

Médica Sur

Volumen **12**
Volume

Número **1**
Number

Enero-Marzo **2005**
January-March

Artículo:

El papel de la serotonina en la
dependencia al alcohol. Bases e
implicaciones clínicas

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Médica Sur Sociedad de Médicos, AC.

Otras secciones de
este sitio:

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

*Others sections in
this web site:*

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)

El papel de la serotonina en la dependencia al alcohol. Bases e implicaciones clínicas

Nilson Agustín Contreras Carreto,* Leonardo G Mancillas Adame**

Resumen

La serotonina (5-hidroxitriptamina, 5HT) se forma por la hidroxilación y descarboxilación del triptófano. Las concentraciones más importantes de la 5HT (90%) se encuentran en las células enterocromafines del tracto gastrointestinal, el resto se localiza en las plaquetas y en el sistema nervioso central (SNC). Los efectos de la 5HT son más prominentes en el sistema cardiovascular, intestino y conductas adictivas. La vasoconstricción es la respuesta clásica a la administración de 5HT. Las neuronas que secretan 5HT son llamadas serotoninérgicas. Después de la liberación de 5HT, una porción de esta sustancia es recapturada por las neuronas presinápticas serotoninérgicas, de manera similar a la recaptura de norepinefrina. La función de la serotonina depende de su unión a receptores específicos. Algunos de estos receptores han sido identificados como 5HT₁, 5HT₂, 5HT₃, 5HT₄, 5HT₅, 5HT₆, y 5HT₇. La mayoría de estos receptores están acoplados a proteínas G que inducen la actividad de la adenilato ciclasa y fosfolipasa C. Los receptores 5HT₃ son canales iónicos. Los receptores 5HT_{2A} median la agregación plaquetaria y la contracción del músculo liso. Los receptores 5HT_{2C} controlan la ingesta de alimento. Los receptores 5HT₃ están presentes en el tracto gastrointestinal y se relacionan con el proceso del vómito. También se encuentran en el tracto gastrointestinal los receptores 5HT₄, los cuales tienen una función importante en la secreción y la peristalsis. Los receptores 5HT₆ y 5HT₇ están distribuidos en todo el sistema límbico y los receptores 5HT₆ tienen una alta afinidad por las drogas antidepresivas, las cuales tienen una gran utilidad en el tratamiento de las conductas adictivas.

Palabras clave: Serotonina, conducta adictiva, receptores específicos, antidepresivos, tratamiento.

Introducción

Las drogodependencias son un problema de salud pública actual. Poco se sabe acerca de la génesis de esta patología, sin embargo, los adelantos en el conocimiento de la farmacocinética, farmacobiología y neurobiología de las drogas brindan un nuevo panorama en el marco del conocimiento de su etiología y una

Abstract

The serotonin (5-hydroxytryptamine, 5HT) is formed by the hydroxylation and decarboxylation of tryptophan. The greatest concentration of 5HT (90%) is found in the enterochromaffin cells of the gastrointestinal tract. Most of the remainder of the body's 5HT is found in platelets and the CNS. The effects of 5HT are felt most prominently in the cardiovascular system, with additional effects in the respiratory system, the intestines and addictive behaviour. Vasoconstriction is a classic response to the administration of 5HT. Neurons that secrete 5HT are termed serotonergic. Following the release of 5HT, a portion is taken back up by the presynaptic serotonergic neuron in a manner similar to that of the reuptake of norepinephrine. The function of serotonin is exerted upon its interaction with specific receptors. Several serotonin receptors have been cloned and are identified as 5HT₁, 5HT₂, 5HT₃, 5HT₄, 5HT₅, 5HT₆, and 5HT₇. Most of these receptors are coupled to G-proteins that affect the activities of either adenylate cyclase or phospholipase C. The 5HT₃ class of receptors are ion channels. The 5HT_{2A} receptors mediate platelet aggregation and smooth muscle contraction. The 5HT_{2C} receptors are suspected in control of food intake. The 5HT₃ receptors are present in the gastrointestinal tract and are related to vomiting. Also present in the gastrointestinal tract are 5HT₄ receptors where they function in secretion and peristalsis. The 5HT₆ and 5HT₇ receptors are distributed throughout the limbic system of the brain and the 5HT₆ receptors have high affinity for antidepressant drugs that have a great utility in the addictive behaviour treatment.

Key words: Serotonin, addictive behaviour, specific receptors, antidepressant drugs, treatment.

amplia gamma de posibilidades farmacoterapéuticas en dicho proceso.

El desarrollo de los trastornos de dependencia a sustancias, no es únicamente la consecuencia de los efectos intrínsecos de las drogas, es más bien, el resultado de la interacción de éstas sobre diferentes substratos neuroquímicos. Varios neurotransmisores y sistemas receptoriales se han asociado con los fenómenos de recompensa a las drogas y con la fisiopatología de los trastornos por abuso y dependencia a sustancias.

En los mecanismos de recompensa intervienen el sistema opioide, incluyendo la amígdala, el locus coeruleus y el área periacueductal y el sistema gabaérgico que comprende las áreas corticales, cerebelosas, del

* Departamento de Medicina Interna. Especialidad en Problemas de Farmacodependencia. UNISEP-UAEM.

