

3. ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DEL ALCOHOLISMO

L. F. ALGUACIL

Profesor Adjunto de Farmacología. Universidad San Pablo (Madrid)

El etanol es una de las drogas de abuso más importantes en los países industrializados, como muestran los altos costes sociales e individuales que genera su consumo adictivo en términos de salud e integración social y familiar del consumidor crónico. La importancia de este problema reclama una actuación preferentemente multidisciplinar y especialmente destinada a facilitar la interrupción del consumo y el mantenimiento de la abstinencia; desde un punto de vista farmacoterapéutico, el primero de estos fines está relativamente bien resuelto con las técnicas de desintoxicación habituales. Sin embargo, los procedimientos aversivos encaminados a impedir la recaída (por ejemplo, tratamiento con disulfiram) son poco efectivos. Resulta por tanto necesario diseñar nuevas pautas terapéuticas cuya concepción exige un conocimiento profundo de la farmacología del etanol a nivel del sistema nervioso central.

1. Acciones farmacológicas agudas del etanol

Los efectos agudos del etanol en el sistema nervioso central, como es bien sabido, están en estrecha dependencia de la dosis, de tal forma que niveles plasmáticos bajos se correlacionan con un efecto aparentemente estimulante mientras que consumos moderados o altos se acompañan de efectos inhibidores. Los efectos estimulantes responden en realidad a una acción farmacológica de tipo inhibidor, ya que lo que provoca el etanol a dosis bajas es una disfunción de los circuitos nerviosos que limitan la actividad cortical; por tanto, la característica euforia, la labilidad emocional o la limitación de los procesos de autocontrol son consecuencia de una desinhibición cortical. El efecto inhibidor sobre el funcionalismo neuronal se va generalizando con el incremento de la dosis y afectando a otros centros nerviosos, lo que se corresponde con la aparición de alteraciones de la coordinación motora, de la memoria, del umbral

epiléptico, etc.; a dosis tóxicas, el efecto anestésico sobre el centro respiratorio puede provocar finalmente la muerte.

1.1. Acciones sobre las propiedades de las membranas y mecanismos de transducción

El etanol incrementa la fluidez de la membrana plasmática y por tanto el movimiento de fosfolípidos en la bicapa lipídica: este efecto podría alterar la excitabilidad neuronal y por tanto constituir la base de la acción inhibitoria del etanol. Aunque los cambios en la fluidez son pequeños en magnitud, podrían afectar a sitios críticos tales como las zonas en las que interaccionan lípidos y proteínas funcionales de membrana. Uno de los tipos de proteínas de membrana que podrían ver modificada su función serían las moléculas transductoras y efectoras que median la formación de segundos mensajeros intracelulares. En este sentido, se sabe que las fosfolipasas C y A₂ presentan una menor actividad en presencia de etanol, mientras que los datos referentes a la actividad adenilato ciclasa son poco concluyentes.

1.2. Acciones sobre canales iónicos

Durante los últimos años se ha prestado una especial atención a las acciones del etanol sobre canales iónicos que regulan la actividad neuronal. Una de las razones que justifican esta atención es el hecho de que las modificaciones de la conductancia a distintos iones se observan con concentraciones de etanol farmacológicamente activas que no modifican otros parámetros bioquímicos. Además, la mayor parte de estas acciones son compatibles con una inhibición neuronal.

Se ha observado que el etanol disminuye la conductancia al Ca⁺² al interaccionar con canales voltaje-dependientes; de acuerdo con esto, los antagonistas del Ca⁺² potencian en condiciones experimentales la ataxia y la anestesia producidas por el etanol.

Otro tipo de canales implicados en las acciones inhibitorias del etanol son los canales del Cl⁻ asociados al receptor GABA_A. En virtud de esta interacción, el etanol potencia el flujo de Cl⁻ inducido por GABA, potenciando por tanto la hiperpolarización y la correspondiente disminución de la excitabilidad neuronal que produce este neurotransmisor inhibitorio. El hecho de que los antagonistas GABA_A disminuyan la ataxia, anestesia y ansiolisis inducidas por etanol, corrobora la participación de aquel receptor en los efectos del etanol; además, este mecanismo bioquímico explica la buena correlación que existe entre la acción hipnosedante del etanol y la de barbitúricos o benzodiazepinas. No todas las células provistas de receptores GABA_A responden a la acción inhibitoria del etanol; estas diferencias se han explicado en base a la

heterogeneidad que presenta el receptor GABA_A en cuanto a las diferentes subunidades que lo integran.

