

## Oleiletanolamida e impulsividad en jóvenes consumidores de alcohol

### *Oleyethanolamide and impulsivity in young drinkers*

Eduardo López Briz<sup>1</sup>, Ricardo Giner García<sup>2</sup>

1 Servicio de Farmacia. HUP La Fe. Valencia (España). CASP España.

2 IVATAD Valencia Adicciones, Valencia (España).

Recibido: 02/09/2016 · Aceptado: 14/09/2016

#### REFERENCIA

van Kooten MJ, Veldhuizen MG, de Araujo IE, O'Malley SS, Small DM (2016). **Fatty acid amide supplementation decreases impulsivity in young adult heavy drinkers.** *Physiol Behav* 155:131–40.

#### RESUMEN

Guiados por el papel que la oleiletanolamida (OEA) desempeña en los procesos relacionados con la ingesta de alimentos, aumentando el autocontrol en los programas de pérdida de peso, así como por el conocimiento previo de que la ingesta de alcohol aumenta la liberación de OEA y que ésta contribuye a disminuir los síntomas de abstinencia en animal de experimentación (Bilbao *et al.*, 2016), van Kooten MJ *et al.* (2016) decidieron llevar a cabo un ensayo clínico cuyo objetivo principal era determinar si la administración exógena de OEA ayudaba a contrarrestar la impulsividad y si disminuía la ingesta de alcohol en aquellos jóvenes que presentaban un perfil de elevado consumo del mismo.

Para ello seleccionaron adultos voluntarios entre 21 y 45 años con criterios de consumo elevado de alcohol (5 o más BE [bebidas estándar]<sup>1</sup> en hombres o 4 o más BE en mujeres por día de ingesta, al menos una vez por semana, en los 21 días precedentes, pero sin sobrepasar las 40 BE a la semana). Además, los sujetos del ensayo deberían ser diestros, angloparlantes y con un I.M.C. (índice de masa corporal) entre 18,5 y 35. Fueron criterios de exclusión la historia actual o pasada de abuso o dependencia del alcohol u otras drogas, la enfermedad médica o psiquiátrica, el uso de medicamentos que afectarían a la concentración psicológica, la historia de trauma craneal o de pérdida de consciencia, la diabetes, las alergias alimentarias y por último, el embarazo.

1 De acuerdo con los criterios del *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* (NIAAA), una BE (bebida estándar) es la que aporta 15 ml de alcohol puro, esto es, unos 360 ml de cerveza, unos 150 ml de vino o unos 45 ml de bebidas de alta graduación (NIAAA, 2004). Esto vendría a coincidir más o menos con las unidades de bebida estándar (UBE) españolas.

— Correspondencia a: \_\_\_\_\_  
Eduardo López Briz  
Email: lopez\_edubri@gva.es



Tras la aleatorización, se administró de manera cegada al grupo de intervención un suplemento dietético que contenía 30 mg de fosfatidil-OEA + 20 mg de epigallocatequina galato (EGCG) por cápsula a las dosis de: 2 cápsulas 1 hora antes de comer, 2 cápsulas 1 hora antes de cenar y 2 cápsulas más 2 horas después de la cena durante 3 semanas. Al grupo de control se le administró placebo de apariencia similar al preparado activo. Todos los participantes incluidos en el estudio recibieron mensajes de texto semanales y una llamada telefónica para incrementar la adherencia al tratamiento y poder informar acerca de posibles efectos adversos, pero en la que no se les indicó que modificaran sus hábitos de ingesta de alcohol.

Las principales medidas de resultado consideradas fueron el consumo de alcohol autodeclarado (*Timeline Follow Back*) expresado como número de bebidas estándar (BE) y la impulsividad (escala de Barratt de impulsividad versión 11). Como resultados secundarios se midieron también la ingesta de alimentos y el comportamiento alimenticio (*Three Factors Eating Scale*), la actividad física (*International Physical Activity Questionnaire*), la ansiedad (*Beck Anxiety Inventory*) y los síntomas depresivos (*Beck Depression Inventory*), la inhibición de la respuesta y la preferencia de consumo de grasas (*Dietary Fat and Free Sugar Questionnaire*). Se evaluó así mismo la atención selectiva y el control de la respuesta mediante la prueba Go/No-Go.