** Departamento de Medicina Interna y Endocrinología. Fundación Clínica Médica Sur. México, D.F.

hipocampo y del núcleo acumbens.

Se han implicado también otros sistemas de neurotransmisores como el colinérgico, el opioidérgico y algunos neuropéptidos.

La serotonina desempeña un papel importante en diferentes aspectos de la drogodependencia, entre los cuales se incluyen los fenómenos de recompensa, el deseo o craving y el proceso de recaída.^{1,18-20}

Farmacología de la serotonina

La indolalquilamina 5-hidroxitriptamina (5-HT o serotonina) fue inicialmente identificada por su interés sobre el sistema cardiovascular (hipertensor).

La combinación del grupo hidroxilo en la posición 5 del núcleo indol y una amina nitrogenada primaria actuando como aceptador de un protón del pH fisiológico, hace de la 5-HT una sustancia hidrofílica (*Figura 1*). Como tal, no atraviesa la barrera hematoencefálica fácilmente. Así, su descubrimiento en el cerebro en 1953 por Twarog y Page indicó que la 5-HT estaba siendo sintetizada en el cerebro. La observación casi simultánea de que la droga psicodélica Dietilamida del Ácido Lisérgico (LSD) antagoniza una respuesta producida por la 5-HT (aún cuando la respuesta fuera contracción del músculo liso gastrointestinal) confirmó la idea de que la 5-HT era un producto de nuestro cerebro y tiene importantes efectos conductuales.

No todas las células que contienen 5-HT, la sintetizan. Las plaquetas no sintetizan 5-HT; acumulan la 5-HT del plasma por un mecanismo de transporte activo que se encuentra en la membrana plaquetaria.

El paso inicial en la síntesis de serotonina es el transporte facilitado del aminoácido L-triptófano de la sangre hasta el cerebro. Otros aminoácidos neutros (fenilalanina, leucina, metionina) son transportados dentro del cerebro por el mismo mensajero.

Las neuronas serotoninérgicas contienen la enzima triptófano-hidroxilasa, que convierte el triptófano en 5-hidroxitriptófano (5-HTP) su distribución en el cerebro es similar a la de la propia 5-HT. La enzima requiere tanto de oxigenación molecular como del cofactor bipteridina.

La otra enzima implicada en la síntesis de serotonina es el descarboxilasa de los aminoácidos L-aromáticos (aminoácido descarboxilasa: AADC), que convierte la 5-HTP en 5-HT. Esta enzima está presente no sólo en las neuronas serotoninérgicas sino también en las neuronas catecolaminérgicas, donde convierte la 3,4-dihidroxifenilalanina (DOPA) a dopamina.

La hidroxilación inicial del triptófano parece ser el paso limitante en la síntesis de serotonina más que la descarboxilación de la 5-HTP (*Figura 2*).^{1-5,18-20}

Vías serotoninérgicas

La mayoría de los cuerpos serotoninérgicos se encuentran en los grupos celulares designados como B₁ hasta B₉, y que se corresponden en su mayor parte con el núcleo de Raphe. El grupo más grande de células serotoninérgicas es el grupo B₇ contiguo a un grupo más pequeño de células serotoninérgicas, B₆. Los grupos B₆ y B₇ son a menudo considerados conjuntamente como el núcleo dorsal de Raphe, con B₆ siendo su extensión caudal. Otro grupo de cuerpos celulares serotoninérgicos prominente, es el B₈ que corresponde al núcleo medio de Raphe, también llamado el núcleo central superior. El grupo B₉, parte del tegmento ventrolateral del puente y del cerebro medio. Las proyecciones serotoninérgicas ascendentes, que inervan el cortex y otras regiones del cerebro anterior, vienen desde el Raphe dorsal, Raphe medio, y el grupo celular B₉. El otro núcleo de Raphe, B₁ a B₅, está situado más caudalmente y contiene un número bajo de células serotoninérgicas.

Dos caminos principales serotoninérgicos de ascenso emergen del núcleo de Raphe del cerebro medio al cerebro anterior: el camino dorsal periventricular y las radiaciones ventral tegmental. Ambos convergen en el hipotálamo caudal donde se unen al haz medial del cerebro anterior (MFB).

Los núcleos de Raphe dorsal y medial dan salida a múltiples paquetes distintos de axones que forman caminos separados para diferentes regiones cerebrales. Las neuronas serotoninérgicas mandan axones colaterales a más de una región cerebral, a menudo a las áreas terminales que están funcionalmente relacionadas, como el córtex entorrinal y el hipocampo (*Figura 3*).

La síntesis de 5-HT puede aumentar de forma marcada, bajo condiciones que requieren un continuo suministro del neurotransmisor. La plasticidad es un concepto importante en neurobiología. En general, se refiere a la capacidad de los sistemas neuronales para ajustarse a demandas a corto o largo plazo sobre su actividad o funcionamiento. Muchos procesos contribuyen a la plasticidad neuronal. Uno, es la capacidad para aumentar la proporción de síntesis del neurotransmisor y liberación en respuesta a un incremento de la actividad neuronal. El aumento de la síntesis resulta desde la conversión realizada del triptófano en 5-HTP y tiene una absoluta dependencia del Ca²⁺ extracelular.

