

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNANDEZ

GRADO EN FARMACIA

TRABAJO FIN DE GRADO



**ESTRATEGIAS TERAPEUTICAS EN EL TRATAMIENTO
DEL ALCOHOLISMO**

Ángel Hurtado Maldonado

Tutor: D. Jorge Manzanares Robles

Junio 2017

INDICE

1. Resumen.
2. Antecedentes.
3. Objetivos.
4. Discusión.
 - 4.1 Introducción al alcoholismo.
 - 4.2 Tipos de consumo.
 - 4.3 Definiciones según DSM-4.
 - 4.4 Cambios en determinados puntos del DSM-4 al DSM-5.
 - 4.4.1 Cambios en la terminología de los trastornos.
 - 4.4.2 Cambios en el umbral de diagnóstico.
 - 4.4.3 Adición/eliminación de términos.
 - 4.5 Tolerancia y supersensibilidad.
 - 4.6 Diagnóstico.
 - 4.6.1 Marcadores biológicos.
 - 4.6.2 Cuestionarios de detección.
 - 4.6.3 Evaluación de la gravedad y la intensidad de la dependencia.
 - 4.7 Etapas.
 - 4.7.1 Desintoxicación.
 - 4.7.1.1 Desintoxicación ambulatoria.
 - 4.7.1.1.1 Objetivos generales.
 - 4.7.1.1.2 Indicaciones y ventajas.
 - 4.7.1.1.3 Medicación.
 - 4.7.1.2 Desintoxicación hospitalaria.
 - 4.7.1.2.1 Objetivos generales y específicos.
 - 4.7.1.2.2 Tratamientos y actividades.
 - 4.7.1.2.3 Criterios de inclusión y exclusión.
 - 4.7.2 Deshabitación.
 - 4.7.2.1 Tratamientos farmacológicos.
 - 4.7.2.1.1 Fármacos que provocan aversión.
 - 4.7.2.1.2 Fármacos que disminuyen el refuerzo asociado.
 - 4.7.2.1.3 Antiepilépticos usados para controlar la impulsividad.
 - 4.7.2.1.4 Antagonistas 5HT-1A.
 - 4.7.2.1.5 Otros fármacos utilizados.
 - 4.7.2.2 Tratamientos psicoterapéuticos (terapias grupales e individuales).
 - 4.7.3 Rehabilitación.
 - 4.8 Complicaciones médicas debidas al consumo de alcohol.
 - 4.8.1 Complicaciones orgánicas.
 - 4.8.2 Complicaciones neurológicas.
 - 4.8.3 Complicaciones psiquiátricas.
 - 4.9 Nuevas líneas de investigación en el tratamiento del alcoholismo.
5. Conclusiones.



1. Resumen.

Esta revisión bibliográfica trata sobre las diferentes estrategias terapéuticas que se emplean en el tratamiento del alcoholismo. Al principio se va a introducir el alcoholismo como enfermedad, se expondrán los distintos tipos de consumos, las características físico-químicas del etanol y definiciones aprobadas y recogidas en el manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales (DSM) que están relacionadas con el alcoholismo. Se continuará el trabajo explicando cómo diagnosticar o detectar la enfermedad adictiva del alcoholismo y se hablarán de las distintas etapas que la componen como son:

La desintoxicación; donde encontramos la desintoxicación ambulatoria y desintoxicación hospitalaria. Se expondrán los criterios para derivar a una persona a un tipo de desintoxicación u otro, se plasmarán las ventajas e inconvenientes de los dos tipos de desintoxicación, los objetivos...

La deshabituación, donde se desarrollarán los fármacos que se utilizan en esta etapa del tratamiento, distinguiendo grupos en función del uso que se les dé; También se verán las terapias psicoterapéuticas que se llevan a cabo junto a los tratamientos farmacológicos.

Finalmente, se expondrán: la rehabilitación, las complicaciones médicas debidas al consumo de alcohol (diferenciando en orgánicas, psiquiátricas y neurológicas) y las nuevas terapias y líneas de investigación a explorar para el descubrimiento de nuevos tratamientos en la enfermedad.

2. Antecedentes.

El alcoholismo es uno de los principales factores de riesgo de multitud de enfermedades en los países más desarrollados por lo que hace que sea un buen tema de interés farmacológico actual. Aunque los efectos del abuso del alcohol pueden variar dependiendo de la cantidad de alcohol ingerida no se debe infravalorar ni menospreciar el alcoholismo como enfermedad pues un consumo prolongado puede producir enfermedades de importancia.

3. Objetivos.

- Obtener los conocimientos básicos sobre alcohol al igual que sus definiciones reconocidas y aprobadas, para conocer con rigor las características propias del alcoholismo.
- Buscar y clasificar en etapas al alcoholismo para poder estudiarlo por partes y de manera más rigurosa.
- Aprender las terapias farmacológicas y psicoterapéuticas actuales que se aplican en el tratamiento del alcoholismo.
- Buscar y conocer las patologías causadas directa e indirectamente por el alcohol.
- Buscar las terapias farmacológicas y psicoterapéuticas futuras que a día de hoy son experimentales pero que se podrán aplicar en el tratamiento del alcoholismo en humanos en un futuro próximo.

4. Discusión.

4.1. Introducción al alcoholismo.

El alcoholismo es una de las adicciones a sustancias que más presente está en nuestra sociedad, por lo que es importante distinguir y diferenciar un alcoholismo agudo que en general aumenta la transmisión inhibitoria (aumentando la regulación GABA y disminuyendo la glutamatérgica), de un alcoholismo crónico que se caracteriza por un intento de equilibrio neurológico (que conduce a cambios neuroadaptativos) causando una disminución de la actividad inhibitoria (por ejemplo una disminución de la actividad gabaérgica o un aumento de la glutamatérgica).

Las consecuencias del alcoholismo pueden llegar a ser devastadoras pudiendo afectar tanto a la salud, como a las relaciones personales o al nivel económico⁽¹⁾.

Representando el problema del alcoholismo en cifras, se puede hablar de que en atención primaria los trastornos debidos al alcohol suponen aproximadamente entre un 15-20% de las consultas realizadas, mientras que en el medio hospitalario el porcentaje de pacientes que ingresan aumenta al

25-30%, sin contar con las urgencias médicas por alcoholismo que serían del 10-15% (2).

Realmente en las causas del alcoholismo podemos agrupar tres factores: los factores genéticos, los ambientales y los psicosociales; por este motivo es importante que en la terapia se aborde el nivel social, el individual y el familiar.

En la dependencia al alcohol aparecen implicados diversas zonas del sistema nervioso central como por ejemplo el hipotálamo lateral, el área tegmental ventral, aéreas de la corteza prefrontal o el haz prosencefálico medial. Además, hay una gran cantidad de neurotransmisores relacionados con el alcoholismo entre los que se destacan la dopamina, serotonina, noradrenalina, glutamina, opioides endógenos, GABA y calcio.

Por ejemplo:

- Liberación Dopamina → Euforia.
- Consumo agudo de alcohol
 - Potenciación del GABA → Sedación.
 - Inhibición de los receptores para glutamato (NMDA).
 - Inhibición de los canales de calcio.
 - Disminuye niveles dopamina
 - Deseo de consumo.
- Consumo crónico de alcohol
 - Disminución del GABA
 - Incremento de los receptores NMDA/calcio.

La implicación de estos receptores puede cobrar un papel muy importante en estadios como la abstinencia, donde se produce un estado de hiperexcitabilidad neuronal.

Desde el punto de vista farmacocinético, el alcohol es hidrosoluble, una molécula poco polar y pequeña que atraviesa las membranas. Su absorción en el estómago e intestino delgado es por difusión simple dependiendo ésta de la cantidad de alimento que haya en el estómago. Aunque una parte se metaboliza en el estómago, la mayor parte del alcohol se metaboliza en el hígado y se elimina por vía renal. El alcohol alcanza su máxima concentración

en sangre a los 60-90 min de ser ingerido distribuyéndose por todo el organismo (a excepción del tejido graso).

En la siguiente tabla podemos ver algunos de los efectos que causa o puede llegar a causar el alcohol en nuestro organismo dependiendo de la concentración que éste alcance: ⁽³⁾

Tabla 1: Acciones del etanol sobre el humano dependiendo de su concentración en sangre.

Alcoholemia de 0,1 -0,3 g/l	Alcoholemia de 0,3 -0,5 g/l	Alcoholemia de 0,5 -0,8 g/l	Alcoholemia de 0,8 -1,5 g/l
<ul style="list-style-type: none"> -Euforia -Excitación. -Locuacidad. -Alargamiento del tiempo de reacción. -Disminución del rendimiento intelectual. 	<ul style="list-style-type: none"> -Disminución de la agudeza visual. -Sensación de bienestar. -Relajación. -Disminución de la capacidad de juicio. 	<ul style="list-style-type: none"> -Alteraciones en los reflejos. -Reacción general enlentecida. -Sobrevalorar capacidades. 	<ul style="list-style-type: none"> -Reflejos muy perturbados. -Perdidas de coordinación con pérdida de control. -Dificultad para concentrar la vista. -Disminución de la percepción de riesgo.

