

## Implicaciones de la introducción del Nalmefeno en el tratamiento de la dependencia alcohólica en España

Gabriel Rubio Valladolid

Hospital Universitario 12 de Octubre. Red de Trastornos Adictivos  
Universidad Complutense de Madrid

Recibido: 30/08/2014 · Aceptado: 12/09/2014

### *Resumen*

Nalmefeno es el primer tratamiento aprobado por la Unión Europea para reducir el consumo de alcohol en dependientes del alcohol con consumo de riesgo prescrito en el contexto de un abordaje motivacional. Nalmefeno mejoraba los días de consumo y las cantidades de alcohol más que el placebo. Es un fármaco bien tolerado. Su utilización puede aumentar el número de pacientes dependientes. Su introducción supone ofrecer un nuevo abordaje terapéutico basado en el paradigma de la disminución del daño.

### *Palabras Clave*

Nalmefeno, Reducción del daño, Terapia motivacional.

### *Abstract*

Nalmefene is the first pharmacological therapy approved in the EU to reduce alcohol consumption in alcohol-dependent subjects with a high drinking risk level in the context of a motivational approach. Nalmefene significantly reduced both the number of heavy drinking days and total alcohol consumption in alcohol-dependent patients. Also, this compound is generally well tolerated. This type of intervention has the potential to engage more patients in treatment, and also implies the implementation of the paradigm based on harm reduction.

### *Key Words*

Nalmefene, Harm reduction; motivational Interviewing.

— Correspondencia a: \_\_\_\_\_  
Gabriel Rubio Valladolid  
[grubio.hdoc@salud.madrid.org](mailto:grubio.hdoc@salud.madrid.org)

## INTRODUCCIÓN

---

Los problemas relacionados con el consumo de alcohol representan un relevante coste socio-sanitario tanto en España como en el resto de la Unión Europea (Rehm, 2011; Wittchen *et al.*, 2011). Se calcula que entre el 3-10% de la población general puede tener problemas derivados del consumo de esta sustancia, y menos de la décima parte recibe algún tipo de tratamiento (Kohn *et al.*, 2004).

Las complicaciones derivadas del consumo de alcohol son tan diversas que incumbe a todos los sanitarios el hecho conocer sus manifestaciones clínicas y las opciones terapéuticas existentes para cada paciente, en función de la gravedad de la dependencia y del grado de motivación del paciente.

Aunque el tratamiento de elección de la dependencia del alcohol es la psicoterapia, sin embargo, los tratamientos farmacológicos juegan un papel importantísimo en el manejo del síndrome de abstinencia alcohólico y constituyen un pilar fundamental durante las fases iniciales de la deshabituación (Rubio, Jiménez-Arriero y Palomo, 2003).

Entre los fármacos coadyuvantes aprobados por las autoridades sanitarias para ser utilizados durante la deshabituación alcohólica se encuentran compuestos aversivos como el disulfiram y la cianamida cálcica, que disuaden al paciente de consumir alcohol; otros fármacos se utilizan para disminuir el deseo de beber como el acamprosato; y la naltrexona (antagonista de receptores opioides) que disminuye la conducta compulsiva de seguir bebiendo una vez que el sujeto ha iniciado la ingesta alcohólica. Recientemente ha sido

aprobado en algunos países europeos, entre ellos España, el uso del nalmefeno, en combinación con terapia motivacional, para tratar a pacientes dependientes de alcohol que beben cantidades de riesgo y que no se plantean la abstinencia como meta terapéutica. Los fundamentos que han determinado la aprobación de este nuevo compuesto se derivan de los resultados de los estudios pivotaes realizados en la Unión Europea.

## PAPEL DEL SISTEMA OPIOIDE EN LA DEPENDENCIA ALCOHOLICA

---

Está ampliamente aceptado que la ingesta aguda de alcohol estimula la liberación de péptidos opioides endógenos, lo que favorece el refuerzo del consumo (Pérez de los Cobos, Valderrama, Cervera y Rubio, 2006). La estimulación de los receptores mu y delta por parte de estos péptidos favorece la mayor disponibilidad de dopamina en el circuito de recompensa cerebral y por lo tanto el refuerzo de dicha conducta. De otro lado, la estimulación de los receptores kappa provocaría un efecto contrario sobre la dopamina, generando una sensación de disforia lo que contribuiría a un cierto efecto aversivo hacia el alcohol.