Otra de las acciones preponderantes del etanol está relacionada con el canal asociado al receptor NMDA para glutamato, un aminoácido con funciones neurotransmisoras de tipo excitador en el sistema nervioso central. El etanol inhibe la acción del NMDA (y por tanto disminuye el flujo de Ca²⁺) de forma muy potente y a bajas concentraciones, lo que también resulta compatible con efectos de tipo inhibitor. La interacción con el canal parece producirse en el sitio de unión para glicina que presenta el receptor, de forma que a dosis altas la glicina antagoniza los efectos del etanol. Este efecto, como en el caso anterior, está condicionado por la existencia de receptores NMDA heterogéneos.

Resumiendo lo expuesto hasta el momento, las acciones del etanol con los canales descritos explican en su conjunto un efecto inhibitor sobre la actividad neuronal, lo que se correlaciona con sus propiedades fisiopatológicas. Existen otros canales que también se ven modificados por la presencia de etanol, como son los asociados a receptores 5-HT₃ para serotonina (cuya función se ve potenciada), y los asociados a receptores nicotínicos; en este último caso, los efectos se suelen observar a dosis más altas y por tanto parecen participar en menor medida que los canales anteriores en la generación de las acciones del etanol.

2. Acciones farmacológicas crónicas del etanol

El consumo crónico de etanol genera en condiciones experimentales fenómenos de tolerancia y dependencia que pueden verse claramente en el laboratorio. De esta forma, los efectos motores, anestésicos, hipotérmicos, sedantes o ansiolíticos del etanol disminuyen en intensidad tras un tratamiento crónico con esta droga (tolerancia). La interrupción de un tratamiento de estas características, además, genera un síndrome de abstinencia que comprende alteraciones del estado de ánimo (ansiedad, depresión) y signos compatibles con una hiperexcitabilidad neuronal (hiperfunción autonómica, convulsiones, alucinaciones); este síndrome de abstinencia es antagonizable con fármacos hipnosedantes y refleja la existencia de dependencia física.

Los fenómenos de adaptación biológica que subyacen a la aparición de tolerancia y dependencia han sido ampliamente estudiados. Existe un componente farmacocinético en la tolerancia al etanol, ya que su consumo repetido incrementa la actividad de uno de sus sistemas metabolizadores (sistema enzimático oxidativo del etanol, MEOS) al igual que sucede para otras rutas metabólicas; no obstante, la participación de este mecanismo de inducción enzimática tiene una importancia relativa desde un punto de vista cuantitativo, ya que la tolerancia al etanol responde de forma preponderante a mecanismos de adaptación de tipo farmacodinámico.

Tras un consumo crónico de etanol, muchos de los mecanismos bioquímicos implicados en sus acciones agudas se ven alterados de forma compatible con la aparición de tolerancia y dependencia. Así, la administración repetida de etanol disminuye sus efectos sobre la fluidez de la membrana, un efecto en el que participan cambios en la composición de la misma y en la saturación y metabolismo de fosfolípidos. También desaparece el efecto inhibitorio sobre la fosfolipasa A₂, cuya función incluso aumenta en respuesta a fármacos como el carbacol o la noradrenalina.

El consumo crónico de etanol también modifica sus acciones sobre canales iónicos. En el caso de los canales de Ca⁺² se observa una atenuación del efecto inhibitorio del etanol, probablemente como resultado de cambios en la regulación genética de la síntesis de los canales: parece existir un incremento del número de sitios de unión para dihidropiridinas y por tanto un aumento del flujo de Ca⁺² que contrarrestaría el efecto inhibitorio del etanol. Cuando se interrumpe el consumo, la persistencia de un número incrementado de canales puede dar lugar a un fenómeno de hiperexcitabilidad que puede ser la base del síndrome de abstinencia; de hecho, los síntomas de este síndrome son controlables con antagonistas del Ca⁺².

Las alteraciones de los canales asociados a otros receptores también pueden explicar los fenómenos de tolerancia y la hiperexcitabilidad del síndrome de abstinencia. El alcohol administrado de forma prolongada se acompaña de una disminución de sus efectos a nivel del receptor GABA_A; en este fenómeno está implicada una disminución de la transcripción de los genes que codifican para algunas de las subunidades del receptor. Por el contrario, se ha observado un incremento de receptores NMDA que explica el hecho de que tanto los antagonistas NMDA competitivos como los no competitivos, inhiban el síndrome de abstinencia al etanol.