Por contraste, las situaciones que requieren aumentos en la síntesis y emisión de 5-HT a largo plazo, resultan en la síntesis de la proteína triptófano-hidroxilasa.

Como con otros transmisores amino biogénicos, la 5-HT es almacenada primariamente en vesículas y es liberada por un mecanismo exocítico. En contraste con

El papel de la serotonina en la dependencia al alcohol

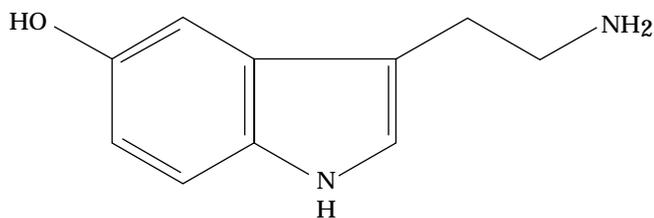


Figura 1. Estructura de la serotonina.

las vesículas que contienen catecolaminas, no hay prácticamente ATP en las vesículas serotoninérgicas. También, las vesículas sinápticas serotoninérgicas, pero no los gránulos cromafines, contienen una proteína específica que se adhiere a la 5-HT con gran afinidad. Esta proteína adherente a la serotonina (SPB) desaparece del cerebro anterior tras una lesión del núcleo de rafe, indicando que la SPB está contenida en neuronas serotoninérgicas. La SPB es liberada sólo con serotonina por un proceso dependiente del Ca^{2+} .

Los efectos sinápticos de muchos aminoácidos y neurotransmisores monoaminérgicos, incluida la 5-HT, son finalizados por la unión de estas moléculas a pro-

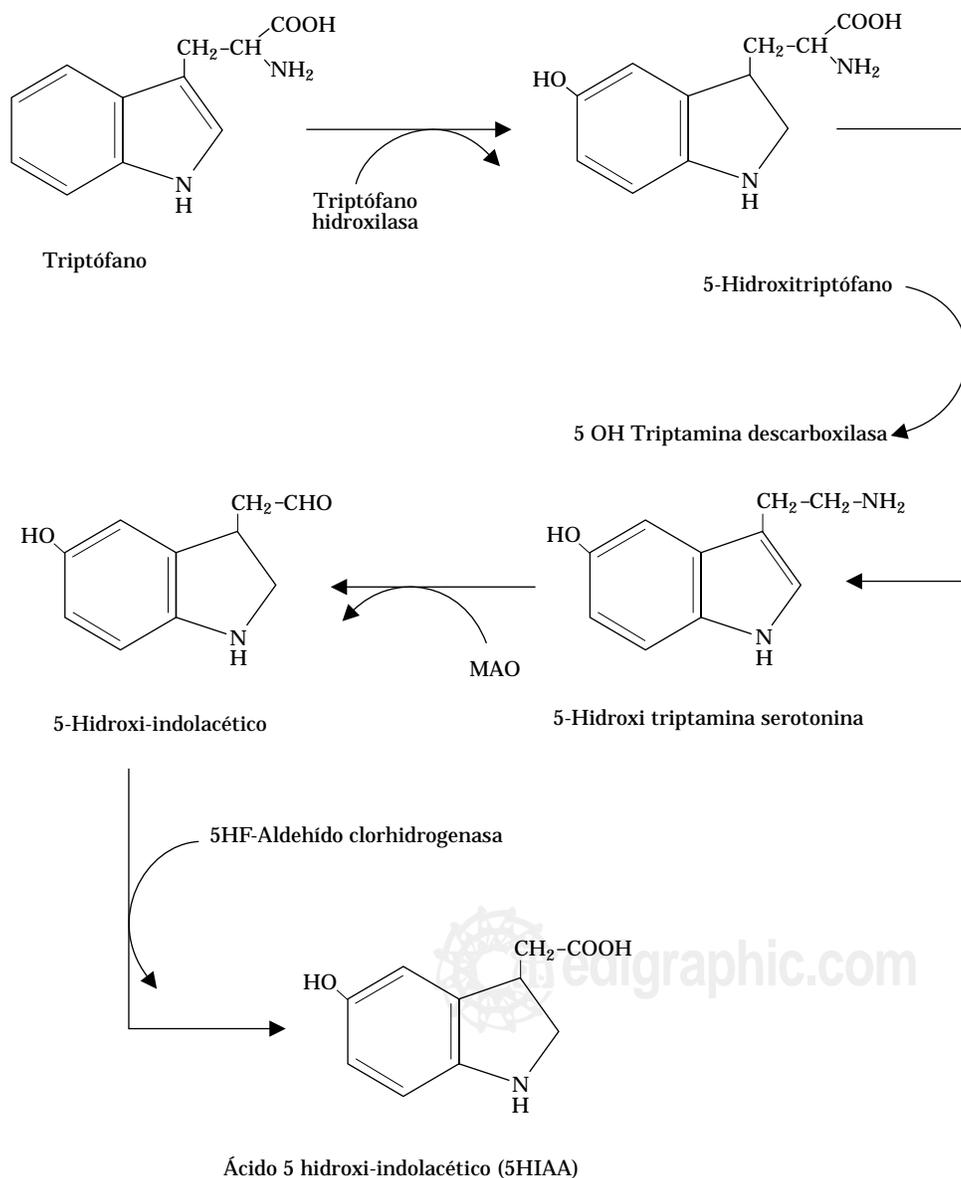


Figura 2. Síntesis y degradación de la serotonina.