Ahora bien, la liberación de opioides endógenos se ve modificada tras periodos de consumo o de abstinencia. Se sabe que el consumo crónico provoca un agotamiento de la acción de los opioides endógenos lo que se traduce en una regulación al alza en el número de receptores opioides (mu, delta y kappa), lo que contribuye al mantenimiento del consumo del alcohol.



Nalmefeno, es un antagonista de los receptores mu y delta y un agonista parcial de los receptores kappa. Sus efectos sobre la conducta de beber alcohol están mediados por la modulación del sistema opioide. En sujetos consumidores crónicos, la administración de nalmefeno provoca el bloqueo de receptores mu y delta, lo que se traduce en una disminución de la conducta de consumo al disminuir los efectos euforizantes y reforzantes mediados por estos receptores. De otro lado al ser un agonista parcial de los receptores kappa, en situaciones de consumo crónico, donde existe una regulación al alza del número de receptores kappa, nalmefeno parece comportarse como un antagonista funcional, lo que contribuiría aún más a disminuir la ingesta de alcohol (Kisler *et al.*, 2013).

Estas características y el hecho de una más rápida y amplia ocupación de los receptores opioides permiten explicar algunas de las diferencias clínicas de nalmefeno frente a naltrexona.

## RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS PIVOTALES CON NALMEFENO

Los primeros estudios controlados con Nalmefeno demostraron, al igual que ocurrió con naltrexona, la eficacia de este compuesto en el tratamiento de los pacientes con dependencia alcohólica. Sin embargo los estudios pivotaes utilizados para la aprobación de este compuesto por parte de la Agencia Europea del Medicamento se han caracterizado por utilizar este fármaco en el contexto de un abordaje psicoterapéutico motivacional para disminuir el consumo de riesgo en pacientes con depen-

dencia alcohólica (European Medicines Agency, 2013). Es decir, el laboratorio promotor de estos estudios apostó por llevar a cabo varios estudios orientados a la *disminución del daño* en el ámbito de la dependencia alcohólica en los que se dejaba a *criterio del clínico y del paciente* la frecuencia con la que se podía administrar el fármaco a lo largo del estudio (Lundbeck, 2013). Estos dos elementos, en mi opinión, marcarán un punto de inflexión en este tipo de estudios y posiblemente en la forma de abordar la dependencia del alcohol.

Los resultados de los tres estudios pivotaes están recogidos en diversas publicaciones (Mann *et al.*, 2013; Gual *et al.*, 2013; van den Brink *et al.*, 2012) accesibles al lector; pero en resumen podemos decir que en dos ensayos controlados frente a placebo (ESENSE 1 y ESENSE 2) se evidenció la eficacia de la terapia motivacional+18 mg de nalmefeno frente a terapia motivacional+placebo durante 6 meses. En otro estudio realizado a lo largo de 12 meses se ha constatado la tolerancia y seguridad del fármaco frente al placebo (SENSE). Entre los tres estudios se incluyeron casi 2000 pacientes reclutados en diferentes países europeos, entre ellos España.

Los dos estudios de eficacia (ESENSE 1 y 2) aportan dos tipos de resultados. De un lado, comparan las variables resultado (días de consumo acumulado, días de consumo excesivo) en el total de sujetos de ambas ramas (terapia motivacional+nalmefeno vs terapia motivacional+placebo). En este primer análisis se evidencia que los sujetos incluidos en el grupo de nalmefeno tenían, al final del estudio, una significativa reducción de días de consumo excesivo (unos 2 días menos en un

grupo respecto del otro) y de la cantidad de alcohol consumida (entre 5-11 gramos menos en el grupo de nalmefeno). Ahora bien, es sabido que un importante número de estos pacientes disminuye, e incluso llega a abandonar el consumo de alcohol, durante el tiempo que transcurre entre la selección y el inicio del estudio. De ahí que se haya llevado a cabo un segundo análisis para determinar la eficacia de nalmefeno, precisamente en esa población diana de individuos que no disminuían su ingesta de alcohol durante ese periodo. En ese análisis secundario sobre dicha población diana, también se observó que los pacientes tratados con psicoterapia y nalmefeno, disminuían significativamente más los días de consumo excesivo (una media de 3,7 y 2,7 al final del estudio) y la cantidad de alcohol (18 y 10 días respectivamente).