3. Neurobiología del abuso de etanol

El etanol cumple todos los requerimientos teóricos y experimentales necesarios para comportarse como droga de abuso; presenta efectos subjetivos propios en estudios de discriminación, se comporta como reforzador primario en estudios de autoadministración (sobre todo por vía oral) y provoca que estímulos asociados a su consumo se comporten como reforzadores secundarios, como revelan los estudios de condicionamiento preferencial al sitio. Se puede consultar el capítulo de psicoestimulantes si se quiere abundar en estos conceptos.

Es importante señalar que las acciones farmacológicas del etanol descritas anteriormente, y observadas en estudios de administración pasiva, pueden no aparecer o no tener trascendencia cuando los animales se autoadministran etanol. En otras palabras, dichas acciones explican la aparición de tolerancia y dependencia pero no necesariamente las propiedades adictivas del etanol. Una afirmación de este tipo se sustenta en varios hallazgos:

- Dosis que producen tolerancia a algunos efectos en estudios de administración pasiva no la producen en estudios de autoadministración. Además, no aparece tolerancia a los efectos reforzadores del etanol de forma conjunta con la aparición de tolerancia a otros efectos.
- Los métodos pasivos de administración no suelen reflejar el tipo de curva de etanol en sangre que se observa en los estudios de autoadministración.
- No existe una buena correlación entre consumo libre y dependencia física, como muestra el hecho de que la autoadministración rara vez produce dependencia física y que el síndrome de abstinencia al etanol no provoca necesariamente una autoadministración del mismo.

Una consecuencia clara de lo anterior es que tendremos que utilizar modelos conductuales si queremos conocer las acciones farmacológicas íntimamente relacionadas con el potencial adictivo del etanol. El estudio de las vías nerviosas implicadas en el abuso de esta droga también debe enfocarse desde este mismo punto de vista.

Como en el caso de otras drogas de abuso, las vías dopaminérgicas mesolímbicas juegan un papel preponderante en el consumo del etanol. Esta droga potencia la actividad de las neuronas dopaminérgicas del área ventral tegmental (AVT) y en consecuencia incrementa los niveles de dopamina en las áreas que inerva como el núcleo accumbens (NAcc). Como dato funcional que corrobora la participación de este sistema en el consumo abusivo del etanol, podemos citar el hecho de que la administración localizada de antagonistas dopaminérgicos en NAcc, disminuye la autoadministración del etanol.

Estudios realizados con líneas de ratas que muestran preferencias diferentes por el etanol, muestran que los mecanismos serotoninérgicos también juegan un importante papel, de forma que un incremento de dopamina y una disminución de serotonina en NAcc actúan conjuntamente potenciando el consumo de etanol. De acuerdo con esta idea, la potenciación de mecanismos serotoninérgicos disminuye el consumo de producción de etanol y la preferencia por esta droga.

Otros estudios se han centrado en el papel de las vías gabérgicas y han mostrado un importante grado de participación de estos mecanismos. Entre otras evidencias en este sentido, se ha observado que animales con una cierta inclinación por el consumo de etanol exhiben de forma paralela una alta densidad de terminales gabérgicas en NAcc. Algunos autores han centrado el interés en la participación de mecanismos gabérgicos no solamente en este caso, sino incluso en las acciones reforzadoras de todas las drogas de abuso: de esta forma se ha sugerido que vías gabérgicas que parten de NAcc e inervan la sustancia inominada y el pálido ventral, constituirían una vía final común a todos los efectos reforzadores de las drogas. En cuanto a las vías excitatorias centrales, existen evidencias que muestran su participación en los efectos subjetivos del etanol; de esta forma los antagonistas de receptores NMDA sustituyen al etanol en estudios de discriminación.

En consecuencia, contamos en la actualidad con herramientas farmacológicas útiles para el tratamiento de la dependencia y síndrome de abstinencia al etanol (hipnosedantes fundamentalmente), pero también hemos comenzado a dilucidar la farmacología de los mecanismos que están implicados en su consumo: este último aspecto de la cuestión permite hipotetizar que, en el futuro, contaremos con procedimientos farmacoterapéuticos contrastados para limitar el consumo abusivo de esta droga.