Tabla 2: Acciones del etanol sobre el humano dependiendo de su concentración en sangre.

Alcoholemia de 1,5 -2,5 g/l	Alcoholemia >0,3 g/l
<ul style="list-style-type: none"> -Embriaguez total con confusión. -Cambios conductuales imprevisibles. -Agitación psicomotriz. -Visión doble y actitud titubeante. -Confusión mental. 	<ul style="list-style-type: none"> -Embriaguez profunda. -Estupor con analgesia y progresiva inconsciencia. -Abolición de los reflejos. -Hipotermia. -Coma con depresión bulbar y muerte.

4.2. Tipos de consumo.

La cantidad de alcohol que tiene una bebida se expresa en % Vol., es decir, la graduación alcohólica y se expresa como un porcentaje de los grados de alcohol por cada 100 ml; por ejemplo, un vino de 10% Vol. tendrá 10 ml de alcohol puro por cada 100 ml de vino.

Desde una perspectiva clínica, se prefiere utilizar gramos en vez de mililitros de etanol ingerido, por lo que se debe hacer una pequeña conversión teniendo en cuenta la densidad del etanol (0,8 g/ml):

$$g(\text{alcohol}) = \frac{\text{Volumen (mL)} \times \text{graduación} \times 0,8}{100}$$

En los últimos años se han sustituido los gramos de alcohol por “unidades estándar de bebida” (1 UBE equivale en España a 10 g de etanol puro). Las UBE son una manera rápida, efectiva y práctica de saber con bastante exactitud la cantidad de alcohol que se ha ingerido; ⁽⁴⁾ así pues dependiendo de la cantidad ingerida podemos establecer un consumo prudente o un consumo peligroso de alcohol.

Se habla de consumo prudente cuando el máximo de alcohol ingerido en una semana, no es más de 21 UBE (sin que se superen las 3 UBE al día) en el hombre, y de 14 en la mujer (sin que se superen las 2 UBE día).

El consumo de alcohol empieza a definirse como un consumo peligroso cuando en el hombre se alcanzan cifras entorno a los 40 g de alcohol/día y 20 g en la mujer ⁽²⁾; sin embargo, la Organización Mundial de la Salud advierte que cualquier nivel de consumo conlleva riesgos para la salud y que no existe ningún valor pactado que lo defina como consumo de riesgo.

El consumo perjudicial lo define la OMS como un consumo que conlleva dolencias orgánicas y psíquicas, encuadrando en consumo perjudicial a aquellos pacientes varones que ingieran cantidades de alcohol de más de 60 g/día y en mujeres de más 40 g/día de manera regular.

Por último, hablar de consumo excesivo ocasional donde la OMS lo define como “una sesión en la que se consumen al menos 60 g de alcohol”. ⁽⁵⁾

4.3. Definiciones según DSM-4.

Según el manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-4) la **dependencia fisiológica** al alcohol se percibe por la aparición de tolerancia o por la demostración de síntomas propios de la abstinencia. La dependencia al alcohol y en general a las sustancias cursa siempre con un grupo de síntomas cognitivos comportamentales y fisiológicos que nos indican que, a pesar del deterioro físico y/o mental del paciente, éste aún consume la sustancia. En este apartado cabe comentar las definiciones de tolerancia, de abstinencia y del abuso.

La tolerancia (uno de los criterios para diagnosticar la dependencia) es la necesidad de tener que consumir cantidades crecientes de alcohol (o de la sustancia adictiva) para llegar a alcanzar el efecto que se desea (o la intoxicación) debido a la notable disminución de los efectos de la sustancia como producto de su uso continuado a las mismas dosis.

La abstinencia (otro de los criterios para el diagnóstico de la dependencia) es un cambio de comportamiento que definimos como desadaptativo, con trastornos cognitivos y fisiológicos, que aparece en el momento en el que la concentración de alcohol (o sustancia adictiva) disminuye en un paciente cuyo consumo ha sido, prolongado y en grandes cantidades. Tras la aparición de estos síntomas desagradables para el paciente, éste tiende a eliminarlos por medio de la ingestión de la sustancia a lo largo del día.

La principal característica que se manifiesta **en el abuso** de sustancias consiste en un patrón de consumo de alcohol (o sustancias adictivas) desadaptativo, en el que aparecen múltiples consecuencias adversas recurrentes y significativas relacionadas con el consumo repetido de la sustancia.

El abuso de la sustancia depende de múltiples aspectos que describen un patrón compulsivo, pudiendo abarcar hasta cinco criterios para diagnosticar la dependencia en función de la cantidad de sustancia que tome el paciente, del periodo que transcurra entre una toma y otra, del tiempo que dedique el paciente a conseguir la sustancia o el abandono de actividades lúdicas u obligaciones debido a trastornos producidos por la sustancia son algunos de

los criterios que señala el DSM-4 como criterios para la dependencia de sustancias.

La dependencia por tanto según el DSM-4, se puede definir y se hace en función de los criterios expuestos en dicho manual; algunos de estos criterios son los mencionados anteriormente (tolerancia, abstinencia...).

Para el abuso ocurre algo parecido, según el DSM.4, el abuso también se puede definir por una serie de criterios recogidos en el manual y que alguno de ellos se ha citado anteriormente ⁽⁶⁾.

4.4. Cambios en determinados puntos del DSM-4 al DSM-5.

4.4.1. Cambios en la terminología de los trastornos.

El DSM-IV describió dos trastornos distintos producidos en los pacientes, el abuso de alcohol y la dependencia del alcohol; ambos con criterios específicos para cada uno.

El DSM-V integra los dos trastornos del DSM-IV, el abuso del alcohol y la dependencia del alcohol, en un solo trastorno llamado "Alcohol Use Disorder" (AUD), es decir, define el AUD como una suma de criterios de abuso y dependencia del DSM-IV con subclasificaciones de leve, moderada y grave.

4.4.2. Cambios en el umbral de diagnóstico.

Según el DSM-IV, los criterios diagnósticos para el abuso y la dependencia eran distintos. Cualquier paciente que presente uno o más de los criterios de "abuso" dentro de un período de 12 meses recibirían el diagnóstico de "abuso".

Cualquier persona con tres o más de los criterios de "dependencia" durante el mismo período de 12 meses recibirá un diagnóstico de dependencia.

Según el DSM-5, cualquier persona que cumpla dos de los 11 criterios durante el mismo período de 12 meses recibiría un diagnóstico de AUD. La gravedad de un AUD-leve, moderado o grave se basa en el número de criterios cumplidos. El nivel de severidad es: bajo (2-3), moderado (4-5) o severo (6 o más).

4.4.3. Adición/eliminación de términos.

DSM-5 elimina los problemas legales como criterio recogido en el manual de DSM-4, para el diagnóstico de abuso.

DSM-5 agrega el “craving” o deseo de consumo, como un criterio para un diagnóstico del AUD (no se incluía en el DSM-IV)

Los AUD se dividen en dos grupos: a) trastornos por consumo de sustancias, y b) trastornos inducidos por sustancias como la intoxicación, abstinencia...⁽⁷⁾

4.5. Tolerancia y supersensibilidad.

En el apartado anterior definimos tolerancia ya que era uno de los criterios para diagnosticar la dependencia a sustancias como el alcohol. Cabe recordar que la tolerancia era la necesidad de tener que ingerir crecientes cantidades de la sustancia adictiva (alcohol) para conseguir la intoxicación o el efecto deseado y que este suceso era debido a que el consumo de cantidades iguales de una sustancia adictiva durante un periodo de tiempo prolongado disminuía el efecto de la misma.

El grado en el que se desarrolla tolerancia puede variar sensiblemente de una sustancia a otra; por ejemplo, en los pacientes que consumen grandes dosis de opiáceos y estimulantes pueden observarse unos niveles de tolerancia considerablemente altos ya que pueden llegar a necesitar multiplicar la dosis normal por diez, hasta llegar a niveles que serían letales para sujetos no expuestos previamente a esta sustancia. La tolerancia al alcohol en algunos casos también es sensible, pero normalmente no es tan extrema. Otro ejemplo de tolerancia lo vemos en los pacientes fumadores que llevan años fumando; algunos de estos consumen más de 20 cigarrillos al día, cantidad que cuando empezaron a fumar les habría producido toxicidad⁽⁶⁾.

Hablamos de supersensibilidad cuando se potencia la acción de un fármaco ante situaciones especiales del individuo. Podemos diferenciar dos tipos de supersensibilidad:

Supersensibilidad farmacocinética: Se desarrolla antes de la interacción de la sustancia con el receptor, y es debido a un aumento de la concentración de

ésta en el lugar de acción. Puede existir este tipo de supersensibilidad en las etapas de absorción, distribución, metabolismo y excreción.

Supersensibilidad farmacodinámica: Se lleva a cabo a través de las acciones celulares encargadas de la respuesta biológica (efecto). Puede existir este tipo de supersensibilidad a nivel de receptor o a nivel de los mecanismos de acción (7).