De otro lado, los resultados del estudio SENSE, de 12 meses de seguimiento demuestran que los tratados con nalmefeno toleraban bien el fármaco, tenían tasas de retención del 63% y refirieron pocos efectos adversos.

Si comparamos el tamaño del efecto encontrado en estos estudios con otros estudios pivotales para valorar la eficacia de los antidepresivos en pacientes deprimidos, podemos decir que los estudios con nalmefeno se encuentran dentro del rango de los realizados en trastornos depresivos.

En resumen, podemos afirmar que la aprobación de nalmefeno viene avalada por tres estudios diseñados de forma correcta y con un diseño novedoso, basado en la estrategia de disminución del daño y en depositar en el paciente la responsabilidad de decidir cuándo tomarse el fármaco. Las escasas críticas reali-

zadas a la Agencia Europea del Medicamento por la aprobación de este compuesto han sido pobremente formuladas y, en mi opinión, posiblemente basadas en criterios no científicos (Brailon, 2014).

## **POSIBLES IMPLICACIONES ASISTENCIALES DERIVADAS DEL USO DE NALMEFENO**

---

Como se ha comentado anteriormente, los tres elementos que han caracterizado los estudios pivotales que han servido para aprobar el uso de nalmefeno son: que este fármaco debe ser administrado en el contexto de un abordaje motivacional; se integra dentro de un paradigma de disminución del daño frente a la tradicional filosofía de la abstinencia; por primera vez se hace participar al paciente en la toma de decisiones relacionadas con el uso del fármaco. Estos dos últimos elementos pueden suponer un cambio en la forma en la que se tratan los trastornos por uso de alcohol en nuestro entorno. Este cambio puede, y esperamos que así sea, tener implicaciones sanitarias que contribuyan a mejorar la atención de estos pacientes.

Muchos de los pacientes incluidos en estos estudios no procedían de las tradicionales unidades de alcoholismo presentes en muchos países europeos. Se trataba de pacientes con dependencia moderada que no requerían desintoxicación, lo que ha supuesto la inclusión de un grupo de pacientes que hasta ahora, o bien no recibían atención, o bien se les ofrecía la alternativa de la abstinencia como única posibilidad terapéutica. Este tipo de pacientes suelen ser detectados en los centros de Atención Primaria. En Centros



de Salud Mental este perfil de paciente suele encontrarse entre sujetos que solicitan atención por presentar síntomas relacionados con los trastornos afectivos, de ansiedad o de personalidad, fundamentalmente, y en los que una historia minuciosa nos lleva a descubrir un patrón de consumo de alcohol de riesgo. De esta manera, el paradigma de disminución del daño nos abre la posibilidad de ampliar el espectro de pacientes dependientes del alcohol que pueden recibir un abordaje distinto. Esta situación debería de conllevar, por tanto, una sensibilización de médicos de Atención Primaria y de especialistas de Psiquiatría para poder llevar a cabo una correcta detección y ofrecerles una alternativa motivacional que ha demostrado su eficacia.

Dicha sensibilización por parte de los equipos sanitarios debe llevar aparejada la formación necesaria para su detección, para asumir el modelo motivacional y el paradigma de disminución del daño. De alguna manera no habrá especialistas de psiquiatría ajenos a esta tarea de "detectar y tratar a estos pacientes". La frase de que ellos "no ven alcohólicos" debería pasar a la historia, porque la dependencia del alcohol es transversal a muchos de los trastornos psiquiátricos y porque las nuevas formas de abordar estos problemas requieren de profesionales que incorporem estas formas de tratamiento con decisión.