teínas específicas de transporte. El sistema de transporte para la 5-HT está localizado en las neuronas serotoninérgicas. Las células gliales también parecen ser capaces de coger 5-HT por un sistema de transporte de gran afinidad.^{1-4,8,9,18-20}

Los medicamentos que son inhibidores selectivos de la recaptura de 5-HT, como la fluoxetina o sertralina, son ampliamente usados como antidepresivos. La clomipramina es usada para el tratamiento del trastorno de ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo. Estos medicamentos producen inhibición competitiva de la recaptura de 5-HT, y una simple proteína parece ser responsable tanto de la unión de estos medicamentos como de la recaptura de 5-HT.

Proceso de degradación de la serotonina

El camino primario catabólico para la 5-HT es la desaminación oxidativa por la enzima monoaminoxidasa. La monoaminoxidasa (MAO) convierte la serotonina en 5-hidroxi-indoleacetaldehído, y este producto es oxidado por una aldehído deshidrogenasa dependiente de NAD⁺ para formar ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA) (*Figura 2*).

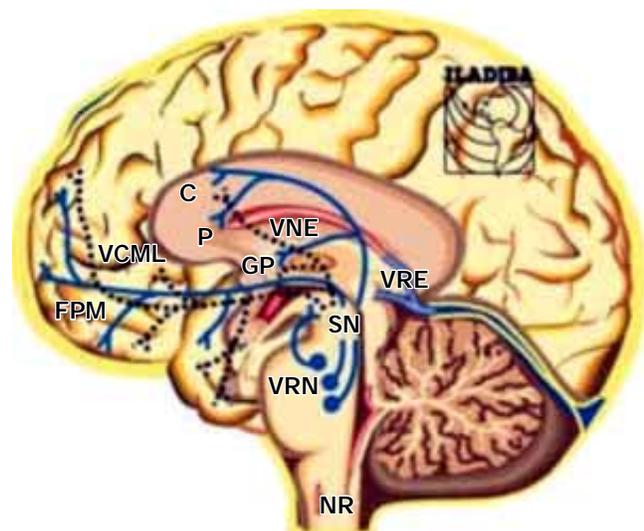
Hay al menos dos isoenzimas de MAO, denominadas como tipo A y tipo B. Estas isoenzimas son completamente flavoproteínas de membranas mitocondriales externas en neuronas, glia y otras células. Existen inhibidores selectivos de cada forma de MAO como la clorgilina o maclobemida para el tipo A o deprenil para el tipo B. El cerebro humano contiene más tipo B, que tipo A.^{5,6,8}

Introducción a los receptores serotoninérgicos

Estudios farmacológicos y fisiológicos han contribuido a la definición de muchos subtipos de receptores para serotonina. Inicialmente se diferenciaron dos receptores diferentes de 5-HT en el íleon, llamados receptores D (bloqueado por dibencilina) y M (bloqueado por morfina).

El desarrollo del ensayo de unión al radioligando fue propuesto por Pertoutka y Snyder en 1979 para etiquetar dos clases de receptores serotoninérgicos en el cerebro. Los lugares de unión con alta afinidad por [³H]5-HT fueron designados como receptor 5-HT₁; los lugares de unión etiquetados con alta afinidad por [³H]espiperona fueron denominados como receptor 5-HT₂.

La unión de [³H]5-HT a los receptores 5-HT₁ fue desplazada por la espiperona de forma bifásica, sugiriendo que el llamado receptor 5-HT₁ podía ser una población heterogénea de receptores. El lugar de unión [³H]5-HT que muestra alta afinidad para espiperona fue llamado subtipo 5-HT_{1A}, mientras el componente de unión [³H]5-HT que mostraba baja afinidad para espiperona fue llamado el subtipo 5-HT_{1B}. Se encontró una alta densidad de lugares de unión para [³H]5-HT en el plexo coroideo. Estos sitios de unión a [³H]5-HT fueron denominados subtipo 5-HT_{1C}. Un cuarto lugar de unión para [³H]5-HT fue identificado en el cerebro bovino y fue llamado receptor 5-HT_{1D}. El receptor 5-HT_{1D} fue identificado en cerebros de especies desprovistas de receptor 5-HT_{1B}. El receptor M descrito en el íleon de cobayos se denomina como receptor 5-HT₃. Un subtipo adicional de receptor serotoninérgico ha sido descrito, el receptor 5-HT₄.



— DOPAMINA:

- C = Núcleo caudado
- P = Putamen
- GP = Globo pálido
- SN = Sustancia negra
- VNE = Vía nigroestriada
- VCML = Vía corticomesolímbica

— SEROTONINA:

- NR: Núcleos del rafe
- FPM = Fascículo proencefálico medio
- VRE = Vía rafe-estriada
- VRN = Vía rafe-nigral

Figura 3. Vías serotoninérgicas y dopaminérgicas.