4.6. Diagnóstico.

Para el diagnóstico del alcoholismo, en primer lugar se debe realizar una anamnesis seguida de una exploración clínica, con el objetivo de valorar la frecuencia y la cantidad de alcohol que ingiere el paciente; para ello se debe analizar marcadores biológicos por medio del correspondiente análisis de sangre, seguido de un diagnóstico de posibles patologías previas o asociadas y una anamnesis lo más completa posible para que se pueda valorar el consumo y sus repercusiones (es de gran ayuda el uso de cuestionarios diagnósticos).

La dificultad en el diagnóstico radica en la valoración de conceptos epidemiológicos (cantidad y frecuencia de alcohol ingerido), en una escasa flexibilidad de los criterios de diagnóstico, en ocasiones determinadas la ausencia objetiva de complicaciones somáticas o la banalización y escasa conciencia por parte del paciente.

4.6.1. Marcadores biológicos del alcoholismo.

El objetivo de estos marcadores no es otro que indicarnos alteraciones metabólicas en el paciente que nos desenmascaren un daño en el organismo.

El volumen corpuscular medio (VCM) elevado se produce por un efecto directo del alcohol sobre los hematíes y se manifiesta en el 31-96% de los pacientes alcohólicos. Los valores normales están en torno a 80-100 femtolitros por hematíe. Valores por encima de 96 pueden ser considerados indicativos de abuso de alcohol descartando previamente otras patologías asociadas a ese aumento del VCM.

La gamma glutamil transpeptidasa o GGT es el marcador más utilizado debido a su fácil detección y su alta sensibilidad, aunque su especificidad está en torno al 50-65%, lo que significa que aproximadamente en el 50% de las

ocasiones, la GGT puede estar elevada por otros motivos diversos. La determinación conjunta de valores anormalmente elevados de la GGT y el VCM permite detectar a más del 75% de los pacientes considerados alcohólicos.

La GOT o AST (glutámico-oxalacético trasaminasa o aspartato-anminotransferasa) y GPT o ALT (alanina-anminotransferasa) también se utilizan en la detección, pero aunque son sensibles son muy poco específicas.

El ácido úrico también puede ser un marcador utilizado, pero éste se eleva mayoritariamente en hombres y suele ser poco sensible y poco específico para el diagnóstico del alcoholismo.

Por último, la CDT o transferrina deficiente en carbohidratos, es un marcador que se lleva utilizando desde hace 25 años y debido a su alta especificidad (91%) y sensibilidad (82%) está elevada en el 80% de los bebedores de riesgo y en el 90% de los pacientes considerados alcohólicos. Cabe destacar que es utilizada en la monitorización y el control de la abstinencia ⁽³⁾.

4.6.2. Cuestionarios de detección.

Los cuestionarios de detección son muy útiles para conseguir identificar precozmente a los bebedores de riesgo; el objetivo de estos cuestionarios es adelantarse al diagnóstico y hacer una detección precoz de los casos.

Al tratarse de cuestionarios y no de pruebas diagnósticas, un test negativo **no** nos indicaría que el paciente no tuviera problemas con el alcohol; la negación del paciente en el cuestionario puede arrojar resultados considerados como falsos negativos. Los más usados en el ámbito son el AUDIT y el CAGE aunque existen muchos otros como el CBA, el MALT, el MAST... ⁽³⁾

El test AUDIT, "Alcohol Use Disorders Identification Test" es un proyecto de la Organización Mundial de la Salud validado en numerosos países entre los que se encuentra España, y que se usa para detectar dependencia y consumos de riesgo del alcohol; es el cuestionario de elección para detectar el síndrome de dependencia alcohólica ⁽³⁾ y además identifica los problemas y trastornos producto del consumo desmedido de alcohol. El test consta de 10 cuestiones valoradas del 1 al 4 por lo que la puntuación final variará entre 0 y 40 puntos como máximo. Cuanto mayor sea la dependencia, mayor puntuación se

obtendrá. Aunque este cuestionario no es determinante para el diagnóstico de alcoholismo, puntuaciones mayores de 8 pueden denotar algún problema relacionado con el alcohol. En cualquier caso, el test no desaprueba el diagnóstico de un especialista por lo que es aconsejable acudir a éste para corroborar la identificación de un problema con el alcohol.

El test de *Cage* se define como un cuestionario de cuatro preguntas que se valoran entre SI o NO, en el que se intenta detectar a sujetos con un comportamiento perjudicial para la salud en relación con el alcohol; es decir, detecta el consumo irresponsable de bebidas alcohólicas. Los resultados que se arrojan se interpretan como: Puntuaciones de 1 punto indican problemas con el alcohol; en puntuaciones de 2 puntos o más podemos hablar de dependencia ⁽⁸⁾.

4.6.3. Evaluación de la gravedad y la intensidad de la dependencia.

Existen entrevistas estructuradas o cuestionarios adaptados que cuantifican la gravedad e intensidad de la dependencia como por ejemplo el “Alcohol Clinical Index” (ACI) de 54 ítems agrupados en 4 áreas, o el “Alcohol dependence scale” (ADS) para determinar la severidad de la dependencia.

También existe un cuestionario adaptado para medir los síntomas físicos de la abstinencia como es el cuestionario de intensidad de dependencia alcohólica (EIDA) el cual mide además de los síntomas físicos, la capacidad de control o el consumo habitual de alcohol ⁽³⁾.

4.7. Etapas.

4.7.1. Desintoxicación.

La desintoxicación es la primera etapa que debe superar el paciente alcohólico y normalmente se realiza de forma no hospitalaria, es decir, en la propia casa del paciente o de forma ambulatoria. Por el contrario, cuando existen complicaciones médicas u otros motivos personales, sociales, familiares y se hace imposible el abordaje de la desintoxicación de forma ambulatoria, pasamos al ingreso del paciente en una unidad de desintoxicación de un hospital ⁽⁹⁾.

Hablar de desintoxicación en el alcohol es hablar del abandono en el consumo de éste y eso nos lleva inevitablemente a la abstinencia alcohólica; ésta se presenta normalmente a partir de las primeras 8 horas desde que el paciente ha tomado por última vez alcohol y suele alcanzar su punto máximo transcurridos 1-3 días. La abstinencia es común que curse con nerviosismo, fatiga, depresión, irritabilidad, temblores o pesadillas, aunque también pueden aparecer otros síntomas como temblores o sudoraciones; es importante destacar una forma muy grave de abstinencia alcohólica denominada “delirium tremens” que cursa con delirios, alucinaciones o incluso convulsiones y puede producir la muerte si no interviene adecuadamente.

La desintoxicación alcohólica la podemos incluir en una estrategia de tres etapas; 1) un diagnóstico de la dependencia alcohólica, 2) una desintoxicación terapéutica completa y duradera donde los fármacos no siempre estarán indicados y su uso debe ser en principio breve, y 3) realizar un seguimiento de calidad para garantizar la cura biológica, psicológica y social del paciente.

Para desintoxicar a un alcohólico enfocamos la terapia del paciente de dos posibles maneras: La desintoxicación ambulatoria y la desintoxicación hospitalaria ⁽¹⁰⁾.

4.7.1.1 Desintoxicación ambulatoria.

4.7.1.1.1 Objetivos principales.

Suprimir totalmente y de manera programada a través de estrategias farmacológicas el consumo de alcohol.

Disminuir (de la forma más adecuada posible para el paciente) y evitar las complicaciones potencialmente graves debidas a la abstinencia producida por el alcohol dentro del propio entorno del paciente.

4.7.1.1.2 Indicaciones y ventajas

La desintoxicación alcohólica ambulatoria, está indicada para los pacientes que tengan síntomas claros de deprivación como sudoración, temblores, ansiedad y complicaciones médicas asociadas (trastornos cardiovasculares, renales, hepáticos, etc...).

La desintoxicación ambulatoria es la única realizada en atención primaria y requiere la vigilancia del paciente particularmente los 3 días siguientes. En una terapia ideal, el paciente sería visitado y seguido a diario con un exhaustivo control para evitar que consuma alcohol, que la administración se realiza adecuadamente (adherencia 100%), prestar ánimo y apoyo y valorar la evolución del paciente ⁽²⁾.

La desintoxicación ambulatoria tiene una serie de ventajas, sobre todo para la autoestima del paciente y su bienestar social ya que este tipo de terapia no le interfiere ni con su vida profesional, ni con la personal; además el paciente al no estar ingresado no asume el papel de enfermo y puede participar más activamente en su recuperación ⁽¹⁰⁾.

4.7.1.1.3 Medicación.

La medicación en ciertos casos se hace prescindible; por ejemplo, si el paciente no presenta signos de abstinencia, o si no ha consumido alcohol para evitarlos no sería necesaria la administración de fármacos en esta etapa.

Cuando el paciente no lleva adecuadamente la desintoxicación se le debe ayudar por medio de medicación, con el objetivo de que se desintoxique con la mayor comodidad y seguridad que se pueda ⁽²⁾. Se puede clasificar el síndrome de abstinencia alcohólica de leve a severo pudiendo aparecer alucinaciones, convulsiones o el llamado delirium tremens.