Muy posiblemente, especialistas en alcoholismo que hasta ahora dedicábamos importantes energías y esfuerzos a los tradicionales programas orientados a la abstinencia, tengamos que hacer un hueco, cada vez mayor a los programas de disminución de daño en formato individual o grupal. Del mismo modo que no

unimos en el mismo grupo a pacientes dependientes de opiáceos que realizan programas orientados a la abstinencia con pacientes de programas de mantenimiento con opiáceos, tampoco debemos mezclar pacientes que lleven a cabo programas de disminución del consumo de alcohol con pacientes orientados a la abstinencia.

También las asociaciones de pacientes como Alcohólicos Anónimos y otras Asociaciones de Exalcohólicos tendrán que aprender a conciliar su filosofía basada en la consecución de la abstinencia con la de la disminución del daño. Es muy posible que surjan nuevos grupos de autoayuda basados en esta filosofía, o que las tradicionales asociaciones prevean diferentes tipos de grupos según el estadio o perfil del individuo que acuda a ellas.

En definitiva, estamos asistiendo a un cambio de paradigma terapéutico en el ámbito de la dependencia alcohólica que hace décadas fue incorporado con éxito en otras áreas relacionadas con las adicciones (opiáceos, estimulantes, tabaco), con las enfermedades infecciosas o con otras (Rubio, Ponce y Jiménez-Arriero, 2003). No debemos de desaprovechar esta oportunidad para mejorar nuestra práctica clínica y la problemática de nuestros pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Braillon, A. (2014). Nalmefene in alcohol misuse: junk evaluation by the European Medicines Agency. *BMJ*, 2014;348:g2017. doi: 10.1136/bmj.g2017.
- van den Brink, W.; Sørensen, P.; Torup, L. et al. (2012). Long-term efficacy, tolerability,

and safety of nalmefene as-needed in alcohol dependence: a randomised, double-blind, placebo-controlled study (abstract no. 0945). *Alcohol Clin Exp Res*, 36:247plus poster presented at the 35th Annual Research Society on Alcoholism Scientific Meeting; 23–27 June 2012; San Francisco (CA).

European Medicines Agency (2013). **Selincro** (nalmefene): EU summary of product characteristics.

Gual, A.; He, Y.; Torup, L. et al. (2013). A randomised, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence. *Eur Neuropsychopharmacol*, 23(11):1432-1442.

Kissler, J.L.; Sirohi, S.; Reis, D.J. et al. (2013). The one-two punch of alcoholism: role of central amygdala dynorphins/kappa-opioid receptors. *Biol Psychiatry*. doi:10.1016/j.biopsych.2013.03.014.

Kohn, R.; Saxena, S.; Levav, I. et al (2004). The treatment gap in mental health care. *Bull World Health Organ*, 82(11):858–66.

Lundbeck (2013). Lundbeck introduces Selincro\_ as the first and only medicine for the reduction of alcohol consumption in alcohol dependent patients (media release).

Mann, K.; Bladstrom, A.; Torup, L. et al. (2013). Extending the treatment options in alcohol dependence: a randomized controlled study of as-needed nalmefene. *Biol Psychiatry*, 73(8):706–13.

Pérez de los Cobos, J.; Valderrama, J.C.; Cervera, G.; Rubio, G. (Dir.) (2006). *Tratado SET de trastornos adictivos*. Madrid: Panamericana.

Rehm, J. (2011). The risks associated with alcohol use and alcoholism. *Alcohol Res Health*, 34(2):135–43.

Wittchen, H.U.; Jacobi, F.; Rehm, J. et al. (2011). The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*, 21(9):655–79.

Rubio, G.; Jiménez-Arriero, M.A. y Palomo, T. (2003). Dependencia por alcohol: de la neurobiología al tratamiento. *Trastornos adictivos*, 5(2):9-14.

Rubio, G.; Ponce, G. y Jiménez-Arriero, M.A. (2003). Programas de disminución del daño en la dependencia alcohólica: el reto de la alcoholología moderna. *Trastornos adictivos*, 5(1): 33-39.