y opioides genera efectos placenteros que facilitan el paso de un consumo ocasional a uno reiterativo. Su consumo crónico genera alteraciones a nivel fisiológico como desarrollo de tolerancia, dependencia física y síntomas de abstinencia al detener su consumo. A nivel cerebral, el sistema mesocorticolímbico es intensamente activado por el consumo de alcohol y opioides. El consumo crónico de ambas sustancias genera cambios importantes en la neurotransmisión dopaminérgica y glutamatérgica de esta región cerebral, a los que se les ha atribuido un rol determinante en el inicio y mantención de la adicción. Es principalmente a estos blancos moleculares que está dirigida la actual terapia farmacológica de la adicción al alcohol y opioides.

Esta revisión bibliográfica tiene como objetivo generar una descripción actualizada de los fármacos empleados en el tratamiento de ambas adicciones en cuanto a eficacia y seguridad, así como también el análisis de los mecanismos moleculares implicados en la adicción, la irrupción de nuevos blancos farmacológicos y los factores farmacogenéticos que pueden modificar la eficacia y seguridad de los tratamientos actuales.

En el tratamiento de la adicción al alcohol, la farmacoterapia actual se puede clasificar en aquella dirigida a: i) reducir el estado de hiper-excitabilidad asociado al síndrome de abstinencia (benzodiazepinas, clometiazol, oxibato de sodio), ii) reducir el ansia de consumo (naltrexona, nalmeveno), iii) generar aversión al consumo de alcohol (disulfiram, cianamida), y iv) mantener la abstinencia una vez cesado su consumo (acamprosato). El análisis de la literatura muestra que la administración de naltrexona inyectable de larga duración es la alternativa farmacológica actual más eficaz en el tratamiento de la adicción al alcohol, ya que no depende de la adherencia al tratamiento y ha mostrado resultados positivos en terapias a largo plazo. Para el tratamiento de la adicción a opioides, el enfoque fármaco-terapéutico está basado principalmente en lograr la abstinencia de opioides ilícitos mediante el reemplazo por opioides lícitos con menor poder adictivo y síndrome de abstinencia reducido (metadona, buprenorfina).

La falta de eficacia y los efectos adversos de los fármacos usados actualmente en el tratamiento de la adicción al alcohol y opioides, muestran la necesidad de encontrar nuevas alternativas farmacológicas. Investigaciones preclínicas recientes desarrolladas en la Universidad de Chile apuntan a la neuroinflamación y el estrés oxidativo como blancos terapéuticos prometedores para el desarrollo de nuevos fármacos.

Finalmente, el conocimiento por parte del químico farmacéutico de las propiedades farmacológicas de los medicamentos empleados en el tratamiento de estas adicciones es importante para su uso racional y para entregar una atención farmacéutica adecuada al paciente y su entorno familiar.

ABSTRACT

Alcohol or opioid addiction are chronic diseases with negative consequences for both the patient and their family and social environment. Globally, chronic alcohol consumption is responsible for the death of 3.3 million people annually and main factor of more than 200 diseases. Opioid addiction is responsible for 79% of drug-related deaths.

Alcohol and opioids use generates pleasurable effects that facilitate the transition from occasional to repeated use. Its chronic consumption generates physiological alterations such as development of tolerance, physical dependence and withdrawal symptoms when stopping its consumption.

At the cerebral level, the mesocorticolimbic system is intensely activated by the consumption of alcohol and opioids. The chronic consumption of both substances generates important changes in dopaminergic and glutamatergic neurotransmission in this brain region, which have been attributed a determining role in the onset and maintenance of addiction. It is mainly to these molecular targets that current pharmacological therapy of alcohol and opioid addiction is targeted.

This literature review aims to generate an updated description of the drugs used in the treatment of both addictions in terms of efficacy and safety, as well as the analysis of the molecular mechanisms involved in addiction, the emergency of new pharmacological targets and the pharmacogenetic factors that may modify the efficacy and safety of current treatments.

In the treatment of alcohol addiction, current pharmacotherapy can be classified into those aimed at: (i) reducing the state of hyper-excitability associated with withdrawal syndrome (benzodiazepines, clomethiazole, sodium oxybate), (ii) reducing craving (naltrexone, nalmefene), (iii) generating aversion to alcohol consumption (disulfiram, cyanamide), and (iv) maintaining abstinence after cessation of consumption (acamprosate). Analysis of the literature shows that long-term injectable naltrexone administration is the most effective current pharmacological alternative in the treatment of alcohol addiction, since it does not depend on adherence to treatment and has shown positive results in long-term therapies. For the treatment of opioid addiction, the pharmaco-therapeutic approach is mainly based on achieving abstinence from illicit opioids by replacing them with licit opioids with less addictive power and reduced withdrawal syndrome (methadone, buprenorphine).

The lack of efficacy and the adverse effects of the drugs currently used in the treatment of alcohol and opioid addiction show the need to find new pharmacological alternatives. Recent preclinical research carried out at the University of Chile points to neuroinflammation and oxidative stress as promising therapeutic targets for the development of new drugs.

Finally, the pharmaceutical chemist's knowledge of the pharmacological properties of the drugs used in the treatment of these addictions is important for their rational use and for providing adequate pharmaceutical care to the patient and its family settings.

1. INTRODUCCIÓN

La adicción es una enfermedad crónica y tratable que implica complejas interacciones entre los circuitos cerebrales, la genética, el medio ambiente y las experiencias personales de cada individuo. Se caracteriza por la búsqueda y el uso compulsivo de sustancias adictivas a pesar de las consecuencias dañinas que esto conlleva para el individuo (ASAM, 2019). Esta enfermedad puede tener su inicio en cualquier etapa de la vida y en general se inicia con el consumo ocasional de una determinada droga de abuso. Luego, este patrón de consumo cambia a uno de tipo compulsivo que junto al uso de otras sustancias pueden empeorar la enfermedad y su pronóstico (Guardia y cols., 2015).

A pesar de los diversos efectos fisiológicos producidos por las distintas sustancias adictivas, todas generan a nivel cerebral efectos de tipo placentero a través de la estimulación de circuitos cerebrales relacionados con los procesos de aprendizaje, emoción y gratificación. Estos mismos circuitos están ligados a conductas claves para la supervivencia de las especies como lo son la alimentación y la reproducción (Guerra, 2012). Es posible apreciar que durante el uso de una sustancia adictiva estos sistemas se activan de una manera anormalmente intensa, lo que induce un refuerzo de las conductas asociadas al consumo de la sustancia. En este sentido, se podría considerar la adicción como un aprendizaje patológico que por medio de estos mecanismos neuronales esenciales para la vida provoca alteraciones en el cerebro que van a afectar las emociones, la percepción, la capacidad de tomar decisiones y la memoria (Huerta y Cruz Martín, 2011). La conducta de los individuos está en gran parte controlada por dos sistemas principales: i) el sistema de control cognitivo, que involucra las emociones y capacidad de razonamiento y ii) el sistema de placer-recompensa (Sarmiento-Rivera y Ríos-Flórez, 2017). Durante la adolescencia existe un desbalance en el desarrollo de ambos sistemas, observándose un desarrollo tardío del sistema de control cognitivo respecto del sistema de recompensa. Este desbalance impide un adecuado control del comportamiento lo que explica la elevada propensión de los adolescentes al abuso de sustancias adictivas y la desatención a las consecuencias negativas que su consumo provocan (Guardia y cols., 2015)

Cuanto más intensos sean los efectos placenteros de una sustancia mayor será el deseo o la necesidad de volver a consumirla. Este deseo o ansiedad se denomina en inglés 'craving', el cual luego del uso reiterado de una sustancia adictiva va adquiriendo preminencia sobre otros efectos de la droga, disminuyendo a la vez la capacidad de control del individuo sobre su consumo (Guardia y cols., 2015). Estudios recientes han demostrado que el craving es el principal factor predictor de las recaídas, por lo que implementar estrategias que lo disminuyan son determinantes en el éxito de las terapias de las adicciones (ver Echavarría, 2017).

Otro tema de gran relevancia en la adicción es el desarrollo de la tolerancia, la cual se define como una disminución paulatina de los efectos farmacológicos de la droga, lo que se asocia a la necesidad de consumir una mayor cantidad de la sustancia para obtener la

misma respuesta (Guerri, 2012). Los mecanismos neuroquímicos asociados a la tolerancia no están totalmente esclarecidos; sin embargo, se han identificado algunos elementos moleculares que podrían explicar esta condición (Ver punto 3).

1.1 Magnitud de la adicción al alcohol y opioides en el mundo

El alcohol (alcohol etílico, etanol) es una sustancia psicoactiva con propiedades adictivas que actúa como depresor del sistema nervioso central y ha sido utilizado ampliamente por muchas culturas con fines recreativos, curativos y/o sociales (Rourke, 2017). A nivel mundial, el consumo promedio es de 33 g de alcohol al día, equivalente a 2 vasos de vino (300 ml), una botella de 750 ml de cerveza o 2 vasos de bebidas destiladas (80 ml). El 27% de los jóvenes entre 15 y 19 años son bebedores y se estima que en muchos países el consumo comienza antes de los 15 años. Las mayores tasas de consumo entre jóvenes de esta edad corresponden a Europa (44%) y América (38%). A nivel mundial, un 45% del alcohol se consume en forma de bebidas destiladas, 34% como cerveza y 12% como vino (OMS, 2018).

Existe evidencia de que el consumo excesivo de alcohol genera una gran cantidad de problemas sanitarios, sociales y económicos. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), este patrón de consumo es causante de más de 200 tipos de enfermedades, incluyendo trastornos mentales, gastrointestinales, cardiovasculares y oncológicos, siendo responsable de un 5,1% de la carga mundial de morbilidad (Connor, 2016; OMS, 2018). También está involucrado directa o indirectamente en la muerte de 3,3 millones de personas anualmente, lo que corresponde a 5,9% de las defunciones totales (OMS, 2014). De todas las muertes atribuibles al etanol, un 28% corresponde a lesiones (accidentes de tránsito, autolesiones, violencia interpersonal), 21% a trastornos digestivos, 19% a enfermedades cardiovasculares y el resto a enfermedades infecciosas, cánceres, trastornos mentales y otras afecciones (OMS, 2018).

Se estima que en el mundo hay 237 millones de hombres y 46 millones de mujeres que sufren adicción al alcohol. El continente americano es la zona del mundo con mayor mortalidad y años de vida perdidos por muerte prematura o discapacidad a causa del alcohol (OPS, 2015). Si bien la prevalencia de consumo excesivo de alcohol en los grupos sociales más acomodados es mayor, son los grupos sociales menos favorecidos los que sufren mayores problemas asociados a la adicción. En cuanto al género, los volúmenes de consumo entre hombres y mujeres tienden a igualarse; sin embargo, las mujeres son el grupo más desfavorecido por los efectos en la salud y sociales. Específicamente en América, las mujeres presentan la prevalencia más alta de trastornos relacionados con el consumo de alcohol (OPS, 2015). Adicionalmente, en los últimos años se ha establecido una causalidad directa entre el consumo excesivo de alcohol y la incidencia de enfermedades infecciosas tales como tuberculosis y el VIH/SIDA (OMS, 2018), a causa de la mayor vulnerabilidad que conlleva el consumo excesivo de alcohol y la mayor prevalencia de prácticas sexuales de riesgo.

Los opioides por parte son sustancias psicoactivas derivadas del opio utilizadas en la práctica clínica por sus propiedades analgésicas y antitusivas (Jamison y Mao, 2015).

También han sido utilizados históricamente con fines recreativos (Stolbach, 2015). El opio es una sustancia que se extrae de las cápsulas de la adormidera (*Papaver Somniferum*), y que contiene numerosos alcaloides naturales como morfina, codeína, papaverina, tebaína y noscapina (Harkouk y cols., 2018). A partir de modificaciones estructurales de estos alcaloides naturales se han obtenido opioides semisintéticos como la heroína y oxycodona. También existen los totalmente sintéticos que no poseen ninguna relación estructural con los alcaloides del opio como metadona, fentanilo y tramadol (Strain, 2015).

Muchos opioides son utilizados en la práctica clínica para el manejo del dolor crónico. La escala analgésica sugerida por la OMS considera el uso de fármacos opioides potentes para tratar dolores crónicos de etiología oncológica y aquellos débiles cuando los analgésicos no esteroideos (AINES) son incapaces de aliviar el dolor (Herrera y cols., 2016). Los opioides son potentes analgésicos, pero poseen importantes efectos adversos como su potencial para generar adicción y depresión respiratoria, lo que ha llevado a un aumento de las restricciones en el uso de los opioides (Ballantyne, 2015).

Un tema importante que ha surgido en los últimos años es el uso con fines recreativos de opioides de prescripción médica, así como su uso en un patrón distinto al indicado por el médico para el tratamiento analgésico (Herrera y cols., 2016). Esto último ocurre en muchas ocasiones debido a la tolerancia que se produce con su uso crónico, resultando en una disminución de su efecto analgésico, lo que determina un aumento de la dosis necesaria para conseguir el mismo efecto (Jamison y Mao, 2015). En las últimas décadas el uso de opioides en la práctica clínica ha aumentado de forma dramática. Sólo en el año 2012 se realizaron cerca de 62 millones de prescripciones de opioides en Estados Unidos. Esto debido a la liberación de su uso para tratamiento de dolor no oncológico y el marketing de la industria farmacéutica (Dart y cols., 2015).

Según el informe de las Naciones Unidas contra las Drogas y el Crimen (UNDOC) del año 2018, los opioides causan la mayor carga de daño, enfermedades y muertes relacionadas a drogas en todo el mundo (76%), especialmente aquellas relacionadas con sobredosis y depresión respiratoria (UNDOC, 2018). Se estima que a nivel mundial 15 millones de personas son adictas a los opioides. La mayoría consume heroína producida y fabricada de forma ilícita, aunque hay un porcentaje cada vez mayor que abusa de opioides sujetos a prescripción médica (OMS, 2014). Entre 2002 y 2018 el uso de heroína en Estados Unidos fue casi duplicado y sólo en 2018 se notificaron 15.000 muertes atribuidas a sobredosis con opioides (UNDOC, 2018).

La dependencia del consumo de opioides y de cualquier droga adictiva, es capaz de exacerbar disfunciones sociales previas en el adicto, afianza la exclusión social de estos y promueve su participación en actos delictuales. Por ejemplo, la administración intravenosa de heroína y el uso compartido de jeringas ha sido asociado a la transmisión de distintos virus como el de la hepatitis C y el de la inmunodeficiencia humana adquirida (VIH) (Bell, 2012).

1.2 Magnitud de la adicción al alcohol y opioides en Chile

En Chile, el alcohol es la droga más consumida y en comparación con otros países de la región, su consumo se sitúa entre los primeros en cantidad per cápita al año, con un total de 9,3 L de alcohol en mayores de 15 años. La bebida más consumida en Chile es la cerveza (36%), seguida del vino (33%) y destilados (31%) (OMS, 2018). En nuestro país la magnitud de los problemas relacionados con el consumo de alcohol no solamente guarda relación con la cantidad de alcohol consumido sino con los patrones y características del consumo. El consumo promedio del país es de 55 g de alcohol por ocasión, sin embargo, este volumen de alcohol se consume solo en 1,6 días en promedio a la semana lo que significa que el patrón de consumo está asociado a 'atracones' focalizados en un día o dos de la semana (ENS, 2016). Según datos del Estudio Nacional de Drogas en Población Escolar de 2015, la edad de inicio de consumo de alcohol en nuestro país se sitúa en promedio a los 13,8 años (ENPE, 2015).

Entre los costos atribuibles al consumo de alcohol en Chile cabe destacar: costos de crimen y delitos (policías, reclusión, judiciales, tránsito), costos en productividad laboral por ausentismo, mortalidad prematura y desempleo, costos en tratamiento y cantidad de años de vida saludable perdidos. En Chile hay aproximadamente 1,6 millones de personas que presentan un consumo abusivo de alcohol, mientras que la prevalencia de la dependencia es de aproximadamente un 0,3% que corresponde a 44.504 casos estimados en la población (Minsal, 2019). El consumo de alcohol en nuestro país se relaciona con un 16,4% de los años perdidos por muerte prematura y los costos en salud ascienden a 447 mil millones de pesos anuales (Margozzini, 2018).

En relación con la dependencia de opioides, hasta hace algunos años el consumo de heroína parecía ser un problema ajeno a nuestra realidad; sin embargo, en el último tiempo ha ido introduciéndose en países de nuestra región. En Chile, la dependencia de opioides no representa un problema relevante de salud pública, pero es importante estar atentos a su posible introducción en el país. En este sentido, en 2017 la Mesa de Nuevas Sustancias Psicoactivas (MNSP) dependiente del Ministerio de Interior incorporó más de 100 nuevas moléculas al listado de sustancias prohibidas por la ley 20.000. Entre ellas, se encontró el opioide sintético U-47700 también conocido como "muerte gris", ya que es capaz de producir la muerte por depresión respiratoria a dosis muy bajas (Ministerio del Interior y Seguridad Pública, 2017).

En Chile, el opioide con más acceso es el tramadol. Este fármaco se utiliza para el tratamiento del dolor crónico en paralelo a analgésicos no opioides y a coadyuvantes específicos según el dolor a tratar. El tramadol tiene un espacio definido en la terapia del dolor crónico, con la posibilidad de ser prescrito por cualquier médico y adquirido en la mayoría de las farmacias tanto privadas como asistenciales (Herrera y cols., 2016). El uso de este medicamento puede generar adicción y en ese sentido la prescripción médica juega un rol fundamental. Un reciente estudio realizado en el hospital Clínico de la Universidad de Chile reveló que, de todas las prescripciones de tramadol hechas para pacientes dados de alta de la unidad de emergencia, más de la mitad presentaban errores

de prescripción, ya sea dosis incompleta, falta de duración máxima de uso o ambas (Martínez y cols., 2017).

La codeína también es un opioide oral muy consumido en el país, el cual es indicado principalmente para el tratamiento de la tos y también en formulaciones analgésicas asociadas a paracetamol. Sin embargo, y a pesar de ser un fármaco sujeto a control legal, es frecuente el abuso de esta sustancia por sus efectos estupefacientes. En 2018, se dio a conocer el caso de una farmacia que expendía sin control de prescripción cantidades elevadas de jarabes para la tos que contenían codeína, resultando en su clausura por la autoridad sanitaria (ISP, 2020).

Según el XIII Estudio Nacional de Drogas en Población General en Chile del año 2016 la prevalencia del uso de opioides sin receta médica en Chile estuvo en aumento desde el 2002; sin embargo, desde el 2016 hasta el 2018 se ha estabilizado en 1,2 % (ENPG, 2018). Éste es el último estudio realizado en nuestro país que evaluó el uso de opioides sin receta médica por lo que no existe un claro panorama de la prevalencia actual del abuso de este tipo de sustancias.

1.3 Aspectos legales del uso de alcohol y opioides

En Chile, la edad mínima para comprar bebidas alcohólicas es de 18 años, sin embargo, no existe una prohibición explícita de ingesta de alcohol en menores de edad. De hecho, un estudio ENPE del año 2015 reveló que la edad de inicio de consumo de alcohol en Chile es en promedio a los 13 años (ENPE, 2015). Se ha atribuido el excesivo consumo de alcohol en nuestro país a diversos factores sociales, como el bajo impuesto que tienen las bebidas alcohólicas, la gran publicidad que se les da y el amplio acceso a este tipo de sustancias (Margozzini, 2018). En respuesta a esta problemática el Servicio Nacional para la Prevención y Rehabilitación del Consumo de Drogas y Alcohol (SENDA) en conjunto del Ministerio de Salud (MINSAL) elaboraron el plan de acción en alcohol 2016-2020 cuyos objetivos son implementar estrategias para reducir la disponibilidad del alcohol, llevar a cabo acciones, programas y proyectos dirigidos a poblaciones vulnerables, aumentar la oferta de programas e iniciativas que contribuyan a disminuir el consumo problemático de alcohol, mejorar la atención de salud y promover el desarrollo de modelos de detección precoz (MINSAL, 2016).

El consumo excesivo de alcohol no solo tiene consecuencias en la salud de las personas, sino que también en los accidentes de tránsito. En Chile 1 de cada 10 accidentes fatales se debe a la conducción bajo los efectos del alcohol. Como medida preventiva, la Comisión Nacional de Seguridad y Tránsito (CONASET) ha logrado avances importantes en materia de leyes de alcohol y conducción. En marzo de 2012 se implementó la 'Ley Tolerancia Cero' la cual sanciona la conducción bajo los efectos del alcohol y establece la prohibición de consumir alcohol por parte del conductor o de los pasajeros dentro del vehículo. Para efectos de esta ley, se entiende como condición física o psíquica deficiente, presentar una alcoholemia mayor a 0,3 gramos de alcohol por litro, estado denominado 'bajo la influencia del alcohol'. Por sobre 0,8 g/L se considera a la persona en

estado de ebriedad (CONASET, 2014). Adicionalmente, en el año 2014 entró en vigor la 'Ley Emilia', la que sanciona con cárcel efectiva de al menos un año a los conductores en estado de ebriedad ($>0,8\%$ g/L) que generen lesiones graves gravísimas o la muerte. Además, con esta nueva ley se establece como delito fugarse del lugar del accidente y negarse a realizar el alcotest o la alcoholemia correspondiente. Como resultado de la implementación de estas leyes se ha registrado una mejora en lo referido a siniestros viales ligados a la conducción bajo la influencia del alcohol. Los fallecidos a causa de accidentes se han mantenido bajo 150 por año y se ha observado un cambio en la conducta de los conductores, ya que desde la entrada en vigor de estas leyes el porcentaje de controles de alcohol que marcan positivo se ha reducido de un 8 a un 3% (CONASET, 2020).

En el caso de los opioides, la adquisición es regulada por el Instituto de Salud Pública (ISP), quien establece la condición de venta en el país de los medicamentos clasificados como psicotrópicos o estupefacientes. Los opioides débiles como el tramadol y codeína pueden ser adquiridos en farmacias y para ambos casos se la venta se realiza sólo bajo receta médica. Los jarabes que contienen codeína (10 mg/5ml) se expenden sólo con receta, mientras que los comprimidos con dosis mayores a 10 mg tienen como condición de venta receta retenida con control de stock. Para el caso de dosis mayores a 60 mg de codeína se exige receta cheque, condición de venta que comparte con la morfina, fentanilo, metadona, oxicodona, petidina, sufentanilo y ramifentanilo. Adicionalmente, el Decreto Supremo N°404 con última modificación en 2004 establece la regulación de psicotrópicos y entrega directrices de las disposiciones de estos en cuanto a su exportación, tránsito, producción, expendio, posesión y tenencia. Junto con ello, el tráfico ilícito de estupefacientes y sustancias psicotrópicas es sancionado en base a la Ley 20.000.

Dada la relevancia del alcoholismo y el abuso de opioides a nivel nacional y mundial y la falta de información de rápido acceso referente a los fármacos actualmente empleados para tratar estas patologías, en esta revisión bibliográfica se realizará una actualización de la farmacología del tratamiento de ambas adicciones, también se abordarán aspectos relacionados como los mecanismos moleculares implicados en la adicción, la irrupción de nuevos blancos farmacológicos y condiciones farmacogenéticas que pueden afectar la eficacia y seguridad de los tratamientos actuales. Esta información podría ser de relevancia e interés para estudiantes y profesionales Químico Farmacéuticos, así como también para otros profesionales de la salud.