A pesar de que las benzodiazepinas son las que tienen mayor y mejor base de evidencia a la hora del tratamiento de la abstinencia, se suelen añadir otros fármacos agonistas GABA o anticonvulsivos:⁽¹¹⁾

Tabla 3: Mecanismo de acción y efectos de los fármacos.

FÁRMACO	MECANISMO	EFECTOS
Clometiazol	Derivado de vitamina B1. Aumenta la transmis. gabaérgica.	Ansiolítico, antitremórico, hipnótico y anticonvulsionante.
Benzodiazepinas	Actúa sobre el GABA.	Ansiolítico, hipnótico y anticonvulsionante. Indicado para cuadros graves.
Tiaprida	Neuroléptico atípico con selectividad por los receptores dopaminérgicos D2 y D3.	Ansiolítico y antitremórico.

Tabla 4: Indicaciones y efectos secundarios de los fármacos.

FÁRMACO	INDICACIONES	EFECTOS SECUNDARIOS
Clometiazol	Indicado para cuadros graves.	Alto poder adictivo, depresión respiratoria, hepatotoxicidad.
Benzodiazepinas	Benzodiazepinas de semivida larga como el diazepam para tratar los cuadros leves o moderados	Toxicidad severa dependiendo de la dosis (amnesia, sedación...)
Tiaprida	Estados de agitación psicomotriz que cursen con agresividad en pacientes alcohólicos.	Sedación, somnolencia.

Además, según un estudio realizado mediante análisis retrospectivo de una serie de desintoxicaciones indicadas en la Unidad de alcoholismo de Vigo se concluyó que la desintoxicación ambulatoria no solo es una opción eficaz, sino que además es un proceso seguro una vez que se ha excluido que pudiese suponer la causa de ingreso ⁽¹²⁾. Este mismo estudio incluyó a 100 pacientes que fueron sometidos a tratamiento de desintoxicación ambulatoria por medio de los siguientes fármacos: clometiazol, tetrabamato y benzodiazepinas. De los 100 pacientes solo 2 de ellos tuvieron que ser derivados al hospital para su

desintoxicación; los otros 98 siguieron un proceso de desintoxicación ambulatoria de los cuales 38 necesitaron en alguna ocasión (nunca al inicio del tratamiento) la adición de disulfiram a su terapia farmacológica, debido a la dificultad para alcanzar la abstinencia.

Se añadió en algunos pacientes fármacos adicionales; concretamente naltrexona o acamprosato que únicamente se utilizaron cuando el paciente sentía un gran deseo de consumo tras el inicio del tratamiento de desintoxicación (9 casos en total). De los 98 pacientes que llevaron a cabo la desintoxicación ambulatoria en el estudio, solo 10 abandonaron y 88 completaron con éxito su desintoxicación. Hay que destacar la aparición de 15 casos de abstinencia leve a pesar del tratamiento, pero ningún síntoma grave quedando demostradas estadísticamente la efectividad y seguridad del proceso de desintoxicación ambulatoria ⁽¹²⁾.

4.7.1.2 Desintoxicación hospitalaria.

Por otra parte, la desintoxicación hospitalaria presenta una vigilancia mayor en la que el enfermo está alejado de las sustancias adictivas; existen unas garantías reales de que el paciente no ingiere el alcohol. Esta desintoxicación está indicada: 1) cuando existen patologías complejas; 2) cuando existe un síndrome de abstinencia grave; 3) cuando existe una fuerte adicción física o 4) cuando se han dado antecedentes de delirium tremens o diversas complicaciones tanto psiquiátricas como somáticas ⁽¹⁰⁾.

4.7.1.2.1 Objetivos generales y específicos.

Generales:

- 1) Realizar una desintoxicación en los pacientes en los que debido a sus características individuales sea imposible realizar una terapia ambulatoria; esta desintoxicación puede ser completa, parcial o selectiva.
- 2) Llevar a cabo intervenciones que precisen una vigilancia médica continuada.

- 3) Preparar al paciente para que no se produzca abandono ni aparezcan adherencias bajas al tratamiento.

Específicos:

- 1) Valorar tanto la intensidad como el grado del síndrome de abstinencia y la dependencia del paciente a la sustancia adictiva; analizando su dosis de consumo, su personalidad, las expectativas de cambio.
- 2) Establecer diagnósticos diferenciales entre distintos pacientes y realizar desintoxicaciones selectivas.
- 3) Ajustar los tratamientos farmacológicos.
- 4) Realizar una estrategia para que cuando el paciente reciba el alta, se prevengan recaídas.

4.7.1.2.2. Tratamientos y actividades.

Las pautas más utilizadas para el tratamiento de la desintoxicación al alcohol según el protocolo que se lleva a cabo en hospitales como el “Virgen de las Nieves” de Granada, son: el clometiazol, benzodiazepinas, ambas vía oral y la fluidoterapia.

Las unidades de desintoxicación donde se realiza la desintoxicación por en medio hospitalario, son lugares aislados y cerrados al resto del hospital, pero con los medios necesarios para llevar a cabo la desintoxicación de cualquier paciente que sufra drogodependencia. Además, fomenta las relaciones entre pacientes ingresados en la misma unidad con el fin de realizar actividades entre ellos y crear relaciones sociales entre los pacientes.

4.7.1.2.3. Criterios de admisión y exclusión.

La Junta de Andalucía, por ejemplo, sigue un protocolo llamado “programa de intervención en unidad de desintoxicación hospitalaria” en el que se siguen unos criterios de admisión y exclusión para la desintoxicación hospitalaria de pacientes determinados: ⁽⁹⁾

Tabla 5: Criterios de admisión y exclusión en desintoxicación hospitalaria.

CRITERIOS DE ADMISIÓN
* Drogodependientes con una historia clínica de múltiples fracasos en la desintoxicación ambulatoria.
* Drogodependientes con determinados caracteres psicosociales como: -Desarraigo familiar y social que haga inadecuada la desintoxicación en el medio ambulatorio. -Vivir en una zona social donde se hace imposible el aislamiento del paciente del mundo de las drogas por lo que se hace imposible que éste siga el tratamiento. -Nivel socioeconómico demasiado bajo por lo que el paciente sea incapaz de seguir los cuidados e indicaciones que el médico le demanda para el tratamiento. La presencia de consumidores en el núcleo familiar.
*Pacientes con trastornos médicos orgánicos o psicopatológicos diagnosticados y que hacen que la desintoxicación fuera del medio hospitalario sea poco segura.
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
* Pacientes con trastornos orgánicos o psicopatológicos de mayor gravedad que la desintoxicación en sí.

Aunque la desintoxicación hospitalaria a priori puede parecer una opción más adecuada, numerosos estudios no demostraron que pasados los 10 días fuera beneficioso seguir con el ingreso (exceptuando complicaciones psiquiátricas o somáticas) ⁽¹⁰⁾.

1.7.2. Deshabitución.

Esta fase en la terapéutica del alcoholismo es la consecutiva a la desintoxicación y tiene como objetivo impedir que el paciente recaiga o vuelva al consumo, que recupere un estilo de vida saludable y normalizado. Que se alcancen dichos objetivos mediante la ayuda de las distintas opciones farmacológicas y psicoterapéuticas depende de que exista o no un abordaje multidimensional que abarque desde lo fisiológico a lo psicosocial teniendo en cuenta que cada paciente es único y distinto al anterior y no existe un tratamiento único ni definitivo.

Las principales estrategias de terapia en la deshabitación alcohólica van dirigidas a provocar la aversión al alcohol utilizando diversos fármacos como el disulfiram aunque existen otros tratamientos farmacológicos que se nombrarán a continuación ⁽¹³⁾. Como se expuso en la introducción del trabajo, el alcohol consumido de manera crónica provoca una serie de cambios y desajustes neuroadaptativos en los que aparece por ejemplo un aumento de la actividad glutamatérgica y una disminución de la gabaérgica.

Aunque el alcohol tenga su principal efecto sobre esos neurotransmisores, la cifra de moduladores sobre los que actúa el alcohol es mayor, destacando también la glicina, la serotonina, la dopamina, el sistema opioide endógeno o la transmisión colinérgica. El conocimiento de que el alcohol actúa sobre todos estos sistemas nos puede ayudar a encontrar nuevos fármacos indicados para la terapia del alcoholismo.

1.7.2.1. Tratamientos farmacológicos.

En la actualidad solo cuatro medicamentos están aprobados para el tratamiento del alcoholismo en Europa y son el disulfiram, el nalmefeno, la naltrexona y el acamprosato, lo cual no quiere decir que no se usen otros fármacos enfocados a distintas estrategias en vías de experimentación como pueden ser antidepresivos, antiepilépticos...

