INHIBIDORES NATURALES DE ALDH2 (ISOFLAVONAS) Y SU USO EN TRASTORNOS POR CONSUMO DE SUSTANCIAS

Roser Martínez-Riera[1,2,3], Francina Fonseca[1,2], Liliana Galindo[1], Clara Pérez-Mañá[2,4], Esther Papaseit[2,4], Rafael de la Torre[5,6], Nieves Pizarro[2,5], Marta Torrens[1,2] y Magí Farré[2,4]

1. Institut de Neuropsiquiatria i Addiccions, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques, Barcelona, Spain.
2. Universitat Autònoma de Barcelona, Cerdanyola del Vallés, Spain. 3. Red de Salud Mental de Guipuzkoa, Osakidetza, Gipuzkoa, Spain.
4. Unitat de Farmacologia Clinica, Institut de Recerca Germans Trias i Pujol, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain.
5. Grup d'Investigació en Farmacología integrada i Neurociència de Sistemes, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques, Barcelona, Spain.
6. Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain.

Introducción

Las isoflavonas (específicamente daidzeína) son inhibidores reversibles de la aldehído hidrogenasa-2 (ALDH2), relacionadas en estudios en humanos y animales con el tratamiento del Trastorno por Consumo de Alcohol y en estudios con animales con la reducción del consumo de cocaína. Su mecanismo de acción se diferencia del disulfiram (el fármaco que hasta la actualidad ha presentado resultados más positivos para el tratamiento del Trastorno por Consumo de Cocaína) en que éste inhibe de forma irreversible la aldehído hidrogenasa-1 (ALDH1) y la aldehído hidrogenasa-2 (ALDH2), produciendo un incremento de las concentraciones en sangre de acetaldehído que conlleva efectos secundarios si se consume alcohol. La elevada prevalencia de consumo simultáneo de cocaína y alcohol (superior al 60%), requiere el uso de fármacos para el Trastorno por Consumo de cocaína que sean bien tolerados si se consume alcohol.

Objetivos

Evaluar si un inhibidor natural de ALDH2 (daidzeína) es tolerado si se toma alcohol y sus posibles efectos en el Trastorno por Consumo de Cocaína.

Metodología

Se realizaron dos subestudios:
El primero, cruzado-simple ciego-randomizado, con diez voluntarios varones sanos (edad media 25.2+3.6 años), realizando dos sesiones experimentales: una administrando dosis única de alcohol (0.5 g/kg, Vodka Absolut, Sweden); y otras cuatro cápsulas de un preparado de extracto de soja y 2 horas después, la misma dosis de alcohol.
El Segundo, fue unicéntrico-abierto-no controlado, con nueve sujetos con Trastorno por Uso de Cocaína (edad media 48+9.27 años), durante 12 semanas de tratamiento y 4 semanas de seguimiento. Se realizó un análisis por intención de tratar. Los datos fueron analizados con SPSS 18.0.

Resultados

En el primer subestudio no se observaron diferencias entre sesiones en cuanto a los signos vitales (excepto una reducción ligera en la presión arterial diastólica a las 2, 3, 4 y 8 h tras administrar alcohol sólo) y efectos subjetivos/adversos (excepto más cefalea a las 8h tras administrar alcohol sólo) (Figura 1). No se encontraron diferencias en las concentraciones de alcohol en sangre (Figura 2).
Los datos del segundo subestudio mostraron que un 77.8% (7) de los voluntarios finalizaron el estudio, el análisis de las concentraciones de isoflavonas en orina determinó que 8 (88.9%) pacientes tomaron el tratamiento a lo largo de las semanas que permanecieron en el estudio. La Escala de Severidad de la dependencia (SDS) disminuyó entre las semanas 0-12 ($p = 0.024$) y 0-16 ($p = 0.002$) de forma significativa y de acuerdo con el registro de consumo diario autoadministrado, 3(33.3%) de ellos habían consumido menos de un 20% en las últimas 3 semanas de tratamiento, aunque ninguna adquirió la abstinencia sostenida (Tabla 1).

Figura 1. Evolución de los signos fisiológicos y efectos subjetivos tras la administración de alcohol y extracto de soja+alcohol. Medias y desviaciones estándar (n=10). Figuras correspondendientes a tensión arterial sistólica y diastólica (mmHg), frecuencia cardíaca (latidos/min), y borrachera (mm).