2. Metodología

- La memoria corresponde a una revisión de la literatura relacionada con la farmacoterapia de la adicción al alcohol y a opioides. Se incluirá la información disponible en libros, artículos originales, revistas, revisiones sistemáticas, meta análisis, estudios preclínicos y estudios clínicos, en inglés y español. Además, de manera complementaria, se incluye información de algunos sitios web de entidades gubernamentales (ISP, EMA, FDA, OMS, UNDOC).
- Las fuentes de búsqueda utilizadas fueron Pubmed, Google Scholar, Cochrane, Servicio de biblioteca en línea de la Universidad de Chile.
- La búsqueda se limitó a los últimos diez años. En caso de no contar con información consistente en documentos dentro del rango, se incluyeron documentos más antiguos.
- Palabras Claves utilizadas: addiction, alcohol, opioids, alcoholism, opioid abuse, pharmacology, pharmacokinetics, metabolism, pharmacotherapy, pharmacogenetics. En español se usaron palabras claves similares.
- Criterios de selección: La selección de las referencias que se utilizaron en la revisión bibliográfica se basaron en la pertinencia e impacto del material bibliográfico analizado.

3. Mecanismos moleculares de la adicción al alcohol y opioides

3.1 Aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos del alcohol

El alcohol es una molécula pequeña altamente soluble en agua, pero que puede atravesar membranas celulares mediante difusión simple pasiva y alcanzar fácilmente todos los fluidos corporales (Cederbaum, 2012). Los efectos del alcohol en los diversos tejidos dependen de la concentración plasmática alcanzada, la que está determinada por su velocidad de absorción, distribución, metabolización y excreción.

Luego de su ingesta oral el alcohol es absorbido principalmente en el intestino delgado (80%), específicamente en el duodeno y yeyuno. Un pequeño porcentaje es también absorbido en el estómago (20%) (Agarwal y Goedde, 2012). El máximo de concentración sanguínea se alcanza a los 30-60 minutos después de su ingesta y es proporcional a la dosis ingerida (Cederbaum, 2012). La concentración de alcohol en sangre depende también de la velocidad de vaciamiento gástrico, la que es menor si hay presencia de alimentos en el estómago y por lo tanto reduce la absorción de alcohol. La graduación alcohólica de cada bebida también es importante, soluciones de alcohol altamente concentradas (>30% v/v) tienden a reducir la motilidad gástrica y conducir a una absorción más lenta de alcohol (Dilley, 2017).

Después de su absorción, el etanol llega al hígado y luego al corazón desde donde es bombeado a toda la circulación sistémica y a fluidos intra y extracelulares (Jones, 2019). Un concepto fundamental en la distribución del alcohol es su volumen de distribución, el cual da una idea de los territorios del organismo que son alcanzados por él. El volumen de distribución del alcohol es de aproximadamente 40 L para una persona de 70 Kg, lo que corresponde aproximadamente al total del agua corporal. Por lo tanto, el alcohol en estado de equilibrio presenta la misma concentración en la mayoría de los tejidos corporales (Cederbaum, 2012). Como se mencionó anteriormente el etanol tiene una buena solubilidad en agua, por lo que su concentración en un tejido específico depende del contenido de agua relativa de éste, característica que determina las diferencias que existen en la distribución del alcohol entre dos individuos con diferente proporción de grasa corporal. Las mujeres generalmente tienen un menor volumen de distribución de alcohol que los hombres debido a su mayor porcentaje de grasa corporal, esto explica el hecho de que presenten una alcoholemia más alta que un hombre cuando consumen la misma dosis de alcohol (Cederbaum, 2012).

La eliminación del etanol ocurre en un 90% mediante metabolismo oxidativo y menos del 10% es excretado sin cambios a través de los pulmones, riñones y la piel (Jones, 2019). La eliminación del alcohol tiene una cinética de orden cero, es decir, que la tasa metabólica es independiente de su concentración en el plasma. Esto se debe a la elevada afinidad por el alcohol de la principal enzima encargada de su eliminación, la deshidrogenasa alcohólica (ADH). Esto implica que a bajas concentraciones de alcohol esta enzima se satura, por lo que el proceso se lleva a cabo a velocidad máxima independiente de la concentración del sustrato (Cederbaum, 2012). A altas concentraciones el alcohol es eliminado no solo por la ADH sino también por otros sistemas enzimáticos como el CYP450 y la catalasa (**Figura 1**). Aunque con variaciones,

la capacidad metabólica para una persona de 70 kg es de aproximadamente 240 g de alcohol por día, lo que equivale a 10 g/h, o sea aproximadamente 1 bebida alcohólica estándar por hora (Cederbaum, 2012).

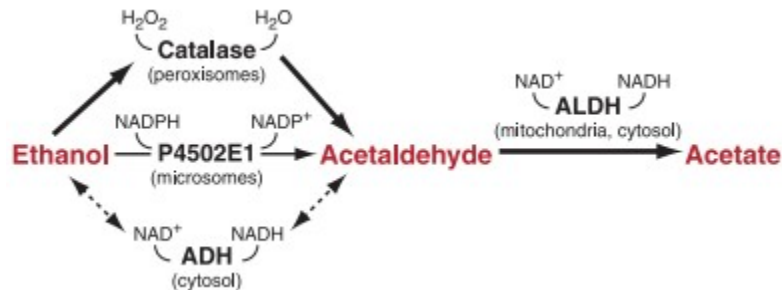


Figura 1. Vías metabólicas de oxidación del etanol. El alcohol es metabolizado mediante oxidación por las enzimas alcohol deshidrogenasa (ADH), catalasa y citocromo P450/2E1, generando el metabolito acetaldehído. El acetaldehído luego es oxidado por la enzima aldehído deshidrogenasa (ALDH) a acetato (Deitrich y cols., 2006).

La actividad catalítica de la ADH y la ALDH está determinada por la disponibilidad del cofactor nicotinamida adenina dinucleótido (NAD⁺) que durante la reacción de oxidación del alcohol se transforma a su forma reducida NADH. La enzima ADH se encuentra en el citoplasma de los hepatocitos y existen diversas isoformas que presentan distinta afinidad (K_m) por el alcohol. En mamíferos se han identificado 5 clases de esta enzima; ADH1, ADH2, ADH3, ADH4 y ADH5 (Östberg y Höög, 2016) que se diferencian principalmente en su afinidad a distintos tipos de alcoholes. La enzima ADH1 es la principal encargada de la oxidación del alcohol, mientras que la ADH4 cobra importancia en el metabolismo de altas concentraciones de éste (Cederbaum, 2012). La reducción de la concentración intracelular de NAD⁺ al metabolizar el alcohol provoca una disminución de la relación redox NAD⁺/NADH lo que inhibe importantes reacciones que son sensibles a esta relación como la glicólisis, ciclo de Krebs, piruvato deshidrogenasa, oxidación de ácidos grasos y la gluconeogénesis (Cederbaum, 2012).

Una segunda vía para la degradación del alcohol que cobra especial importancia en sujetos que consumen alcohol de forma crónica o en aquellos que consumen grandes cantidades es el sistema oxidante microsomal (MEOS). Esta reacción es catalizada por el citocromo P450 CYP2E1, enzima que se encuentra en el retículo endoplásmico y que utiliza adenina dinucleótido fosfato (NADP⁺) como cofactor para convertir el etanol en acetaldehído (Mackus y cols., 2020). Los niveles de expresión de CYP2E1 son también fuertemente inducidos por el consumo crónico de etanol y su actividad produce especies de oxígeno altamente reactivas, que incluyen hidroxietilo, aniones superóxido y radicales hidroxilos que pueden causar daño oxidativo a las proteínas y ácidos nucleicos celulares (Zakhari, 2013).

Finalmente, una tercera vía de menor importancia es la enzima catalasa que se encuentra en los peroxisomas hepáticos en donde el etanol actúa como donante de electrones para la reducción de peróxido de hidrógeno en agua (Mackus y cols., 2020). Esta reacción

tiene poca importancia en el metabolismo hepático del alcohol, sin embargo, es el principal mecanismo de degradación de éste en el cerebro en donde no hay expresión de ADH (Zakhari, 2013).

Todas estas vías de metabolización del alcohol tienen en común la generación de acetaldehído, metabolito altamente reactivo y tóxico el cual es oxidado por la enzima deshidrogenasa aldehídica ALDH (Zakhari, 2013). Altos niveles de acetaldehído en sangre estimulan la liberación de catecolaminas, activando la glándula suprarrenal lo que desencadena una serie de síntomas cardiovasculares como vasodilatación, enrojecimiento facial, aumento de la frecuencia cardíaca y respiratoria, palpitaciones, hipotensión, bronco constricción, náuseas y dolor de cabeza (Maxwell y cols., 2010). La ALDH es una gran familia de enzimas que cumplen diversos roles en el organismo; sin embargo, el subtipo mitocondrial ALDH2 expresada en la mayoría de los tejidos y de forma muy abundante en el hígado, es la que presenta mayor afinidad por acetaldehído (Chen y cols., 2014). La enzima ALDH2 posee un polimorfo denominado ALDH2*2 (Glu504Lis) que es catalíticamente inactiva y con una capacidad muy reducida de metabolizar acetaldehído. Este polimorfismo es muy frecuente en poblaciones asiáticas, estimándose que el 40% de los japoneses lo presentan. Esta incapacidad de metabolizar el acetaldehído y por ende sufrir en mayor medida los efectos adversos asociados a este metabolito se asocia a una disminución del riesgo de desarrollar alcoholismo (Danquah y Gyamfi, 2016).

A diferencia de otras drogas de abuso, las cantidades de alcohol necesarias para producir efectos farmacológicos son elevadas, del orden milimolar en sangre (Lovinger y Roberto, 2013). El alcohol presenta efectos farmacodinámicos en múltiples órganos y sistemas incluidos el sistema nervioso central (SNC), endocrino, inmune, cardiovascular y gastrointestinal. Su principal efecto es sobre el SNC, en donde afecta una variedad de sistemas de neurotransmisión que impactan en los circuitos cerebrales relacionados con la recompensa, el estrés, la toma de decisiones y la adopción de hábitos. Asimismo, altas concentraciones de etanol (~100 mM) son capaces de activar una variedad de neurotransmisores inhibitorios y alterar la transmisión sináptica, reduciendo la excitabilidad neuronal e inhibiendo la plasticidad sináptica (Lovinger y Roberto, 2013).

Uno de los sistemas más afectado por el consumo excesivo de alcohol es el tracto gastrointestinal, ya que se ve expuesto a altas concentraciones de alcohol. Existe evidencia que la exposición crónica a alcohol provoca un desequilibrio entre las cepas de bacterias beneficiosas y nocivas, lo que trae como consecuencias inflamación y alteración de la permeabilidad intestinal (Canesso y cols., 2014). Estudios preclínicos demuestran que esta inflamación intestinal resulta en la liberación de citoquinas proinflamatorias que inducen a su vez inflamación hepática, infiltración de neutrófilos y esteatosis (Lowe y cols., 2017). El hígado es el órgano más afectado por el consumo de alcohol, entre los mecanismos asociados a este daño se encuentran la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), formación de aductos de acetaldehído, activación de la respuesta inmune y alteraciones en la señalización celular (Molina y Nelson, 2018). Otro órgano afectado por el consumo excesivo de alcohol es el páncreas, presentando inflamación y

alteraciones en la secreción de enzima pancreáticas como la alfa amilasa y la insulina (Molina y Nelson, 2018; Ren y cols., 2016).

A nivel cardiovascular, el consumo crónico de alcohol induce estrés oxidativo miocárdico, deterioro de la función mitocondrial y esteatosis cardiaca (Matyas y cols., 2016). También aumenta la presión arterial, lo que determina al alcohol como un factor de riesgo en enfermedades cardiovasculares. A nivel pulmonar, altera la respuesta inmunitaria innata y adaptativa aumentando la susceptibilidad de estos órganos a infecciones (Shults y cols., 2015). A nivel renal, el alcohol es un factor de riesgo para el desarrollo de glomerulonefritis y lesión renal aguda (Schaeffner y Ritz, 2012).

3.2 Aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de los opioides

Las propiedades farmacocinéticas son determinantes en la elección del opioide más adecuado a los requerimientos de cada tratamiento y pueden ser administradas por vía intravenosa y no intravenosa (Mercadante, 2015). Entre las vías no intravenosas están las vías oral, subcutánea, intramuscular, transdérmica, intratecal, inhalatoria y epidural (Gupta y cols., 2011). Las diferencias en la biodisponibilidad del opioide asociada a cada una de estas vías de administración es determinante en la concentración sanguínea que puede alcanzarse. La vía oral es la que presenta la menor velocidad de absorción, determinando un mayor tiempo de latencia desde la administración hasta el inicio del efecto y también se ve afectada por el metabolismo de primer paso hepático que limita las concentraciones iniciales del opioide en sangre (Gupta y cols., 2011). Por otra parte, la administración endovenosa presenta un inicio de acción más rápido que la vía oral, con una aparición casi inmediata de los efectos farmacodinámicos, razón por la cual se utiliza con mayor frecuencia en analgesia y anestesia (Harkouk y cols., 2018). Sin embargo, este rápido inicio de acción también va asociado a la rápida aparición de los efectos adversos. De hecho, se ha comprobado que la administración por vía endovenosa de opioides se asocia a una mayor estimulación del sistema de recompensa que con otras vías de administración (Harkouk y cols., 2018). Esto se relaciona claramente con el hecho de que la administración endovenosa es la forma más utilizada en el uso ilícito de opioides. La administración transdérmica se caracteriza por una liberación controlada del opioide desde una forma farmacéutica tipo parche. A través de esta vía se genera una especie de reservorio cutáneo que se traduce en un aumento progresivo de las concentraciones plasmáticas del opioide, por lo que los efectos no se inician inmediatamente, pero presentan una mayor duración (Harkouk y cols., 2018). Este tipo de administración resulta muy conveniente en tratamientos a largo plazo y en la terapia de mantenimiento en casos de adicción (Gupta y cols., 2011). La vía de administración intranasal es también una eficiente alternativa debido a que la mucosa nasal permite una rápida absorción. Además, es una vía que permite la autoadministración por el paciente y al evitar la Barrera hematoencefálica (BHE) ofrece un rápido paso al Sistema Nervioso Central (SNC) y una rápida aparición de sus efectos (Paredes, 2015).

Los receptores opioides están distribuidos principalmente en el sistema nervioso central. Es por esto, que la lipofiliidad de cada opioide juega un rol fundamental en su capacidad

de atravesar la BHE, alcanzar el SNC y generar su efecto farmacológico (Pruskowski y Arnold, 2016). La mayoría de los opioides sufre un extenso metabolismo de primer paso en el hígado antes de alcanzar la circulación sistémica cuando son administrados por vía oral (Mercadante, 2015). Los opioides se metabolizan a través de dos sistemas enzimáticos principales, CYP450 particularmente CYP2D6 y CYP3A4, y en menor medida por las UDP-glucuronosiltransferasas (UGT) (Mercadante, 2015). En el caso de varios opioides, los productos de su metabolización son moléculas activas que conservan una actividad farmacológica similar o mayor en algunos casos como la codeína, oxicodona y tramadol (Mercadante, 2015). Los polimorfismos en los genes del citocromo P450 y la inhibición o inducción de enzimas del citocromo por fármacos co-administrados pueden afectar de manera importante la concentración sistémica de los opioides y sus metabolitos y, por tanto su eficacia (Smith, 2011). En el caso del tramadol y la codeína, estos son profármacos, por lo que dependen de la acción enzimática para ser activados (Harkouk y cols., 2018). En pacientes cirróticos y con insuficiencia hepática la metabolización de los opioides se ve alterada, lo que puede provocar toxicidad debido al aumento de sus niveles plasmáticos (Bosilkovska y cols., 2012). Luego de la metabolización, la mayoría de los opioides son excretados por vía renal como metabolitos activos o droga inalterada (Nafziger y Barkin 2018). Los opioides que generan metabolitos activos como morfina y codeína, deben evitarse en personas con insuficiencia renal, ya que estos pueden acumularse y provocar toxicidad severa (King y cols., 2011). En este tipo de pacientes se prefiere el uso de metadona, cuyos metabolitos son inactivos (Tamayo y cols., 2015).

Los opioides ejercen su acción farmacodinámica por medio de la interacción con los receptores de opioides tipo mu (μ), kappa (κ) y delta (δ), que se encuentran ampliamente distribuidos en el cerebro, medula espinal, piel y tracto gastrointestinal (Wang, 2019) y que son expresados por neuronas centrales, periféricas, células neuroendocrinas (pituitaria, suprarrenal), inmunes y ectodérmicas (Stein y Machelska, 2011). Los receptores opioides están acoplados a una proteína G de tipo inhibitoria, por lo que la unión del ligando al receptor inducirá su disociación en dos subunidades activas capaces de inhibir la actividad de la enzima adenilato ciclasa, reducir el AMPc, disminuir la conductancia de los canales de calcio y activar canales de potasio rectificadores del potencial de acción (Colvin y cols., 2019) (**ver Figura 2**). Esto tiene como consecuencia la atenuación de la excitabilidad de las neuronas y la reducción de la liberación de neuropéptidos pro-nociceptivos (Wang y cols. 2010). Los opioides también inhiben los canales de sodio y las corrientes postsinápticas excitadoras evocadas por la activación de las vías glutamatérgicas en la médula espinal. Todos estos efectos tienen como resultado una menor transmisión de estímulos nociceptivos en todos los niveles neuronales y una reducida percepción del dolor (Stein, 2016). Algunos ligandos endógenos de estos receptores son las betaendorfinas, encefalinas, y dinorfinas. Las betaendorfinas y encefalinas son agentes antinociceptivos que actúan sobre los receptores mu y delta, mientras que las dinorfinas actúan sobre el receptor kappa provocando efectos tanto antinociceptivos como pro-nociceptivos (Stein, 2016).

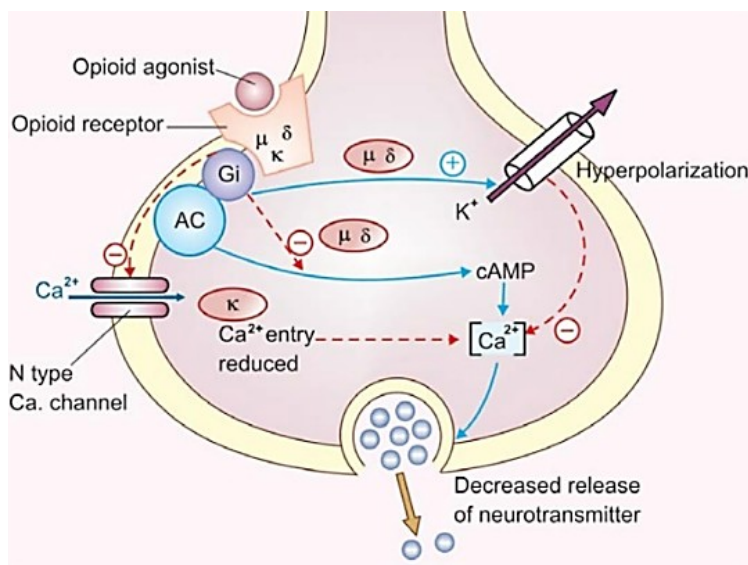


Figura 2. Mecanismo de acción de los agonistas opioides. La activación del receptor opioide por el agonista activa a la proteína G de tipo inhibitoria (Gi) la cual inhibe a la AC reduciendo la formación de AMPc intracelular. Esta reducción del AMPc resulta en una disminución de la conductancia de los canales de calcio (menor activación de PKA), una reducción de la concentración intracelular de Ca^{2+} y disminución de la liberación de neurotransmisores. La proteína Gi activada promueve también la apertura de canales de K^+ lo que hiperpolariza a la neurona, disminuyendo la transmisión del potencial de acción y la activación de los canales de Ca^{2+} (Colvin y cols., 2019)

Entre los efectos adversos más importantes asociados a la administración de opioides se encuentran la constipación, náuseas y depresión respiratoria (Wang, 2019). Las náuseas están asociadas a la activación de receptores opioides ubicados en la zona quimiorreceptora cerebral (Colvin y cols., 2019), mientras que la depresión respiratoria se debe al bloqueo de la señalización proveniente de los quimiorreceptores periféricos y centrales hacia el centro respiratorio. Junto a ello los opioides son capaces de inhibir la descarga de las neuronas motoras craneales y bulboespinales que controlan a los músculos responsables de la respiración (Imam y cols., 2018).

La administración crónica de opioides es capaz de generar dependencia física, tolerancia e hiperalgesia. La dependencia física corresponde a adaptaciones fisiológicas responsables de la aparición de los síntomas de abstinencia y se observa luego de la interrupción abrupta del uso de opioides o por la administración de antagonistas del receptor opioide (Harkouk y cols., 2018). Entre los signos y síntomas de dependencia física a opioides encontramos: inquietud, rinorrea, estornudos, piloerección, sudoración, insomnio, temblor, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, mialgias, taquicardias y aumento de la frecuencia respiratoria (Nafziger y Barkin, 2018). La tolerancia al uso de opioides se produce luego de una exposición crónica a ellos, verificándose desensibilización, internalización y regulación negativa de los receptores opioides (Cahill y cols., 2016). Esta menor respuesta a la acción del opioide se traduce en un aumento del

AMPC y de la activación de PKA, las que están involucradas en la señalización de los nociceptores aferentes primarios, lo que resulta en una mayor intensidad en la percepción del dolor (hiperalgesia) (Colvin y cols., 2019).

3.3 Mecanismos moleculares de la adicción al alcohol y opioides

El circuito cerebral de la recompensa (sistema mesocorticolímbico) juega un rol fundamental en las conductas necesarias para la supervivencia, como la alimentación y la reproducción, así como en el desarrollo de la adicción. Este sistema está constituido por neuronas dopaminérgicas cuyos somas se encuentran el área tegmental ventral (ATV) y la proyección de sus axones que se dirigen hacia el Núcleo Accumbens (NAc) y otras regiones corticales (**Figura 3**) (Yamaguachi y cols., 2011). Las proyecciones hacia el NAc son de suma importancia ya que estudios en ratas han demostrado que distintas sustancias adictivas (incluyendo el alcohol y los opioides) son capaces de aumentar los niveles extracelulares de dopamina en esta región (Ericson y cols., 2019).