Se incluyeron en el estudio 22 participantes (11 por grupo) con características antropométricas muy similares y con un consumo medio por semana de  $14,9 \pm 11,77$  y  $16,4 \pm 8,97$  bebidas estándar en los grupos OEA y placebo respectivamente.

No se pudieron poner de manifiesto diferencias entre el grupo con suplemento OEA

+ EGCG y el placebo ni sobre el consumo de alcohol, ni en el número total de BE, ni en el de días de bebida, ni en la media de BE por día, ni en número de días de consumo intenso, ni en el máximo de BE por día. Tampoco se encontró efecto significativo en el resto de resultados secundarios (impulsividad, comportamiento alimenticio, actividad física, ansiedad, preferencia por las grasas) con excepción de la escala de depresión, que aumentó en el grupo OEA + EGCG. En la prueba Go/No-Go se pudo observar una mejora en uno de los parámetros evaluados (proporción de falsas alarmas) en el grupo OEA + EGCG.

Intentando correlacionar el resultado de la prueba Go/No-Go con la ingesta de alcohol, pudo observarse que el cambio en la proporción de falsas alarmas se asoció positivamente con el cambio en el número máximo de BE por día de bebida, indicando en opinión de los autores que el consumo de menos BE se asocia con una mayor sensibilidad en la prueba y, por tanto, una menor impulsividad.

No se presentaron efectos adversos de interés en ninguno de los grupos.

Los autores admiten que los resultados sobre la impulsividad no fueron los que esperaban, probablemente debido a la duración del estudio, y que éste adoleció, además de la ya mencionada, de varias limitaciones: una muestra reducida, la posible no adherencia al tratamiento, una potencial influencia de la OEA endógena sintetizada en respuesta al ácido oleico de la dieta, una dosis alta del precursor de OEA o la falta de control de calidad sobre el suplemento dietético administrado. A pesar de ello, concluyeron que los hallazgos del estudio sugieren un nuevo mecanismo de acción (representado por la OEA) para el control del alcoholismo y los trastornos relacionados con el uso de alcohol.



## COMENTARIO

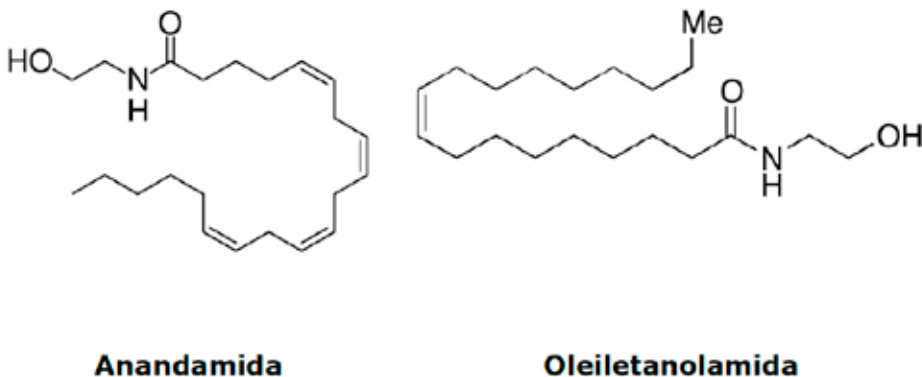
Las aciletanolamidas (AE) son un grupo de sustancias de estructura similar a los lípidos que se encuentran presentes en diferentes especies animales y que desempeñan un relevante papel en la homeostasis corporal. Las mejor estudiadas hasta el momento son la conocida araquidonoiletanolamida o anandamida (un endocannabinoides), la palmitoiletanolamida (con acción antiinflamatoria) y la oleiletanolamida (OEA) que es un potente anorexígeno (Borrelli & Izzo, 2009) (Figura 1). Todas ellas se sintetizan principalmente en el tracto gastrointestinal y sus acciones biológicas van más allá de la mera modulación de la ingesta de alimentos y del balance de energía, ejerciendo efectos beneficiosos también sobre distintos aspectos de la funcionalidad intestinal mediante sus acciones sobre los receptores cannabinoides CB-1 y CB-2 y los receptores alfa activados por los proliferadores peroxisomales (PPAR- $\alpha$ ) entre otros (Borrelli & Izzo, 2009).