Para clasificar la farmacología del tratamiento de deshabitación alcohólica, se dividen los tratamientos farmacológicos según el resultado que provoquen: ⁽¹⁴⁾

1.7.2.1.1. Fármacos que provocan aversión:

El disulfiram es el más representativo de este grupo; produce una inhibición irreversible de la enzima aldehído-deshidrogenasa, (ALDH) lo que conlleva a un aumento de los niveles de acetaldehído en sangre. Normalmente cuando se bebe demasiada cantidad de alcohol, se acumula el acetaldehído en nuestro cuerpo y es esta molécula la encargada de provocar los síntomas tan desagradables que aparecen al día siguiente; la diferencia es que en este caso el malestar producido por el acetaldehído no es por ingerir grandes cantidades de alcohol sino por la inhibición de la ALDH producida por el fármaco ⁽¹⁵⁾. Sin embargo, el disulfiram no es capaz de controlar ni el deseo de beber ni la impulsividad producida en el paciente, por eso, aunque el disulfiram se haya utilizado durante años su evidencia de eficacia es discutible ⁽¹⁶⁾.

En lo que a la farmacocinética se refiere, el disulfiram se administra oralmente y su absorción en el tracto digestivo es rápida, aunque sus efectos pueden llegar a apreciarse hasta 12 horas tras la administración.

Su metabolismo hepático es lento, convirtiendo el disulfiram en metabolitos que se excretan en la orina; aproximadamente entre el 5 y el 20% del fármaco se excretará en las heces de manera inalterada. Finalmente destacar que una pequeña parte también se excreta vía pulmonar en forma de uno de los metabolitos.

La posología del disulfiram como coadyuvante en el tratamiento del alcoholismo es inicialmente de 500 mg por vía oral una vez al día durante 7-15 días; a partir de los 15 días se reduce a 250 mg al día, aunque la dosis de mantenimiento recomendada estaría entre 125 y 500 mg al día por vía oral. La duración del tratamiento depende de si el paciente es capaz o no de abstenerse de tomar bebidas alcohólicas.

Las reacciones adversas del disulfiram son bien conocidas y pueden minimizarse con una supervisión adecuada del paciente; dentro de las más destacadas, tendríamos el fuerte dolor de cabeza que estaría relacionado directamente con la interacción que se produciría entre el etanol y el propio disulfiram y que puede llegar a durar horas. Por otro lado, existen reacciones adversas que no están relacionadas con la interacción disulfiram-etanol como

son la fatiga, la somnolencia, la impotencia, la dermatitis alérgica, irritabilidad incluso se han notificado casos de toxicidad hepática asociada al disulfiram ⁽¹⁷⁾ ⁽¹⁸⁾.

La cianamida cálcica se debe tomar dos veces al día en dosis de 50 mg. Es un potente inhibidor de la enzima aldehído deshidrogenasa y sus efectos tóxicos parecen ser inferiores a los del disulfiram; sus efectos secundarios son escasos y derivados de la ingesta de alcohol, aunque se pueden destacar las dermatológicas o la somnolencia como las más comunes ⁽¹⁹⁾. Su farmacocinética responde a una administración por vía oral con un primer paso hepático saturable, con lo que si se aumenta la dosis se puede aumentar la biodisponibilidad. Su metabolización es mayoritariamente hepática a un metabolito inactivo excretado por vía renal ⁽²⁰⁾.

1.7.2.1.2. Fármacos que disminuyen el refuerzo asociado al alcohol.

Dentro de este grupo terapéutico encontramos los fármacos llamados antideseo o “Anti-craving”, que reducen el consumo y aumentan la duración de la etapa de abstinencia como pueden ser la naltrexona o el acamprosato, ambos con una base de evidencia científica y de seguridad; además dentro de este grupo también se encontraría el nalmefene.

La naltrexona es un antagonista opiáceo competitivo por lo que está indicado en el tratamiento de personas dependientes a drogas como la heroína; sin embargo, al bloquear los receptores opioides en el cerebro, es capaz de bloquear o disminuir la sensación placentera que se produce cuando el paciente ingiere alcohol ⁽¹⁸⁾ ⁽²¹⁾.

La naltrexona es capaz de antagonizar a dosis bajas los receptores mu opioides, aunque a altas dosis se antagonizan todos los tipos de receptores opioides; además el fármaco ha demostrado en 50 estudios ser efectivo y seguro en el tratamiento del alcoholismo. Su administración es vía oral y aunque su absorción es rápida y completa, solo alrededor del 5-40% consigue llegar a la circulación sistémica debido al gran paso de primer paso hepático. La metabolización de la naltrexona se hace a un metabolito con capacidad también antagonista opioide, aunque menos potente. Su excreción es

fundamentalmente conjugada con glucurónico y por vía renal, tanto de la naltrexona como de su metabolito que se aclara por secreción tubular renal.

La posología que ha demostrado eficacia ha sido 50 mg/día, una única toma en la comida durante 3 meses. Está contraindicada en pacientes que padecen hepatitis o insuficiencia hepática; además no se sabe con seguridad que reacciones puede proporcionar el uso de disulfiram junto a la naltrexona.

La naltrexona puede llegar a producir hepatotoxicidad en concentraciones superiores a 300 mg/día; además con un 2% de probabilidad se pueden producir somnolencia y ansiedad. Los dolores de cabeza (7%), los mareos (4%) y las náuseas (3-10%) se producen con más frecuencia ⁽²²⁾ ⁽²³⁾.

El acamprosato es uno de los fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central y que es usado en trastornos adictivos como la dependencia al alcohol; su mecanismo de acción se basa en la estimulación del neurotransmisor inhibitorio de la transmisión GABA y en el antagonismo de aminoácidos excitatorios, particularmente el glutamato. La indicación principal de este fármaco es ayudar a disminuir la abstinencia lo máximo posible⁽²⁴⁾, obteniendo resultados satisfactorios en numerosos estudios y demostrando ser efectivo y seguro para el tratamiento de la dependencia al alcoholismo en pacientes que continúan con la abstinencia ⁽²⁵⁾. En cuanto a su farmacocinética, los alimentos reducen la absorción del acamprosato que ya de por sí es baja y lenta en el tiempo (en torno al 10% a las 24 h) consiguiéndose estabilidad en las concentraciones sanguíneas al séptimo día de tratamiento. En torno al 50% del fármaco se excreta por la orina sin sufrir ninguna metabolización.

Se recomienda una duración del tratamiento de un año siendo la posología a seguir en adultos con peso superior a 60 kg de 6 comprimidos de 333 mg al día, repartidos en tres tomas de 2 comprimidos; en adultos de menos de 60 kg, la dosis son 4 comprimidos repartidos en tomas de 2 comprimidos la primera, y un comprimido en las dos tomas sucesivas. Se puede utilizar de forma segura en pacientes con enfermedad hepática y en aquellos pacientes que tengan dependencia cruzada por otras sustancias adictivas.

Las reacciones adversas más comunes son de origen gastrointestinal como los vómitos o la diarrea y dermatológico como el picor ⁽¹⁸⁾ ⁽²⁶⁾.

El nalmefene es un modulador del sistema opioide con una actividad antagonista por los receptores mu y delta, pero una actividad de agonista parcial por los receptores kappa; su aplicación en el tratamiento del alcoholismo es relativamente nueva y ha demostrado ser más rápida que la naltrexona.

Se comercializa bajo la presentación de Selincro 18 mg y para iniciar el tratamiento se debe hacer un seguimiento para evaluar la respuesta al tratamiento y la necesidad o no de continuar con éste. El tratamiento debe durar entre 6 y 12 meses no debiéndose alargar más de 1 año; Selincro debe tomarse siempre que el paciente sienta la necesidad de beber siendo la dosis máxima 1 comprimido al día. Las reacciones adversas más frecuentes fueron náuseas, dolor de cabeza, insomnio. Su absorción es alta por vía oral, en torno al 91% al cabo de una hora y media aproximadamente, aunque su biodisponibilidad absoluta es del 41%. Su metabolismo es por conjugación con glucurónico y su excreción es mayoritariamente por vía renal ⁽²⁷⁾.

1.7.2.1.3. Antiepilépticos usados para controlar la impulsividad.

Los antiepilépticos como el topiramato o la gabapentina pueden llegar a reducir la ingesta de alcohol por parte del paciente, pero no se ha demostrado su eficacia en estudios a largo plazo; aun así, cabe una mención ya que sí son utilizados.

El topiramato es un fármaco perteneciente al grupo de los antiepilépticos cuyo mecanismo de acción es bloquear los canales de sodio estado-dependientes en las neuronas potenciando también la actividad GABA; las dosis deben oscilar alrededor de 180 mg / día, aunque con solo 100 mg/día ya se comprueban los efectos del topiramato en los pacientes alcohólicos. Como reacciones adversas pueden aparecer casos de parestesias y la necesidad de reajustes de dosis por excesiva sedación.

Aunque su mecanismo es poco conocido se han observado resultados en los que aparece una disminución del deseo que siente el paciente por consumir

alcohol; además el topiramato es el fármaco más usado en conductas adictivas ya que controla la impulsividad ⁽²⁸⁾ ⁽²⁹⁾ ⁽³⁰⁾ (en el tratamiento del alcoholismo es una muy buena y útil opción a añadir a la naltrexona).