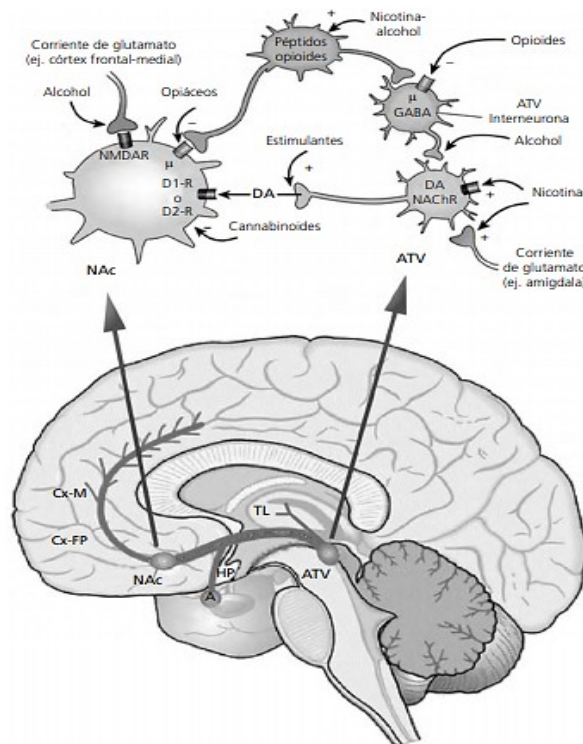


Figura 3. Sistema mesocorticolímbico cerebral y acciones de distintas sustancias adictivas. La figura ilustra las proyecciones neuronales dopaminérgicas que se extienden desde el área tegmental ventral (ATV) hacia el Núcleo Accumbens (NAc) y otras áreas del sistema límbico como la amígdala (A), corteza prefrontal (Cx-FP), corteza media (Cx-M) e hipocampo. En la parte superior se muestra la acción de los opioides sobre el receptor μ presente en las neuronas GABA, lo que inhibe la liberación de GABA en la sinapsis con las neuronas dopaminérgicas del VTA. Se observa también que el alcohol ejerce acciones moduladoras de la transmisión glutamatergica y GABAérgica, además de su capacidad de activar la liberación de endorfinas. Estas dos últimas acciones disminuyen el tono GABAérgico resultando en un aumento en la liberación de dopamina en el NAc (Guerri, 2012)

3.3.1 Mecanismos adictivos del alcohol

A diferencia de muchas drogas de abuso en donde se conoce el mecanismo de acción y los receptores involucrados en los efectos gratificantes, en el caso del alcohol esto no está totalmente esclarecido. Si se ha demostrado que la administración de etanol en concentraciones farmacológicamente activas (17 mM) aumentan los niveles extracelulares de dopamina en el NAc, así como también se ha comprobado una relación entre niveles bajos de dopamina endógenos y un mayor consumo de alcohol (Ericson y cols., 2019).

Diversos autores han planteado la acción del alcohol como un pro-fármaco, atribuyéndole a su metabolito acetaldehído los efectos gratificantes y reforzantes del consumo de alcohol. El acetaldehído, primer metabolito de la oxidación de etanol, presenta efectos farmacológicos a concentraciones micro molares y debido a su alta lipofilicidad debería atravesar la BHE sin problemas (Israel y cols., 2015). Sin embargo, la alta actividad ALDH2 en las células endoteliales de la BHE no permite que el acetaldehído periférico alcance el SNC. Por esta razón, el acetaldehído solo puede encontrarse en el cerebro si es generado *de novo* a partir del etanol por la enzima catalasa, debido a la baja expresión de la ADH en el SNC (Israel y cols., 2015). Se ha demostrado que el acetaldehído a nivel cerebral tiene gran incidencia en el refuerzo inicial del consumo de etanol, así como en sus efectos gratificantes debido a su capacidad de aumentar la actividad de las neuronas dopaminérgicas del VTA y los niveles de dopamina en el NAc (Deehan y cols., 2013). Estudios farmacogenéticos han mostrado que la microinyección en el VTA de un vector lentiviral codificante para un shRNA anticatalasa (menor producción de acetaldehído) reduce la adquisición del hábito de consumir alcohol en ratas (Karahanian y cols., 2015). Sin embargo, este bloqueo es inefectivo en la reducción de la ingesta en ratas que han alcanzado un nivel crónico de consumo, sugiriendo un mecanismo diferente para la mantención del consumo de alcohol.

Otra sustancia que se ha relacionado con los efectos adictivos del alcohol es el salsolinol, un producto de la condensación entre el acetaldehído y la dopamina (Israel y cols., 2015) (**Figura 4**). Se ha reportado que la microinyección de salsolinol en el VTA a concentraciones nanomolares, muy inferiores a las que alcanzan el etanol y acetaldehído en el cerebro, aumenta la liberación de dopamina en el NAc, provoca activación locomotora y un aumento de la preferencia en ratas por el etanol (Hipólito y cols., 2011). Diversos autores han propuesto que el salsolinol estimularía las neuronas dopaminérgicas, activando los receptores opioides μ ubicados en interneuronas GABA del VTA (Xie y cols., 2013; Berríos-Cárcamo y cols., 2017). La unión de salsolinol a los receptores μ en estas neuronas GABAérgicas induciría su hiperpolarización, lo que resultaría en una menor liberación de GABA y una posterior activación de las neuronas dopaminérgicas debido a la reducción del control inhibitorio (Xie y cols., 2013) (Ver Figura 3).

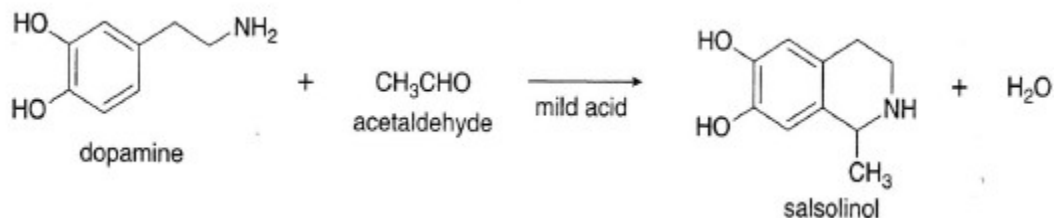


Figura 4. Reacción de condensación entre dopamina y acetaldehído para formar salsolinol. Esta reacción ocurre de forma espontánea para formar tanto R- como S-salsolinol. Ambos isómeros difieren en sus acciones farmacológicas encontrándose que R-salsolinol es el mayormente responsable en los efectos adictivos del alcohol (Quintanilla y cols., 2016).

También se ha observado que el etanol es capaz de aumentar los niveles centrales de péptidos opioides endógenos, a través de un aumento de su liberación (Font y cols.,

2013). Experimentos en animales ha mostrado que la administración aguda de alcohol aumenta la liberación de betaendorfinas en el hipotálamo, cerebro medio, VTA y NAc (ver Guardia, 2013). La síntesis de betaendorfinas en el cerebro se lleva a cabo principalmente en el NAc. Coincidentemente esta área presenta los mayores niveles de expresión de catalasa y los más bajos de ALDH2, lo que sugiere que altos niveles locales de acetaldehído en esta región podrían estar involucrados en el aumento de betaendorfinas en el NAc inducidos por etanol (Font y cols., 2013; Berríos-Cárcamo y cols., 2017).

El glutamato, principal neurotransmisor excitador, tiene un rol importante en el desarrollo de la adicción al alcohol. Un estudio realizado en animales demostró que existe un aumento de los niveles extracelulares de glutamato en el NAc en ratas que son expuestas al alcohol de manera prolongada, causado aparentemente por la alteración de los transportadores de glutamato responsables de su homeostasis extracelular (Griffin y cols., 2014). Esta homeostasis esta mediada por varios transportadores de glutamato, incluidos el transportador glial de glutamato GLT1 y el antiportador de cistina/glutamato (Hammad y cols., 2017). Peana y sus colaboradores observaron una disminución de la expresión de ambos transportadores en el NAc y otras regiones cerebrales en ratas con consumo crónico de etanol luego de un periodo de abstinencia (Peana y cols., 2014). Si bien no existe evidencia de como el consumo de alcohol puede afectar a los transportadores de glutamato en humanos, un estudio post mortem en tejido cerebral demostró una disminución de los niveles de GLT-1 en la amígdala de sujetos alcohólicos (Kryger y Wilce, 2010). Esta desregulación en la homeostasis glutaminérgica podría ser la responsable de la disminución de la capacidad de regular el comportamiento de búsqueda de drogas en personas adictas, así como también el aumento de la probabilidad de recaída.

3.3.2 Mecanismos adictivos de los opioides

Para los opioides, el mecanismo principal de adicción se asocia a la liberación de dopamina en el sistema mesocorticolímbico, que esta mediada por la unión de los opioides a receptores de tipo μ presentes en las neuronas GABAérgicas. La activación de este receptor desencadena una reducción de la liberación de GABA, desinhibiendo las neuronas dopaminérgicas y aumentando la liberación de dopamina en distintos núcleos del sistema mesocorticolímbico (Colvin y cols., 2019) (Ver Figura 3). Este aumento de la dopamina extracelular resulta en una sensación de euforia y bienestar, que actúa como un refuerzo positivo para el consumo de opioides (Wang, 2019). Se ha observado también que la exposición prolongada a opioides conduce a una respuesta neuroadaptativa caracterizada por un incremento de hormonas y péptidos relacionados con el estrés como el factor liberador de corticotropina (CRH) y la dinorfina (Butelman y cols., 2012). Estos factores parecieran además potenciar la actividad del receptor κ opioide, que en estados de abstinencia contribuye al establecimiento de un estado de ánimo disfórico, asociado a depresión, irritabilidad, ansiedad, diarrea, calambres abdominales, dolor muscular, dolor óseo, ansiedad y sudoración (Wang y cols., 2019). Estos efectos negativos llevan a la búsqueda compulsiva de opioides para aliviar la sintomatología disfórica descrita, lo que

aumenta el riesgo de recaídas. Luego de la exposición reiterada a opioides ocurren también regulaciones a nivel de los receptores opioides, como la desensibilización y la internalización, lo que lleva a la generación de tolerancia que en conjunto a la dependencia física desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de la adicción (Wang y cols., 2019). La disminución del autocontrol en el consumo también se ha asociado al estímulo continuado de la proyección dopaminérgica en la corteza y los ganglios basales que llevan a un aumento en la liberación de glutamato en el NAc (Wang y cols., 2019).

4. Farmacología de la terapia del alcoholismo y la adicción a opiodes

4.1 Tratamiento farmacológico alcoholismo

Si bien no se conoce con exactitud el mecanismo asociado a la adicción al alcohol, la investigación farmacológica ha demostrado que diversos sistemas de neurotransmisión se ven afectados por el consumo de esta sustancia. Por esta razón los fármacos empleados para tratar dicha adicción tienen como fin modular la transmisión dopaminérgica, el sistema opioide-endorfina, los receptores de glutamato y de GABA debido a que estos son los principales sistemas afectados por la adicción al alcohol. Los objetivos del tratamiento farmacológico de la adicción al alcohol se pueden dividir de acuerdo con la etapa de la adicción a la cual están dirigidos. De esta forma se identifican fármacos orientados a tratar los síntomas de abstinencia, reducir la ingesta y el ansia del consumo de alcohol y evitar la recaída (**Figura 5**)

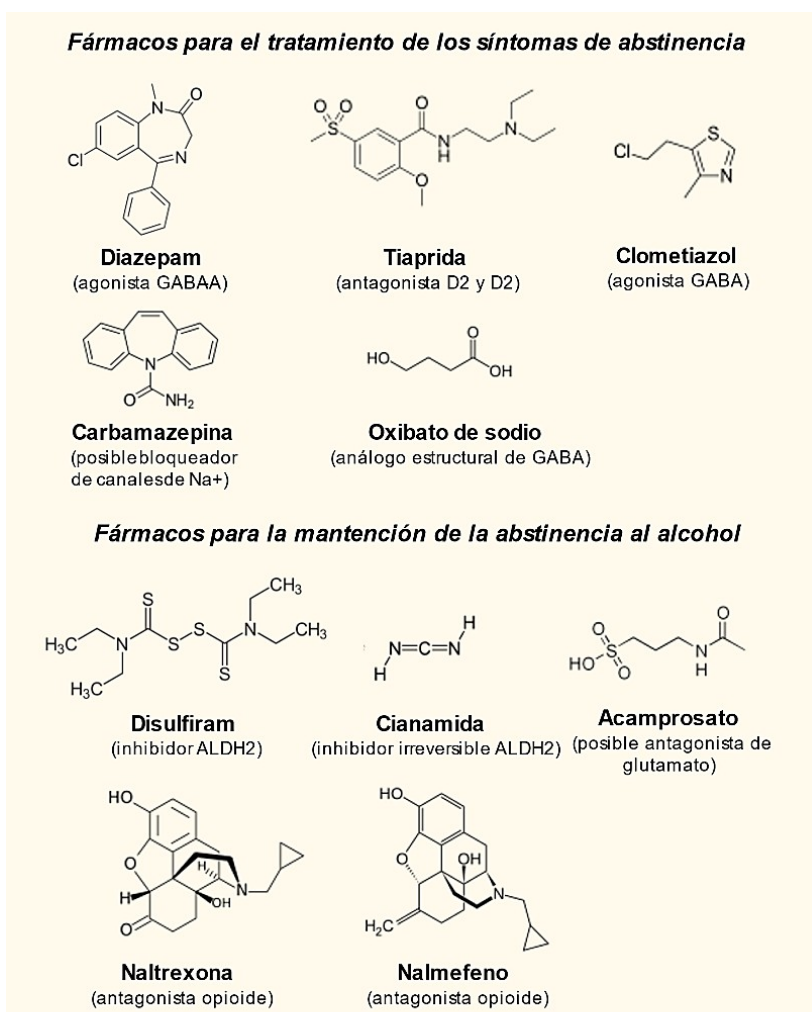


Figura 5. Fármacos utilizados en la terapia de adicción al alcohol. Los distintos fármacos se han clasificado en dos categorías: i) fármacos empleados para el tratamiento de los síntomas de abstinencia durante la fase de desintoxicación y ii) fármacos empleados en la prolongación de la abstinencia. En el caso de fármacos como carbamazepina, oxibato de sodio y acamprosato, no se conoce con exactitud los mecanismos de acción responsables de su acción farmacológica.

4.1.1 Tratamiento de los síntomas de abstinencia

Tras suprimir el consumo de alcohol en un adicto se evidencia un estado de hiperexcitabilidad del SNC, provocado principalmente por alteraciones en la neurotransmisión glutamatérgica y GABAérgica. Este estado de hiperexcitabilidad asociado a la abstinencia se caracteriza por ansiedad, temblores, convulsiones, sudoración, náusea y episodios de confusión (García, 2015). El objetivo del tratamiento en esta etapa es aliviar la sintomatología y evitar la aparición de síntomas más graves como el delirium tremens. Los fármacos más frecuentemente empleados con este objetivo son: benzodiazepinas, clometiazol, tiaprida, carbamazepina, gabapentina y topiramato.

4.1.1.1 Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas son un grupo de fármacos ampliamente utilizados por sus propiedades hipnóticas, sedantes y anticonvulsivantes. Su mecanismo de acción se basa en su unión a un sitio específico en el receptor GABA-A, potenciando las corrientes iónicas inhibitorias (Cl⁻) inducidas por la acción de GABA en este receptor (Schmidt y cols., 2016). Este efecto farmacológico contrarresta el estado hiperexcitatorio asociado a la abstinencia de alcohol (Ávila y cols., 2012), que como se ha indicado previamente, sería causado por un exceso de la actividad glutamatérgica en el SNC. En Chile, las benzodiazepinas están indicadas para el control de episodios de ansiedad, agitación y tensión emocional, como miorrelajante de estados espásticos de origen nervioso y como coadyuvante en el tratamiento de desórdenes convulsivos. También se han utilizado en otros países como tratamiento farmacológico para el síndrome de abstinencia al alcohol. En Chile, solamente el diazepam posee esta indicación. La vía de administración más utilizada es la oral, sin embargo, para el tratamiento de crisis o delirium tremens la vía endovenosa es la de elección debido a la rapidez de su efecto.

Las benzodiazepinas son metabolizadas en el hígado por enzimas del citocromo P450 y sus metabolitos conjugados con ácido glucurónico para su posterior excreción en la orina. En algunos casos, la metabolización genera metabolitos activos, los que aumentan aún más la duración de la acción del fármaco (Griffin y cols., 2013). Es el caso de diazepam, cuyos metabolitos activos (oxazepam y temazepam) le confieren un efecto farmacológico prolongado. El tratamiento con benzodiazepinas no debe durar más de 3 semanas para reducir el riesgo de adicción a estos fármacos. Junto con ello, al decidir el término del tratamiento, las dosis deben ir reduciéndose paulatinamente para evitar el síndrome de abstinencia que se asocia a la suspensión abrupta de este tipo de fármacos (García, 2015). Entre las benzodiazepinas más utilizadas para tratar la abstinencia de alcohol de vida media larga son el diazepam, lorazepam y clordiazepóxido y en el caso de pacientes con trastornos hepáticos se prefiere una benzodiazepina de vida media corta como el oxazepam (Ver figura 6) (Schmidt y cols., 2016).

Los efectos adversos más comunes del uso de las benzodiazepinas son confusión, ataxia y deterioro cognitivo, mientras que aquellos asociados a su uso prolongado son la tolerancia y dependencia (Griffin y cols., 2013). También es importante considerar que tanto la benzodiazepinas como sus metabolitos se acumulan preferentemente en zonas

ricas en lípidos como el SNC y el tejido adiposo, por lo que en pacientes con daño hepático y en adultos mayores se debe optar por moléculas de vida media corta o intermedia para evitar toxicidad por acumulación. Las benzodiazepinas están contraindicadas en pacientes con daño hepático severo, en insuficiencia respiratoria y apnea de sueño (Ávila y cols., 2012).

Drug	Routes of Administration	Onset of Action (minutes)	po Dosing Range	Intermittent IV Dosing Range	$t_{1/2}$ (hours)	Metabolism
Chlordiazepoxide	PO, IV, IM	Oral: 30-120	Initial: 50-100 mg; repeat as necessary, up to 300 mg per 24 hours	N/A	10 ± 3.4	Hepatic (active)
Diazepam	PO, IV, IM, rectal	IV: 2-5	10 mg, 3-4 Times during the first 24 hours; then, 5 mg, 3-4 times daily as needed	5-10 mg Every 10-15 minutes	43 ± 13	Hepatic (active)
Lorazepam	PO, IV, IM	IV: 15-20	2-4 mg Every 1 hour as needed (symptom triggered)	1-4 mg Every 5-15 minutes	14 ± 5	Hepatic (inactive)
Oxazepam	PO	120-180	15-30 mg 3-4 Times/d	N/A	8 ± 2.4	Hepatic (inactive)

Abbreviation: PO, by mouth; IV, intravenous; IM, intramuscularly.

Figura 6. Propiedades farmacocinéticas de las benzodiazepinas utilizadas en el tratamiento de la abstinencia alcohólica. En la tabla se describen las principales características farmacocinéticas de las benzodiazepinas utilizadas para tratar los síntomas de abstinencia al alcohol, tales como la ruta de administración, tiempo en minutos que demora en comenzar la acción, rango de dosis, vida media plasmática y actividad de sus metabolitos (Schmidt y cols., 2016).

En el año 2010 se publicó una revisión Cochrane que analizó los datos provenientes de 64 ensayos controlados aleatorios con el objetivo de evaluar la efectividad y seguridad del uso de benzodiazepinas en el tratamiento de la abstinencia de alcohol. Los autores concluyeron que las benzodiazepinas tienen efectos protectores contra los síntomas de abstinencia de alcohol, en particular las convulsiones y el delirio. Sin embargo, no fue posible llegar a una conclusión respecto de la superioridad del uso de benzodiazepinas a otros fármacos indicados para el tratamiento del síndrome de abstinencia al alcohol. Tampoco se encontraron diferencias significativas en la efectividad de una benzodiazepina respecto de otra. Debido a la heterogeneidad de los ensayos tampoco se entregaron conclusiones en cuanto a la seguridad del uso de las benzodiazepinas (Amato y cols., 2010).

4.1.1.2 Clometiazol

El clometiazol es un derivado de vitamina B1 que posee acción hipnótica, sedante y anticonvulsivante (Ávila y cols., 2012). Comparte el mecanismo de acción de las benzodiazepinas ya que también potencia la acción inhibitoria de GABA sobre su receptor

GABA-A. Sin embargo, pareciera ser que clometiazol ejerce sus efectos sobre un sitio alostérico distinto al de las benzodiazepinas (Das y cols., 2016). Su uso está autorizado en países como España y Alemania como sedante en ancianos, insomnio grave, anticonvulsivante y en el tratamiento de los síntomas de abstinencia al alcohol. En Chile, actualmente este medicamento no posee registro sanitario.

El clometiazol puede ser administrado vía oral o endovenosa. Por vía oral es rápidamente absorbido; sin embargo, su biodisponibilidad es baja (~60%) debido a su extenso metabolismo de primer paso. Para el tratamiento de la abstinencia alcohólica las dosis son mayores que para otras condiciones, alcanzando 1200-1400 mg/día dividido en 3-4 tomas. El metabolismo es 99% hepático por lo que se debe realizar reajuste de dosis en pacientes con trastornos hepáticos, para evitar la acumulación del fármaco (Ávila y cols., 2012).

Los efectos adversos asociados al uso de clometiazol son hormigueo nasal, rinitis y conjuntivitis. Además, presenta interacciones con otros depresores del SNC como benzodiazepinas y alcohol, por lo que se debe evitar el uso concomitante por el riesgo de sufrir depresión respiratoria. Su uso está contraindicado en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y miastenia gravis (Avila y cols., 2012). Al igual que las benzodiazepinas posee un alto riesgo de dependencia.

Un estudio clínico de doble ciego realizado en pacientes alcohólicos ingresados a un hospital evaluó la efectividad de clometiazol en el alivio de los síntomas de abstinencia alcohólica. Los resultados mostraron que, en comparación con el placebo, clometiazol fue eficaz en el alivio de los síntomas de abstinencia, efecto que fue atribuido principalmente a su capacidad de provocar sedación y somnolencia. Este estudio se acotó a la administración de clometiazol por un máximo de 6 días, debido a su potencial de generar dependencia (Glatt y cols., 1966). Un estudio más reciente de carácter retrospectivo fue realizado por investigadores alemanes que compararon la eficacia y seguridad de clometiazol y diazepam en el tratamiento del síndrome de abstinencia al alcohol. El estudio se realizó en una gran población de pacientes ingresados a la unidad psiquiátrica de cuidados intensivos que presentaban síndrome de abstinencia al alcohol. En dicha población, ambos medicamentos resultaron ser igualmente eficaces y seguros. En comparación con diazepam, el tratamiento con clometiazol requirió menos fármacos coadyuvantes (antipsicóticos) y permitió una retirada más rápida y con menos efectos adversos (Sychla y cols., 2017).

4.1.1.3 Tiaprida

La tiaprida es un neuroléptico y actúa como antagonista selectivo de los receptores de dopamina D2 y D3. En Chile este medicamento está indicado para trastornos de movimientos involuntarios, trastornos del comportamiento con agitación y ansiedad en el anciano y para tratar los síntomas de la abstinencia alcohólica.

La tiaprida puede ser administrada por vía oral e intramuscular. En ambos casos la absorción es rápida y la biodisponibilidad llega a 75 y 78% respectivamente. La

eliminación de tiaprida ocurre principalmente a nivel renal como fármaco inalterado, por lo tanto, la dosis debe disminuirse en pacientes con trastornos renales para evitar la intoxicación por acumulación de fármaco. Entre los efectos adversos más frecuentes se encuentran pseudo parkinsonismo, hiperprolactinemia, somnolencia, agitación, mareo, cefalea, astenia, hipotensión y fatiga (Ávila y cols., 2012). Debe evitarse el uso concomitante con otros depresores del SNC como alcohol debido al posible aumento de la acción sedante de los neurolépticos. El uso de tiaprida está contraindicado en pacientes con tumores dependientes de prolactina y en pacientes con feocromocitoma. Las dosis recomendadas para tratar el síndrome de abstinencia al alcohol son de 300 a 400 mg/día durante 1 o 2 meses.