La OEA interacciona con su receptor (PPAR- $\alpha$ ) para producir un estado de saciedad caracterizado por intervalos entre comidas más prolongados y reducción de la

frecuencia de ingesta (Piomelli 2013). Pero, además, esta sustancia se encuentra implicada en una variada serie de funciones que incluyen los ritmos circadianos, la consolidación de la memoria, la modulación del estrés y la promoción del estado de alerta; además juega un papel relevante en el proceso de la muerte celular, aumenta la liberación de dopamina y se ha relacionado también con la privación de sueño (Sarro-Ramírez *et al.*, 2013).

Recientemente, la OEA ha sido objeto de atención por diversas evidencias experimentales acerca de su acción sobre los sistemas de recompensa cerebrales y su posible papel en las adicciones a nicotina o alcohol a través de la dopamina cerebral (Bilbao *et al.*, 2016). La administración de alcohol a ratones ocasionó la liberación de OEA que, a su vez, redujo el consumo de alcohol a través de su unión al receptor PPAR- $\alpha$  y transmisión de la señal periférica a estructuras centrales mediante señalización remota, y redujo la gravedad de los síntomas del síndrome de abstinencia en animales dependientes (Bilbao *et al.*, 2016). García-Marchena *et al.* (García-Marchena *et al.*, 2016) demostraron recientemente en mujeres abstinentes dependientes de alcohol que los niveles de AE (OEA, anandamida y

**Figura 1.** Estructuras de anandamida y oleiletanolamida, dos importantes aciletanolamidas





docosatetraenoilamida) eran significativamente más altos en esta población que en los controles; además encontraron correlación entre la duración de la abstinencia y los niveles de AE, que sin embargo no se mostraron relacionados con la gravedad de la adicción, la duración del uso problemático de alcohol o el diagnóstico de comorbilidad psiquiátrica.

Estas consideraciones fueron las que sin duda impulsaron a van Kooten *et al.* a llevar a cabo el ensayo con OEA en humanos que se ha resumido en los párrafos anteriores y que, en nuestra opinión, muestra defectos metodológicos relevantes que podrían invalidar la atractiva hipótesis planteada.

Es llamativo que el Comité de Investigaciones Humanas de la prestigiosa Universidad de Yale aprobara el protocolo, lo que probablemente hizo porque el preparado experimental era un producto dietético (PhosphoLean®) que ya contaba con aprobación para su venta. Tal vez de haberse tratado de un medicamento la permisividad hubiera sido menor.

Destaca inicialmente que se ensaye en el grupo experimental la OEA asociada a EGCG y que se compare con placebo, cuando la comparación metodológicamente correcta hubiera sido comparar la asociación (OEA + EGCG) con EGCG, porque de haberse producido demostración de eficacia (o de efectos adversos) hubiera sido difícil atribuírsela a uno solo de los componentes de la mezcla.

Por otro lado, se carece de datos acerca de la farmacocinética de la OEA en humanos. Dado que la OEA se administró en forma de un precursor lábil (fosfatidil-OEA), cabe suponer que éste se hidrolizó en el tubo digestivo para liberar el principio activo. La OEA es degradada rápidamente por los enzimas digestivos en ácido oleico y etanolamida (Piomelli, 2013) y sólo el 0,48% de la dosis oral se encontró intacta en el tejido intestinal a los 90 minutos de su administración (Niel-

sen *et al.*, 2004). Parece poco probable por tanto que se produjera absorción lucrativa y el efecto potencial debiera haberse ejercido mediante señalización remota.

