

Salud Global®

Año IV • Número 3 • 2004

# SALUD MENTAL

## ATENCIÓN PRIMARIA

### ARTÍCULO ORIGINAL

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL PACIENTE ALCOHÓLICO EN EL SIGLO XXI

Prof. Dr. Néstor Szerman  
Centro de Salud Mental de Moratalaz  
Madrid

### AGENDA

### EN BREVE...

### ARTÍCULO ORIGINAL

## Tratamiento farmacológico del paciente alcohólico en el siglo XXI

*El alcohol forma parte de nuestra cultura y es «nuestra droga».*

Hay muchas «razones» que explican porqué en nuestra sociedad la mayoría de los sujetos beben, pero hay pocas «razones» que den cuenta del porqué los individuos siguen bebiendo cuando esta con-

ducta les trae desastrosas y negativas consecuencias para sus vidas.

La sociedad acepta el alcohol, pero criminaliza a los alcohólicos como sujetos inmorales o en el mejor de los casos como gente con caracteres malos o personalidad débil, conceptos todos muy alejados de los conocimientos científicos actuales.

(Continúa pág. 2) ►►►



### EN BREVE...

## LOS ENFERMOS CON ESQUIZOFRENIA MEJORARÍAN SU CALIDAD DE VIDA CON HABITOS DE SALUD MAS ADECUADOS

La revista «The British Journal of Psychiatry» ha publicado recientemente un estudio, que incluía a 102 pacientes diagnosticados con esquizofrenia, cuyo objetivo era evaluar los hábitos alimenticios y de salud física de estas personas; para ello, se tuvo en cuenta la alimentación, el hábito de fumar, la realización de ejercicio y el riesgo de infarto.

Los pacientes con esquizofrenia no suelen gozar de buena salud y generalmente fallecen muy pronto a causa de problemas cardiovasculares. A pesar de esto, los datos obtenidos indicaron que eran pocos de los varones, comparándolos con el resto de la población, que consumían los niveles adecuados de leche, vegetales, patatas o fruta. En el caso de las mujeres, el consumo de leche y patatas era también muy bajo. Dichas conclusiones indicaban que los enfermos con esta patología podrían mejorar su calidad de vida con unos hábitos alimenticios y de salud más adecuados.

(Más breves en pág. 8) ►►►

Salud Global®-Salud Mental es un producto de

**Salud Global®**



C. I. Venecia-2. Edificio Alfa III - Planta 5ª Oficina 160  
Isabel Colbrand, 10. 28050 Madrid - Tel.: 91 358 86 57 - Fax: 91 358 90 67

[www.grupoaulamedica.com](http://www.grupoaulamedica.com)

Con la colaboración de



Almirall Prodesfarma

S.V.P.: 269-R-CM

ISSN: 1697-4662

Depósito Legal: M-46657-2003

# Tratamiento farmacológico del paciente alcohólico en el siglo XXI

N. SZERMAN

Centro de Salud Mental de Moratalaz. Madrid.

La psiquiatría aborda hoy el alcoholismo desde un modelo bio-psico-social, quizá en ese orden, en el que la dependencia es resultado de una continua y recíproca interacción entre vulnerabilidad individual: genética, biológica, medioambiental; y sus consecuencias psicosociales.

Y aunque muchos se sigan preguntando si la conducta adictiva es una mala elección personal, la ciencia conoce que es una enfermedad cerebral como pueden ser la esquizofrenia, los trastornos afectivos, los trastornos del control de los impulsos, etc.

Estos conocimientos sin embargo no han llegado a la sociedad y lo han hecho de forma muy deficiente incluso a los profesionales de la medicina encargados de velar por su salud. Recordemos la reciente investigación española titulada: «Percepciones y opiniones del médico de Atención Primaria sobre el consumo de alcohol»<sup>1</sup>, donde se concluye que «... el médico de Atención Primaria vive el consumo de alcohol como un problema creciente a la vez que como un hábito social... y existe una deficiente formación...».

## NEUROBIOLOGÍA DEL ALCOHOLISMO

Este conocimiento del trastorno mental y del comportamiento por uso de alcohol, como una enfermedad cerebral, nos obliga a un conocimiento de cómo la ingesta de alcohol afecta al cerebro y sus complejos circuitos de neurotransmisión:

### Sistema Dopaminérgico

Este sistema es crucial en los efectos reforzantes y de recompensa de todas las drogas de abuso y también como no podía ser de otra manera, del alcohol.

El alcohol estimula la liberación de dopamina y su administración crónica, dependencia al alcohol, provoca cambios en los receptores dopaminérgicos del circuito de recompensa cerebral, considerado por algunos como el centro del placer, ya que es objeto de *inputs* naturales, como estímulos intelectuales, físicos, sexuales etc.<sup>2</sup>.

Este circuito básico, transcurre desde el Área Tegmental Ventral (ATV) al Núcleo

Accumbens (Nacc), con proyecciones al cerebro límbico y el córtex prefrontal.

Se lo ha relacionado con un síntoma clave en este trastorno, como es el deseo de volver a beber alcohol o «craving»<sup>3</sup>.

### Sistema GABA

El ácido gamma-amino-butírico (GABA) es el principal neurotransmisor inhibitorio cerebral, cuyo efecto se refuerza con la administración aguda de alcohol, que potencia los receptores GABA-A, dando lugar a los efectos depresivos sobre el SNC del alcohol.

La administración crónica de alcohol, da lugar en cambio a una disminución de la densidad de estos receptores, a una disminución por tanto de su función inhibitoria, que produce una hiperexcitabilidad del SNC que facilita la neurotransmisión dopaminérgica en el área tegmental ventral (ATV)<sup>4</sup>.