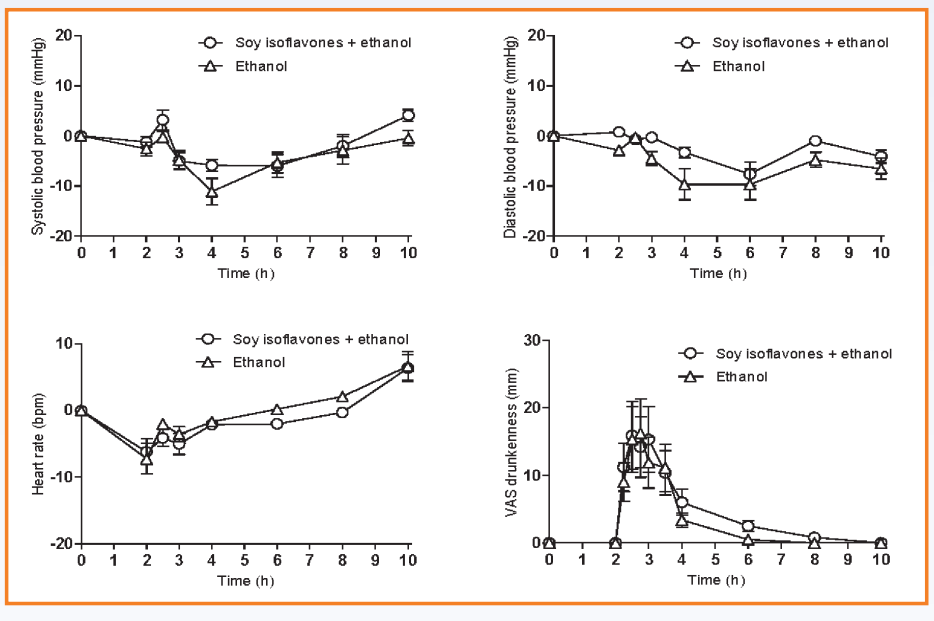

Figura 2. Concentraciones plasmáticas de alcohol tras la administración de alcohol y alcohol+extracto de soja. Medias y desviaciones estándar (n=10).

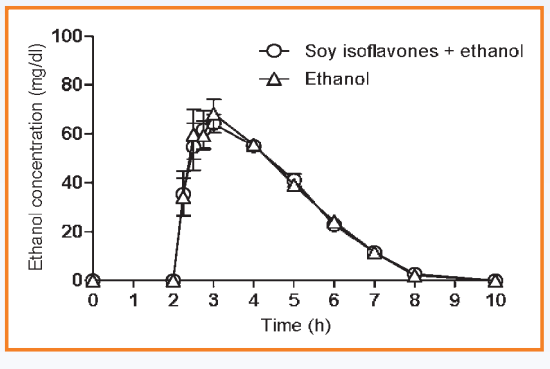

Tabla1. Diferencias en las puntuaciones para las escalas de severidad del consumo (n=9). Escala de Severidad de la Dependencia (SDS), Escala Breve de Craving a Sustancias (BSCS), Valoración de la Gravedad Selectiva para Cocaína (CSSA).

RESULTADOS ESCALAS		N=9
ESCALAS	PUNTUACIONES	P
BSCS (media, DS)		
Week 0-12	1.89+3.95	0.1
Week 0-16	2.44+4.36	0.1
Week 12-16	0.55+2.55	0.5
SDS (media, DS)		
Week 0-12	4+4.33	0.024
Week 0-16	5.77+3.8	0.002
Week 12-16	1.78+2.59	0.073
CSSA (media, DS)		
Week 0-12	1+1.56	0.8
Week 0-16	1.78+17.3	0.76
Week 12-16	0.78+15.4	0.88

Conclusiones

Los resultados demuestran que la administración de isoflavonas no interfirió en el metabolismo del acetaldehído y los datos preliminares sugieren su posible potencial en el consumo de cocaína reduciendo gravedad y mejorando retención. La comorbilidad cocaína-alcohol tiene una alta prevalencia y considerar un tratamiento en el que el consumo de alcohol no es un criterio de exclusión, podría ser una gran posibilidad.

Bibliografía

- Weinshenker, D. (2010). Cocaine sobers up. Nat. Med. 16, 969–70. doi:10.1038/nm910-969.
- Yao L, et al. Inhibition of aldehyde dehydrogenase-2 suppresses cocaine seeking by generating THP, a cocaine use-dependent inhibitor of dopamine synthesis. Nat Med. 2010;16:1024-8.

Supported in part by grants of Ministerio de Sanidad (Investigacio?n Clínica Independiente, EC-10-166) and Instituto de Salud Carlos III (ISCIII-UE-FEDER: Red de Trastornos Adictivos-RTA, RD12/0028/0009; RD16/0017/0003 and RD16/0017/0010; L. Galindo is a Rio Hortega fellowship, CM14/00111).

INAD Institut de Neuropsiquiatria i Addiccions

Parc de Salut MAR Barcelona