Tanto en el hipocampo como en el núcleo de rafe, los receptores 5-HT_{1A} están asociados a la apertura de los canales K⁺, presumiblemente de forma directa a través de una proteína G.

En las áreas del campo terminal como el hipocampo, los receptores 5-HT_{1A} están también asociados mediante una proteína G a la inhibición de la actividad de la adenilciclasa.

En la sustancia negra, una alta densidad de receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D}, estos receptores serotoninérgicos están asociados a la inhibición de adenilciclasa a través de la proteína G. Los receptores 5-HT_{1C} y 5-HT₂ están asociados a través de la proteína G a la estimulación de hidrólisis de fosfoinositol.

El receptor 5-HT₃ es un ion ligado a la apertura de canal, es un canal iónico tal que la reacción provocada por su activación no es mediada por segundo mensajero o a través de proteínas G.

El receptor 5-HT₄ en neuronas del colículo e hipocampo está asociado a la estimulación de la actividad de la adenilciclasa y a la inhibición de canales K⁺. Se ha demostrado que la inhibición de canales K⁺ en neuronas del colículo implica la producción de AMPc y la activación de proteínquinasa A dependiente de AMPc. A pesar de que el sistema del segundo mensajero asociado con el receptor 5-HT₄ es AMPc, esto parece ser si otro mecanismo de transducción también se asocia a los receptores 5-HT₄.

Los muchos subtipos de receptores para serotonina no son sólo distinguibles por su farmacología y sistemas de segundo mensajero, sino también por su localización en el SNC (*Figura 4*).⁹⁻¹²

El papel de la serotonina en la dependencia al alcohol

Algunos estudios experimentales sugieren que los trastornos por abuso y dependencia al alcohol pueden estar asociados a disfunción del sistema serotoninérgico. En sujetos alcohólicos abstinentes se ha observado una disminución de los niveles de serotonina en líquido cefalorraquídeo, un bajo contenido de 5HT a nivel plaquetario y una baja utilización del triptófano, aminoácido precursor de la serotonina.^{2-4, 9-12}

Precusores y agonistas serotoninérgicos centrales

Diversos estudios han observado la existencia de una disminución de las concentraciones plasmáticas de triptófano en pacientes dependientes al alcohol. Sin embargo, la depleción de los depósitos de triptófano en

individuos con alcoholismo social no incrementa el consumo de alcohol, y la administración de 5-hidroxitriptófano tampoco ha demostrado ser efectiva en el tratamiento del alcoholismo.

Respecto a la administración de agonistas centrales serotoninérgicos, los estudios realizados en humanos no han proporcionado hasta el momento resultados concordantes, sin embargo, se sugiere la participación de diversos receptores serotoninérgicos en los mecanismos subyacentes al deseo de consumo existente en los pacientes recientemente desintoxicados.

Recientemente se ha estudiado un agonista de la serotonina, la 1-(3-clorofenil) piperacina (m-CPP) que actúa como agonista parcial de los subtipos de receptores 5-HT₁ y 5-HT₃ y como antagonista del subtipo 5-HT₂, misma que provoca un efecto pseudoetélico que pudiese ser secundario a las acciones directas de esta sustancia sobre los diversos subtipos de receptores o bien a la modulación indirecta de la función dopaminérgica.^{2-4, 9-12, 16-19}

Agonistas y antagonistas de los receptores serotoninérgicos

La liberación de 5-HT al espacio sináptico media las diversas acciones de este neurotransmisor a través de la activación de diferentes receptores postsinápticos acoplados a distintos mecanismos intracelulares. Hasta el momento, se ha reconocido la existencia de varias familias de receptores serotoninérgicos sobre las que pueden actuar diversos fármacos con actividad agonista y antagonista.⁸⁻¹⁹

Buspirona: Es un agonista del receptor 5-HT_{1A}.

Los pacientes con dependencia al alcohol presentan con elevada frecuencia síntomas de ansiedad, siendo éstos probablemente tanto la causa como la consecuencia del abuso de alcohol.

Se ha demostrado que la ansiedad muestra un componente serotoninérgico asociado al receptor 5-HT_{1A}. Hasta el momento, los estudios clínicos basados en la administración de fármacos agonistas de este receptor 5-HT_{1A} en pacientes alcohólicos, se han basado fundamentalmente en la administración de bupiriona, misma que se comporta como un fármaco ansiolítico no benzodiazepínico y, en contraste con las benzodiazepinas, presenta un menor potencial de abuso o dependencia, no produce deterioro psicomotor o cognitivo, es menos sedante y no produce sinergismo con los efectos del alcohol.

Se recomienda la administración de 40-60 mg/día de bupiriona en pacientes alcohólicos, siendo mayor su eficacia en tratamientos de larga duración (4-6 semanas). Por otra parte, dada la frecuente comorbili-

dad de alcoholismo y ansiedad, es posible que la buspirona sea especialmente efectiva en aquellos subgrupos de pacientes con un importante grado de ansiedad, es decir, pacientes con patología dual.