El mencionado receptor GABA-A tiene un lugar de enlace para las benzodiazepinas y los barbitúricos, moléculas que favorecen su activación, formando el complejo receptor GABA-Benzodiazepina, que explica la tolerancia cruzada de estos fármacos con el consumo crónico de alcohol.

También la disminución GABAérgica en los consumidores crónicos de alcohol podría explicar la aparición de convulsiones en el síndrome de abstinencia al alcohol (SAA).

### Sistema Glutamatérgico

El glutamato es un neurotransmisor excitador que a través de un circuito que va desde el hipocampo y el córtex cerebral, modula la actividad GABA en el cerebro medio. Los sujetos con alcoholismo crónico podrían tener un aumento y sensibilización de estos receptores del glutamato, llamados NMDA (N-metil-d Aspartato) cuyo efecto otra vez, sería facilitar la neurotransmisión dopaminérgica.

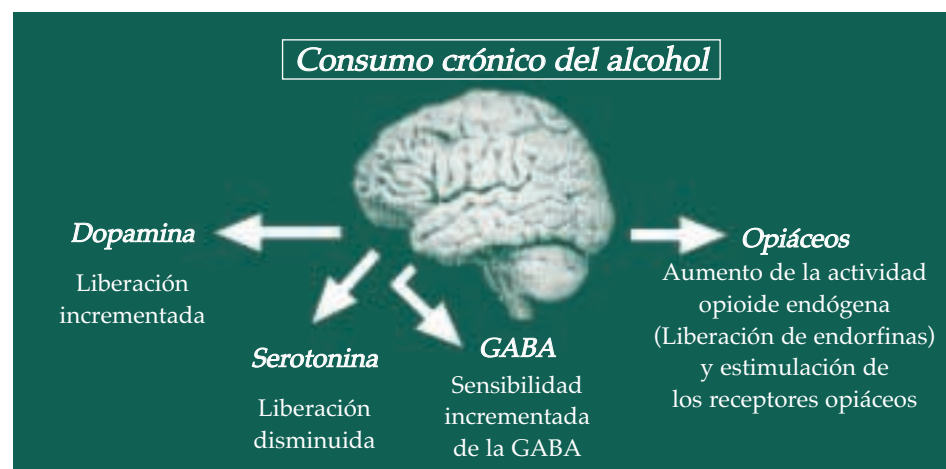
### Sistema Opióide

El consumo de alcohol modula el sistema de Beta-endorfinas. El receptor opióide mu, está presente en los cuerpos celulares de las neuronas dopaminérgicas del ATV. Su activación por el etanol da lugar al encendido dopaminérgico y a la liberación de dopamina en el núcleo accumbens.

Esta es la base para la utilización de los antagonistas opiáceos como la naltrexona, que revierte este mecanismo reforzante.

### Sistema Serotoninérgico

La disfunción serotoninérgica ha sido involucrada en la dependencia al alcohol en múltiples trabajos, se conoce su hipofuncionalidad, aunque la hipótesis serotoninérgica ha perdido fuerza.



El consumo de alcohol potencia los efectos de la serotonina en el subtipo de receptor de serotonina 5HT<sub>3</sub>, único donde el efecto del etanol es directo, y que explica la utilidad del antagonista de este receptor, el ondansetron<sup>5</sup>.

### Sistema Cannabinoide

Este sistema de neurotransmisión está en plena ebullición investigadora por múltiples razones. De los dos receptores cannabinoides identificados, se encuentra muy desarrollada la investigación con un antagonista del receptor CD1, cuyo objeto terapéutico sería la obesidad y reducir el deseo de beber alcohol.

Estos conocimientos básicos de la neurobiología del alcohol nos permitirán comprender las perspectivas psicofarmacológicas del tratamiento actual de los trastornos por abuso-dependencia de sustancias.

### Diagnóstico de los Trastornos por Alcohol

Básicamente se hace con la historia clínica, y como siempre en medicina, debemos pensar en su existencia para poder establecer este diagnóstico.

El más utilizado es el de la Asociación Americana de Psiquiatría, DSM-IV, que distingue entre:

- Uso de alcohol.
- Abuso de alcohol: consecuencias negativas.
- *Dependencia de alcohol*: conducta de búsqueda.

1. Respecto al *Uso de alcohol* debemos considerar que los efectos varían ampliamente según distintos factores, como son:

- edad de beber: organismo no maduro: efectos más nocivos
- peso: afecta más a menor peso corporal
- género: femenino, presentan menor tolerancia
- cantidad y rapidez de la ingesta: agrava su efecto
- combinación con bebidas carbónicas: aceleran la intoxicación
- factores étnicos:
  - asiáticos y subsaharianos: presentan menor actividad de la ADH 2 (aldehído dehidrogenasa 2), enzima principal en la oxidación del etanol
  - judíos sefardíes: un 41% presentan un polimorfismo del gen de la ADH -2-2<sup>6</sup>.

Ambos son factores genéticos que protegen a estos grupos étnicos del abuso de alcohol.

Debemos también, por ser un importante emergente social, conocer los efectos biológicos de los atracones de alcohol, borracheras relacionadas con el fenómeno *botellón*. El consumo continuo de 5 o más copas para un varón o 4 o más para una mujer da lugar al atracón.

Conocemos por estudios animales que los efectos del equivalente a 15 copas en sujetos de 70 kg darían lugar a muerte celular en el cerebro límbico, lo que se traduce en el ser humano en:

- dificultades de memoria
- dificultad para tomar decisiones
- falta de aprecio por la vida
- ¿predispone a la dependencia en sujetos predispuestos?

### TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS DE LOS TRASTORNOS DERIVADOS DE LA INGESTA DE ALCOHOL

En el marco conceptual de la enfermedad alcohólica, del trastorno por dependencia como enfermedad cerebral, la aparición de modernos tratamientos psicofarmacológicos aportan entre otras importantes cosas, mayor dignidad a estos pacientes, que ya no tienen como única respuesta terapéutica el que aprendan a soportar, resistir y controlar con fuerza de voluntad «su vicio».

Para poder tratar a estos sujetos, el primer paso es el reconocimiento de su condición de alcohólicos, dentro de una relación terapéutica que les permita no sentirse atacados o criminalizados.

La utilidad de los cuestionarios de detección más comunes, como el CAGE, el test de MALT, el test de AUDIT o de los marcadores biológicos de consumo de alcohol como son la gammaglutamiltranspeptidasa (GGT), el volumen corpuscular medio (VCM), las transaminasas (ALAT, ASAT), la transferrina deficiente en hidratos de carbono (CDT), proporcionan la posibilidad de una observación objetiva: «estos datos son de una persona con un trastorno por alcohol»; y permiten la devolución de este diagnóstico a nuestros pacientes.

### Tipología del alcohólico

Otro elemento a tener en consideración en el tratamiento farmacológico es la *tipología del consumidor*, según la clasificación que hace Babor, tomada de la de Jellinek en 1960<sup>7</sup>.

### Clasificación de Babor (modificada)

- TIPO DELTA:
  - Sujetos incapaces de abstenerse
  - CRAVING o deseo de beber para evitar o atenuar la abstinencia presentan Síndrome Abstinencia Alcohólica (SAA).
- GAMMA:
  - Pérdida de control al comenzar a beber.
  - Ansia de seguir bebiendo, pese a la firme determinación de controlar el consumo.
  - PRIMING: la presencia de alcohol induce el consumo «se les calienta el paladar».
  - No suelen presentar SAA.
- TIPO GAMMA-DELTA:
  - Evolucionan desde la pérdida de control a la incapacidad para abstenerse.
- Tipo no GAMMA no DELTA:
  - Presentan mejor pronóstico.

### OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO PSICOFARMACOLÓGICO

1. Intoxicación etílica.
2. Desintoxicación: Síndrome de Abstinencia Alcohol (SAA).
3. Tratamiento de deshabitación: prevención de recaídas y disminución del refuerzo.
4. Tratamiento de la patología dual: trastornos psicopatológicos asociados al abuso-dependencia del alcohol: dada su extensión, no será objeto de este capítulo.

#### 1. Intoxicación etílica

Es un cuadro frecuente en los servicios de urgencia sanitarios, constituyendo un importante problema médico, y aunque gran parte de ellas no necesitan un tratamiento específico, sus complicaciones pueden ser graves y fatales.

La intoxicación aguda es más frecuente en jóvenes que abusan del alcohol y la intoxicación crónica en dependientes al alcohol, que suelen tener un mayor nivel de riesgos.

La alcoholemia, el nivel de etanol en sangre, no se utiliza de forma rutinaria, salvo cuando no se conoce el origen de la intoxicación y se sospecha del alcohol o cuando hay un requerimiento judicial. La determinación se solicita a los servicios de farmacología clínica de los hospitales.

En cambio el diagnóstico clínico es el más usual: pacientes con aliento o fetidez alcohólica y un bajo nivel de conciencia con alteraciones neurológicas específicas.

También se debe de valorar el tipo de intoxicación (idiosincrasia), el consumo previo de alcohol, los antecedentes de episodios de síndrome de abstinencia, la gravedad de éstos, la presencia de patologías asociadas y el soporte psicosocial que tenga el sujeto y su impacto en la gravedad del cuadro.

El correcto seguimiento de la intoxicación debe prevenir las complicaciones médicas, derivadas por ejemplo del bajo nivel de conciencia, que puede dar lugar a aspiraciones pulmonares, también la posibilidad de crisis convulsivas, las alteraciones metabólicas y la hipotermia, son algunos de los problemas más frecuentemente relacionados a la intoxicación.

El tratamiento de la intoxicación alcohólica aguda es sintomático o de soporte: hay que esperar que el alcohol, con una vida media de 4-8 h se vaya metabolizando, lo que no significa una actitud de pasividad por parte del médico, que debe monitorizar al paciente, para evitar las complicaciones.

Según las complicaciones, la intoxicación se puede clasificar en<sup>8</sup>:

- no complicada
- con traumatismo o lesión corporal
- con otras complicaciones de índole médica
- complicada con delirium, distorsiones de la percepción
- complicada con convulsiones
- intoxicación patológica
- complicada con coma.

El síndrome de abstinencia al alcohol es una posibilidad en un alcohólico de muchos años de evolución o con antecedentes de haberlos padecido, que puede dar lugar a complicaciones graves que pueden llevar a la muerte.

## 2. Desintoxicación

Es la retirada y cese programado de la ingesta alcohólica y el reajuste de los diversos órganos en ausencia de alcohol.

Se estima que entre el 13-71% de los sujetos tratados por desintoxicación presentan síndrome de abstinencia al alcohol (SAA)<sup>9</sup>.

Los sujetos con tipología gamma, bebedores compulsivos, no suelen presentar SAA y su tratamiento no necesita desintoxicación.

Los síntomas clínicos de la abstinencia comienzan entre 6-48 h. después del último consumo, alcanzan su mayor intensidad en las 24-48 horas y se resuelven en 5-7 días.

Estos síntomas son variables en naturaleza y duración, pero a menudo incluyen: tremor, diaforesis, náuseas, vómitos, ansiedad, irritabilidad, agitación, sensaciones táctiles, mayor sensibilidad a la luz y sonidos, cefaleas y trastornos cognitivos como problemas de concentración y orientación.