La tiaprida ha sido propuesta para tratar manifestaciones leves del síndrome de abstinencia al alcohol. Un estudio multicéntrico, aleatorizado, de ciego simple, realizado en la unidad ambulatoria de un hospital italiano, comparó la efectividad de tiaprida, pregabalina y lorazepam en el alivio de los síntomas de abstinencia en pacientes adictos al alcohol. En este estudio, tiaprida demostró ser eficaz y segura en el alivio de los síntomas de abstinencia, especialmente en aquellos relacionados con el ansia y la necesidad compulsiva del consumo (Martinotti y cols., 2010). A pesar de que su eficacia es menor que la presentada por las benzodiazepinas, tiaprida cuenta con la ventaja de no generar dependencia (Ávila y cols., 2012). Otro estudio prospectivo de doble ciego evaluó la eficacia de tiaprida en la mantención de la abstinencia en pacientes alcohólicos previamente desintoxicados. Los resultados mostraron que en comparación al placebo el tratamiento con tiaprida no produjo una reducción de las tasas de recaída en el consumo de alcohol, concluyéndose que tiaprida no es eficaz en la mantención de la abstinencia (Gual y cols., 2002). Estudios clínicos recientes han evaluado el uso combinado de tiaprida con otros medicamentos en el tratamiento de la abstinencia al alcohol como carbamazepina. Los resultados mostraron que el uso combinado se asocia a una mayor eficacia de la terapia. Sin embargo, este tratamiento combinado se ha asociado a una menor seguridad, ya que se reportó un caso sospechoso de intoxicación por carbamazepina, posiblemente por una interacción a nivel del metabolismo (Latifi y Messe, 2018).

4.1.1.4 Carbamazepina

La carbamazepina es un fármaco anticonvulsivante estructuralmente similar a los antidepresivos tricíclicos. Si bien su mecanismo de acción no ha sido totalmente dilucidado, pareciera actuar como un bloqueador de los canales de sodio dependientes de voltaje. También se ha reportado su capacidad de potenciar la neurotransmisión GABérgica y de bloquear los receptores glutamatérgicos de tipo NMDA (Ver Barrons y Roberts, 2010). Estas acciones resultan en una reducción de la excitabilidad neuronal. En Chile este medicamento está indicado para el tratamiento de la epilepsia, la mantención de los trastornos bipolares y las neuralgias de los nervios trigémino y glossofaríngeo. En Europa, carbamazepina también está indicada para el tratamiento de los síntomas de abstinencia al alcohol (EMA, 2020)

La administración oral de carbamazepina presenta una absorción lenta y una biodisponibilidad de 75-85%. La unión a proteínas plasmáticas de este fármaco alcanza el 80%. Su metabolismo ocurre en el hígado principalmente por el CYP3A4, generando el metabolito activo 10, 11-epóxido, por lo que se debe monitorizar el uso de este fármaco en pacientes con trastornos hepáticos. La eliminación renal es menor, por lo que una pequeña cantidad es excretada como medicamento inalterado.

La carbamazepina es un importante inductor de la enzima CYP3A4 y de otros sistemas enzimáticos hepáticos. Debido a esto, en terapias a largo plazo esta inducción enzimática ira progresivamente aumentando la eliminación de carbamazepina, disminuyendo su vida media. Esta cualidad también es fuente de interacción con otro tipo de medicamentos (píldoras anticonceptivas, quetiapina, tramadol, haloperidol, etc.). La carbamazepina es un fármaco de margen estrecho, por lo que fármacos inductores o inhibidores del metabolismo hepático podrían generar pérdida de su efecto o toxicidad respectivamente (Tolou-Ghamari y cols., 2013).

Entre los efectos adversos más frecuentes asociados al uso de carbamazepina se encuentran mareo, ataxia, somnolencia, fatiga, cefalea, visión borrosa, náuseas, vómitos, dermatitis alérgica, leucopenia, hiponatremia y síndrome de Steven-Johnson. Este medicamento está contraindicado en pacientes con bloqueo auriculoventricular, aquellos con antecedentes de depresión de la médula ósea y antecedentes de porfirias hepáticas (Tolou-Ghamari y cols., 2013).

Una revisión de la literatura disponible referente al uso de carbamazepina en el tratamiento de los síntomas de abstinencia al alcohol realizada en 2010 demostró que en 7 estudios con un total de 612 pacientes este fármaco fue eficaz y seguro en la reducción de los síntomas de abstinencia como sudoración, temblor, palpitaciones, inquietud, miedo y ansiedad. Sin embargo, también se encontró que la carbamazepina es menos eficaz que las benzodiazepinas en el alivio de síntomas graves de la abstinencia al alcohol como delirium tremens y convulsiones (Barrons y Roberts, 2010). Las dosis de carbamazepina recomendadas para el tratamiento de los síntomas de la abstinencia al alcohol son de 600-800 mg/día (Ávila y cols., 2012).

4.1.1.5 Oxibato de Sodio

El oxibato de sodio o también denominado ácido gamma-hidroxibutírico (GHB), es un ácido graso de cadena corta que se encuentra naturalmente en el cerebro de los mamíferos, en particular, en el tálamo, hipotálamo y ganglios basales (Mirijello y cols., 2015). Es estructuralmente similar a GABA, el cual además es su principal precursor endógeno. El mecanismo de acción del oxibato de sodio no se conoce con exactitud, pero ha sido clasificado como un depresor del SNC. Su uso está aprobado por la FDA y la EMA para la reducción de los ataques de debilidad muscular (cataplejía) y el mejoramiento de la arquitectura del sueño nocturno. Sólo en Austria e Italia este fármaco ha sido indicado para el tratamiento de los síntomas de la abstinencia al alcohol. A la fecha, en Chile este fármaco no posee registro sanitario.

El oxibato de sodio se absorbe rápidamente tras su administración oral con una biodisponibilidad aproximada de 88%. El metabolismo celular es la principal vía de eliminación del oxibato. Este es transformado a ácido succínico en el SNC incorporándose al ciclo del ácido tricarboxílico (Krebs). Menos de 5% se excreta de manera inalterada por la orina mientras que la excreción fecal no es significativa (EMA, 2021).

Los efectos adversos más frecuentes del uso de este fármaco son mareo, dolor de cabeza y náuseas. El oxibato de sodio causa depresión respiratoria y su uso asociado a otros depresores del SNC como alcohol o benzodiazepinas puede generar convulsiones, pérdida de la conciencia y finalmente muerte por depresión respiratoria, lo cual puede limitar su uso en pacientes dependientes del alcohol. El oxibato de sodio o GHB corresponde a una sustancia controlada de la lista I debido a su importante potencial de generar dependencia, por lo que su comercialización está bajo estricto control legal (FDA, 2012). En Chile, a pesar de no contar con registro sanitario, si está incorporado en la lista IV de psicotrópicos.

En 2014, Caputo y colaboradores publicaron una revisión de estudios clínicos en los que se estudió la eficacia de oxibato de sodio en el síndrome de abstinencia alcohólica y en la mantención de la abstinencia. En 4 de estos estudios se comparó la eficacia de oxibato de sodio de reducir los síntomas de abstinencia en comparación a placebo, diazepam o clometiazol. Los resultados mostraron que el oxibato de sodio tenía una mayor eficacia que placebo y una respuesta similar a diazepam y clometiazol en el alivio de la sintomatología asociada a la abstinencia. En relación con la efectividad de oxibato de sodio de mantener la abstinencia, se revisaron estudios comparativos frente a placebo, naltrexona y acamprosato. Los resultados mostraron que el oxibato de sodio presentó una eficacia comparable a naltrexona y acamprosato en la mantención de la abstinencia en pacientes adictos al alcohol (Caputo y cols., 2014).

4.1.2 Fármacos para la reducción del consumo de alcohol (aversivos)

4.1.2.1 Disulfiram

El disulfiram es un inhibidor irreversible de la enzima ALDH, que participa en la eliminación del acetaldehído generado por el metabolismo del alcohol. Esta acción tiene como resultado, frente a una ingesta de alcohol, un aumento de los niveles sanguíneos de acetaldehído. Este metabolito es altamente tóxico y concentraciones del orden micromolar en sangre generan una serie de efectos aversivos como náuseas, rubor facial, vómitos, sudoración, taquicardia, cefalea y palpitaciones (Kranzler y Soyka, 2018). Estos efectos generan en el paciente un rechazo al consumo de alcohol por los efectos que puede experimentar al ingerirlo. Recientemente, se ha descrito la capacidad de disulfiram de inhibir a la enzima dopamina- β -hidroxilasa (Mutschler y cols., 2012), lo que se traduce en un aumento de los niveles de dopamina en el cerebro. Se ha sugerido que este aumento en los niveles de dopamina se relacionaría con una disminución del deseo por consumir alcohol (Ávila y cols., 2012).

Este fármaco está aprobado en la mayoría de los países para el tratamiento del alcoholismo. En Chile su registro sanitario fue aprobado en el año 1951 para ayudar a mantener la sobriedad en el tratamiento del alcoholismo crónico en conjunto con medidas de apoyo psicoterapéuticas.

Luego de su administración oral el disulfiram presenta una biodisponibilidad de 80-95% y se distribuye ampliamente al riñón, hígado, páncreas y tracto gastrointestinal. El disulfiram es metabolizado en el hígado mediante reacciones de fase I y fase II generando metabolitos activos que aportan a la inhibición de la enzima ALDH2 y que luego son excretados por la vía urinaria (Barth y Malcom, 2010). Uno de los metabolitos del disulfiram es el disulfuro de carbono el cual puede ser excretado a través de los pulmones (respiración) lo que explicaría la halitosis asociada al uso de disulfiram. La administración de disulfiram debe iniciarse al menos 12 horas después de haber suspendido el consumo de alcohol y las dosis usuales son de 500mg/día al inicio del tratamiento y de 250 mg/día como dosis de mantención (Bermúdez y cols., 2016).

Uno de los inconvenientes asociados al tratamiento con disulfiram se relaciona con la elevada tasa de abandono de la terapia que comúnmente coincide con el momento de la ingesta de alcohol. Por esta razón, se han planteado otras formas farmacéuticas como pellets de implantación subcutánea. Para la implantación normalmente se utiliza 1 g de disulfiram y con una duración del efecto de aproximada de 8 meses (Barth y Malcom, 2010).

A pesar de ser un medicamento bien tolerado se han descrito efectos secundarios como somnolencia, impotencia sexual, halitosis (sabor metálico), problemas dermatológicos, neuropatía y ligera toxicidad hepática (Ávila y cols., 2012). El disulfiram está contraindicado además en insuficiencia hepática y renal y en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (Bermúdez y cols., 2016)

Un meta análisis relativamente reciente analizó 216 ensayos clínicos en donde se usó disulfiram para el tratamiento de la adicción al alcohol. Los resultados mostraron que disulfiram es eficaz, seguro y superior al placebo en la mantención de la abstinencia al alcohol. Sin embargo, estos resultados solamente se observaron en aquellos estudios con un diseño de tipo abiertos. Por el contrario, cuando los estudios tenían un diseño de tipo ciego, el disulfiram no presentó una eficacia superior al placebo. Esto se explicaría por el hecho de que el tratamiento con disulfiram genera una aversión al consumo de alcohol, por lo que la eficacia dependerá de la anticipación del paciente (Skinner y cols., 2014). En relación con el uso del pellet implantable de disulfiram, estudios clínicos no han observado diferencias significativas en la eficacia de este tratamiento en comparación a placebo, ya que en ambos casos se observa una reducción significativa en el consumo de alcohol, lo que se explicaría por las expectativas subjetivas de los pacientes (Johnsen y cols., 1987; Johnsen y Moreland, 1991). El uso del pellet de disulfiram está asociado además a variaciones en la biodisponibilidad del fármaco y a infecciones en el sitio de inserción. De hecho, los comprimidos estériles para implantación de disulfiram no tienen registro sanitario vigente en Chile.

4.1.2.2 Cianamida

La cianamida cálcica es un inhibidor reversible de la enzima ALDH (Ávila y cols., 2012), que al igual que el disulfiram genera aversión al consumo de alcohol debido a los efectos adversos generados por la acumulación de acetaldehído. Está indicada para la mantención de la abstinencia al alcohol en algunos países de Asia y Europa (Barquero y cols., 2005). En Chile, este fármaco no posee registro sanitario a la fecha.

La cianamida se administra por vía oral y presenta un importante efecto de primer paso hepático. Sin embargo, esta metabolización por el hígado es saturable, lo que implica un aumento en la biodisponibilidad a dosis elevada de cianamida. La cianamida es ampliamente metabolizada en el hígado generando metabolitos inactivos que son eliminados vía renal. La cianamida es en general un fármaco bien tolerado, pero presenta efectos secundarios importantes como dermatitis, hepatitis y neutropenia (Barquero y cols., 2005). En comparación con disulfiram, sus efectos secundarios son menores y menos frecuentes, pero presenta una mayor hepatotoxicidad, por lo que debe usarse con precaución en casos de trastornos hepáticos y hematológicos (Salazar y cols., 2011). Para el tratamiento del alcoholismo se utilizan dosis de 100 mg/día repartido en 2 tomas (Santillana y López, 2016).

En un estudio clínico cruzado simple, aleatorizado y de doble ciego se comparó la eficacia y la seguridad de cianamida respecto de placebo en la reducción del consumo de alcohol en 128 pacientes. Los resultados mostraron que, al igual que disulfiram, no existieron diferencias significativas en la reducción del consumo de alcohol entre la cianamida y el placebo. Asimismo, se concluyó que el uso de cianamida era seguro en la mayoría de los pacientes, sin embargo se requirió una monitorización cercana en aquellos pacientes que presentaban alteraciones hepáticas o hematológicas (Peachey y cols., 1989). Estudios clínicos más recientes han confirmado la eficacia de cianamida en la mantención de la abstinencia al alcohol en pacientes jóvenes (Niederhofer y cols., 2003).

4.1.3 Fármacos para la reducción del consumo de alcohol (Anticraving)

4.1.3.1 Naltrexona

La naltrexona es un fármaco antagonista competitivo los receptores opioides (Kranzler y Soyka, 2018). Este antagonismo competitivo de la naltrexona atenúa los efectos gratificantes del etanol al interferir con la estimulación del sistema dopaminérgico mesolímbico inducida por el etanol a través del bloqueo de la acción de las β -endorfinas sobre su receptor (Kato, 2008; Parmar y cols., 2014). Inicialmente su aprobación por parte de la FDA y EMA fue como tratamiento de la dependencia a opioides. Actualmente también ha sido aprobada por los mismos organismos como tratamiento para la adicción al alcohol. En Chile, este fármaco está indicado para el tratamiento de la dependencia al alcohol y opioides y en la mantención de la abstinencia previa evaluación del estado hepático.

La naltrexona puede ser administrada por vía oral y parenteral (inyectables de liberación extendida). La naltrexona se administra oralmente en dosis de 50 mg/día y está sujeta a un importante metabolismo de primer paso lo que limita la biodisponibilidad del fármaco. La administración parenteral consiste en un inyectable intramuscular de liberación extendida de 380 mg de naltrexona que tiene duración de un mes. Esto se logra mediante la encapsulación de naltrexona en microesferas de polímeros biodegradables que son lentamente degradadas en el músculo, liberando la naltrexona para su absorción. La metabolización de la naltrexona ocurre fundamentalmente en el hígado por acción de la dihidrodiol deshidrogenasa, generando el metabolito activo 6-β-naltrexol, el cual es posteriormente excretado por la vía renal (Ray y cols., 2010).

Los efectos adversos más frecuentes asociados al uso de naltrexona son somnolencia, náuseas, dolor de cabeza, vómitos, disminución del apetito, ansiedad, dolor abdominal, insomnio y mareos (Rösner y cols., 2010). El uso concomitante de la naltrexona con analgésicos opioides está totalmente contraindicado y se debe usar con precaución en pacientes con trastornos hepáticos debido a su elevada hepatotoxicidad (Ávila y cols., 2012).

Un meta análisis de 27 ensayos de tipo aleatorios y controlados por placebo analizó la eficacia de la naltrexona en la prevención de la recaída y en la disminución del consumo de alcohol. Este estudio concluyó que la naltrexona fue eficaz y superior a placebo en la reducción del consumo de alcohol en un lapso de 3 meses y de evitar la recaída en el consumo a los 6 meses de tratamiento (Donoghue y cols., 2015). Otro meta análisis de 64 ensayos clínicos de diseño aleatorizado y controlados por placebo analizó la eficacia de la naltrexona y acamprosato en la mantención de la abstinencia al alcohol. Los resultados mostraron que ambos medicamentos fueron eficaces en la reducción del consumo excesivo de alcohol y en promover la abstinencia. Sin embargo, en comparación con acamprosato, la naltrexona demostró ser más eficaz en la reducción del consumo excesivo de alcohol y el ansia por volver a beber. Además, se concluyó que periodos más largos de abstinencia antes de iniciar el tratamiento con naltrexona se asocia con mayor eficacia de la medicación (Maisel y cols., 2013). Un estudio clínico reciente evaluó la eficacia de la administración oral de la naltrexona en comparación a su administración por vía intramuscular de acción extendida. Los resultados mostraron que el tratamiento con la naltrexona inyectable fue más eficaz que la naltrexona administrada por vía oral en la reducción del consumo de alcohol (Malone y cols., 2019).

En el tratamiento con naltrexona, se ha identificado una variabilidad a la respuesta farmacológica asociada a un polimorfismo en el gen que codifica para el receptor μ opioide (OPRM1; A118G). Se ha encontrado que este polimorfismo induce un aumento de la afinidad de la naltrexona por este receptor. Un meta análisis realizado en 2012 analizó los resultados de estudios que evaluaron la respuesta al tratamiento con naltrexona en función de la presencia del polimorfismo A118G en pacientes con adicción al alcohol. Los resultados mostraron que la presencia del alelo G se asoció a una mejor respuesta al tratamiento con naltrexona, mostrando menores tasa de recaídas en el consumo de alcohol (Chamorro y cols., 2012).

4.1.3.2 Nalmefeno

El nalmefeno es un antagonista de los receptores opioides μ y δ y un agonista parcial del receptor κ (Soyka, 2016). Su efecto farmacológico es similar al de la naltrexona, es decir, disminuye los efectos gratificantes asociados al consumo de alcohol. Este fármaco ha sido aprobado en Europa y algunos países asiáticos para la reducción del consumo de alcohol en pacientes que tienen un alto nivel de riesgo de beber en exceso, sin abstinencia física y que no requieren de una detoxificación inmediata (EMA, 2013). En Estados Unidos, su uso solo está aprobado para tratar la adicción a opioides y en Chile, actualmente este fármaco no posee registro sanitario.

El nalmefeno se administra por vía oral mediante comprimidos recubiertos de 18 mg. Se sugiere que la administración de este fármaco se realice cuando el paciente perciba un riesgo de consumir alcohol, idealmente 1 o 2 horas previas a dicho consumo. Si ya ha comenzado a beber, de igual manera debe consumir el nalmefeno lo más pronto posible (EMA, 2013). Luego de su administración oral el nalmefeno es metabolizado en el hígado, generando el metabolito activo nalmefeno 3-o-glucuronido que luego es excretado en la orina. El nalmefeno posee una larga vida media (13 h) y una buena biodisponibilidad oral. También ha mostrado ser menos hepatotóxico que la naltrexona (López-Pelayo y cols., 2019). Entre los efectos adversos más frecuentes asociados a su uso se encuentran náuseas, mareos, insomnio, dolor de cabeza, palpitaciones, diarrea, espasmos musculares, vómitos, fatiga y somnolencia (van den Brink y cols., 2015). El uso de nalmefeno está contraindicado en pacientes que consumen analgésicos opioides, pacientes que estén cursando síndromes de abstinencia a alcohol u opioides y pacientes con trastornos severos renales o hepáticos (EMA, 2013).

La eficacia y seguridad del uso de nalmefeno en la reducción del consumo de alcohol ha sido estudiada a fondo en tres grandes ensayos clínicos controlados por placebo y de tipo aleatorio. Mann y colaboradores evaluaron eficacia, seguridad y tolerabilidad a largo plazo del uso de nalmefeno en la reducción del consumo de alcohol. Los resultados de este estudio mostraron que el nalmefeno fue eficaz en la reducción del consumo de alcohol y en la reducción de los días de consumo excesivo. El tratamiento con nalmefeno resultó ser seguro y bien tolerado por los pacientes (Mann y cols., 2013). En otro estudio Van den Brink y colaboradores evaluaron la eficacia del uso de nalmefeno a largo plazo en la reducción del consumo de alcohol en pacientes con riesgo alto o muy alto de consumo excesivo. Al igual que en el estudio anterior, los resultados mostraron que 13 meses después de iniciado el tratamiento con nalmefeno, éste fue más efectivo que el placebo en la reducción de los días de consumo excesivo y en la reducción del consumo total de alcohol (van den Brinks y cols., 2014). Por último, y en un estudio similar a los anteriores, Gual y colaboradores mostraron que después de 6 meses de tratamiento con nalmefeno, éste fue superior en eficacia que placebo en la reducción de los días de consumo excesivo de alcohol (Gual y cols., 2013).

4.1.3.3 Acamprosato

El acamprosato es una molécula sintética correspondiente a la sal cálcica de la N-acetil homotaurina (Rösner y cols., 2010). El mecanismo de acción del acamprosato no está totalmente esclarecido, pero pareciera interactuar en la neurotransmisión glutamatérgica, antagonizando el receptor metabotrópico de glutamato subtipo 5 (mGluR5) (De Witte y cols., 2005). Estudios en animales han mostrado que el acamprosato es capaz de disminuir los niveles extracelulares de glutamato en el NAc por un mecanismo no esclarecido aún (Spanagel y cols., 2005). Estos efectos en su conjunto normalizan el estado hiperexcitatorio asociado a la abstinencia al consumo de alcohol. El acamprosato ha sido aprobado por la FDA y la EMA para el tratamiento de la adicción al alcohol, específicamente para mantener la abstinencia en pacientes que ya han logrado este estado (Kranzler y Soyka, 2018). En Chile, desde el año 2017 el registro sanitario para acamprosato dejó de estar vigente.

El acamprosato tiene una baja biodisponibilidad oral, la que además se ve reducida por el consumo de alimentos. El acamprosato es eliminado como fármaco inalterado en la orina (Mason y Heyser, 2010). Por esta razón, el acamprosato está contraindicado en pacientes con deterioro severo de la función renal (Soyka y Müller, 2017). La posología del acamprosato es de 1988 mg/día repartido en 3 tomas. Entre los efectos adversos más frecuentes del uso de acamprosato se encuentra disminución de la libido, dolor abdominal, náuseas, flatulencia y diarrea. Este último efecto adverso es el más común y determina en gran parte la baja adherencia al tratamiento con este fármaco (Kranzler y Soyka, 2018).

En el año 2010 se publicó una revisión Cochrane de 24 ensayos controlados aleatorios de doble ciego, que compararon la eficacia y seguridad del acamprosato frente a placebo en la mantención de la abstinencia. Los resultados mostraron que en comparación con placebo el acamprosato fue eficaz tanto en la reducción del riesgo de consumo como en la mantención de la abstinencia. En cuanto a la tolerabilidad, la diarrea fue el efecto adverso más reportado (Rösner y cols., 2010). Otro meta análisis realizado en 2015 analizó los resultados de 22 ensayos que evaluaron la eficacia del acamprosato en comparación con placebo en la reducción de la recaída en el consumo de alcohol. Los resultados de este estudio mostraron que el acamprosato fue eficaz en la reducción del riesgo de recaída en pacientes adictos al alcohol (Donoghue y cols., 2015). Finalmente, un meta análisis del año 2013 evaluó los resultados de 64 ensayos cuyo objetivo era evaluar la eficacia de acamprosato y naltrexona en la mantención de la abstinencia al alcohol. Los resultados mostraron que ambos medicamentos fueron eficaces en la reducción del consumo excesivo de alcohol y en promover la abstinencia. Sin embargo, y en comparación con naltrexona, el acamprosato mostró ser más eficaz en promover la abstinencia. Además, se concluyó que periodos más largos de abstinencia antes de iniciar el tratamiento con acamprosato se asocian con mayor eficacia de la medicación (Maisel y cols., 2013).