4. Farmacogenética del alcoholismo

El control genético del consumo de drogas es un tema de gran actualidad, como demuestran los numerosos estudios que se están llevando a cabo en este sentido. Aunque en principio las propiedades adictivas de todas las drogas podrían estar más o menos determinadas por factores hereditarios, la mayor acumulación de datos se ha producido en torno al etanol. Los estudios comparativos realizados con gemelos y mellizos, los estudios de adopción y las comparaciones entre grupos con alcoholismo familiar y otros que no presentan este problema, muestran en su conjunto que el alcoholismo es una enfermedad familiar en humanos. Esta evidencia también tiene sus correlaciones con estudios llevados a cabo en animales de laboratorio, lo que facilita la investigación de mecanismos y genes implicados en el control genético del consumo de etanol.

Una aproximación experimental al problema consiste en seleccionar animales que presentan características diferenciadas con respecto a los efectos del etanol. Es el caso de los ratones susceptibles a las convulsiones producidas por la abstinencia al etanol (WSP), cepa mucho más proclive a experimentar dicho signo de abstinencia que su correspondiente cepa control (WSR). El estudio comparado entre ambas cepas arroja datos interesantes: por ejemplo, los ratones WSP no sólo exhiben mayores niveles de dependencia al etanol, sino también mayor preferencia por esta droga que los animales WSR. Esto indica que los genes implicados en ambos procesos son probablemente los mismos. Es interesante comparar además las diferencias entre ambas cepas en cuanto a los receptores y neurotransmisores cuya relación con el etanol ya ha sido descrita; en este sentido, el hecho de que los ratones WSP exhiban una mayor densidad de receptores NMDA en condiciones basales, hace pensar que esta circunstancia puede predisponer a una mayor preferencia por el etanol. Por otra parte, los mecanismos gabérgicos y los canales de Ca^{+2} experimentan cambios más acusados tras un consumo crónico de etanol de estos animales con mayor preferencia.

El uso de razas consanguíneas y mutantes facilita aún más el estudio de los genes concretos implicados en los efectos del etanol; el gen que codifica para el receptor D_2 de dopamina parece ser uno de ellos, ya que, incluso en el humano, se ha observado la existencia de un alelo relacionado tanto con el alcoholismo como con una presencia disminuida de receptores D_2 centrales. Hay que resaltar que este mismo gen puede

condicionar las propiedades reforzadoras de la cocaína, lo que constituye un nuevo nexo de unión entre distintas drogodependencias.

En conclusión, es presumible que los estudios farmacogenéticos van a aportar datos muy relevantes acerca de determinantes genéticos de las drogodependencias, no solamente para el caso del etanol, sino para la totalidad de las drogas de abuso. Este enfoque del problema puede suponer una nueva vía de actuación para incidir en el abuso de drogas.

Bibliografía

- AMBROSIO, E.; ALGUACIL, L. F.; IGLESIAS, V.; GARCÍA-LECUMBERRI, C., y CRESPO, J. A. (1995): "Metodologías actuales para el estudio experimental de la drogadicción: una evaluación crítica". *Farmacología del SNC* (en prensa).
- COX, B. M. (1990): "Drug tolerance and physical dependence". En *Principles of drug action*, Pratt, W. B., y Taylor, P. (eds.), p. 639. Churchill Livingstone, New York.
- CRABBE, J. C.; PHILLIPS, T. J.; CUNNINGHAM, C. L. y BELKNAP, J. K. (1992): "Genetic determinants of ethanol reinforcement". *Annals N. Y. Acad. Sci.*, 654: 302.
- KOOB, G. F. (1992): "Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways". *Trends Pharmacol. Sci.*, 13: 177.
- LITTLE, H. J. (1991): "Ethanol tolerance and physical dependence: the role of calcium channels and other possible mechanisms". En *The biological bases of drug tolerance and dependence*, J. Pratt (ed.), p. 71. Academic Press, London.
- MILLER, N.S. y GOLD, M.S. (eds.): *Alcohol. Ediciones en Neurociencias*, Sitges, 1993 (traducción del original, Plenum Publishing, New York, 1991).
- RAMOS, J. A. (1993): "Psicoestimulantes". En *Neurobiología de la drogadicción*, p. 43, Eudema, Madrid.
- RAY, O., y KSIR, C. (1990): "Alcohol". En *Drugs, Society and Human Behavior*, p. 151. Times Mirror/Mosby, St. Louis, 1990.
- SAMSON, H. H., y HARRIS, R. A. (1992): "Neurobiology of alcohol abuse". *Trends Pharmacol. Sci.*, 13: 206.