Si estos síntomas no son tratados, en algunos casos puede progresar a problemas clínicos graves como convulsiones o delirium tremens.

El lugar de la retirada del alcohol es controvertido, pero tendrá lugar según sea el Síndrome de Abstinencia al Alcohol:

1. SAA. Leve-moderado: en domicilio, si hay condiciones psico-socio-familiares.
2. SAA. Grave-complicado: en unidades hospitalarias.

Los factores de riesgo para valorar como grave un SAA son:

- edad: mayor de 40 años, varón
- consumo medio: más de 200 cc/día de alcohol
- evolución de la dependencia: más de 10 años
- consumo: a horas fijas
- historia previa: de SAA complicado
- alcoholemia al ingreso: > 250 mg/dl.

Las opciones farmacológicas más habituales son:

**1. Benzodiazepinas:** Son de elección en EE.UU., donde no existen otros fármacos indicados. Son eficaces y poco tóxicas, aunque se debe considerar la continuidad de su prescripción más allá de la desintoxicación por sus efectos adversos y sus peligros potenciales para los enfermos alcohólicos:

- sedación - déficit psicomotor
- interacción con alcohol - tolerancia cruzada
- abuso - dependencia
- efectos paradójicos: pueden producir euforia en alcohólicos.

Se pueden utilizar tanto en síndrome de abstinencia alcohólica (SAA) leve como complicado con delirium o convulsiones.

No existe unanimidad a la hora de elegir y se recomiendan aquellas con las que el médico se sienta cómodo por su experiencia. Serían más adecuadas aquellas de vida media larga, como el cloracepato o el diacepan, aunque en caso de hepatopatía severa deben de utilizarse aquellas que se metabolizan por conjugación, como el loracepan.

Se usan dosis fijas, dosis decrecientes o en dosis de carga. Esta última modalidad consiste en administrar 20 mg de diacepan cada 1-2 h, hasta conseguir la sedación, aprovechando su semivida prolongada y sus metabolitos activos.

**2. Tiapride:** Es un neuroléptico (antagonista dopaminérgico) de poca potencia antipsicótica, de utilidad en pacientes que presentan insuficiencia respiratoria, o con conductas agresivas, en alcohólicos con síntomas psicóticos o con trastorno de personalidad paranoide (celopatías), o gran agitación.

Debe tenerse presente la posibilidad de síndromes extrapiramidales o galactorrea-amenorrea, debido a la hiperpolactinemia, que ceden con la suspensión del tratamiento.

La dosificación es en pauta decreciente: comenzar con 600-900 mg (6-9 comprimidos) e ir disminuyendo uno cada día.

**3. Tiamina-Vitamina B<sub>1</sub>:** El tratamiento del SAA debe completarse siempre con suplementos vitamínicos que corrijan las carencias nutricionales. La tiamina actúa como cofactor en el metabolismo de la glucosa y su déficit puede originar el síndrome de Wernicke-Korsakoff. Su administración precoz ante la aparición de los síntomas clásicos de Wernicke: oftalmoplejía, ataxia, polineuropatía periférica, previene la aparición de Korsakoff con sus trastornos amnésicos característicos.

Se debe administrar de 100-300 mg/día de tiamina, que en alcohólicos crónicos es deseable comenzar por vía intramuscular (absorción digestiva disminuida), para continuar por vía oral.

Se debe administrar con ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub> de forma conjunta, ya que el administrar fólico de forma aislada aumenta los requerimientos de cianocobalamina y puede empeorar los síntomas neurológicos.

**4. Clormetiazol:** Derivado de la vitamina B<sub>1</sub> (porción tiazólica) presenta efectos sedantes, hipnóticos, anticonvulsivante y antitremórico.

Debe prestarse atención a sus efectos depresores centrales, su potencial adictivo y a su hepatotoxicidad, por lo cual NO es de primera elección en medio ambulatorio.

**5. Anticonvulsivantes:** Estos fármacos no sedativos, pese a no tener la indicación aprobada, se están convirtiendo de hecho en una alternativa deseable al tratamiento con benzodiazepinas.

Sus ventajas son que no interactúan con el alcohol y la falta de problemas de abuso-dependencia.

Adicionalmente presentan efectos clínicos sobre la ansiedad, estabilizan el estado anímico, mejoran la irritabilidad y quizá la impulsividad.

Existen estudios controlados, comparados con benzodiazepinas, con la carbamacepina<sup>10</sup> y el ácido valproico<sup>11</sup>, ambos utilizados en patología afectiva, sobre todo el trastorno bipolar.

La carbamacepina, la más antigua de estas moléculas, utilizada también en pacientes con problemas del control de la agresividad, presenta el problema de sus efectos indeseables hepatotóxicos y miotóxicos.

Los nuevos anticomiciales con menos efectos secundarios, mejor tolerancia y mayor seguridad son objeto de múltiples ensayos clínicos que comienzan a demostrar su eficacia y seguridad.

Los más estudiados son:

- Gabapentina: a dosis de 1.600 a 3.600 mg, según la gravedad ha demostrado reducir de forma contundente y segura el SAA<sup>12</sup>.
- Vigabatrina: no comercializada actualmente en España, ha recibido también enorme atención en el tratamiento del SAA. Y también en dependencia a cocaína.

### 6. Otros fármacos en investigación:

- Gammahidroxi butirato (GHB), es un agente depresor del SNC, ha sido investigado como agente anestésico y también para narcolepsia y dependencia al alcohol. Aunque los estudios son favorables, tiene al parecer un potencial de abuso que limitaría su desarrollo<sup>13</sup>.
- Abecarnil, es un agonista parcial del receptor benzodiazepínico, fue comparado al diazepam en un ensayo doble ciego, Ambos grupos consiguieron similares resultados.