4.1.4 Uso off-label

Existen una serie de medicamentos que a pesar de no tener aprobación para tratar el alcoholismo podrían ser prometedores en la terapia farmacológica de esta condición debido a la acción que poseen en los distintos componentes involucrados en la fisiopatología de la adicción al alcohol.

Uno de estos fármacos es el baclofeno, que corresponde a un agonista selectivo del receptor GABA-B, indicado en el tratamiento de la espasticidad muscular (Addolorato y Leggio, 2010). Sin embargo, en Francia este fármaco fue aprobado de manera temporal para el tratamiento de los síntomas de abstinencia al alcohol (Soyka y Müller, 2017). El mecanismo de acción del baclofeno en el tratamiento del alcoholismo no está claro, pero se cree que su eficacia estaría asociada a su capacidad de disminuir la liberación de neurotransmisores excitatorios (Fadda y cols., 2003). Diversos estudios clínicos han demostrado la eficacia del baclofeno en la reducción de los síntomas de abstinencia, así como en la disminución del craving (Pignon y cols., 2017). En Chile el baclofeno está aprobado para su uso en la espasticidad muscular de la esclerosis múltiple y otros desórdenes de la médula espinal.

Otros fármacos que han descrito efectos potencialmente útiles en el tratamiento del alcoholismo corresponden a algunos anticonvulsivantes como la gabapentina, el topiramato (Leung y cols., 2015; Guglielmo y cols., 2015), el antagonista de los receptores de serotonina 5-HT₃ ondansetron y el agonista parcial de receptores nicotínicos vareniclina (Moore y cols., 2014; Erwin y Slaton, 2014).

4.1.5 Nuevas estrategias terapéuticas para la adicción al alcohol

Uno de los aspectos más relevantes en la terapia farmacológica del alcohol es la reducción de los síntomas de abstinencia que se generan al suspender el consumo de alcohol, ya que esta condición es determinante en la recaída en el consumo con el propósito de aliviar esta sintomatología. El síndrome de abstinencia al alcohol se caracteriza por un estado general de excitación del SNC, caracterizado por ansiedad, temblores, inquietud, insomnio y otros síntomas relacionados. Estudios preclínicos han asociado esta sintomatología con una desregulación de la transmisión glutamatérgica, verificándose elevados niveles de glutamato en estructuras del sistema mesocorticolímbico. En este sentido, diversos estudios preclínicos han asociado esta desregulación glutamatérgica con fenómenos oxidativos e inflamatorios a nivel cerebral.

Estudios en animales han mostrado que el consumo crónico de etanol se asocia a un aumento en la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) a nivel cerebral, las que provienen tanto del metabolismo del etanol por el sistema microsomal (CYP2E1) como del peróxido de hidrógeno (H₂O₂) generado por la oxidación de los elevados niveles de dopamina inducidos por el consumo de alcohol (ver Meiser y cols., 2013; Cunha-Oliveira y col., 2013). El aumento de ROS puede inducir reacciones de oxidación en

proteínas susceptibles como el transportador de glutamato GLT-1, lo que lleva a una disminución de su actividad de recaptura de glutamato (Trotti y cols., 1998). De la misma forma, estos niveles elevados de ROS inducen la peroxidación de lípidos de membrana generando aldehídos reactivos como el 4-hidroxinoneal (4-HNE), el que puede formar aductos con el transportador GLT-1, reduciendo aún más su capacidad de recaptura de glutamato desde el espacio extracelular (Lovell y cols., 2012). Este aumento de los niveles de glutamato puede activar receptores extra sinápticos de glutamato, generando excitotoxicidad y más especies reactivas de oxígeno. Adicionalmente, un nivel elevado de ROS aumenta la expresión de factores transcripcionales como NF- κ B y AP1, los que a su vez promueven la transcripción de citoquinas proinflamatorias como TNF- α y IL-1 β y de enzimas pro-oxidantes como COX-2 e iNOS (Fischer y Maier, 2015), contribuyendo a la mantención de un estado de autoperpetuación de glutamato extracelular elevado, estrés oxidativo y neuroinflamación. Estudios clínicos han mostrado que la neuroinflamación inducida por el consumo crónico de alcohol puede permanecer por largos periodos luego de discontinuar su uso (Umhau y cols., 2014), por lo que se ha propuesto como un factor importante para la vulnerabilidad a la recaída en el consumo de alcohol.

Un estudio realizado en 2020 en la Universidad de Chile evaluó el uso del antioxidante N-acetilcisteína (NAC) junto con el antiinflamatorio ácido acetilsalicílico (AAS) en la inhibición del consumo de alcohol en ratas bebedoras. El fundamento del uso de esta combinación de fármacos estaría basado en su capacidad de reducir el estrés oxidativo (NAC) y la neuroinflamación (AAS). La NAC es un precursor de glutatión, principal agente antioxidante secretado por las células para detoxificar ROS. Adicional a su acción antioxidante, se ha descrito que la NAC es capaz de normalizar los niveles extracelulares de glutamato al promover su recaptura a través del antiportador xCT (Habib y cols., 2015). Por su parte, el AAS es capaz de inhibir a la COX-2, lo que se traduce en una potente acción antiinflamatoria (Serhan y Levy, 2018). Los resultados de estos estudios mostraron que la coadministración de NAC y AAS en ratas redujo el estrés oxidativo y la neuroinflamación inducida por el consumo de alcohol, junto con una reducción de 65-70% del consumo de etanol por los animales (Quintanilla y cols., 2020).

Otro estudio también realizado en animales evaluó el uso de células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo en la inhibición de la ingesta crónica de etanol. Estas células madre se caracterizan por liberar citoquinas antiinflamatorias y moléculas antioxidantes al ser expuestas a un ambiente neuroinflamatorio como el que se presenta en el SNC de ratas expuestas a la ingesta crónica de alcohol. Los resultados de este estudio mostraron que la administración intravenosa de las células madre redujo en un 80-90% el consumo de alcohol por los animales, junto con una marcada reducción de la neuroinflamación y estrés oxidativo cerebral (Ezquer y cols., 2018). Un estudio posterior de este mismo grupo evaluó el efecto de la administración del secretoma de las células madre en el consumo de alcohol en ratas. El secretoma corresponde al conjunto de moléculas secretadas por la célula madre mesenquimal en respuesta a la exposición a factores proinflamatorios. Los resultados de este estudio mostraron que la administración intranasal del secretoma de células madre mesenquimales activadas abolió

completamente el estrés oxidativo inducido por etanol y la neuroinflamación, junto con reducir en 85% la autoadministración de etanol (Quintanilla y cols., 2019).

Por último, un estudio realizado en 2019 evaluó los efectos de la molécula N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-2,6-diclorobenzamida (Alda-1) en la adquisición y mantención del consumo de alcohol en ratas que prefieren alcohol. Alda-1 actúa como un activador de la enzima ALDH2, doblando su actividad catalítica, lo que disminuiría las concentraciones cerebrales de acetaldehído, al cual se le ha atribuido un rol en los mecanismos asociados a la adicción. También el aumento de la actividad catalítica de ALDH2 ejercería un rol protector debido al aumento de la eliminación de aldehídos tóxicos como el 4-HNE que es generado como consecuencia del estrés oxidativo. Los resultados mostraron que la administración de ALDA-1 redujo la adquisición y el consumo crónico de etanol en ratas bebedoras, sin afectar el consumo de otros reforzantes como la sacarina (Rivera-Meza y cols., 2019).

4.2 Tratamiento farmacológico de la adicción a opioides

El tratamiento farmacológico de la adicción a opioides está dirigido a lograr que el paciente deje de consumir opioides ilícitos o disminuya considerablemente su consumo. Para este fin, las estrategias farmacológicas incluyen la administración de opioides con un menor potencial adictivo (metadona, buprenorfina) y antagonistas de los receptores opioides (naltrexona) (**Figura 7**). El tratamiento involucra una desintoxicación inicial y el uso posterior de estos fármacos para aliviar los síntomas de abstinencia. Este tipo de intervenciones mejoran la calidad de vida de los pacientes en los ámbitos familiar, social y laboral y junto con ello se ha observado una reducción de la incidencia de contraer enfermedades de transmisión sexual (VIH y VHC) y la participación en actos delictivos (Bell y Strang, 2019).

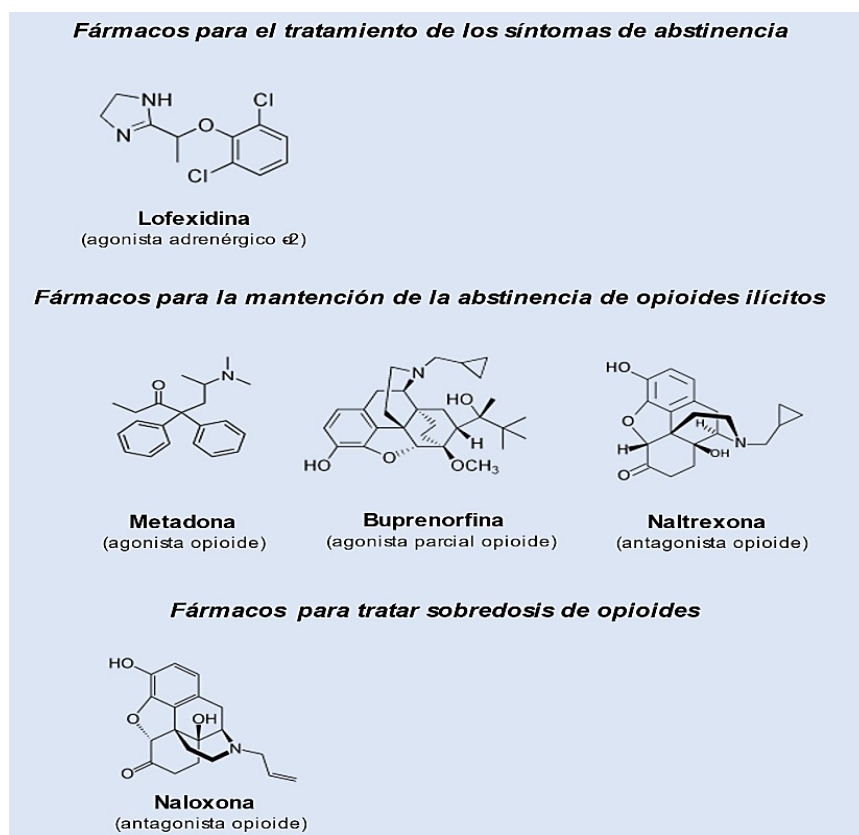


Figura 7. Fármacos utilizados en la terapia de adicción a opioides. Los fármacos utilizados en la terapia farmacológica de la adicción a opioides se han dividido en 3 grupos: i) fármacos para tratar los síntomas de abstinencia durante la fase de desintoxicación, ii) fármacos para la mantención de la abstinencia de opioides ilícitos y iii) fármacos para revertir la sobredosis de opioides. Fármacos como buprenorfina y metadona se utilizan tanto para el tratamiento de los síntomas de abstinencia como para la terapia de reemplazo.

Para la desintoxicación inicial de opioides se han propuesto distintos esquemas. Uno de ellos se basa en el reemplazo del opioide ilícito por dosis decrecientes de metadona o buprenorfina, mientras que otros proponen el cese abrupto de la droga o método denominado ‘pavo frío’, debido a la sintomatología que presenta el individuo que incluye ansiedad, agitación y sudoración excesiva. Estos síntomas se pueden extender con gran intensidad hasta por 3 días después del término del uso de opioides (Salmond y cols., 2019). La evidencia muestra que este último enfoque tiene tasas más altas de recaída que el enfocado en el reemplazo de opioides (Dixon y Xiong, 2018).

4.2.1 Agonistas opioides

4.2.1.1 Metadona

La metadona es un agonista completo de los receptores opioides μ y un antagonista débil de los receptores NMDA (Wang, 2019). Su acción sobre el receptor μ le confiere propiedades analgésicas y sedantes. La metadona ha sido aprobada por la FDA y la EMA como analgésico y como fármaco principal para el tratamiento de la adicción a los opioides. En Chile, la metadona está indicada para el alivio de los dolores severos, tratamiento de la desintoxicación y mantenimiento temporáneo en adicción a narcóticos.

La metadona se administra frecuentemente por vía oral. También puede ser administrada por vía rectal, intravenosa, subcutánea, intramuscular, intratecal y epidural (Kreutzwiser y Tawfic, 2020). Luego de la administración oral, la biodisponibilidad de la metadona es de 70-80% (Nilsson y cols., 1982). Las concentraciones plasmáticas de metadona están determinadas por una absorción rápida y eliminación lenta, lo que determina una elevada vida media plasmática (~22 horas) así como la tendencia a acumularse tras dosis repetidas (Strang y cols., 2020). La metadona es metabolizada en el hígado por acción de las enzimas CYP3A4, CYP2D6 y CYP1A2 las que generan metabolitos inactivos que son excretados en la orina (Kreutzwiser y Tawfic, 2020). Las concentraciones plasmáticas de metadona pueden verse alteradas por inductores o inhibidores de la actividad enzimática. Es el caso de los fármacos antirretrovirales utilizados para el tratamiento del VIH, de los cuales algunos son inductores de la actividad enzimática del CYP3A4. Por ejemplo, el uso concomitante de metadona y el inhibidor de la transcriptasa inversa efavirenz resulta en una disminución de la concentración plasmática de metadona en hasta un 80%, provocando la aparición de los síntomas de abstinencia (Calvo y cols., 2002).

Los efectos adversos más frecuentes del uso de metadona incluyen somnolencia, sudoración excesiva, mareos, vómitos, estreñimiento, reducción de la libido, reducción de los niveles de testosterona y prolongación del intervalo QT. A altas dosis, la metadona es

capaz de generar depresión respiratoria (Ayanga y cols., 2016; Salsitz y Wiegand, 2016). La metadona también produce dependencia física y su suspensión abrupta puede desencadenar síntomas de abstinencia (Volkow y cols., 2018).

Una propiedad de los opioides de abuso como heroína y oxicodona es su vida media corta, lo que implica una frecuente administración para mantener los efectos gratificantes y evitar los síntomas de privación (Douaihy y cols., 2013). En este sentido, el uso de la metadona en el tratamiento de la adicción a los opioides se fundamenta en su larga vida media que le confiere una acción farmacológica prolongada con mínima tolerancia, resultando en una disminución del craving (Salmond y cols., 2019). Junto con ello, la baja tasa de penetración de la metadona al SNC limita sus efectos gratificantes y su capacidad de generar euforia (Volkow y cols., 2018).

Los síntomas de la abstinencia a opioides se pueden reducir mediante el reemplazo de los opioides ilícitos por metadona en dosis decrecientes. Las dosis iniciales de metadona son de 10 a 20 mg por día, las que pueden aumentarse si los síntomas de abstinencia persisten, sin exceder una dosis total de 40 mg debido al riesgo de reacciones adversas (Kleber, 2007). La posterior disminución de la dosis puede verificarse en un rango de tiempo que va de semanas a meses, según la necesidad del paciente (Ayanga y cols., 2016). Una revisión Cochrane realizada en 2013 analizó una serie de ensayos clínicos controlados que compararon la eficacia de la metadona en dosis decreciente con otros tratamientos farmacológicos en el tratamiento de la desintoxicación a opioides. Los resultados mostraron que la metadona fue más eficaz que placebo e igualmente eficaz que otros fármacos como buprenorfina en la reducción de los síntomas de abstinencia. Sin embargo, no fue efectiva en evitar la recaída en el consumo de heroína (Amato y cols., 2013).

Otro enfoque para la desintoxicación de opioides es el uso de metadona en dosis creciente hasta alcanzar la dosis óptima para mantener la abstinencia. En este tipo de esquemas el tratamiento se inicia con dosis de 20 a 30 mg/día pudiéndose incrementar lentamente hasta alcanzar dosis de 80-120 mg/día (Faggiano y cols., 2003). Es importante que el aumento de la dosis sea paulatino para evitar la toxicidad asociada a la acumulación del fármaco (Kimber y cols., 2015). Una revisión Cochrane de 2009 analizó una serie de ensayos clínicos en los que se comparaba la eficacia de la terapia de mantención con metadona versus placebo y otras terapias no farmacológicas. Los resultados mostraron que el tratamiento de mantención con metadona fue más eficaz que placebo en la reducción del consumo y en la mantención de la abstinencia de opioides ilícitos (Mattick y cols., 2009). Otra revisión Cochrane analizó una serie de estudios que comparaban la eficacia de metadona y buprenorfina en la mantención de la abstinencia al consumo de opioides ilícitos. Los resultados mostraron que la buprenorfina y la metadona fueron igualmente eficaces en la reducción del consumo de opioides ilícitos. Sin embargo, la metadona fue más eficaz en aumentar la duración de la abstinencia a estas sustancias (Mattick y cols., 2014).

En el caso del tratamiento con metadona, se ha descrito una variabilidad en la respuesta individual asociada a polimorfismos en el gen que codifica para la proteína β -arrestina.

Estos polimorfismos no generan cambios en la secuencia aminoacídica de la β -arrestina, más bien, aumentan los niveles de su expresión génica. La β -arrestina es una proteína involucrada en la señalización del receptor μ opioide, presentando una elevada afinidad por el dominio intracelular de este receptor cuando es activado por ligando. Como resultado de esta interacción, el receptor opioide es desacoplado de su vía transduccional y/o internalizado hacia el medio intracelular. Estos polimorfismos descritos para β -arrestina se han asociado a una menor respuesta al tratamiento de la adicción a opioides con metadona (Oneda y cols., 2011).

4.2.1.2 Buprenorfina

La buprenorfina es un agonista parcial de los receptores opioides con alta afinidad por el receptor μ . La acción sobre este receptor le confiere propiedades analgésicas y sedantes. Este fármaco ha sido indicado para el tratamiento del dolor severo y para el tratamiento de reemplazo en la adicción a opioides (FDA, 2019). Sin embargo, en Chile la buprenorfina está solo indicada como analgésico para el dolor moderado a severo de tipo oncológico que no responda a analgésicos no opioides.

La buprenorfina está disponible para su administración por vía oral, transdérmica, intramuscular, subcutánea y sublingual (Kenney y cols., 2018). La administración oral presenta un importante efecto de primer paso, limitando su biodisponibilidad (~30%). La administración intramuscular y el implante subcutáneo (6 meses de duración) presentan mejores perfiles de biodisponibilidad y adherencia. La administración sublingual de buprenorfina posee una biodisponibilidad superior a la de la vía oral (~60%), siendo la vía de administración de buprenorfina más utilizada en el tratamiento de la adicción a opioides (Welsh y Valadez-Meltzer, 2005). La buprenorfina presenta una alta unión a proteínas plasmáticas (96%) y es metabolizada en el hígado por la enzima CYP3A4 generando el metabolito activo norbuprenorfina que en conjunto con los otros metabolitos inactivos son excretados en las heces. Sólo un pequeño porcentaje (15%) es excretado en la orina como conjugados polares (Elkader y Sproule, 2005). Debido a su lenta eliminación, la buprenorfina presenta una vida media plasmática prolongada de aproximadamente 33 horas (Coe y cols., 2019).

Entre los efectos adversos más comunes del uso de buprenorfina se encuentran dolores de cabeza, náuseas y constipación. Las concentraciones plasmáticas de buprenorfina pueden verse afectadas por fármacos que aumenten o disminuyan la actividad enzimática del sistema microsomal. La buprenorfina posee potencial de abuso, pero un menor riesgo de depresión respiratoria en comparación con la metadona. Esto se debe a que el agonismo parcial que este fármaco ejerce sobre el receptor tiene un efecto techo, a diferencia de los agonistas totales (Coe y cols., 2019). A pesar de su menor potencial de abuso, la buprenorfina ha sido utilizada con fines recreativos, principalmente a través de la disolución de las tabletas y su posterior administración intravenosa. Para evitar este problema, las tabletas de buprenorfina han sido formuladas en asociación con el antagonista opioide naloxona en una relación 4:1. Esta formulación combinada no afecta la eficacia de la buprenorfina ya que la naloxona se absorbe pobremente por vía enteral. Sin embargo, al ser administrada por vía endovenosa la naloxona bloquea los efectos de la buprenorfina, lo que reduce su potencial adictivo (Salmond y cols., 2019).

Debido a la alta afinidad de la buprenorfina y su agonismo parcial sobre el receptor μ , en presencia de otros opioides este fármaco actúa como un antagonista competitivo. Por esta razón, el tratamiento de los síntomas de abstinencia a opioides con buprenorfina no puede comenzar si aún hay niveles plasmáticos relevantes de otros opioides de abuso, ya que gatillarían la aparición de los síntomas de abstinencia. La buprenorfina sólo debe ser administrada 12 a 18 horas después de la última dosis de opioides como oxicodona u heroína y 24 a 48 horas después de un agonista de acción prolongada como metadona (Salmond y cols., 2019).

Al igual que el tratamiento de los síntomas de abstinencia con metadona, para la buprenorfina se propone dos tipos de regímenes de dosificación: i) un régimen de detoxificación con reducción gradual de las dosis de buprenorfina, y ii) un régimen de mantención con dosis elevadas de buprenorfina durante al menos 6 meses.

Una revisión Cochrane realizada en 2017 analizó los resultados de 27 estudios clínicos en los que se comparó la eficacia de buprenorfina, en un régimen de administración con reducción gradual, frente a metadona en la disminución de los síntomas de abstinencia a opioides. Los resultados mostraron que buprenorfina no fue superior a metadona en la reducción de los síntomas de abstinencia, pero mostró una mayor velocidad en el alivio de la sintomatología (Gowing y cols., 2017). Otro meta análisis revisó 31 ensayos clínicos que compararon frente a placebo y metadona la eficacia de la buprenorfina en un esquema de mantención en la reducción del consumo de opioides ilícitos. Los resultados mostraron que la buprenorfina en dosis bajas (2mg/día) y altas (16 mg/día) fue más eficaz que el placebo en la supresión del consumo de opioides. Sin embargo, en comparación con metadona, ninguna dosis de buprenorfina fue superior en efectividad (Mattick y cols., 2014). En un estudio clínico reciente se encontró que el tratamiento a largo plazo (6 meses) con altas dosis de buprenorfina fue más eficaz en el aumento de los días de abstinencia comparado con un esquema de desintoxicación a corto plazo (5 días) usando dosis decrecientes de buprenorfina (24 a 2 mg/día) (Stein y cols., 2019). En cuanto a la vía de administración, un estudio clínico realizado en pacientes adictos a la heroína comparó la eficacia de buprenorfina como implante subcutáneo versus buprenorfina/naltrexona sublingual en la reducción del consumo de opioides ilícitos. Los resultados mostraron que no hay diferencias significativas en la eficacia mostrada por ambas vías de administración (Rosenthal y cols., 2013).

4.2.2 Antagonistas Opioides

4.2.2.1 Naloxona

La naloxona es un antagonista competitivo del receptor μ opioide (Wang, 2019). Se utiliza como antídoto en la intoxicación aguda con opioides, con el fin de revertir la depresión respiratoria que es el efecto tóxico más peligroso que se observa frente a sobredosis de opioides como fentanilo y heroína (Wang y cols., 2019). La naloxona no posee propiedades psicoactivas y por tanto tampoco potencial de abuso. En Chile, la naloxona está indicada para el diagnóstico y tratamiento de la intoxicación por narcóticos opioides.