La gabapentina debido a su mecanismo de acción actuaría normalizando neurotransmisores como el GABA; este neurotransmisor en los alcohólicos crónicos estaría en menor proporción haciendo que los pacientes se sientan nerviosos, intranquilos... ⁽³¹⁾ Aunque aún hay mucho por estudiar sobre la gabapentina y su uso en el tratamiento de la dependencia en el alcohol, es posible que en un futuro próximo tenga un papel importante en la abstinencia leve ⁽³²⁾ ⁽³³⁾.

1.7.2.1.4. Agonistas 5-HT_{1A}

Los pacientes que han sufrido dependencia alcohólica tienen con más frecuencia los síntomas de la ansiedad, además se ha demostrado la relación entre la ansiedad y los receptores 5-HT_{1A}, de ahí que sea interesante tratar este grupo farmacológico.

La buspirona al contrario que las benzodiacepinas, no presenta tolerancia cruzada con el alcohol ni tiene efecto sedante por lo que su seguridad con respecto a las benzodiacepinas es mucho más elevada. Los estudios realizados demostraron la eficacia de la buspirona a dosis entre 40-60 mg/día siendo su eficacia superior en tratamientos de 4-6 semanas.

1.7.2.1.5. Otros fármacos utilizados:

El tiapride es un neuroléptico atípico que in vitro ha demostrado afinidad por los receptores dopaminérgicos D₂ y D₃. Además, no solo se utiliza en la fase de desintoxicación como se vio anteriormente, sino que su mecanismo de acción permite que sea utilizado en la deshabitación alcohólica; esto es debido a que bloquea el efecto dopaminérgico del alcohol y por tanto se disminuye el refuerzo positivo de éste. Si bien en los estudios realizados sobre el tiapride y el efecto de éste en la deshabitación no se han encontrado resultados reveladores, sí que es cierto que a algunos pacientes les ayuda a mantener la etapa de la abstinencia y les permite lograr un mejor estado anímico ⁽³⁴⁾ ⁽³⁵⁾.

Los antidepresivos en general no disminuyen el consumo de alcohol de pacientes en los que no exista un trastorno de ánimo diagnosticado; si éste existe, la sertralina y la fluoxetina pueden servir de gran ayuda en el tratamiento para conseguir disminuir la cantidad de alcohol que se ingiere ⁽³⁶⁾ ₍₃₇₎.

1.7.2.2. Tratamientos psicoterapéuticos (terapias grupales e individuales).

Existen multitud de tácticas psicoterapéuticas utilizadas en el tratamiento del alcoholismo, pero nos vamos a centrar en las más comunes y utilizadas.

Terapias individuales con distintos enfoques:

1. Enfoque cognitivo-conductual en la que se busca que el paciente olvide la conducta desviada anterior y se sustituya por nuevas aptitudes sobrias y más rentables.
2. Enfoque psicodinámico que persigue el origen de las razones psíquicas que llevaron al paciente a la dependencia.
3. Enfoque familiar que busca por medio de la familia del paciente obtener datos que revelen información de cara al tratamiento psicológico a realizar.
4. Enfoque motivacional que tiene como herramienta la entrevista motivadora donde se hablará de la importancia de la psicología en las drogodependencias, se dará apoyo para mantener los cambios, se ayudará a aceptar el tratamiento...

Terapias grupales:

Las terapias en grupo posiblemente sean las más conocidas popularmente. Además, resultan de las más eficaces para la deshabitación del alcohol ya que proporcionan autonomía a los pacientes y aumentan la motivación de éstos de cara a la abstinencia.

Existen distintos tipos de grupos dentro de las terapias grupales:

1. Grupos motivacionales donde se motiva a los pacientes para que acepten su problema con el alcohol y sigan con su tratamiento; en este grupo

todos los pacientes son escuchados y evaluados posteriormente dependiendo de su motivación. Si está motivado para a otro grupo.

2. Grupos de discusión donde se compara el “allí y entonces” y el “aquí y ahora”.
3. Grupos de autoayuda como el de alcohólicos anónimos donde voluntarios con problemas similares brindan su ayuda a sus compañeros.
4. Grupos de prevención de recaídas donde el objetivo es dotar al paciente de aptitudes que le permitan reconocer las situaciones de riesgo y poner en marcha nuevas actitudes para evitar estar recaídas.
5. Grupos de familiares donde se trata de identificar las relaciones del paciente para alejar a éste de las compañías “de siempre” e intentar fomentar la aparición de nuevas relaciones más sanas ⁽²⁾ ⁽³⁸⁾.

Como se ha visto, actualmente se dispone de una gran variedad de métodos para el tratamiento del alcoholismo, combinando la farmacología con la terapia en grupo o el apoyo de compañeros. En Europa existen cuatro fármacos que están aprobados para el tratamiento de la dependencia alcohólica (tres en Estados Unidos) a los que se les puede añadir fármacos coadyuvantes para pacientes con determinadas características dentro de su patología y así intentar mejorar la terapia al paciente; aun así, existen pacientes con características individuales que hacen que exista una variación interindividual a la hora de tratar a pacientes alcohólicos ⁽³⁹⁾.

4.7.3. Rehabilitación:

Es la fase final del tratamiento, es la etapa de recuperación integral donde el objetivo que se persigue es que el paciente por medio del mantenimiento de la abstinencia, pueda retomar con éxito todas las formas de vida tanto familiar como social y laboral. En numerosas ocasiones es de gran ayuda la intervención de un trabajador social para ayudar en el tratamiento y ofrecer un seguimiento a los pacientes y a la familia de éste; la realización de actividades y talleres complementarios también son una forma de ayudar en la rehabilitación ⁽²⁾.

4.8. Complicaciones médicas debidas al consumo de alcohol.

Como ya se ha dicho, el consumo elevado de alcohol y el hecho de hacerlo de manera crónica, se asocia a la aparición del síndrome de dependencia alcohólica (con todo lo que eso conlleva) y a múltiples complicaciones de diversa índole de las que a continuación se hablará; complicaciones orgánicas, psiquiátricas y neurológicas pueden aparecer tras el consumo desmedido de alcohol ⁽³⁸⁾.

4.8.1. Complicaciones orgánicas.

El alcohol es una de las principales causas de enfermedad hepática en todo el mundo siendo la cirrosis hepática la lesión orgánica por excelencia, etapa final de un hígado que comienza volviéndose graso (donde es posible su regeneración) y que posteriormente progresa a una hepatitis por consumo de alcohol que desemboca en la llamada cirrosis hepática (donde no es posible la regeneración del hígado). Aunque cabe añadir que hay múltiples causas ajenas al consumo de alcohol por las que un paciente puede sufrir una cirrosis en el hígado como los virus de las hepatitis B y C. Aunque la cirrosis sea el paradigma de las lesiones producidas por el alcohol hay muchos otros órganos que sufren las consecuencias del consumo elevado de etanol; el sistema cardiovascular, el estómago, el páncreas, el sistema nervioso central, sistema nervioso periférico... ⁽⁴⁰⁾

Aparato digestivo

Es el lugar por el que primero pasa el alcohol por tanto si lo hace en dosis excesivas podrá dar lugar a diferentes patologías en órganos como el esófago, el estómago, el intestino delgado, en el páncreas...

Tabla 6: Complicaciones orgánicas a nivel digestivo. (41)

Efectos agudos en el aparato digestivo asociadas al consumo inadecuado de alcohol.			
El esófago	El estomago	El intestino delgado	El páncreas
Reducción de la presión basal del esfínter esofágico inferior → Problemas de reflujo gastro-esofágico. Motilidad esofágica → Aparición de leve disfagia.	Aparición de gastritis sobre la mucosa gástrica con eritemas y erosiones → Posible aparición de ulcera en combinación con otros factores. A dosis elevadas de etanol, disminuye la velocidad de vaciado gástrico.	Diarreas tras intoxicación aguda. Lesiones gástricas y duodenales observables macroscópicamente. Aumento de la permeabilidad intestinal provocando → mal absorción de nutrientes → malnutrición calórica y nutricional.	Pancreatitis aguda o crónica (Se cree que es necesaria la aparición de más factores). Modificación de la secreción pancreática.

Sistema cardiovascular.

A día de hoy se conoce la estrecha relación entre el consumo excesivo de alcohol y algunas de las respuestas cardiovasculares del organismo como la vasodilatación, el acaloramiento o el enrojecimiento de la piel. Pero existen complicaciones médicas cardiovasculares derivadas del consumo de etanol y que no son tan extendidas popularmente: (41) (42)

Así mismo también es sabido que el consumo prudente y moderado de etanol ayuda y es positivo para nuestro organismo aumentando por ejemplo el HDL-colesterol o reduciendo la capacidad de oxidación de las partículas LDL-colesterol.