### 3. Tratamiento de deshabitación alcohólica: prevención de recaídas y disminución del refuerzo:

El objetivo terapéutico psicofarmacológico en esta etapa posterior a la retirada del alcohol es:

1. Contribuir a mantener la abstinencia, combatir el deseo irresistible de beber (craving-priming), disminuir el refuerzo, prevenir recaídas y resbalones.
2. Tratamiento de la Patología Dual: También es fundamental el tratamiento de los trastornos psicopatológicos comórbidos con el alcoholismo, que son enormemente frecuentes y que pueden estar relacionados con el abuso-dependencia del alcohol: trastornos psicóticos, trastornos afectivos (depresión-bipolares), trastornos por ansiedad, trastornos de personalidad, trastornos del control de los impulsos, etc.

Para el primer objetivo, único que trataremos en este artículo, los fármacos disponibles en la actualidad son:

- Interdictores del alcohol-antidipsotrópicos o disuasores.
- Fármacos que combaten el impulso irresistible de consumir alcohol (craving-priming).

Esta fase de deshabitación es habitual que tenga lugar a nivel especializado y que se acompañe de medidas rehabilitadoras de tipo psicosocial, que incluyen los grupos de autoayuda, que en muchos casos desempeñan un papel fundamental.

#### Interdictores del alcohol

Se utilizan los inhibidores de la enzima aldehído-deshidrogenasa, que en presencia de alcohol producen acumulación de acetaldehído, lo que dará lugar a síntomas de intolerancia, como mareos, sofocos, cefaleas, rubor facial, náuseas, taquicardias, hipotensión, etc.

Durante casi 60 años fueron la única posibilidad de tratamiento farmacológico y en un marco terapéutico adecuado su eficacia reside en que el paciente «siente que cuida y protege su decisión de no beber»<sup>14</sup>.

□ Disulfiram: Es un inhibidor irreversible de la aldehído-deshidrogenasa y la duración de su efecto varía desde pocas horas hasta dos o más días en casos poco frecuentes.

Su administración es oral, en comprimidos de 250 mg (en EE.UU. existen también de 500 mg). Es preferible administrarlo por la noche, para atenuar el mareo o somnolencia inicial, o por la mañana en caso de ser útil para el paciente, o cada 12 h en casos refractarios, en los que el paciente alcohólico decide tomar el «Antabus» y ya no debe decidir si bebe.

Las presentaciones en implantes subcutáneos o intramusculares no están comercializadas debido a su irregularidad en mantener niveles plasmáticos que pueden durar pocos días, aunque se usan fórmulas magistrales «con las que se sugestionan» a los pacientes diciendo que su duración es más prolongada, lo que éticamente no es sostenible.

Su administración puede comenzar de 12-24 h después de la última ingesta de alcohol, aunque después de una temporada de uso, su efecto puede alcanzar varios días.

Debe valorarse su administración en casos de cardiopatía, insuficiencia respiratoria, epilepsia o psicosis. También se debe tener presente su interacción con diazepam, antidepresivos tricíclicos, haloperidol, anticoagulantes orales, antihistamínicos, alfa y betabloqueantes.

Se puede y de hecho se utiliza junto a naltrexona y otros fármacos, aunque deban aumentarse las precauciones.

El tiempo de utilización es por consenso de 6 a 12 meses como mínimo.

□ Cianamida cálcica: Inhibidor reversible pero con interacción muy débil con el alcohol. Dado que debe administrarse cada 8-12 h es de poca utilidad, salvo que este contraindicado usar disulfiram.

El clásico «colme» ha sido durante años objeto de prácticas éticamente reprobables, alentadas por profesionales poco escrupulosos, como ser administrado por familiares con el desconocimiento del paciente.

#### Fármacos que combaten el impulso irresistible de beber

Se basan en la investigación que establece que la conducta de búsqueda de alcohol estaría vinculada a distintos sistemas de

Patología	Elección de fármaco en desintoxicación
Crisis convulsiva	Diazepam-Gabapentina
Insuficiencia respiratoria Síntomas paranoicos	Tiapríde
Insuficiencia cardíaca Insuficiencia hepática	Loracepan

neurotransmisión cerebral (primeros mensajeros) como hemos visto más arriba, que median tanto:

a) los efectos de refuerzo (euforia y disminución de la ansiedad) y tolerancia a estos efectos del alcohol, y

b) los efectos de alteración en el proceso de información y aprendizaje (cognición) que explican la búsqueda de alcohol en ausencia de recompensa.

La acción del alcohol sobre estos neurotransmisores varía dependiendo de si el efecto es agudo, crónico o persistente.

Esto se traduce en la sintomatología, en la existencia ya referida de distintos tipos de alcohólicos:

– *los gamma* que beben de forma compulsiva, presentan «priming», que se ha traducido como «efecto bomba», al probar el alcohol ya no pueden detener su consumo pese a la firme determinación de hacerlo; bebedores de algunos días mediados por sobriedad, sin síndrome de abstinencia y que se sigue de sentimientos de culpa, y

– *los delta*, que no pueden mantenerse sobrios, presentan «craving» que se puede definir como el deseo irresistible de beber, junto a frecuentes episodios de síndrome de abstinencia (SAA), efecto crónico, que agrava progresivamente la sintomatología.

La distinción entre efectos agudos y crónicos sobre el sistema neurobiológico de transmisión es aun muy incipiente y de difícil traslación a la disponibilidad de fármacos selectivos.

En la actualidad se dispone de dos moléculas que han demostrado, tienen la indicación, ciertos grados de eficacia y resultan esperanzadores como instrumentos terapéuticos.