El tratamiento con naloxona está bien establecido en medicina de emergencia, en donde puede ser administrada por vía intravenosa, intramuscular y subcutánea. Recientemente también se han desarrollado aerosoles nasales concentrados de naloxona con el fin de ampliar su uso a personas sin entrenamiento médico. Esta formulación tiene una velocidad de inicio de acción similar a la administración intramuscular (Strang y cols., 2020). Los aerosoles nasales se encuentran actualmente disponible en Europa, Estados Unidos, Canadá y Australia. En Estados Unidos también se ha aprobado la prescripción de auto inyectores precargados con naloxona para su administración subcutánea o intramuscular a pacientes con un alto riesgo de sobredosis.

La naloxona es extensamente metabolizada en el hígado mediante reacciones de desalquilación, reducción y conjugación con ácido glucurónico. Aproximadamente un 65% de la naloxona es excretada en la orina como metabolitos conjugados (Handal y cols., 1983). La naloxona atraviesa rápidamente la BHE verificándose niveles de naloxona cerebrales superiores a los plasmáticos en los 5 minutos posteriores de una administración intravenosa. Para ser efectiva, la naloxona debe ser administrada lo más pronto posible si hay sospecha de intoxicación por opioides. La vida media plasmática de la naloxona es corta (60 minutos), por lo que el paciente debe ser trasladado rápidamente a un centro asistencial de emergencia, ya que después de 45 minutos posteriores a su administración es frecuente que reaparezcan los signos de sobredosis (Strang y cols., 2020).

Los efectos adversos del uso de naloxona son similares a los de un síndrome de abstinencia agudo, con síntomas como agitación, taquicardia, sudoración, piloerección, etc. Además, la administración de naloxona puede resultar en una reacción violenta por parte del paciente debido a la reversión abrupta de la sedación inducida por los opioides. Otras reacciones adversas menos comunes incluyen edema pulmonar y eventos cardiovasculares severos (arritmias y cambios en la presión arterial). Debido a su alta metabolización hepática este medicamento requiere monitorización en pacientes con trastornos hepáticos (Rzasa y Galinkin, 2018).

Para revertir una sobredosis de opioides, la naloxona debe alcanzar concentraciones plasmáticas efectivas lo más rápido posible. La administración intravenosa es la vía más rápida en lograr estos niveles plasmáticos; sin embargo requiere de personal calificado para su administración. Como respuesta a este problema, se ha reportado el uso de la vía intranasal de manera improvisada al traspasar el contenido de ampollas inyectables a accesorios para la administración nasal. Esta forma de administración ha mostrado ser efectiva y de gran ayuda en la estabilización de pacientes con sobredosis hasta llegar a un centro asistencial (Krieter y cols., 2016). En el año 2017 la FDA aprobó el uso de la naloxona intranasal a dosis concentradas. La farmacocinética de este tipo de formulaciones concentradas de naloxona (2-8 mg en 0,1-0,2 ml), ha mostrado ser similar a la observada luego de la administración intramuscular de 0,4 mg de naloxona (Krieter y cols., 2019). Debido a la reciente incorporación de este tipo de formulación de naloxona, aún no hay estudios clínicos que evalúen su eficacia en el rescate de pacientes con sobredosis de opioides.

4.2.2.2 Naltrexona

Como se mencionó en la sección de fármacos para la reducción del consumo de alcohol, la naltrexona es un antagonista competitivo de los receptores opioides. Su unión al receptor interfiere con la acción farmacológica de los opioides, inhibiendo sus efectos gratificantes mediados por el aumento de la liberación de dopamina en el NAc (Parmar y cols., 2014). Este fármaco ha sido aprobado por la FDA y la EMA para el tratamiento de la adicción a opioides. De forma similar, en Chile este fármaco está indicado para el tratamiento de la dependencia al alcohol y opioides y en la mantención de la abstinencia previa evaluación del estado hepático.

Al igual que en el tratamiento de la adicción al alcohol la naltrexona puede ser administrada por vía oral, intramuscular y subcutánea. Sin embargo, para el tratamiento de la adicción a opioides se prefiere el uso de la vía parenteral, debido a la poca adherencia de la vía oral. La administración subcutánea de un pellet de larga duración (3-6 meses) parece ser una alternativa prometedora para el tratamiento de la adicción a opioides. Este consiste en la administración de un implante de 1000 mg de naltrexona incrustados en una matriz de estearato de magnesio que va limitando su liberación. Esta forma farmacéutica sólo está disponible en algunos países (Lobmaier y cols., 2011). Además de los efectos adversos de la naltrexona mencionados anteriormente, en pacientes adictos a los opioides el uso de la naltrexona puede precipitar síntomas de abstinencia cuando se administra en pacientes con consumo activo de opioides. Por esta razón, el inicio del tratamiento con naltrexona requiere de un periodo de abstinencia previo de al menos 7 días (Kosten y Baxter, 2019).

Una revisión Cochrane realizada en 2011 analizó 13 estudios clínicos que compararon la eficacia de la naltrexona oral versus placebo en la prevención de la recaída en pacientes adictos a opioides luego de un proceso de desintoxicación. Los resultados mostraron que la eficacia de la naltrexona oral no fue superior al placebo en la mantención de la abstinencia y la prevención de la recaída (Minozzi y cols., 2011). Otro estudio clínico de doble ciego controlado por placebo evaluó la eficacia de la naltrexona de administración intramuscular en la mantención de la abstinencia a opioides y la reducción del craving. Los resultados mostraron que la naltrexona de depósito no fue superior al placebo en la reducción del craving y en la prolongación de la abstinencia (Nunes y cols., 2019). Este último estudio descarta una hipótesis inicial propuesta por muchos investigadores, quienes afirmaban que la ineficacia de la naltrexona administrada vía oral en el tratamiento de la adicción a opioides se debía a la baja biodisponibilidad de esta vía de administración (Minozzi y cols., 2011; Krupitsky y cols., 2011). Otro ensayo clínico comparó la eficacia del tratamiento con naltrexona oral versus el implante de larga duración. Los resultados de este estudio mostraron que el implante fue más eficaz en la reducción del craving y la prolongación de la abstinencia que la administración oral de naltrexona; sin embargo, se observó una gran incidencia de infecciones en el sitio de administración (Krupitsky y cols., 2012). Por último, un estudio clínico realizado en 2017 comparó la eficacia de la naltrexona de administración intramuscular y la combinación buprenorfina/naloxona sublingual en la mantención de la abstinencia de opioides ilícitos a

corto plazo. Los resultados mostraron que tanto la naltrexona de administración intramuscular como la buprenorfina/naloxona fueron igualmente eficaces en la mantención de la abstinencia (Tanum y cols., 2017). A pesar de que el uso de naltrexona parece prometedor en la reducción del consumo de opioides ilícitos, la evidencia clínica no respalda su efectividad en la reducción de la recaída y la mantención de la abstinencia en pacientes con adicción a opioides. Sólo la administración del implante de larga duración ha mostrado resultados positivos en este aspecto; sin embargo, su uso está aprobado en pocos países y la incidencia de sus efectos adversos pueden limitar su uso.

4.2.3 Agonistas adrenérgicos α -2

4.2.2.3 Lofexidina

La lofexidina es un agonista α -2 adrenérgico que reduce el tono simpático general. Esto se debe a la ubicación presináptica del receptor α -2 y su señalización mediante proteína G inhibitoria. Por estas propiedades, la lofexidina ha sido indicada para el tratamiento de la hipertensión arterial. Recientemente la FDA aprobó su uso en el tratamiento de los síntomas de abstinencia a opioides durante la fase de desintoxicación por su capacidad de reducir los síntomas relacionados con la activación simpática como la sudoración, taquicardia, aceleración de la frecuencia respiratoria, entre otros. En Chile, este fármaco no posee registro sanitario.

Luego de su administración oral, la lofexidina experimenta un importante metabolismo de primer paso hepático, resultando en una biodisponibilidad cercana al 55%. La lofexidina es metabolizada en el hígado por las enzimas CYP2D6, CYP1A2 y CYP2C19, generando metabolitos inactivos que son eliminados en la orina como conjugados (Al-Ghananeem, 2009). La dosis usual de lofexidina es 0,2 mg 2 veces al día al inicio del tratamiento, pudiendo incrementarse hasta 2,4-3,2 mg/día (Kosten y Baxter, 2019).

Los efectos adversos más frecuentes del uso de lofexidina son hipotensión, mareo, somnolencia, sequedad bucal y prolongación del intervalo QT. El uso concomitante de lofexidina con metadona debe ser monitorizado ya que ambas generan aumento del intervalo QT, lo que aumenta la posibilidad de generar arritmias ventriculares (Villamañán y cols., 2015)

Una revisión Cochrane realizada en 2016 evaluó los resultados de 26 ensayos clínicos que compararon la efectividad de lofexidina frente a placebo y metadona en la reducción de los síntomas de abstinencia durante la fase de desintoxicación de opioides. Los resultados mostraron que la lofexidina fue más eficaz que el placebo, pero no superior a metadona en la reducción de los síntomas de abstinencia. A diferencia de la metadona, el tratamiento con lofexidina tuvo una mayor incidencia de efectos adversos lo que podría limitar la adherencia al tratamiento (Gowing y cols., 2016).

5. Discusión

Este trabajo me ha permitido conocer la magnitud y el impacto de la adicción al alcohol y opioides en nuestra sociedad y también a nivel global. Junto con ello, he podido comprender los mecanismos biológicos que subyacen al desarrollo de estas adicciones y los blancos terapéuticos asociados a estos cambios. Este conocimiento me permitió abordar con mayor comprensión las propiedades de los fármacos empleados en el tratamiento de estas adicciones y los estudios clínicos que avalan su efectividad. A continuación, entregaré las conclusiones que pude deducir de este trabajo y también plantearé algunas ideas que considero importantes de discutir.

El tratamiento farmacológico para la adicción al alcohol y a los opioides es una herramienta que tiene como objetivo brindar al paciente adicto, mediante el uso de fármacos, la posibilidad de alcanzar un estado de abstinencia de consumo y prolongarlo el mayor tiempo posible. De hecho, la mayoría de los fármacos empleados en el tratamiento de la adicción al alcohol están orientados a reducir los síntomas de abstinencia y el ansia de volver a beber más que dirigidos a reducir el consumo activo de la sustancia. En el caso de los fármacos para el tratamiento de la adicción a opioides, la mayoría de ellos se enfocan en el reemplazo del opioide ilícito por otro opioide con mayor duración del efecto y menor poder adictivo. Dado que los comportamientos de búsqueda relacionados con la adicción a estas sustancias comúnmente se asocian al abandono de las actividades cotidianas, el aislamiento social y la delincuencia, la mantención de un estado de abstinencia puede permitir al individuo reinsertarse en su entorno social y familiar.

Dentro de los fármacos empleados para el tratamiento de los síntomas de abstinencia al alcohol destaca el uso de depresores del SNC, entre los cuales las benzodiazepinas son el fármaco más usado a nivel global. Este grupo farmacológico ha demostrado su eficacia en la reducción de los síntomas de abstinencia; sin embargo la gran incidencia de efectos adversos, su importante potencial adictivo y la incompatibilidad de su uso en presencia de alcohol hacen que su seguridad no sea óptima. Es importante considerar que tratar una adicción con fármacos potencialmente adictivos, puede constituir un problema ético, ya que existe el riesgo de instalar una nueva adicción en el paciente. Por otra parte, fármacos depresores del SNC como la carbamazepina y la tiaprida, que no poseen potencial adictivo, han mostrado ser incapaces de reducir los síntomas graves de abstinencia, por lo que en estos casos se hace necesario el uso de las benzodiazepinas. En relación con los fármacos indicados para la mantención de la abstinencia (disulfiram, acamprosato, naltrexona), éstos han demostrado ser eficaces en distintos estudios clínicos controlados. Sin embargo, la baja adherencia que presentan, la generación de efectos adversos importantes y los modelos aplicados en los ensayos clínicos (a corto plazo y supervisados por un tercero) no permiten proyectar la eficacia de estos fármacos en terapias de largo plazo. Los problemas de adherencia a la terapia han intentado ser superados a través de la generación de nuevas formas farmacéuticas inyectables de liberación prolongada para fármacos como disulfiram, acamprosato y naltrexona. Sin embargo, sólo en el caso de la naltrexona se ha observado una mejora en la eficacia. Tomando en consideración estos antecedentes, se podría concluir que dadas las

características de los fármacos disponibles en la actualidad para la mantención de la abstinencia al alcohol, la naltrexona inyectable de larga duración parece ser el fármaco con mejores resultados clínicos.

En la terapia de la adicción a opioides los mejores resultados se han observado en aquellos enfoques terapéuticos basados en el reemplazo del opioide ilícito por agonistas opioides autorizados como la metadona y la buprenorfina. Cabe destacar que esta estrategia no se plantea como objetivo una rehabilitación del consumo de opioides, por lo que la eficacia observada en los estudios no tiene que ver con una mejora en el pronóstico de la adicción, si no en una disminución del consumo y problemas asociados a los opioides ilícitos. En este sentido, es importante destacar que a pesar de que la metadona posee un menor poder adictivo no está exenta de importantes problemas de seguridad. Además, la variabilidad interpersonal a los efectos de la metadona, derivadas de polimorfismos genéticos, puede llevar a sobredosis o falta de eficacia. De hecho, hay reportes de pacientes que han fallecido durante la titulación de la dosis efectiva de metadona (Sordo y cols., 2017). En el caso de la buprenorfina, a pesar de ser menos adictiva que la metadona su acción no está exenta de efectos adversos que limitan la seguridad de su uso. A pesar de los riesgos y efectos adversos asociados a la terapia de reemplazo, su aplicación en el caso de individuos adictos a los opioides en la mayoría de las situaciones justifica su uso en base al balance riesgo/beneficio.

La falta de eficacia a largo plazo y las limitaciones de las actuales terapias para el tratamiento de la adicción al alcohol han generado la necesidad de buscar nuevas alternativas terapéuticas. En este contexto, una de las respuestas que ha surgido a esta problemática ha sido la realización de ensayos clínicos con fármacos que tiene autorizada otro tipo de indicación, como gabapentina, topiramato, baclofeno, ondansetron o vareniclina. La racionalidad del uso de este tipo de fármacos se debe a sus acciones a nivel central en sistemas de neurotransmisión que son afectados por el consumo de alcohol y que podrían resultar beneficiosos terapéuticamente. En dichos estudios estos fármacos han mostrado eficacia en la reducción de los síntomas de abstinencia y en las tasas de recaída al consumo de etanol. Sin embargo, ninguno de ellos ha sido aprobado por algún ente sanitario para el tratamiento de la adicción al alcohol, lo que podría deberse a la falta de evidencia que respalde su uso en esta condición. Por otro lado, el desconocimiento de los mecanismos de acción mediante los cuales estos fármacos generan beneficios en la terapia del alcoholismo y los efectos adversos generados por las altas dosis propuestas, limitan la seguridad del uso de estas sustancias en la farmacoterapia de la adicción al alcohol. Por último, ninguno de estos fármacos ha mostrado una eficacia superior a las terapias actualmente disponibles, por lo que su uso hasta el momento no posee justificación clínica. De hecho, en 2018 Francia otorgó una autorización temporal para el uso de baclofeno en el tratamiento del alcoholismo, la cual se basó principalmente en el balance positivo de riesgo/beneficio observado en un número pequeño de estudios. Sin embargo, esta autorización con vigencia hasta 2021 no fue renovada este año (Garbutt, 2020)

De las alternativas terapéuticas actuales para el tratamiento del alcoholismo, uno de los fármacos que presenta la mejor respuesta clínica es la naltrexona. Este medicamento

tiene como fundamento de acción reducir los efectos estimulantes del alcohol en el sistema mesocorticolímbico, lo que se traduce en un menor efecto placentero asociado a su consumo. Sin embargo, investigaciones recientes a nivel preclínico han mostrado que el estrés oxidativo y la neuroinflamación también constituirían un blanco molecular para el desarrollo de nuevas terapias (Quintanilla y cols., 2020; Ezquer y cols., 2018). En este sentido, sustancias antioxidantes como la N-acetilcisteína han mostrado la capacidad de reducir el consumo de alcohol y la magnitud de la recaída en estudios con animales. Además, esta sustancia ha mostrado eficacia en modelos de adicción a otras sustancias como cocaína, nicotina y cannabis por lo que su uso podría ampliarse para el tratamiento de la adicción a estas sustancias (Duailibi y cols., 2017; Squeglia y cols., 2018). Una de las ventajas de un probable uso de este fármaco en terapias de adicción es que la N-acetilcisteína está autorizada para su venta libre en gran parte del mundo, lo que podría asegurar un amplio acceso al tratamiento. Estudios preclínicos recientes realizados en la facultad de medicina de la Universidad de Chile han mostrado que la combinación de N-acetilcisteína y ácido acetilsalicílico potencia los efectos reductores del consumo de alcohol en animales, posiblemente por los efectos antiinflamatorios de la aspirina (Quintanilla y cols., 2020). Una posible limitante del uso de aspirina en la terapia del alcoholismo sería las altas dosis diarias propuestas en estos estudios, que podrían acentuar los daños a nivel gastrointestinal generados por el consumo crónico de etanol. Al margen de las ventajas y desventajas del uso de estas nuevas alternativas terapéuticas, las investigaciones deben avanzar a niveles clínicos para asegurar que sean eficaces y seguras para su uso en pacientes dependientes del alcohol. Una ventaja de estos fármacos sería el hecho de que han sido comercializados y usados clínicamente por muchos años, lo que otorga certezas en cuanto a su seguridad general.

Investigaciones recientes realizadas en la Universidad de Chile, han mostrado también que la administración de la sustancia experimental Alda-1 genera resultados positivos en modelos animales de adicción al alcohol (Rivera-Meza y cols., 2019). Esta molécula ha mostrado ser inusualmente eficaz tanto en la reducción de la adquisición del hábito del consumo de alcohol como en la reducción del consumo crónico de alcohol en ratas bebedoras. Sin embargo, limitaciones como el desconocimiento de los mecanismos exactos mediante los cuales Alda-1 genera estos efectos en el consumo de alcohol, así como las vías óptimas de administración dejan entrever que aún faltan investigaciones para sustentar un posible uso clínico de esta molécula.

El consumo crónico de sustancias adictivas como alcohol y opioides es capaz de generar un estado de hiper excitabilidad neuronal, al cual se le ha atribuido un rol determinante en la manifestación de los síntomas de abstinencia que conducen a la recaída. Muchos autores han planteado que este estado se debe a un aumento de la actividad glutamatérgica y una disminución de la GABAérgica, lo que generaría alteraciones en el balance excitatorio-inhibitorio cerebral (Ávila y cols., 2012; Mirijello y cols., 2015). Estudios en modelos animales han mostrado que el consumo crónico de alcohol genera un aumento de los niveles de glutamato en el NAc, a través de cambios en los sistemas de recaptación de este neurotransmisor, sin embargo no existe aún evidencia experimental relativa a cambios en el sistema GABAérgico que contribuyan a la hiper excitabilidad

neuronal. A pesar de ello, la estrecha relación existente entre la síntesis de GABA y glutamato permite especular que la alteración en la transmisión de uno de ellos podría tener repercusiones en el otro. La síntesis de ambos neurotransmisores se encuadra en un pequeño sistema regulado por el astrocito, célula glial encargada de la homeostasis neuronal y de la biosíntesis de glutamina, principal precursor de ambos neurotransmisores (**Figura 8**). Esta célula ejerce su rol regulador a través de los transportadores de glutamato (EAAT) y de GABA (GAT), quienes recapturan el exceso de estos neurotransmisores en el espacio sináptico y los recicla para la síntesis de glutamina, manteniendo en equilibrio la síntesis de neurotransmisores y su recaptación. En este contexto, las alteraciones en el transportador de glutamato responsables de la hiper excitabilidad observada en el consumo crónico de alcohol podrían generar alteraciones en la síntesis de GABA. Fármacos capaces de aumentar la actividad GABAérgica como las benzodiazepinas, han mostrado eficacia en la reducción de los síntomas de abstinencia, pero la gran incidencia de efectos adversos limita su uso. Por esta razón, investigaciones que evalúen el uso de fármacos que modulen la actividad de GABA mediante otros mecanismos como la inhibición en el transportador de recaptación GAT, la inhibición de la transaminasa GABA-T encargada de la metabolización de GABA o la activación de la enzima glutamato decarboxilasa GAD encargada de la síntesis de GABA podría ampliar las herramientas terapéuticas para tratar la adicción. Fármacos que actúan a estos niveles como tiagabina, vigabatrina y gabapentina, han sido ampliamente usados por sus acciones anticonvulsivantes, pero sería interesante evaluar su eficacia en el tratamiento de la adicción. De hecho, autores ya han evidenciado el posible beneficio del uso de gabapentina en el tratamiento de los síntomas de abstinencia al alcohol (Leung y cols., 2015).

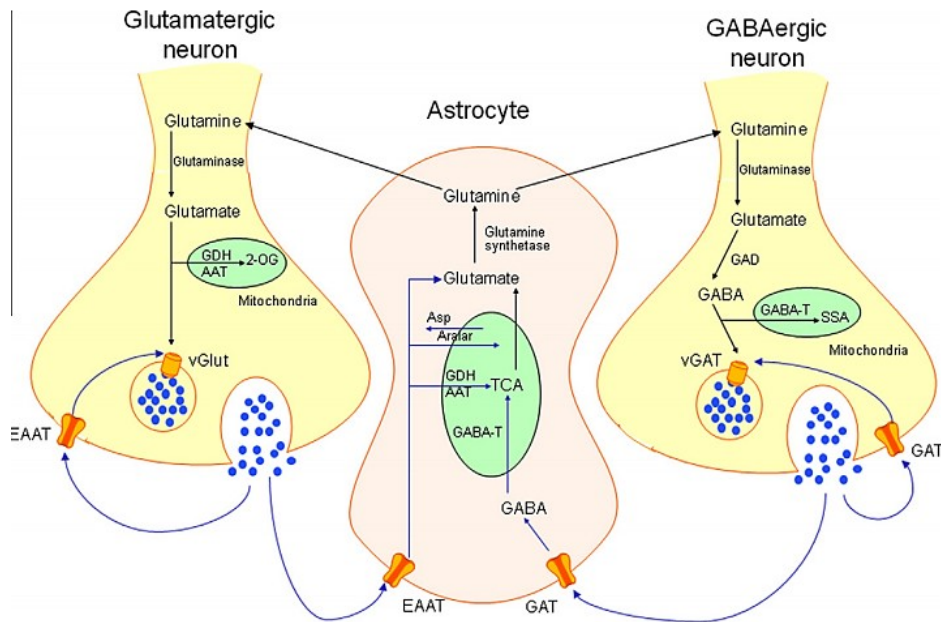


Figura 8. Biosíntesis y metabolismo de GABA y glutamato. La figura muestra la biosíntesis, transporte vesicular, recaptación y metabolismo de los neurotransmisores GABA y glutamato. La

glutaminasa convierte glutamina a glutamato, el que es convertido por la glutamato descarboxilasa (GAD) en GABA en neuronas GABAérgicas. La acción de los transportadores vesiculares (VGAT, VGLUT) incorpora GABA y glutamato al interior de las vesículas de almacenamiento. Tras su liberación, GABA y glutamato pueden ser recapturados por los transportadores de membrana de alta afinidad (GAT, EAAT) para un nuevo ciclo biosintético (Rowley y cols., 2012).