Tabla 7: Complicaciones orgánicas a nivel cardiovascular. ⁽⁴¹⁾

Efectos agudos en el sistema cardiovascular asociados al consumo insalubre de alcohol.			
Efectos sobre la contractilidad y el ritmo cardiaco.	Muerte súbita.	Efectos sobre la función ventricular.	Efectos sobre la presión arterial.
<p>En pacientes con cardiopatías → Reducción gasto cardiaco y de fracción eyección del ventrículo izquierdo. Asociación clara a arritmias cardiacas. Taquicardias rítmicas incluso a dosis bajas.</p>	<p>Los pacientes alcohólicos presentan mayor riesgo de muerte súbita (independientemente de si sufren o no del corazón)</p>	<p>Se requieren consumos prolongados de al menos 10 años. Disfunciones ventriculares. Miocardiopatía alcohólicas → insuficiencias cardiacas → arritmias, muerte súbita.</p>	<p>Aumento de pacientes con HTA en los bebedores crónicos. Paralelismo entre cantidad de alcohol ingerida y presión arterial elevada.</p>

Trastornos hematopoyéticos.

El alcohol tiene un abanico de efectos patológicos sobre la hematopoyesis; la anemia megaloblástica en el alcohólico crónico es una combinación entre el efecto del etanol como antagonista del folato y una deficiencia nutricional. La anemia sideroblástica es el otro tipo de anemia más común entre alcohólicos y se produce por una interacción directa del etanol con la síntesis del grupo hemo lo que produce una malformación de los glóbulos rojos ⁽⁴³⁾ ⁽⁴⁴⁾.

Las plaquetas también se ven afectadas por el consumo desmedido de alcohol; éste suprime directamente la síntesis de plaquetas y disminuye su vida media produciendo una trombocitopenia por abuso crónico de alcohol. La

predisposición a las infecciones observada en alcohólicos es producida por la disminución de granulocitos, monocitos-macrófagos y linfocitos T inducida por el etanol.

Los trastornos hematopoyéticos, a diferencia de los producidos por el etanol en el sistema cardiovascular, en el hígado o en el sistema nervioso central, si son reversibles tras la abstinencia alcohólica ⁽⁴³⁾.

Cáncer.

La investigación de cuáles son los mecanismos por los que el alcohol puede llegar a causar cáncer no es sencilla, y hasta el momento no se conocen todas; el metabolismo del alcohol a acetaldehído (molécula tóxica), la generación de especies reactivas de oxígeno o las concentraciones de estrógenos en las mujeres (relacionadas con el cáncer de pecho) serían algunas de las muchas explicaciones que se darían a día de hoy de cómo el alcohol aumentaría el riesgo de padecer un cáncer.

El consumo regular de alcohol en cantidades excesivas conlleva para el alcohólico el riesgo añadido de padecer un cáncer asociado. A continuación, se muestran algunos cánceres que tienen relación con el consumo de alcohol:

- Cáncer de cabeza y cuello, especialmente los de la cavidad oral.
- Cáncer de esófago, en concreto el carcinoma de células escamosas.
- Cáncer de hígado.
- Cáncer de pecho donde más de 100 estudios han encontrado relación entre el consumo de alcohol y este tipo de cáncer.
- Cáncer colorrectal pudiendo a llegar a aumentar las probabilidades en 1,5 en pacientes que bebían más de 50 g de alcohol diarios ^{(45) (46)}.

4.8.2. Complicaciones neurológicas.

El etanol es un factor de riesgo importante para la aparición de distintos trastornos cerebrales que dependerán de la cantidad, el periodo y la frecuencia de su consumo.

Las complicaciones neurológicas por consumo crónico de alcohol suelen conducir al desarrollo de síndromes neurodegenerativos que causan

alteraciones morfológicas y funcionales; por ejemplo, la polineuropatía es el daño a los nervios que deriva del consumo excesivo y prolongado en el tiempo de alcohol (al menos 10 años). Puede cursar con multitud de síntomas desde adormecimiento de extremidades pasando por impotencia en los hombres hasta trastornos en el movimiento ⁽⁴⁷⁾ ⁽⁴⁸⁾.

La encefalopatía de Wernicke es una patología neuropsiquiátrica debida a la falta de la vitamina B₁ y que se presenta principalmente en pacientes que consumen cantidades de alcohol excesivas (aunque hay muchos otros factores que la causan). La B₁ o tiamina, actúa como cofactor de diversas enzimas que catalizan reacciones muy variadas del metabolismo por lo que es necesaria para multitud de reacciones del organismo como el metabolismo proteico, de carbohidratos, de neurotransmisores. Aunque la tiamina se encuentra en ciertos alimentos como las legumbres, los alcohólicos crónicos poseen este déficit en vitamina B₁ no porque no ingieran estos alimentos (que igual también) sino por una serie de defectos metabólicos como por ejemplo una baja absorción de la tiamina por sus transportadores o unos niveles más bajos de lo normal en los depósitos de ésta. Como se puede imaginar, las complicaciones neurológicas son muy variadas y pueden ir desde congestiones vasculares o pequeñas petequias hasta una necrosis neuronal por estrés oxidativo debido a un descenso de la enzima que cataliza el metabolismo de la glucosa en el cerebro ⁽⁴⁹⁾ ⁽⁵⁰⁾ ⁽⁵¹⁾. La demencia de Korsakoff está muy relacionada con la encefalopatía de Wernicke ya que ambas están causadas por la falta de vitamina B₁ y a menudo ocurren juntas o de manera consecutiva. Ésta aparece tras el daño producido por la encefalopatía de Wernicke en las zonas del cerebro donde se desarrolla la memoria, por lo que estos pacientes se caracterizan por la imposibilidad de formar nuevos recuerdos, por pérdidas de memoria graves, inventar historias... ⁽⁵²⁾

Otra enfermedad neurológica que podemos incluir en pacientes alcohólicos crónicos, aunque es cierto que es menos frecuente, es la enfermedad de Marchiafava-Bignami cuya característica principal es la pérdida de mielina en el cuerpo caloso y por tanto la degeneración de éste; esto tiene consecuencias

dispareas como la demencia, la dificultad para mantener la postura erguida y caminar, trastornos de la atención... (53) (54)

4.8.3. Complicaciones psiquiátricas.

Agresividad → De un estudio trasversal en el que participaron casi 700 estudiantes se observó tras el análisis de los resultados que el alcohol favorecía entre otras cosas la agresividad (55); además según otro estudio esta agresividad producida por el alcohol es más común en bebedores excesivos que en bebedores sociales, ya que los primeros suelen llevar ciertas expectativas respecto al aumento de la agresividad y el “poder” que le proporcionará el consumo de alcohol (56).

Trastornos afectivos → Estudios estadounidenses como el ECA7 o CNS6 detectaron la presencia de trastornos afectivos en pacientes alcohólicos con un porcentaje aproximado de 13%, o lo que es lo mismo 13 de cada 100 pacientes alcohólicos los presentaba (57).

Depresión → Se ha demostrado que la depresión asociada a la dependencia alcohólica oscila entre 30 y 90%; además, estas depresiones cursan con mayor ansiedad y melancolía conforme mayor es el grado de dependencia al alcohol, por lo que éste más que un alivio de la depresión lo que produce es sintomatología depresiva a través de distintas relaciones de comorbilidad (58) (59).

4.9. Nuevas líneas de investigación.

En esta última parte se expondrán los últimos avances farmacológicos con modelos animales en el tratamiento del alcoholismo con el objetivo de resaltar los fármacos que podrían ser útiles en un futuro próximo. Primeramente, habría que destacar la influencia genética en la eficacia farmacológica de los tratamientos, puesto que la variación genética entre individuos puede hacer que los tratamientos sean más o menos efectivos dependiendo de la población. Debido a la falta de investigación y estudio de la farmacogenética sobre la respuesta a la medicación en los trastornos por abuso de alcohol, existe una necesidad de estudios en el futuro ya que, los pocos estudios revisados

parecen indicar que la variación genética desempeña un papel importante en la respuesta a fármacos como naltrexona o topiramato ⁽⁵⁹⁾ ⁽⁶⁰⁾ ⁽⁶¹⁾.

Recientemente se ha demostrado empleando modelos animales (ratas de sexo masculino), que la combinación del topiramato (modulador GABA/glutamato) y el ondasetrón (antagonista 5-HT₃) es más eficaz que únicamente la administración de topiramato en el tratamiento del alcoholismo (tanto agudo como crónico) ⁽⁶²⁾. Otros estudios en animales, demostraron también que los fármacos que producen un débil bloqueo D₂ con una potenciación noradrenérgica podían disminuir el consumo de alcohol; a raíz de estas investigaciones en modelos animales, se demostró que en humanos el uso de la quetiapina (antagonista D₂) + mirtazapina (antagonista α_2 presináptico) disminuía la necesidad y el consumo de alcohol ⁽⁶³⁾.

No solo la combinación de fármacos puede resultar útil para descubrir nuevos horizontes farmacoterapéuticos; la identificación de tratamientos nuevos también es una prioridad. Se ha observado que los glucocorticoides y la ingesta de alcohol están relacionados de manera que, el consumo de éste activa los glucocorticoides. La carbenoxolona, un inhibidor de la 11 β -HSD (enzima moduladora de los glucocorticoides), ha demostrado ser capaz de reducir tanto en ratas como ratones el consumo de alcohol, por lo que en un futuro próximo esta clase de fármacos podrían ser buenos candidatos para añadir a la farmacoterapia del abuso de alcohol ⁽⁶⁴⁾.