Ritanserina: Es un antagonista del receptor 5-HT₂. Se piensa que la ingesta aguda de alcohol produ-

ciría un incremento de la capacidad funcional del receptor 5-HT₂, mientras que la administración prolongada ocasionaría una regulación a la baja de dicho receptor. En base a esta hipótesis, se ha demostrado que la función del receptor 5-HT₂ plaquetario se encuentra alterada en pacientes alcohólicos en periodo de abs-

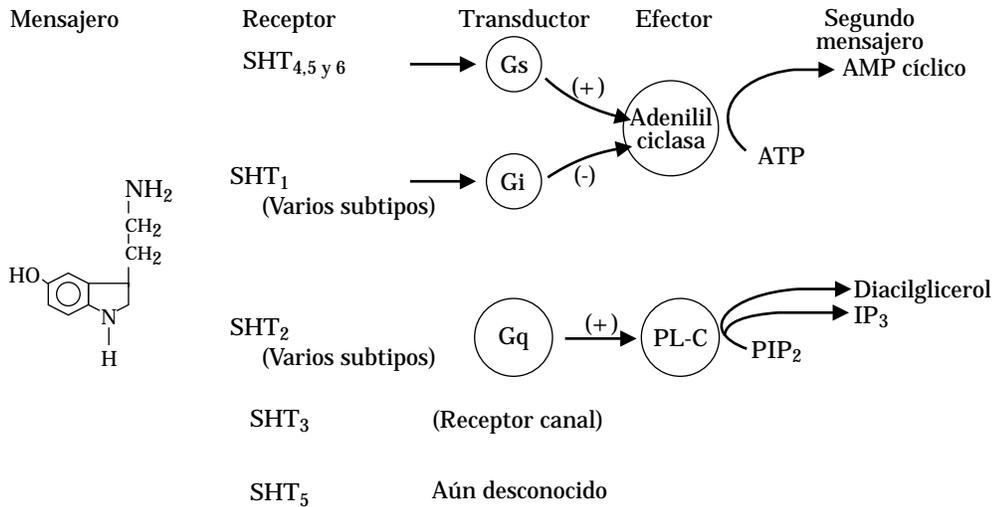


Figura 4. Tipos de receptores de serotonina y acción bioquímica.

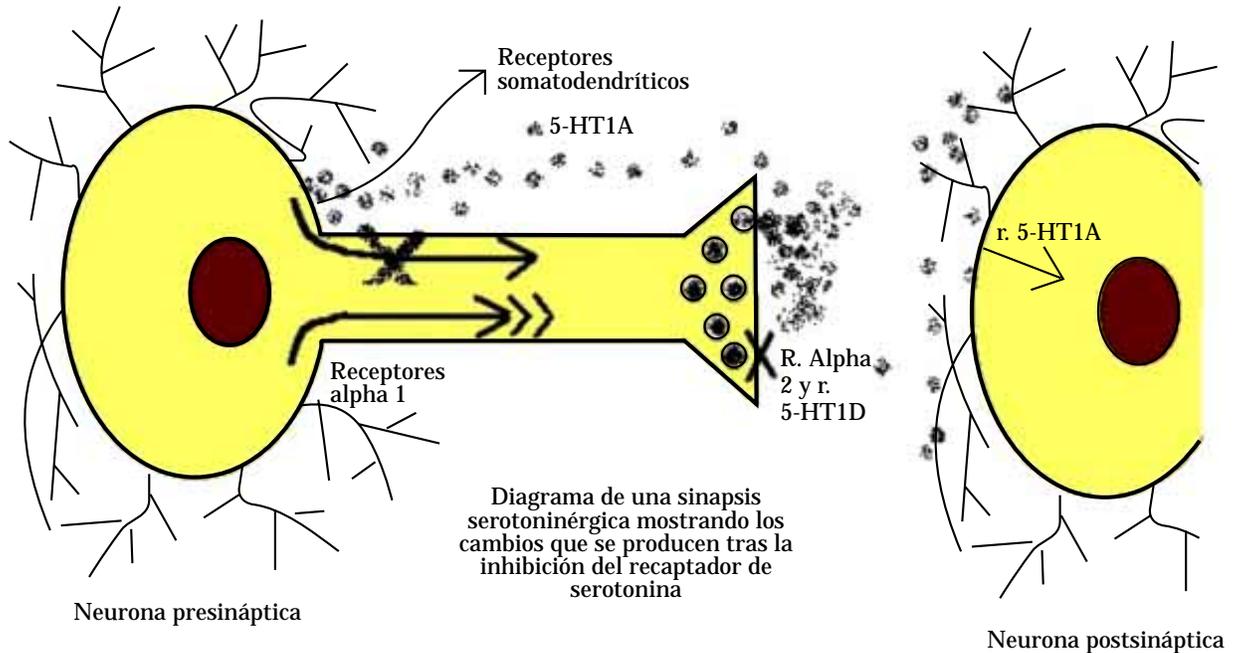


Figura 5. Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS).

El papel de la serotonina en la dependencia al alcohol

Cuadro I. Farmacología de los ISRS.