Otro blanco terapéutico que se ha propuesto para tratar la adicción es el sistema serotoninérgico. Diversos autores han planteado la implicancia de este sistema en las conductas compulsivas de consumo observadas en la adicción, particularmente en la adicción al alcohol (Sellers y cols., 1992; Modell y cols., 1992; Anton y cols., 1995). Por otro lado, también se ha planteado que el consumo de sustancias adictivas puede estar relacionado con trastornos depresivos, por lo que fármacos con acción antidepresiva podrían ser efectivos en la reducción del consumo (Janiri y cols., 1996). Sin embargo, pocos estudios clínicos han evaluado si fármacos antidepresivos serían beneficiosos en el tratamiento de la adicción. Además, limitaciones en el número de sujetos, tiempo de evaluación y calidad en general de los estudios no han permitido obtener una evidencia sólida que sustente el uso de estos fármacos en la terapia de la adicción al alcohol y opioides. A pesar de ello, en Chile la base del tratamiento farmacológico general para la dependencia a sustancias de bajo o moderado riesgo incluye el uso de fármacos antidepresivos.

En nuestro país, y dada la elevada incidencia del consumo de alcohol y drogas, el Ministerio de Salud incluyó el consumo perjudicial o dependencia de riesgo bajo o moderado de alcohol y otras drogas en personas menores de 20 años, a las patologías cubiertas por las Garantías Explicitas de Salud (GES), con el fin de asegurar un tratamiento integral a quienes se encuentren en esta situación. Este programa, además de entregar directrices en el ámbito psicológico, incluye una guía clínica que detalla los fármacos indicados para el tratamiento de la adicción a distintas sustancias, incluyendo el alcohol y los opioides de prescripción médica. Un primer aspecto controversial de esta guía clínica es que incluye en el tratamiento de las adicciones a fármacos antidepresivos, los que al menos en el caso de la adicción al alcohol y opioides no poseen evidencia clínica que respalde su eficacia. Sumado a esto, el plan está dirigido a menores de 20 años y en casos de adicción leve a moderada, por lo que se desprende que el enfoque de esta terapia es evitar un avance de la adicción a estados graves mediante el tratamiento de los posibles trastornos depresivos que pudieran gatillar este consumo y no en tratar la patología como tal. Este enfoque preventivo en realidad es positivo; sin embargo, el tratamiento de la adicción en el rango etario mayor a los 20 años queda sin directrices farmacoterapéuticas y sin un acceso asegurado. La ausencia de pautas para el tratamiento farmacológico de la adicción en Chile, podría explicar la poca disponibilidad en nuestro país de varios de los fármacos analizados en este trabajo. En este sentido, fármacos para el tratamiento de la adicción al alcohol como acamprosato, nalmefeno, oxibato de sodio, cianamida y naltrexona de depósito ni siquiera cuentan con registro sanitario. Por otra parte, el elevado valor comercial de fármacos como la naltrexona oral o el disulfiram generan importantes limitaciones de acceso a estos medicamentos. Para el tratamiento de la adicción a opioides ocurre un fenómeno similar, ya que fármacos como la lofexidina y la buprenorfina, o no cuentan con registro sanitario o no hay disponibilidad

de formas farmacéuticas adecuadas para su uso. A diferencia de la adicción a opioides ilícitos, la adicción al alcohol es un problema muy relevante de salud pública en nuestro país, por lo que el limitado arsenal terapéutico y su acceso por parte de la población, constituyen un problema importante en el tratamiento de la adicción. Otra limitante en el acceso a los tratamientos guarda relación con los elevados costos de las consultas psiquiátricas. Al ser la adicción al alcohol una patología mental, los tratamientos deben ser dirigidos por estos profesionales de salud, cuyos costos en atención ascienden a valores inasequibles para el público general. Por último, la aceptación y normalización de las conductas de consumo excesivo de alcohol constantemente observadas en nuestra sociedad podrían propiciar que el desarrollo de la adicción sea invisibilizado por parte del afectado o su entorno, evitando que se acuda a solicitar ayuda. En este sentido, es de suma importancia aumentar los esfuerzos por educar a la población en cuanto a los riesgos del consumo excesivo de estas sustancias, con el objetivo de erradicar la normalización de conductas de adicción y de poder entregar herramientas que permitan identificar cuando el consumo se está consolidando y se requiere de ayuda médica.

La comprensión de los mecanismos moleculares involucrados en el desarrollo de la adicción revisados en este trabajo es de gran importancia para entender la adicción como una enfermedad compleja en la que la alteración de múltiples sistemas fisiológicos impide al paciente a abandonar el consumo, no tratándose de un problema de falta de voluntad. Este conocimiento por parte del cuerpo químico farmacéutico es fundamental para poder ejercer su rol como profesional de la salud en la dispensación informada de los fármacos para el tratamiento de la adicción. Para ello, el dominio de los aspectos farmacocinéticos, mecanismos de acción, efectos adversos y contraindicaciones de los fármacos aprobados para el tratamiento de la adicción es vital para una óptima intervención desde las distintas áreas en las que se desarrolla el químico farmacéutico. Desde el área clínica y asistencial, estos conocimientos permitirían al farmacéutico optimizar la terapia farmacológica, por medio de herramientas como la educación al paciente de la acción de los fármacos, que permitan alcanzar mejoras sustanciales en la adherencia al tratamiento. En el caso de la farmacia comunitaria, el farmacéutico tiene un importante rol de educación a la población en cuanto al uso adecuado de los fármacos y los potenciales efectos adversos que se pueden esperar de ellos. Estas acciones pueden tener un gran impacto en la terapia de los pacientes con adicciones, ya que el acompañamiento médico de ellos puede ser escaso debido a las limitaciones de acceso a estas prestaciones mencionadas anteriormente. En este contexto, es importante la generación de un espacio de conversación y resolución de inquietudes tanto para el paciente como para el entorno familiar encargado.

6. Conclusiones

- La adicción al alcohol y opioides son enfermedades de gran impacto en la salud pública, con una elevada carga de morbilidad y mortalidad. El consumo crónico de alcohol es causante de más de 200 enfermedades y la muerte de 3,3 millones de personas anualmente. La adicción a opioides se asocia a enfermedades de transmisión sexual y es responsable de 79% de las defunciones por consumo de drogas.
- EL consumo de alcohol y opioides estimula el sistema de recompensa cerebral. Alteraciones en la transmisión de dopamina y glutamato, generadas por el consumo crónico de estas sustancias, son los principales responsables del desarrollo y perpetuación de la adicción.
- El fundamento de la farmacoterapia en el tratamiento de la adicción al alcohol y opioides está basado en la modulación farmacológica de los distintos sistemas alterados por el consumo crónico de estas sustancias.
- La naltrexona inyectable de larga duración es la alternativa farmacológica más eficaz en el tratamiento de la adicción al alcohol, ya que no depende de la adherencia al tratamiento y ha mostrado resultados positivos en terapias a largo plazo. Para la farmacoterapia de la adicción a opioides, la administración de metadona en un esquema de reemplazo es la farmacoterapia que ha mostrado mayor eficacia.
- El potencial adictivo de algunos fármacos actualmente empleados en el tratamiento de la adicción al alcohol y opioides, tales como benzodiazepinas, clometiazol, oxibato de sodio, metadona o buprenorfina, puede limitar su uso y pone de relevancia la necesidad de buscar nuevas alternativas farmacológicas con mejor perfil de seguridad.
- El uso de fármacos como aspirina asociada a N-acetilcisteína y el uso de células madre podrían ser prometedores en el tratamiento de la adicción debido a su acción sobre la neuroinflamación y el estrés oxidativo cerebral, estados patológicos que han sido asociados a la perpetuación de los comportamientos adictivos.
- En Chile se observa una escasa disponibilidad de alternativas farmacoterapéuticas, un alto costo de los medicamentos y un limitado acceso a las terapias de salud mental, las que en su conjunto impiden un adecuado tratamiento de los pacientes que sufren de adicción al alcohol y opioides.
- El conocimiento por parte del químico farmacéutico de los mecanismos de acción y efectos adversos de los fármacos empleados en el tratamiento de la adicción al alcohol y opioides permitiría una intervención adecuada de este profesional de la

salud en el uso racional de estos medicamentos, así como constituir un apoyo y fuente de información confiable para el paciente y su entorno familiar.

7. Referencias

- Addolorato G**, Leggio L (2010). Safety and efficacy of baclofen in the treatment of alcohol-dependent patients. *Curr Pharm Des* **16**: 2113-2117
- Agarwal D**, Goedde H (2012). Alcohol metabolism, alcohol intolerance, and alcoholism. *Biochem pharmacogen appro* **2**:13
- Al-Ghananeem A** (2009). Pharmacokinetics of lofexidine hydrochloride in healthy volunteers. *J Pharm Sci* **98**:319-326
- Amato L**, Minozzi S, Vecchi S, Davoli M (2010). Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane Database of Syst Rev* Issue **3**
- Amato L**, Davoli M, Minozzi S, Ferroni E, Ali R, Ferri M (2013). Methadone at tapered doses for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database of Syst Rev* Issue **2**
- Anton RF**, Moak DH, Latham P (1995). The obsessive-compulsive drinking scale: a self-rated instrument for the quantification of thoughts about alcohol and drinking behaviour. *Alcohol Clin Exp Res* **19**: 92-99
- ASAM** (American Society of Addiction Medicine) (2019). Definición de adicción. <https://www.asam.org/Quality-Science/definition-of-addiction> [Consulta: 20 de Octubre 2020]
- Ávila M**, Martín M, Encinas P, Guzmán L (2012). Tratamiento de la dependencia del alcohol. *Med* **11**:1412-1420
- Ayanga D**, Shorter D, Kosten TR (2016). Update on pharmacotherapy for the treatment of opioid use disorder. *Expert Opin Pharmacother* **17**:2307-2318
- Ballantyne J** (2015). Opioid therapy in chronic pain. *Phys med Rehabil Clin N Am* **26**:201-218
- Barquero J**, Ruiz R, Estepa M (2005). Sobredosis de cianamida cálcica (carbamida): descripción de un caso y revisión bibliográfica. *An Med Int* **22**: 607-608
- Barrons R**, Roberts N (2010). The role of carbamazepine and oxcarbazepine in alcohol withdrawal syndrome. *J Clin Pharmacol* **35**:53-67
- Barth K**, Malcolm R (2010). Disulfiram: an old therapeutic with new applications. *CNS Neurol Disord Drug Targets* **9**:5-12
- Bell J** (2012). Buprenorphine in the treatment of heroin addiction. *Dusunen Adam* **25**:93
- Bell J**, Strang J (2019). Medication Treatment of Opioid Use Disorder. *Biol Psychiatry* **87**:82-88
- Bermúdez M**, Otero E, Tomé S (2016). Tratamiento del paciente alcohólico y del síndrome de abstinencia alcohólica. *Medicine* **12**:583-590
- Berrios-Cárcamo P**, Quintanilla ME, Herrera-Marschitz M, Vasiliou V, Zapata-Torres G, Rivera-Meza M (2017). Racemic salsolinol and its enantiomers act as agonists of the μ -

opioid receptor by activating the Gi protein-adenylate cyclase pathway. *Front Behav Neurosci* **10**:253

Bosilkovska M, Walder B, Besson M, Daali Y, Desmeules J (2012). Analgesics in patients with hepatic impairment. *Drugs* **72**:1645-1669

Butelman E, Yuferov V, Kreek M (2012). κ -opioid receptor/dynorphin system: genetic and pharmacotherapeutic implications for addiction. *Trends neurosci* **35**:587-596

Cahill C, Walwyn W, Taylor A, Pradhan A, Evans C (2016). Allostatic mechanisms of opioid tolerance beyond desensitization and downregulation. *Trends Pharmacological Sci* **37**:963-976

Calvo R, Lukas J, Rodriguez M, Carlos M, Suarez E (2002). Pharmacokinetics of methadone in HIV-positive patients receiving the non-nucleoside reverse transcriptase efavirenz. *Br J Clin Pharmacol* **53**:212–214

Canesso M, Lacerda N, Ferreira C, Gonçalves J, Almeida D, Gamba C, Vieira A (2014). Comparing the effects of acute alcohol consumption in germ-free and conventional mice: the role of the gut microbiota. *BMC microbiology* **14**:1-10

Caputo F, Skala K, Mirijello A, Ferrulli A, Walter H, Lesch O (2014). Sodium oxybate in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a randomized double-blind comparative study versus oxazepam. *CNS Drugs* **28**:743-752

Cederbaum A (2012). Alcohol metabolism. *Clin Liver Dis* **16**:667-685

Chamorro AJ, Marcos M, Mirón-Canelo JA, Pastor I, González-Sarmiento R, Laso FJ (2012). Association of μ -opioid receptor (OPRM1) gene polymorphism with response to naltrexone in alcohol dependence: a systematic review and meta-analysis. *Addict Biol* **17**:505-512

Chen C, Ferreira J, Gross E, Mochly-Rosen D (2014). Targeting Aldehyde Dehydrogenase 2: New therapeutic opportunities. *Physiol Rev* **94**:1-34

Coe M, Lofwall M, Walsh S (2019). Buprenorphine Pharmacology Review: Update on Transmucosal and Long-acting Formulations. *J Addict Med* 2019 **13**:93-103

Colvin L, Bull F, Hales Tim (2019). Perioperative opioid analgesia—when is enough too much? A review of opioid-induced tolerance and hyperalgesia. *The Lancet* **393**:1558–1568

CONASET 2012 (Comisión Nacional de Seguridad de Tránsito). Ley tolerancia cero. <https://www.conaset.cl/ley-tolerancia-cero/> [Consultado: 26 de noviembre 2020]

CONASET 2014 (Comisión Nacional de Seguridad de Tránsito). Ley Emilia. <https://www.conaset.cl/ley-emilia/> [Consultado: 26 de noviembre 2020]

CONASET (Comision Nacional de Seguridad de Tránsito). Alcohol y conducción. <https://www.conaset.cl/alcohol-y-conduccion/> [Consultado: 26 de noviembre 2020]

Connor J (2016). Alcohol consumption as a cause of cancer. *Society for the study of addiction: Addiction for debate*

Cunha-Oliveira T, Rego AC, Oliveira C (2013). Oxidative stress and drugs of abuse: An update. *Organic Chemistry* **10**:1-14

Danquah K, Gyamfi D (2016). Alcohol and aldehyde dehydrogenases. *Molecular aspects. Mol Asp Alc Nutr* **3**:25-43

Dart R, Surratt H, Cicero T, Parrino, Geoff Severtson S, Bucher-Bartelson B, Green J (2015). Trends in opioid analgesic abuse and mortality in the United States. *N Engl j med* **372**: 241-249

Das D, Varadkar S, Das KB (2016). Oral clomethiazole treatment for paediatric non-convulsive status epilepticus. *Epileptic Disord* **18**:87-91

Deehan G, Engleman E, Ding Z, McBride W, Rodd Z (2013). Microinjections of acetaldehyde or salsolinol into the posterior ventral tegmental area increase dopamine release in the nucleus accumbens shell. *Alcohol Clin Exp Res* **37**:722–729

Deitrich R, Zimatkin S, Pronko S (2006). Oxidation of ethanol in the brain and its consequences. *Alcoh res heal* **29**:266–273

De Witte P, Littleton J, Parot P, Koob G (2005). Neuroprotective and abstinence-promoting effects of acamprosate: elucidating the mechanism of action. *CNS Drugs* **19**:517-537

Dilley J, Nicholson E, Fischer S, Zimmer M, Froehlich J (2017). Alcohol drinking and blood alcohol concentration revisited. *Alcohol Clin Exp Res* **42**:260-269

Dixon D, Xiong G (2018). Opioid abuse. *Medscape*. <https://emedicine.medscape.com/article/287790-overview> [Consultado: 20 de Marzo 2021]

Douaihy A, Thomas K, Sullivan C (2013). Medications for substance use disorders. *Soc Work in Public Healt* **28**:264-278

Donoghue K, Elzerbi C, Saunders R, Whittington C, Pilling S, Drummond C (2015). The efficacy of acamprosate and naltrexone in the treatment of alcohol dependence, Europe versus the rest of the world: a meta-analysis. *Addiction* **110**:920-930

Duailibi M, Cordeiro Q, Brietzke E, Ribeiro M, LaRowe S, Berk M, Trevizol A (2017). N-acetylcysteine in the treatment of craving in substance use disorders: systematic review and meta-analysis. *Am J Addict* **26**:660–666

Echavarría A (2017). Factores de riesgo de recaída en el trastorno por uso de alcohol. Trabajo fin de grado. Facultad de medicina Universidad de Cantabria, Santander. 48p

Elkader A, Sproule B (2005). Buprenorphine. *Clin Pharmacokinet* **44**:661–680

EMA (European Medicines Agency) (2013). Nalmefene <
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/selincro-epar-product-information_es.pdf> [Consultado: 20 de marzo 2021]

EMA (European Medicines Agency) (2020). Caramazepin <
<https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/carbamazepin-tillomed-article-294->

[referral-ema-recommends-authorisation-carbamazepin-tillomed_en.pdf](#)> [Consultado: 20 de marzo 2021]

EMA (European Medicines Agency) (2021). Sodium Oxybate <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xyrem-epar-product-information_en.pdf> [Consultado: 20 de marzo 2021]

ENPE 2015. Observatorio Chileno de Drogas. Décimo primer Estudio Nacional de drogas en Población Escolar de Chile, 8°básico a 4°medio.

ENPG 2018. Observatorio Chileno de drogas. Décimo tercer Estudio Nacional de drogas en Población General.

ENS (Encuesta Nacional de Salud 2016-2017). Ministerio de Salud, departamento de epidemiología división de planificación sanitaria. Subsecretaría de salud pública

Ericson M, Ulenius L, Andrén A, Jonsson S, Andermark L, Söderpalm B (2019). Different dopamine tone in ethanol high-and-low- consuming Wistar rats. *Addict Biol* **12761**:1-9

Erwin B, Slaton R (2014). Varenicline in the treatment of alcohol use disorders. *Ann Pharmacother* **49**:1445-1455

Ezquer F, Morales P, Quintanilla ME, Santapau D, Lespay-Rebolledo C, Ezquer M, Herrera-Marschitz M, Israel Y (2018). Intravenous administration of anti-inflammatory mesenchymal stem cell spheroids reduces chronic alcohol intake and abolishes binge-drinking. *Sci Rep* **8**:4325

FDA (Food and Drug Administration) (2012). Sodium Oxybate <<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-warning-against-use-xyrem-sodium-oxybate-alcohol-or-drugs-causing>> [Consultado: 20 de marzo 2021]

FDA (Food and Drug Administration) (2019). Buprenorphine Hydrochloride.<https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/018401s025lbl.pdf> [Consultado: 20 de Marzo]

Fadda P, Scherma M, Fresu A, Collu M, Fratta W (2003). Baclofen antagonizes nicotine-, cocaine-, and morphine-induced dopamine release in the nucleus accumbens of rat. *Synapse* **50**:1-6

Faggiano F, Vigna-Taglianti F, Versino E, Lemma P (2003). Mantenimiento con diferentes dosis de metadona para la dependencia de opiáceos. *La Biblioteca Cochrane Plus* **3**:1-47

Fischer R, Maier O (2015). Interrelation of oxidative stress and inflammation in neurodegenerative disease: role of TNF. *Oxid Med Cell Longev*

Font L, Luján M, Pastor R (2013). Involvement of the endogenous system in the psychopharmacological actions of ethanol: the role of acetaldehyde. *Front Behav Neurosci* **7**:1-93

Garbutt J (2020). Approval of Baclofen for Alcohol Use Disorders in France: A Perspective From the United States, *Alcohol and Alcoholism* **55**:48

García C (2015). Abordaje terapéutico del alcoholismo. Trabajo fin de grado. Facultad de Farmacia Universidad Complutense, Madrid. 20p

Glatt MM, George HR, Frisch E (1966). Evaluation of chlometiazole in treatment for alcohol withdrawal syndrome. Result of a controlled trial. *Acta Psychiatr Scand Suppl* **192**:121-137

Gowing L, Farrell M, Ali R, White JM (2016). Alpha-adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database of Syst Rev* Asunto **5**

Gowing L, Ali R, White J, Mbewe D (2017). Buprenorphine for managing opioid withdrawal. *Cochrane Database of Syst Rev* issue **2**

Griffin W, Haun H, Hazelbaker C, Ramachandra V, Becker H (2014). Increased extracellular glutamate in the nucleus accumbens promotes excessive ethanol drinking in ethanol dependent mice. *Neuropsychopharmacol* **39**: 707–717

Griffin C, Kaye A, Bueno F, Kaye A (2013). Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. *Ochsner J* **13**:214–223

Gual A, Monras M, Ortega L (2002). Efficacy of tiapride in the maintenance of abstinence in weaned alcoholics. Results of a double-blind trial against placebo. *Adicciones* **14**:321-326

Gual A, He Y, Torup L, van den Brink W, Mann K (2013). A randomised, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence. *Eur Neuropsychopharmacol* **23**:1432-1442

Guardia J (2013). Neurobiología del alcoholismo

Guardia J, Surkov S, Cardús M (2015). Neurobiología de la adicción. Manuel de adicciones para médicos especialistas. Capítulo 2 páginas 39-130

Guerra C (2012). Bioquímica de las adicciones. Dossier científico 4-7

Guglielmo R, Martinotti G, Quatralo M, Loime L, Kadilli I, Di Nicola M, Janiri L (2015). Topiramate in alcohol use disorder: Review and Update. *CSN Drugs* **25**:383-395

Gupta D, Krejcie T, Avram M (2011). Pharmacokinetics of opioids. *Anest Pharm* **32**:509-530

Habib E, Linher-Melville K, Lin H, Singh G (2015). Expression of xCT and activity of system xc – are regulated by NRF2 in human breast cancer cells in response to oxidative stress. *Redox Biol* **5**:33–42

Hammad AM, Althobaiti Y, Das S, Sari Y (2017). Effects of repeated cocaine exposure and withdrawal on voluntary ethanol drinking, and the expression of glial glutamate transporters in mesocorticolimbic system of P rats. *Mol Cell Neurosci* **82**:58-65

Handal K, Schauben J, Salamone F (1983). Naloxone. *Ann Emerg Med* **12**:438-445

Harkouk H, Pares F, Daoudi K, Fletcher D (2018). Farmacología de los opioides. *EMC-anestesia-reanimación* **44**: 1-24

Herrera S, Rolle A, Babul M, Maldonado A, Zamora M, Nazar C (2016). Manejo del dolor: Trastorno por uso de opiáceos de prescripción médica y su relación con la práctica clínica. *Rev Chil Anest* **45**: 35-41

Hipólito L, Martí-Prats L, Sánchez-Catalán M, Polache A, Granero L (2011). Induction of conditioned place preference and dopamine release by salsolinol in posterior VTA of rats: Involvement of μ -opioid receptors. *Neurochemistry International* **59**:559-562

Huerta A, Cruz Martín S (2011). Adicciones y memoria. *El residente* **2**:69-77

Imam M, Kuo A, Ghassabian S, Smith M (2018). Progress in understanding mechanisms of opioid-induced gastrointestinal adverse effects and respiratory depression. *Neuropharmacology* **15**:238-255

ISP (Instituto de Salud Pública) 2020. Sección noticias. < <https://www.ispch.cl/noticia/isp-cierra-farmacias-en-la-rm-por-venta-de-medicamentos-con-incentivos-economicos-y-comercializaciones-ilicitas/>> [Consultado: 20 de Octubre]

Israel Y, Quintanilla ME, Karahanian E, Rivera-Meza M, Herrera- Marschitz M (2015). The “First Hit” Toward Alcohol Reinforcement: Role of Ethanol Metabolites. *Alcohol Clin Exp Res* **39**:776-786