□ Naltrexona: Antagonista opiáceo usado desde 1984 para el tratamiento de los adictos a la heroína, posteriormente se comprobó su utilidad en la dependencia alcohólica.

Su mecanismo se basa en que el alcohol en pequeñas cantidades provoca la liberación de opioides endógenos, que a su vez incrementa la actividad dopaminérgica en el sistema de recompensa cerebral (núcleo accumbens)<sup>15</sup>.

Este último factor es el que da al alcohol su capacidad de refuerzo e induce en el organismo la motivación para intentar repetir la experiencia. También es responsable del efecto de «priming» ya descrito, que los pacientes perciben como pérdida de control al probar el alcohol.

De esta forma Naltrexona ayuda a no perder el control y evitar caer en un consumo masivo.

Son numerosos los estudios controlados, incluyendo un meta-análisis Cochrane<sup>16</sup> que

avalan la utilidad y eficacia en la tasa de recaídas, tiempo hasta la recaída, tiempo de abstinencia entre días de ingesta, días de consumo excesivo, número de bebidas por día de ingesta y número total de bebidas mientras dura el tratamiento.

La dosis de 50 mg/día es la recomendada, siendo aconsejable administrar con hidratos de carbono y en ocasiones comenzar con 25 mg (medio comprimido) durante los primeros días, para minimizar los efectos adversos gastrointestinales (náuseas-vómitos). Los efectos endocrínicos (elevación de hormonas LH-FSH-ACTH, cortisol, etc.) suelen ser pasajeros. La toxicidad hepática es improbable a estas dosis, y no se ha demostrado en los estudios disponibles, y nunca comparada con el daño que causa el consumo de alcohol.

Las interacciones más importantes son con paracetamol, tioridazina o hipoglucemiantes orales. No sucede lo mismo con el

*Los inhibidores de la enzima aldehído-deshidrogenasa en presencia de alcohol producen síntomas de intolerancia, mareos, sofocos, cefaleas, rubor facial, náuseas, taquicardias, hipotensión, etc.*

alcohol, se puede usar de forma conjunta con disulfiram, como he comentado más arriba, y también con acamprosato, y aunque esta última asociación sea segura, no queda claro si es más efectiva que naltrexona sola<sup>17</sup>.

También puede usarse de forma conjunta con otros fármacos que modulan el consumo de alcohol como son ISRS, anticonvulsivantes, etc., aunque sin disponer en este caso de ensayos controlados, se ha planteado que los sujetos que más se podrían beneficiar serían los alcohólicos compulsivos tipo gamma, antes mencionados, pero en realidad su eficacia no se ha discriminado en ese sentido.

Se puede usar desde el primer día, de forma conjunta con la desintoxicación y también puede usarse con ventajas en pacientes que siguen bebiendo y no aceptan la abstinencia como objetivo terapéutico, obteniendo importantes beneficios en la reducción de la ingesta. La duración del tratamiento debe plantearse desde un mínimo de seis meses a tratamientos de medio o largo plazo.

□ Acamprosato (acetil homotaurinato): Es un fármaco de origen francés desarrollado y por ahora solo comercializado en la Unión Europea.

Es un análogo estructural del GABA (principal neurotransmisor inhibitor del SNC) y además con acción antagonista de los aminoácidos excitatorios, como el glutamato, por el bloqueo de receptores NMDA.

El hecho es que el alcohol ingerido disminuye la actividad glutamatérgica (excitante). Ante la presencia de estímulos condicionados que indican que se va a ingerir alcohol, el SNC responde con un aumento del glutamato para contrarrestar la disminución que provocará el alcohol, que dará lugar a síntomas de ansiedad, disforia asociados al deseo de volver a beber y que provoca las recaídas.

También posibilita que se reduzca la hiperexcitabilidad glutamatérgica de la abstinencia, donde es de utilidad, incluso en la prevención de la aparición de convulsiones y quizá como protector cognitivo.

Sin embargo los estudios controlados<sup>18</sup> solo hacen referencia a su eficacia en mantener la abstinencia y disminuir la ingesta de alcohol durante períodos prolongados.

De hecho, no produce aversión por el alcohol, no inhibe sus efectos gratificantes ni reemplaza o potencia sus efectos.

El metabolismo es renal, lo que asegura su utilización en hepatopatías y cirrosis, no interacciona con el alcohol ni con otros psicofármacos ni tampoco altera el rendimiento psicomotor.

Es bien tolerado y como efecto indeseable más frecuente se ha descrito la diarrea, y más raramente el estreñimiento, náuseas y dolores abdominales.

Se puede usar desde el primer día y su aspecto más negativo es su posología:

- Dosis: 1.332 mg/día para menos de 65 kg/peso: 5 comprimidos-día.
- 1.998 mg/día para más de 65 kg/peso: 6 comprimidos-día

Hemos mencionado su menor eficacia frente a naltrexona en estudios controlados y se ha planteado su utilidad en pacientes con incapacidad para abstenerse y que presentan frecuentes síndromes de abstinencia.

#### OTROS FÁRMACOS QUE MODULAN EL CONSUMO DE ALCOHOL SIN DISPONER DE INDICACIÓN ESPECÍFICA APROBADA

##### Anticomiciales

La medicación antiepiléptica comparte con el alcohol el efecto neuroquímico de inhibir la excitación neuronal, por lo que hemos visto que se ha ensayado su utilización en el tratamiento del síndrome de abstinencia al alcohol (SAA).

Sin embargo ha comenzado a experimentarse algunos de los nuevos anticomiciales como fármacos eventualmente útiles en la deshabitación y prevención de recaídas.

El alcohol tiene acción selectiva sobre el receptor no benzodiazepínico GABA-A, que es objeto de acción de los anticomiciales.