Variables farmacocinéticas de los ISRS					
Fármaco	T. máx	UAP	V ₀ (L/k)	Metabolismo	t _{1/2} *
Fluoxetina	6-8 h	94.5%	20-42	CYP 2D6 [2D6-2C19-3A3/4]*	1-3 días (4-6)
Norfluoxetina	80 h	95%	40	CYP2D6 y CYP3A4 [2D6]*	7-15 días
Sertralina	4.5-8h	98.6%	25	CYP 2D6 y 3A3/4 [2D6]*	26 h (22-35)
Fluvoxamina	2-8 h	77%	> 5	CYP2D6 [1A2-2C19-3A3/4])*	14.6 h (17-22)
Paroxetina	3-8 h	> 95%	13	CYP 2D6 [2D6]*	21 h
Citalopram	1-6 h	80%	12-16	CYP 2C19	33 h

* Entre [] enzimas que pueden ser inhibidas con su administración.

tinencia. Sin embargo, estudios posteriores demuestran que esta alteración funcional constituye un marcador de estado, y no de rasgo, en los pacientes con alcoholismo tipo II de Cloninger.

Se recomienda en la literatura la administración de 10 mg/día de ritanserina durante un periodo de 28 días, observándose generalmente una disminución en el deseo, consumo de alcohol y recaídas.

Ondansetrón: Es un antagonistas del receptor 5-HT₃. El fundamento de la utilización de los antagonistas del receptor 5-HT₃ se basa en que el bloqueo de este receptor podría disminuir la liberación dopaminérgica dependiente del alcohol a nivel del núcleo acumbens, posiblemente disminuyendo al mismo tiempo los mecanismos de refuerzo asociados a la activación del sistema dopaminérgico-mesolímbico y secundarios al abuso de alcohol.

Por otra parte, el alcohol también puede potenciar la apertura de los canales iónicos asociados al receptor 5-HT₃, mecanismo bloqueado por los antagonistas de este receptor.

El ondansetrón puede producir en pacientes alcohólicos disminuciones en el consumo de alcohol de hasta un 30%. Se recomienda en la literatura, dosis de 4 a 8 mg/día, misma que parece disminuir el consumo de alcohol durante las últimas 3 semanas de un tratamiento de 6 semanas de duración.

En estos momentos todavía se desconocen los efectos y el mecanismo de acción de los antagonistas serotoninérgicos en la dependencia de alcohol. Los estudios realizados hasta el momento con ritanserina y ondansetrón indican la existencia de curvas dosis-respuesta peculiares en los pacientes con dependencia al alcohol, sugiriendo asimismo su eficacia en el tratamiento de los síntomas de abstinencia y en la disminución del riesgo de recaídas. Asimismo, es posible que estos fármacos interaccionen con el sistema dopaminérgico bloqueando los efectos de recompensa producidos por el alcohol y disminuyendo las conductas de refuerzo.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

La cantidad de 5-HT presente en el espacio sináptico está modulada por un sistema de recaptación específico, localizado tanto en las terminaciones nerviosas serotoninérgicas presinápticas como en las plaquetas (*Figura 5*).

El desarrollo de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), como la paroxetina, la fluoxetina, la fluvoxamina y el citalopram ha proporcionado nuevas perspectivas al estudio de este sistema transportador.

Los trastornos depresivos con o sin ideación suicida constituyen una entidad diagnóstica frecuentemente asociada con el alcoholismo, probablemente secundaria a la alteración de la función serotoninérgica presente en estos pacientes, y susceptible de ser modificada por la utilización de ISRS. Sin embargo, además de su utilización como antidepresivos, se ha demostrado la eficacia de los ISRS en el tratamiento de alteraciones de la conducta alimentaria y del abuso de drogas.

En estas patologías, el mecanismo de acción de estos fármacos no parece estar mediado por sus propiedades antidepresivas, sino por la acción general inhibitoria de la 5-HT sobre la conducta de ingesta, y por su acción a nivel de los sistemas de refuerzo. Además, poseen la ventaja adicional de no presentar interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas con el alcohol.

Es posible que las modificaciones en la función serotoninérgica observadas en estos pacientes sean secundarias a la presencia de ideación suicida, manifestada como agresividad y bajo control de impulsos, a un trastorno del estado del ánimo, o a un trastorno de ansiedad, procesos con frecuencia presentes en los pacientes alcohólicos y asociados a un déficit de función serotoninérgica, u obviamente a la dependencia alcohólica *per se*.

Aunque los resultados de los estudios clínicos sobre la eficacia de estos fármacos en pacientes con abuso de alcohol son contradictorios, la utilización de inhibido-

res selectivos de la recaptación de 5-HT sugieren la futura utilización de estos fármacos (*Cuadro I*).¹³⁻¹⁹

Zimelidina: Se ha observado una disminución del 30% en el consumo de alcohol tras la administración de 200 mg diarios de zimelidina tras 1-2 semanas de administración.

Citalopram: Sus efectos aparecen a los 2-3 días de la administración del fármaco y generalmente desaparecen al suspender la medicación. La dosis recomendada es de 40 mg/día.

Fluoxetina: Estudios con fluoxetina demuestran que la administración de una dosis 80 mg/día produce una disminución importante en el deseo y consumo diario de alcohol principalmente durante la primera semana de tratamiento.