Jamison R, Mao J (2015). Opioid analgesics. *Mayo Clin Proc* **7**: 957-968

Janiri L, Gobbi G, Mannelli P, Pozzi G, Serretti A, Tempesta E (1996). Effects of fluoxetine at antidepressant doses on short-term outcome of detoxified alcoholics. *Int Clin Psychopharmacol* **11**:109-117

Johnsen J, Stowell A, Bache-Wiig J, Stensrud T, Ripel A, Morland J (1987). A double-placebo controlled study of male alcoholics given a subcutaneous disulfiram implantation. *Br J Addict* **82**:607-613

Johnsen J, Morland J (1991). Disulfiram implant: A double-blind placebo-controlled follow-up on treatment outcome. *Alcohol Clin Exp* **151**:532-536

Jones A (2019). Alcohol, its absorption, distribution, metabolism, and excretion in the body and pharmacokinetic calculations. *WIREs Forensic Sci* 1-12

Karahanian E, Rivera-Meza M, Tampier L, Quintanilla M E, Herrera-Marschitz M, Israel Y (2015). Long-term inhibition of ethanol intake by the administration of an aldehyde dehydrogenase-2 (ALDH2)-coding lentiviral vector into the ventral tegmental area of rats. *Addict Biol* **20**:336-344

Kato H (2008). Pharmacological effects of a mu-opioid receptor antagonist naltrexone on alcohol dependence. *Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi* **43**:697-704

Kenney S, Anderson B, Bailey G, Stein M (2018). Buprenorphine treatment formulations: Preferences among persons in opioid withdrawal management. *Jour subst abuse treat* **94**:55–59

Kimber J, Larney S, Hickman M, Randall D, Degenhard L (2015). Mortality risk of opioid substitution therapy with methadone versus buprenorphine: a retrospective cohort study. *The Lancet Psychiatry*, **2**:901-908

- King S**, Forbes K, Hanks G, Ferro C, Chambers E (2011). A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: a European palliative care research collaborative opioid guidelines project. *Palliat med* **25**:525-552
- Kleber H** (2007). Pharmacologic treatments for opioid dependence: detoxification and maintenance options. *Dial Clin Neurosci* **9**:455-470
- Kosten T**, Baxter L (2019). Review article: Effective management of opioid withdrawal symptoms: A gateway to opioid dependence treatment. *The Am Jour Addict* **20**:1-8
- Kranzler H**, Soyka M (2018). Diagnosis and pharmacotherapy of alcohol use disorder. *JAMA* **320**:815-824
- Kreutzwiser D**, Tawfic Q (2020). Methadone for Pain Management: A Pharmacotherapeutic Review. *CNS Drugs* **34**:827-839
- Krieter P**, Chiang N, Gyaw S, Skolnick P, Crystal R, Keegan F, Aker J, Beck M, Harris J (2016). Pharmacokinetic properties and human use characteristics of a FDA-approved intranasal Naloxone product for the treatment of opioid overdose. *J Clin Pharmacol* **56**:1243-1253
- Krieter P**, Chiang C, Gyaw S, McCann D (2019). Comparison of the Pharmacokinetic Properties of Naloxone Following the Use of FDA-Approved Intranasal and Intramuscular Devices Versus a Common Improvised Nasal Naloxone Device. *J Clin Pharmacol* **59**:1078-1084
- Kryger R**, Wilce P (2010). The effects of alcoholism on the human basolateral amygdala. *Neuroscience* **167**:361-371
- Krupitsky E**, Nunes E, Ling W, Illeperuma A, Gastfriend D, Silverman B (2011). Injectable extended-release naltrexone for opioid dependence: a double-blind, placebo-controlled, multicentre randomised trial. *Lancet* **377**:1506-1513
- Krupitsky E**, Zvartau E, Blokhina E, Verbitskaya E, Wahlgren V, Tsoy-Podosenin M, Bushara N, Burakov A, Masalov D, Romanova T, Tyurina A, Palatkin V, Slavina T, Pecoraro A, Woody G (2012). Randomized trial of long-acting sustained-release naltrexone implant vs oral naltrexone or placebo for preventing relapse to opioid dependence. *Arch Gen Psychiatry* **69**:973-981
- Latifi S**, Messer T (2019). The Efficacy of Tiapride and Carbamazepine Combination Therapy in Reducing Alcohol Withdrawal Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmacopsy* **52**:209-216
- Leung JG**, Hall-Flavin D, Nelson S, Schmidt KA, Schak KM (2015). The role of gabapentin in the management of alcohol withdrawal and dependence. *Ann Pharmacother* **49**:897-906
- Lobmaier P**, Kunøe N, Gossop M, Waal H (2011). Naltrexone depot formulations for opioid and alcohol dependence: A systematic review. *CNS Neurosci Ther* **17**:629-636
- López-Pelayo H**, Zuluaga P, Caballeria E, Van den Bring W, Mann K, Gual A (2020). Safety of nalmefene treatment of alcohol use disorder: an update. *Exp Op Drug Safety* **19**:9-27

Lovell M, Bradley M, Fister S (2012). 4-Hydroxyhexenal (HHE) impairs glutamate transport in astrocyte cultures. *J Alzheimers Dis* **32**:139-146

Lovinger D, Roberto M (2013). Synaptic effects induced by alcohol. *Behav Neuro Alch Addict* **13**: 21-86

Lowe P, Gyongyosi B, Satishchandran A, Iracheta-Vellve A, Ambade A, Kodys K, Szabo G (2017). Alcohol-related changes in the intestinal microbiome influence neutrophil infiltration, inflammation and steatosis in early alcoholic hepatitis in mice. *PloS one*, **12** e0174544

Mackus M, Van de Loo A, Garssen J, Kraneveld A, Scholey A, Verster J (2020). The role of alcohol metabolism in the pathology of alcohol hangover. *J Clin Med* **9** 1-14

Maisel NC, Blodgett JC, Wilbourne PL, Humphreys K, Finney JW (2013). Meta-analysis of naltrexone and acamprosate for treating alcohol use disorder: when are these medications most helpful? *Addiction* **108**: 275-293

Malone M, McDonald R, Vittitow A, Chen J, Obi R, Schatz D, Tofighi B, Garment A, Kermack A, Goldfeld K, Gold H, Laska E, Rotrosen J, Lee JD (2019). Extended-release vs. oral naltrexone for alcohol dependence treatment in primary care (XON). *Contemp Clin Trials* **81**:102-109

Mann K, Bladström A, Torup L, Gual A, van den Brink W (2013). Extending the treatment options in alcohol dependence: a randomized controlled study of as-needed nalmefene. *Biological psychiatry* **73**:706-713

Margozzini (2018). Estudio del costo económico y social del consumo de alcohol en Chile

Martínez M, Herrada L, Muñoz A, Chávez C, Jirón M (2017). Prescripción de opioides al alta de un servicio de urgencia. *Rev Med Chile* **145**: 1565-1568

Martinotti G, Di Nicola M, Frustaci A, Romanelli R, Tedeschi D, Guglielmo R, Guerriero L, Bruachi A, De Filippis R, Pozzi G, Di Giannantonio M, Bria P, Janiri L (2010). Pregabalin, tiapride and lorazepam in alcohol withdrawal syndrome: a multi-centre, randomized, single-blind comparison trial. *Addiction* **105**:288–299

Mason B, Heyser C (2010). Acamprosate: a prototypic neuromodulator in the treatment of alcohol dependence. *CNS Neurol Disord Drug Targ* **9**:23-32

Mattick R, Breen C, Kimber J, Davoli M (2009). Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*

Mattick R, Breen C, Kimber J, Davoli M (2014). Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* issue 2

Matyas C, Varga Z, Mukhopadhyay P, Paloczi J, Lajtos T, Erdelyi K, Pacher P (2016). Chronic plus binge ethanol feeding induces myocardial oxidative stress, mitochondrial and cardiovascular dysfunction, and steatosis. *American Journ Physiology-Heart and Circulatory Physiology* **310**: 1658-1670

Maxwell C, Spangenberg R, Hoek J, Silberstein S, Oshinsky M (2010). Acetate causes alcohol hangover headache in rats. *PLoS One*, **5** e15963

Meiser J, Weindl D, Hiller K (2013). Complexity of dopamine metabolism. *Cell Commun Signal* **11**:34

Mercadante S (2015). Opioid metabolism and clinical aspects. *Europ J Pharm* **769**:71-78

Ministerio del Interior y Seguridad Pública (2017). Mesa que detecta nuevas drogas sintéticas ha ingresado 125 sustancias ilícitas al listado de la ley 20.000 entre 2014 y 2017. <https://www.subinterior.gob.cl/noticias/2017/08/24/mesa-que-detecta-nuevas-drogas-sinteticas-ha-ingresado-125-sustancias-al-listado-de-la-ley-20-000-entre-2014-y-2017/> [Consultado: 17 de noviembre 2020]

MINSAL (Ministerio de Salud) (2016). Minsal y SENDA presentan plan de acción para regular consumo de alcohol. <https://www.minsal.cl/minsal-y-senda-presentan-plan-de-accion-para-regular-consumo-de-alcohol/> [Consultado: 17 de noviembre 2020]

MINSAL (Ministerio de Salud) (2019). Prevalencia del consumo de alcohol en Chile ENS 2016-2017

Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M, Kirchmayer U, Verster A (2011). Oral naltrexone maintenance treatment for opioid dependence, *Cochrane Database of Syst Rev* issue **4**

Mirijello A, D'Angelo C, Ferrulli A, Vassallo G, Antonelli M, Caputo F, Leggio L, Gasbarrini A, Addolorato G (2015). Identification and management of alcohol withdrawal syndrome. *Drugs* **75**:353-365

Modell J, Glaser F, Cyr L, Mountz J (1992). Obsessive and compulsive characteristics of craving for alcohol in alcohol abuse and dependence. *Alcohol Clin Exp Res* **16**: 272-274

Molina P, Nelson S (2018). Binge Drinking's effects on the body. *Alcohol res: current reviews* **39**: 99

Moore C, Lycas M, Bond C, Johnson B, Lynch W (2014). Acute and chronic administration of a low-dose combination of topiramate and ondansetron reduces ethanol's reinforcing effects in male alcohol preferring (P) rats. *Exp Clin Psychopharmacol* **22**:35-42

Mutschler J, Abbruzzese E, Witt SH, Dirican G, Nieratschker V, Frank J, Grosshans M, Rietschel M, Kiefer F (2012). Functional polymorphism of the dopamine beta-hydroxylase gene is associated with increased risk of disulfiram-induced adverse effects in alcohol-dependent patients. *J Clin Psychopharmacol* **32**:578-580

Nafziger A, Barkin R (2018). Opioid therapy in acute and chronic pain. *J Clin Pharmacol* **1**-12

Niederhofer H, Staffen W, Mair A (2003). Comparison of cyanamide and placebo in the treatment of alcohol dependence of adolescents. *Alcohol and Alcoholism* **38**:50-53

Nilsson M, Meresaar U, Anggård E (1982). Clinical pharmacokinetics of methadone. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* **74**:66-69

Nunes E, Bisaga A, Krupitsky E, Nangia N, Silverman B, Akerman S, Sullivan M (2019). Opioid use and dropout from extended-release naltrexone in a controlled trial: implications for mechanism. *Addiction* **115**:239-246

OMS (Organización Mundial de la Salud) (2014). Manejo de abuso de sustancias. Información sobre opioides.

OMS (Organización mundial de la salud) (2018). Global status report on alcohol and health 2018

Oneda B, Crettol S, Bochud M, Besson J, Croquette-Krokar M, Hämmig R, Monnat M, Preisig M, Eap C (2011). β -arrestin2 influences the response to methadone in opioid-dependent patients. *Pharmacogenomics J* **11**:258–266

OPS (Organización Panamericana de la salud) (2015). Regional status report on alcohol and health in the Americas 2015

Östberg L, Höög, J (2016). Computational studies of human class V alcohol dehydrogenase-the odd sibling. *BMC biochemistry* **17**:1-9

Paredes A (2015). Importancia de la vía nasal para la administración de opioides. *Med Pal* **22**:33-45

Parmar A, Vats D, Parmar R, Aligeti M (2014). Role of naltrexone in management of behavioral outburst in an adolescent male diagnosed with disruptive mood dysregulation disorder. *Jour Child and Adolesc Psychopharm* **24**:1-10

Peana A, Muggironi G, Bennardini F (2014). Change of cystine/glutamate antiporter expression in ethanol-dependent rats. *Front Behav Neurosci* **8**:311

Peachey J, Annis H, Bornstein E, Sykora K, Maglana S, Shamai S (1989). Calcium Carbimide in Alcoholism Treatment. Part 1: a placebo-controlled, double-blind clinical trial of short-term efficacy. *British J Addict* **84**:877-887

Pignon B, Labreuche J, Auffret M, Gautier S, Deheul S, Simioni N, Cottencin O, Bordet R, Duhamel A, Rolland B (2017). The dose-effect relationship of baclofen in alcohol dependence: a 1-year cohort study. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 1-6

Pruskowski J, Arnold R (2016). Opioid pharmacokinetics #307. *J Palliat Med* **19**:668-670

Quintanilla ME, Rivera-Meza M, Berríos-Cárcamo P, Cassels BK, Herrera-Marschitz M, Israel Y (2016). (R)-Salsolinol, a product of ethanol metabolism, stereospecifically induces behavioral sensitization and leads to excessive alcohol intake. *Addict Biol* **21**:1063-1071

Quintanilla ME, Ezquer F, Morales P, Santapau D, Berríos-Cárcamo P, Ezquer M, Herrera-marschitz M, Israel Y (2019). Intranasal mesenchymal stem cell secretome administration markedly inhibits alcohol and nicotine self-administration and blocks relapse-intake: mechanism and translational options. *Stem Cell Res Ther* **10** 205

Quintanilla ME, Ezquer F, Morales P, Ezquer M, Olivares B, Santapau D, Herrera-Marschitz, M, Israel Y (2020). N-Acetylcysteine and Acetylsalicylic Acid Inhibit Alcohol Consumption by Different Mechanisms: Combined Protection. *Front behav neurosci* **14**:122

Ray LA, Chin PF, Miotto K (2010). Naltrexone for the treatment of alcoholism: clinical findings, mechanisms of action, and pharmacogenetics. *CNS Neurol Disord Drug Target* **9**:13-22

Rzasa L, Galinkin J (2018). Naloxone dosaje fot opioid reversal: current evidence and clinical implications. *Ther Adv Drug Safety* 63-88

Ren Z, Yang F, Wang X, Wang Y, Xu M, Frank J, Luo J (2016). Chronic plus binge ethanol exposure causes more severe pancreatic injury and inflammation. *Toxicol appl pharmacol* **308**:11-19

Rivera-Meza M, Vásquez, D, Quintanilla M E, Lagos D, Rojas B, Herrera-Marschitz M, Israel Y (2019). Activation of mitochondrial aldehyde dehydrogenase (ALDH2) by ALDA-1 reduces both the acquisition and maintenance of ethanol intake in rats: A dual mechanism? *Neuropharm J* **146**:175-183

Rosenthal R, Ling W, Casadonte P, Vocci F, Bailey GL, Kampman K, Patkar A, Chavoustie S, Blasey C, Sigmon S, Beebe K (2013). Buprenorphine implants for treatment of opioid dependence: randomized comparison to placebo and sublingual buprenorphine/naloxone. *Addiction* **108**:2141-2149

Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Vecchi S, Srisurapanont M, Soyka M (2010). Opioid antagonists of alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev*

Rourke S (2017). ¿Una bebida? El alcohol como medicina a través de la historia. Mescape <https://espanol.medscape.com/features/diapositivas/59000055> [Consultado: 20 de octubre 2020]

Rowley N, Madsen K, Schousboe A, Steve White (2012). Glutamate and GABA synthesis, release, transport and metabolism as targets for seizure control. *Neurochem* **61**:546-558

Salazar M, Peralta C, Pastor FJ (2011). Manual de psicofarmacología 2ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana

Salmund S, Allread V, Marsh R (2019). Management of opioid use disorder treatment *orthopaedic nursing* **38**:118-126

Salsitz E, Wiegand T (2016). Pharmacotherapy of opioid addiction: 'Putting a real fase on a false demon'. *J Med Toxi* **12**:58-63

Santillana G, López R (2016). Tratamiento farmacológico del alcoholismo en farmacia comunitaria (trabajo fin de grado). Facultad de Farmacia Universidad Complutense, Madrid

Sarmiento-Rivera L y Ríos-Flores J (2017). Bases neuronales de la toma de decisiones e implicación de las emociones en el proceso. *Rev Chil Neuropsi* **12**:32-37

Schaeffner E, Ritz E (2012). Alcohol and kidney damage: a janus-faced relationship. *Kidney international* **81**:816-818

Schmidt K, Doshi M, Holzhausen J, Natavio A, Cadiz M, Winegardner J (2016). Treatment of severe alcohol withdrawal. *Ann pharmacother* **50**:389-401

Sellers E, Higgins G, Sobell M (1992). 5-HT and alcohol abuse. *Trends Pharmacol Sci* **13**: 69-75

Serhan C, Levy B (2018). Resolvins in inflammation: emergence of the pro-resolving superfamily of mediators. *J Clin Invest* **128**: 2657-2669

Shults J, Curtis B, Chen M, O'Halloran E, Ramirez L, Kovacs E (2015). Impaired respiratory function and heightened pulmonary inflammation in episodic binge ethanol intoxication and burn injury. *Alcohol* **49**: 712-720

Skinner MD, Lahmek P, Pharm H, Aubin HJ (2014). Disulfiram efficacy in the treatment of alcohol dependence: a meta-analysis. *PLoS One* **9**
<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0087366> [Consultado: 30 de noviembre 2020]

Smith H (2011). The metabolism of opioid agents and the clinical impact of their active metabolites. *Clin J pain* **27**:824-838

Sordo L, Barrio G, Bravo M, Indave I, Degenhardt L, Wiessing L, Ferri M, Pastor-Barriuso P (2017). Mortality risk during and after opioid substitution treatment: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ* **1550**: 1-14

Soyka M (2016). Nalmefene for the treatment of alcohol use disorder: recent data and clinical potential. *Expert Opin Pharmacother* **17**:619-626

Soyka M, Müller C (2017): Pharmacotherapy of alcoholism – an update on approved or available medications, *Expert Opin on Pharmacotherapy*

Spanagel R, Pendyala G, Abarca C, Zghoul T, Sanchis-Segura C, Magnone MC, Lascorz J, Depner M, Holzberg D, Soyka M, Schreiber S, Matsuda F, Lathrop M, Schumann G, Albrecht U (2005). The clock gene *Per2* influences the glutamatergic system and modulates alcohol consumption. *Nat Med* **11**:35-42

Squeglia L, Tomko R, Baker N, McClure E, Book G, Gray K (2018). The effect of N-acetylcysteine on alcohol use during a cannabis cessation trial. *Drug Alcohol Depend* **185**:17–22

Stein C, Machelska H (2011). Modulation of peripheral sensory neurons by the immune system: implications for pain therapy. *Pharmacol rev* **63**: 860-881

Stein C (2016). Opioid receptors. *Annu Rev Med* **67**:1–5

Stein M, Conti M, Herman D, Anderson B, Bailey G, Noppen D, Abrantes A (2019). Worries about discontinuing buprenorphine treatment: scale development and clinical correlates. *The Am J addict* **28**:270-276

Stolbach A, Hoffman R (2015). Acute Opioid intoxication in adults. UpTo Date. <
<http://med-fom-medicine.sites.olt.ubc.ca/files/2015/06/Acute-opioid-intoxication-in-adults.pdf>> [Consultado: 20 de diciembre 2020]

Strang G, Volkow N, Degenhardt L, Hickman M, Johnson K, Koob G, Marshall B, Tyndall M, Walsh M, Sharon L (2020). Opioid use disorder. *Nature Reviews Disease Primers* **6**:1-28

Strain E (2015). Opioid use disorder: Epidemiology, pharmacology, clinical manifestations, course, screening, assessment, and diagnosis. UpTo Date. <https://www.uptodate.com/contents/opioid-use-disorder-epidemiology-pharmacology-clinical-manifestations-course-screening-assessment-and-diagnosis> [Consultado: 20 de diciembre]

Sychla H, Gründer G, Lammertz S (2017). Comparison of Clomethiazole and Diazepam in the Treatment of Alcohol Withdrawal Syndrome in Clinical Practice. *Eur Addict Res* **23**:211-218

Tamayo M, De la lanza C, Cuevas G, Herrea J, Martinez C (2015). Paciente con enfermedad renal: manejo del dolor. *Gaceta mex oncol* **14**:336-341

Tanum L, Solli K, Latif Z, Benth J, Opheim A, Sharma-Haase K, Krajci P, Kunøe N (2017). Effectiveness of Injectable Extended-Release Naltrexone vs Daily Buprenorphine-Naloxone for Opioid Dependence: A Randomized Clinical Noninferiority Trial. *JAMA Psychiatry* **74**:1197-1205

Tolou-Ghamari Z, Zare M, Habibabadi J, Najafi M (2013). A quick review of carbamazepine pharmacokinetics in epilepsy from 1953 to 2012. *J Res Med Sci: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences* **18**:81-85

Trotti D, Danbolt N, Volterra A (1998). Glutamate transporters are oxidant-vulnerable: a molecular link between oxidative and excitotoxic neurodegeneration?. *Trends Pharmacol Sci* **19**:328-334

UNDOC (United Nations Office on Drugs and Crime) 2018. World drug report

Umhau J, Schwandt M, Solomon G, Yuan P, Nugent A, Zarate, C, Drevets W, Hall S, George D, Heilig M (2014). Cerebrospinal Fluid Monocyte Chemoattractant Protein-1 in Alcoholics: Support for a Neuroinflammatory Model of Chronic Alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* **38**:1301-1306

Van den Brink W, Sørensen P, Torup L, Mann K, Gual A (2014). Long-term efficacy, tolerability and safety of nalmefene as-needed in patients with alcohol dependence: A 1-year, randomised controlled study. *J Psychopharmacol* **28**: 733-744

Van den Brink W, Strang J, Gual A, Sørensen P, Jensen TJ, Mann J (2015). Safety and tolerability of as-needed nalmefene in the treatment of alcohol dependence: results from the phase III clinical programme. *Expert Opin Drug Saf* **14**:495

Villamañán E, Armada E, Ruano M (2015). Drug-induced QT Interval prolongation: Do we know the risks?. *Med Clin* **144**: 269-274

Volkow N, Jones E, Einstein E, Wargo E (2018). Prevention and treatment of opioid misuse and addiction. *JAMA psychiatry*

Wang H, Zhao B, Zhong Y, Li K, Li Z, Wang Q, (2010). Coexpression of delta- and mu-opioid receptors in nociceptive sensory neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* **107**:13117-13122

Wang S (2019). Historical review: Opiate addiction and opioid receptors. *Cell transpl* **28**:233-238

Wang S, Chen Y, Lee C, Cheng C (2019). Opioid addiction, genetic susceptibility. *Int J Mol Sci* **20**:1-17

Welsh C, Valadez-Meltzer A (2005). Buprenorphine: a (relatively) new treatment for opioid dependence. *Psychiatry (Edgmont)* **2**:29-39

Xie G, Krnjevic K, Ye J (2013). Salsolinol modulation of dopamine neurons. *Front Behav Neurosci* **7**:1-7

Yamaguachi T, Wang H, Li X, Ng T, Morales M (2011). Mesocorticolimbic glutamatergic pathway. *J Neurosci* **31**:8476-8490

Zakhari S (2013). Alcohol metabolism and epigenetics changes. *Alcohol res* **35**: 6-16