Otra cuestión que suscita dudas es el proceso de aleatorización que, como sabemos, es de importancia capital para evitar resultados sesgados en los ensayos clínicos (López Briz *et al.*, 2015). En el artículo de van Kooten MJ *et al.* se menciona una aleatorización mediante el procedimiento de moneda lanzada al aire (lo que constituye un buen método) pero únicamente para los 10 primeros participantes, ya que los restantes fueron distribuidos de manera dirigida por los investigadores para, según estos, minimizar las diferencias entre los grupos. Esta intervención en la formación de los grupos destruye completamente el sentido de la aleatorización (formar grupos iguales en aquellas características conocidas pero también en las *no* conocidas) y podría haber permitido, por ejemplo, dirigir a ciertos tipos de pacientes con mejor o peor pronóstico a un grupo u otro a voluntad de los investigadores.

Dado que los pacientes fueron voluntarios reclutados mediante anuncios es posible suponer un grado elevado de adherencia al tratamiento, por otra parte nada sencillo (2 cápsulas 1 hora antes de comer, 2 cápsulas 1 hora antes de cenar y 2 cápsulas más 2 horas después de la cena) pero la falta de control de este parámetro constituye una limitación adicional del estudio, como los propios autores reconocen (van Kooten *et al.*, 2016).

Una reflexión adicional merece el hallazgo de mayor puntuación en el *Beck Depression Inventory* de los pacientes del grupo OEA + EGCG que los autores atribuyen a las elevadas dosis de OEA, pero que también podría tratarse de un hallazgo casual a consecuencia del elevado número de parámetros y variables analizadas.



A pesar de contar con una interesantísima hipótesis de trabajo acerca de la OEA, el estudio de van Kooten MJ *et al.* parece excesivamente alambicado, con una batería de pruebas y escalas demasiado elevada (alguna de ellas, como la del Go/No-Go, introducida *a posteriori*), lo que facilita la aparición de resultados estadísticamente significativos por puro azar y que luego no serán, posiblemente, confirmados.

En conclusión, atractiva hipótesis la del papel de la OEA en la impulsividad y el consumo de sustancias con potencial adictivo, con un amplio campo de estudio para ensayos posteriores. Lamentablemente, el grupo de van Kooten no ha contribuido con el trabajo que se comenta a despejar ninguna de las incógnitas planteadas.

## BIBLIOGRAFÍA

Bilbao A, Serrano A, Cippitelli A, Pavón FJ, Giuffrida A, Suárez J, *et al.* (2016). Role of the satiety factor oleoylethanolamide in alcoholism. *Addict Biol* 21:859-72.

Borrelli F, Izzo AA (2009). Role of acylethanolamides in the gastrointestinal tract with special reference to food intake and energy balance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 23:33-49.

García-Marchena N, Pavón FJ, Pastor A, Araos P, Pedraz M, Romero-Sanchiz P, *et al.* (2016) Plasma concentrations of oleoylethanolamide and other acylethanolamides are altered in alcohol-dependent patients: effect of length of abstinence. *Addict Biol* 22. doi: 10.1111/adb.12408. [Epub ahead of print].

López Briz E, Pijoan Zubizarreta JI, Cabello López JB (2015). Lectura crítica de estudios de tratamiento. Ensayos clínicos aleatorios. En: Cabello JB editor. *Lectura crítica de la evidencia clínica*. Barcelona: Elsevier; 35-62.

NIAAA (2004). NIAAA Council approves definition of binge drinking. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism; 2004. Disponible en [http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/Newsletter/winter2004/Newsletter\\_Number3.pdf](http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/Newsletter/winter2004/Newsletter_Number3.pdf) (acceso agosto 2016).

Nielsen MJ, Petersen G, Astrup A, Hansen HS. Food intake is inhibited by oral oleoylethanolamide (2004). *J Lipid Res* 45:1027-9.

Piomelli D (2013). A fatty gut feeling. *Trends Endocrinol Metab* 24:332-41.

Sarro-Ramírez A, Sánchez-López D, Tejada-Padrón A, Frías C, Zaldívar-Rae J, Murillo-Rodríguez E (2013). Brain molecules and appetite: The case of oleoylethanolamide. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem* 13:88-91.

van Kooten MJ, Veldhuizen MG, de Araujo IE, O'Malley SS, Small DM (2016). Fatty acid amide supplementation decreases impulsivity in young adult heavy drinkers. *Physiol Behav* 155:131-40.