Estos últimos años hemos asistido a una explosión de estudios abiertos de estas nuevas moléculas con resultados espectaculares.

El año pasado se publicó en *The Lancet* el primer estudio controlado con topiramato<sup>19</sup> uno de éstos nuevos fármacos. Su mecanismo de acción es a través del bloqueo del mencionado receptor GABA-A, lo que daría lugar a una reducción de la liberación de dopamina extracelular en el sistema de recompensa y a antagonizar los receptores del neurotransmisor excitador glutamato.

Después de doce semanas, el grupo de pacientes alcohólicos que recibió tratamiento con topiramato mostró mejoras significativas frente al grupo control: menor cantidad de alcohol consumido en un día, disminución del porcentaje de días de alto consumo, mayor cantidad de días de abstinencia. Los marcadores biológicos como la GGT y otros se redujeron más en estos pacientes, que en el grupo control. También el «craving» fue de menor intensidad.

Sin embargo la intensidad de la abstinencia no fue diferente en ambos grupos objeto del estudio, lo que sugiere que topiramato no trató la abstinencia al alcohol. Esta observación avala el hecho de que debemos pensar que fármaco es más útil en cada momento del proceso de tratamiento de los enfermos alcohólicos.

La reducción en el consumo y en el «craving» no diferenció a subgrupos de alcohólicos, benefició a todos, por lo que abre expectativas muy esperanzadoras.

Se están utilizando también gabapentina, vigabatrina y lamotrigina, aunque sin estudios controlados, doble ciego, como el referido.

### Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

Los estudios animales han demostrado una consistente reducción del consumo de etanol bajo los efectos de estos fármacos. Sin embargo los trabajos en humanos han dado lugar a resultados más controvertidos.

De hecho, estudios metodológicamente muy serios han encontrado nulos resultados frente a placebo al utilizar fluoxetina en alcohólicos de comienzo precoz y mayor gravedad.

Su utilidad en cambio en otro tipo de pacientes, en alcohólicos de comienzo tardío y menos psicopáticos, ha sido referida por la literatura al utilizar sertralina.

Recientemente se ha presentado un estudio abierto<sup>20</sup> con sertralina a dosis altas (200 mg); se trata de una molécula, un ISRS, que se diferencia de los demás por su acción también dopaminérgica, en alcohólicos compulsivos tipo Gamma, mostrando una tendencia a ser más efectivo que en alcohólicos Delta.

Otro fármaco serotoninérgico, que no un ISRS, de acción prometedora es el ondansetron, cuya acción antagonista sobre el subtipo de receptor de serotonina 5HT<sub>3</sub>, ha demostrado una consistente disminución de la ingesta de alcohol, tanto en estudios animales como humanos.

### Nuevos antipsicóticos

Estos fármacos que actúan modulando el Sistema Dopaminérgico Mesocorticolímbico, que como hemos visto, se ven afectados en el consumo de alcohol, tienen un posible rol en la dependencia de alcohol, y son objeto de varios estudios abiertos en los últimos tiempos.

De hecho, estudios con neuroimagen cerebral ponen de manifiesto que la densidad de receptores de dopamina D<sub>2</sub>, diana principal de estos fármacos, está disminuida en consumidores crónicos, aumenta su densidad en la abstinencia y predice recaídas.

También están en fases avanzadas de investigación fármacos bloqueantes de otro receptor de dopamina, el D<sub>3</sub>, cuyo objeto terapéutico no solo será la esquizofrenia, sino también las conductas adictivas.

### CONCLUSIONES

El tratamiento psicofarmacológico del alcoholismo, valorado como enfermedad cerebral, apoyado por el desarrollo de las neurociencias, ha tenido estos últimos tiempos un empuje extraordinario.

Durante años el disulfiram ha sido la única alternativa farmacológica válida, hasta que la progresiva identificación de los complejos mecanismos neurobiológicos que subyacen al abuso y dependencia al alcohol, ha hecho cambiar radicalmente las perspectivas.

De este modo, las precauciones al utilizar benzodiazepinas, la utilización de acamprosate y naltrexona por ejemplo, deben estar en el pensamiento de todo clínico que se dispone a tratar a estos pacientes. Mientras tanto se esperan ensayos más robustos que permitan incorporar a la práctica clínica los nuevos anticomiciales, los nuevos antipsicóticos, los antagonistas del receptor de serotonina 5HT<sub>3</sub>, el antagonista del receptor cannabinoide CD<sub>1</sub>, y lo que este futuro próximo y excitante nos depara.