Aspectos generales de los ISRS

Por lo general, podemos afirmar que durante un periodo inicial de 2-4 semanas, los inhibidores de la recaptación de 5-HT parecen disminuir un 20-30% el número de bebidas consumidas por pacientes no deprimidos con una dependencia moderada de alcohol, aunque con una gran variación interindividual en el patrón de respuesta (aproximadamente el 60-85% de los pacientes responden total o parcialmente a la medicación). Estos efectos parecen ser dosis-dependientes y se manifiestan como una disminución del deseo de consumo, sugiriendo la utilidad de estos fármacos en el tratamiento de la dependencia de alcohol y en la prevención de recaídas. Además, parece que mientras la fluoxetina disminuye el consumo de alcohol, el citalopram y la zimelidina aumentan la duración del periodo de abstinencia.

Actualmente, todavía se desconoce el mecanismo exacto de acción de los ISRS sobre la ingesta de alcohol. De hecho, aunque se ha descrito la aparición de una inhibición de la recaptación de 5-HT inmediatamente después de su administración y la inexistencia de tolerancia tras su administración diaria durante 2-4 semanas, en los estudios realizados hasta el momento, se ha observado tolerancia de su efecto sobre la ingesta de alcohol tras aproximadamente 1 semana de su administración, siendo este aspecto uno de los principales inconvenientes para su uso a largo plazo.

Por otra parte, y puesto que la serotonina participa de forma activa en la regulación del apetito, especialmente en los mecanismos que regulan la saciedad, es posible que los ISRS actúen sobre la conducta de ingesta en general facilitando la aparición de señales de saciedad en lo que respecta al consumo de alcohol. Esta hipótesis se apoya en la disminución del peso corporal y del apetito observada en diversos estudios y no relacionada con la disminución calórica aportada por el

alcohol. Los ISRS también pueden actuar sobre la aversión condicionada al alcohol y secundariamente al incremento de las concentraciones cerebrales de 5-HT.

Referencias

1. Matsubara T. Safety evaluation and drug development based on biological fate of drugs-efforts made to overcome drug interaction in drug development. *Drug Metab Pharmacokinet* 2004; 17(5): 379-394.
2. Kenna GA, McGeary JE, Swift RM. Pharmacotherapy, pharmacogenomics, and the future of alcohol dependence treatment, part 1. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61(21): 2272-9.
3. Kenna GA, McGeary JE, Swift RM. Pharmacotherapy, pharmacogenomics, and the future of alcohol dependence treatment, part 2. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61(22): 2380-8.
4. Mann K. Pharmacotherapy of alcohol dependence: a review of the clinical data. *CNS Drugs* 2004; 18(8): 485-504. Review.
5. Pienaar W. The treatment of alcohol dependence-new horizons. *S Afr Med J* 2004; 94(4): 264-6.
6. Sánchez-Turet M. Alcohol y alcoholismo. En: Gómez-Jarabo G. *Farmacología de la conducta, manual básico para terapeutas y clínicos*. 1ª Ed. Síntesis SA, Madrid. 1999: 145-155.
7. Litten RZ, Allen JP. Advances in development of medications for alcoholism treatment. *Psychopharmacology* 1998; 139: 20-33.
8. Swift RM. Drug therapy for alcohol dependence. *N Engl J Med* 1999; 340: 1482-90.
9. Tollefson GD. Serotonin and alcohol: interrelationships. *Psychopathology* 1989; 22: 37-48.
10. Tiitonen J, Ryyanen OP, Kauhanen J, Hakola HPA, Salaspuro M. Citalopram in the treatment of alcoholism: a double-blind placebo-controlled Study. *Pharmacopsychiatry* 1996; 29: 27-9.
11. Gorelick DA, Paredes A. Effect of fluoxetine on alcohol consumption in male alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1992; 16: 261-5.
12. Naranjo CA, Sellers EM, Lawrin MO. Modulation of ethanol intake by serotonin uptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 1986; 47: 16-22.
13. Gatch MB, Lal H. Pharmacological treatment of alcoholism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1998; 22: 917-44.
14. Lê AD, Tomkins DM, Sellers EM. Use of serotonin (5-HT) and opiate-based drugs in the pharmacotherapy of alcohol dependence: an overview of preclinical data. *Alcohol Alcoholism* 1996; 31 Supl 1: 27-32.
15. Lorenzo P, Ladero JM, Leza JC, Lizasoain I. *Drogodependencias*. Farmacología, patología, psicología y legislación. 2ª Ed, Panamericana. 2003: 335-351.
16. Soler P, Gascón J. *Recomendaciones terapéuticas en patología dual*. 1ª Ed, Ars Médica. 2002: 29-51.
17. Sociedad Española de Toxicomanías. *Manual SET de alcoholismo*. 1ª Ed, Panamericana. 2003: 89-129.
18. Rubio G, López-Muñoz F, Alamo C, Santo-Domingo J. *Trastornos psiquiátricos y abuso de sustancias*. Panamericana. 2002: 3-125.
19. Bobes J, Casas M, Gutiérrez M. *Manual de evaluación y tratamiento de drogodependencias*. 1ª Ed, Ars Médica. 2003: 1-17.

Correspondencia:

Dr. Leonardo Mancillas Adame
Depto. de Medicina Interna
Fundación Clínica Médica Sur
Puente de Piedra No. 150
Col. Toriello Guerra
Delg. Tlalpan
14050 México, D.F.