### BIBLIOGRAFÍA

- Varela Veiga M, Rodríguez Ledome, López Rodríguez I. Percepciones y opiniones del médico de atención primaria sobre el consumo de alcohol. *Trastornos Adictivos* 2003;5(4):329-34.
- Stahal Stephen M. *Essential Psychopharmacology* Cambridge University Press, 2000.
- Di Chiara G. The role of dopamine in drug abuse viewed from the perspective of its role in motivation. *Drug Alcohol Depend* 1995;38:95-137.
- Kohl RR, Katner JS, Chernet E y cols. Ethanol and negative feedback regulation of mesolimbic dopamine release in rats. *Psychopharmacology*. 1998;139:79-85.
- Sellers EM, Toneatto T, Romarch MK y cols. Clinical efficacy of the 5HT<sub>3</sub> antagonist ondansetron in alcohol abuse and dependence. *Alcohol Clin Exp Res*. 1994;18:879-885.
- Hazin D, Aharonovich M, Liu E y cols. Alcohol and ADH2 in Israel, ashkenazis sephardis and recent russian immigrants. *Am J Psychiatry* 2002;159:1432-1434.
- Babor T, Dolinsky ZS, Meyer RE y cols. Types of alcoholics: concurrent and predictive validity of some common classification schemes, *British Journal of Addiction* 1992;87:1415-1431.
- Consenso de la SEP sobre el diagnóstico y tratamiento del alcoholismo y otras adicciones, octubre 2003, Euromédico, Ediciones médicas.
- Saitz R, O'Malley SS. Pharmacotherapies for alcohol abuse-withdrawal and treatment. *Med Clin North Am* 1997;81(4):881-907.
- Malcom R, Ballenger RC, Sturgis E, Anton R y cols. Double-blind controlled trial comparing carbamazepine to oxazepam treatment of alcohol withdrawal, *Am J Psychiatry* 1989;146:617-621.
- Rosenthal RN, Perkel C, Singh P y cols. A plot open randomised trial of valproate and phenobarbital in the treatment of acute alcohol withdrawal, *The Am J Addict* 1998;7(3):189-197.
- Myrick H, Brady KT, Malcon R. New Developments in the pharmacotherapy of alcohol dependence, *The American Journal of Addictions* 2001;10(Supl.):3-15.
- Addolorato G, Caputo F, Capristo P y cols. A case of gammahydroxybutyric and withdrawal síndrome during alcohol addiction treatment: utility of diazepam administration. *Clin Neuropharmacol* 1999;22(1):60-62.
- Szerman N. Tratamiento farmacológico del alcoholismo. *Psiquiatría Práctica* 2000;7:3-6.
- Volpicelli JR, Watson NT, King AC, Sherman CE, O'Brien CP. Effect of naltrexone on alcohol «high» in alcoholics. *Am J Psychiatry* 1995;152:613-615.
- Srisurapanont M, Jarusuraisin N. Opioid antagonist for alcohol dependence (Cochrane Review), *The Cochrane Library* 2003, issue 1, Oxford, Update software.
- Kiefer F, John H, Tarnaske T y cols. Comparing and combining naltrexona and acamprosate in relapse prevention of alcoholism: a double blind, placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:92-99.
- Sasm G, Soyka M, Mann K y cols. Relapse prevention by acamprosate: results from a placebo controlled study on alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:673-680.
- Johnson BA, Ait-Daoud N, Bowden Ch L y cols. Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomise controlled trial. *The Lancet* 2003;361(17):1677-1685.
- Szerman, N, Rubio G, Peris L, Díez T, Gómez M. Treatment of compulsive alcoholics with sertraline, a preliminary report. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2003;253(Supl. 1):26-27.

## En breve...

### EL 2% DE LA POBLACIÓN ESPAÑOLA SUFRE ALGÚN TIPO DE TRASTORNO PSÍQUICO

El dos por ciento de la población española sufre algún tipo de trastorno psíquico, lo que representa aproximadamente cerca de 800.000 personas en todo el territorio nacional. La esquizofrenia es la enfermedad mental más común entre estos pacientes.

Rafael Blesa, del servicio de Neurología del Hospital de Sant Pau, durante unas jornadas organizadas por la Fundación Esame, repasó las cifras que existen sobre los diferentes ensayos clínicos que se están realizando en Estados Unidos sobre enfermedades neurológicas (132 sobre Alzheimer, 38 sobre demencia, 113 en Parkinson, 109 sobre Epilepsia...).

Por su parte, Concha Prieto, de la subdirección general de medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española del Medicamento, afirmó con datos aproximados que la AEM ha autorizado en el año 2002, 539 EECC. De ellos, un 10% en áreas de psiquiatría y neurología. También destacó que en el 84% de los casos el promotor es la Industria Farmacéutica y que el 34% eran en fase III.

### LOS ESPECIALISTAS APUNTAN AL ESTRÉS Y A LA ANSIEDAD ENTRE LAS CAUSAS DE LA DISFUNCIÓN ERÉCTIL

Una investigación realizada por el Grupo Español de Trabajo para el Estudio de las Disfunciones Sexuales asociadas a Psicofármacos apunta al estrés y a la ansiedad entre los factores desenca-

denantes de los problemas de erección. Una vida demasiado ajetreada, especialmente en el campo laboral, puede originar una disfunción eréctil, ya que, según se apunta en el mencionado estudio, el estrés y la ansiedad inciden negativamente en el mecanismo neurovascular de la erección del pene e incluso favorecer la disminución de testosterona. Se estima que entre el 20 y el 40% de las disfunciones sexuales tienen un origen psicológico.



## Agenda

### ■ Congreso de Criminología «Violencia y Sociedad»

Salamanca, 1 de abril de 2004

Organizado por: FACE y la Universidad de Salamanca

web: [www32.brinkster.com/criminologia/](http://www32.brinkster.com/criminologia/)

E-mail: [congreso.ciminologia@usal.es](mailto:congreso.ciminologia@usal.es)

### ■ VII Congreso Europeo y VI Congreso Nacional de Evaluación Psicológica

Málaga, 1 de abril de 2004

web: [www.uma.es/petra/eapa2004/](http://www.uma.es/petra/eapa2004/)

### ■ XXI Congreso Nacional de Enfermería de Salud Mental

Bilbao, 1-3 de abril de 2004

Sede: Palacio Euskalduna

web: [www.anesm.net/congresos/congresos.htm](http://www.anesm.net/congresos/congresos.htm)

### ■ XX Congreso Argentino de Psiquiatría

Mar de Plata (Argentina), 22 de abril de 2004

web: [www.apsa.org.ar/](http://www.apsa.org.ar/)

### ■ 12<sup>th</sup> Congress of the Association of European Psychiatrists

Ginebra (Suiza), 14-18 de abril de 2004

Sede: Palexpo Congress Center

web: [www.kenes.com/aep2004/](http://www.kenes.com/aep2004/)