5. Conclusiones.

Los resultados de esta revisión ponen de manifiesto la relevancia de saber diferenciar un consumo adecuado y saludable de un consumo desmedido, tóxico y adictivo. Para tratar la dependencia por el alcohol, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprobó cuatro fármacos: El disulfiram, el nalmefeno, la naltrexona y el acamprosato que se pueden combinar con otras terapias farmacológicas (otros grupos farmacológicos como los anticonvulsivos) o incluso terapias psicoterapéuticas para conseguir el objetivo prioritario: la abstinencia total del paciente. Es importante abordar los problemas relacionados con el consumo de alcohol cuanto antes, ya que un abuso de

alcohol prolongado en el tiempo puede derivar en complicaciones orgánicas, psiquiátricas y/o neurológicas en ocasiones irreversibles; las complicaciones cardiovasculares, gástricas, hepáticas o las encefalopatías son solo algunos ejemplos de las patologías que puede llegar a causar el alcoholismo.

Tanto los estudios de combinación de fármacos como el descubrimiento de nuevas aplicaciones de fármacos en el alcoholismo demuestran que aún hay mucho por investigar y nos invitan a hacerlo para poder mejorar los resultados clínicos en los pacientes; además no se deben dejar en el olvido los estudios farmacogenéticos; que como se ha demostrado, tienen un impacto verdaderamente importante cuando saltamos de una población a otra.



BIBLIOGRAFÍA:

1. Michalak A, Biała G. ALCOHOL DEPENDENCE--NEUROBIOLOGY AND TREATMENT. Acta Pol Pharm. 2016; 73(1):3-12.
2. Pérez-Poza A, Corbera M, Borrueal MJ. Deshabituación alcohólica en atención primaria. Aten Primaria. 2005 [Nov 2017]; 35 (8):427-35.
3. Ochoa-Mangado E, Madoz-Gurpide Agustín, Vicente-Muleas N. Diagnóstico y tratamiento de la dependencia de Alcohol. Med Segur Trab. 2009; 55(214):26-40.
4. msssi.gob.es [Internet]. Madrid: msssi; 2007 [Última actualización 2007; citado Dic 2017]. Disponible en:
<https://www.msssi.gob.es/campanas/campanas07/alcoholmenores9.htm>
5. Anderson P, Gual A, Colon J. Alcohol y atención primaria de la salud: informaciones clínicas básicas para la identificación y el manejo de riesgos y problemas. Washington, DC: OPS; 2008.
6. Flores-Formenti T, Toro-Trallero J, Masana Ronquillo J, Treserra-Torres J, Udina-Abello C. DSM-IV manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Barcelona: Masson SA; 1995.
7. NIH: National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism [Internet]. US: NIH; 2016. Alcohol use Disorder: A comparison Between DSM-4 and DSM-5. [Aprox 2 páginas].
8. CEOE: Confederación española de organizaciones empresariales [Internet]. Madrid: CEOE; 2011. Test Audit Cage [aprox. 2 pantallas].
9. Irastorza-Aldasoro MA, Arenas-Dominguez F, Mogollo-Galvan JA, Ugarte-Ureta I, Jimenez-Alonso JF, Valera-Bestrad B, et al. [Internet]. Sevilla: Junta de Andalucía; 2004.
10. Paille F, Bazot M, Favre JD. Objetivos, indicaciones y modalidades de desintoxicación de los alcohólicos. Adicciones. 2000; 12(2):245-254.
11. Sachdeva A, Choudhary M, Chandra M. Alcohol Withdrawal Syndrome: Benzodiazepines and Beyond. J Clin Diagn Res. 2015 Sep; 9(9):VE01-VE07.
12. Mosquera-Nogueira J, Gomez-Ben B, Guimerans-Feijeiro C, Davila-Dominguez N. Desintoxicación ambulatoria de alcohol. Adicciones. 2005; 17(1):29-32.
13. AEMPS: Agencia Española del medicamento y productos sanitarios. [Internet]. Madrid: AEMPS; 2013. Prospecto: información para el usuario Naltrexona Accord 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG. [aprox. 8 pantallas].

14. Michalak A, Biała G. ALCOHOL DEPENDENCE--NEUROBIOLOGY AND TREATMENT. *Acta Pol Pharm.* 2016; 73(1):3-12.
15. Vademecum.es [Internet]. Madrid: Vidal Vademecum; 2016. Disponible en: <http://www.vademecum.es/principios-activos-disulfiram-n07bb01>
16. Winslow BT, Onysko M, Hebert M. Medications for Alcohol Use Disorder. *Am Fam Physician.* 2016 Mar 15; 93(6):457-65.
17. IQB: Centro colaborador de La Administración Nacional de Medicamentos, alimentos y Tecnología Médica -ANMAT - Argentina [Internet]. Argentina: IQB; 2013. Disulfiram Vademecum. [aprox. 2 pantallas].
18. Goh ET, Morgan MY. Review article: pharmacotherapy for alcohol dependence - the why, the what and the wherefore. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017; 45(7):865-882.
19. San-Molina L, Arranz-Martí B, Dueñas-Herrero RM. Tratamiento farmacológico del alcoholismo. *Trastornos adictivos.* 2000; 2(1):41-55.
20. IQB: Centro colaborador de La Administración Nacional de Medicamentos, alimentos y Tecnología Médica -ANMAT - Argentina [Internet]. Argentina: IQB; 2015 [citado Feb 2017]. Carbimida Vademecum. [aprox. 2 pantallas].
21. Vademecum.es [Internet]. Madrid: Vidal Vademecum; 2015.
22. IQB: Centro colaborador de La Administración Nacional de Medicamentos, alimentos y Tecnología Médica -ANMAT - Argentina [Internet]. Argentina: IQB; 2013. Naltrexona Vademecum. [aprox. 4 pantallas].
23. Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Vecchi S, Srisurapanont M, Soyka M. Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 12. Art. No.: CD001867
24. Vademecum.es [Internet]. Madrid: Vidal Vademecum; 2016. Disponible en: <http://www.vademecum.es/principios-activos-acamprosato-n07bb03>.
25. Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Lehert P, Vecchi S, Soyka M. Acamprosate for alcohol dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 9. Art. No.: CD004332.
26. IQB: Centro colaborador de La Administración Nacional de Medicamentos, alimentos y Tecnología Médica -ANMAT - Argentina [Internet]. Argentina: IQB; 2012. Naltrexona Vademecum. [aprox. 3 pantallas].

27. EMA: Agencia Europea del Medicamento [Internet]. Londres: EMA. Ficha técnica o resumen de las características del producto: Selincro [aprox. 30 pantallas].
28. Winslow BT, Onysko M, Hebert M. Medications for Alcohol Use Disorder. *Am Fam Physician*. 2016; 93 (6):457-65.
29. Rio-Reyes M, Carulla-Macario M, Tascon-Lopez Y, Garcia-Pino MS, Quintana-Riera S. Desintoxicación de alcohol y benzodiazepinas: utilidad del topiramato a altas dosis. *Psiquiatr Biol*. 2005; 12(5):191-7.
30. Martinotti G¹, Di Nicola M, De Vita O, Hatzigiakoumis DS, Guglielmo R, Santucci B, et al. Low-dose topiramate in alcohol dependence: a single-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*. 2014; 34(6):709-15.
31. Mason BJ, Quello S, Goodell V, Shadan F, Kyle M, Begovic A. La gabapentina, un antiepiléptico eficaz y seguro contra el alcoholismo. *JAMA Intern Med*. 2014; 174(1):70-77.
32. Leung JG, Hall-Flavin D, Nelson S, Schmidt KA, Schak KM. The role of gabapentin in the management of alcohol withdrawal and dependence. *Ann Pharmacother*. 2015; 49(8):897-906
33. Mirijello A, Caputo F, Vassallo G, Rolland B, Tarli C, Gasbarrini A, et al. GABAB Agonists for the Treatment of Alcohol Use Disorder. *Curr Pharm*. 2015; 21(23):3367-72.
34. PONCE G , JIMÉNEZ-ARRIERO MÁ, RUBIO G. Tratamiento farmacológico de la dependencia alcohólica. *Trastornos Adictivos*. 2003; 5(1):27-32.
35. Mazhar M, Hassan T, Munshi T. Treatment of anxiety disorders and comorbid alcohol abuse with buspirone in a patient with antidepressant-induced platelet dysfunction: a case report. *Case Rep Psychiatry*. 2013; 2013:572630.
36. Winslow BT, Onysko M, Hebert M. Medications for Alcohol Use Disorder. *Am Fam Physician*. 2016; 93(6):457-65.
37. Litten RZ, Wilford BB, Falk DE, Ryan ML, Fertig JB. Potential medications for the treatment of alcohol use disorder: An evaluation of clinical efficacy and safety. *Subst Abuse*. 2016; 37(2):286-98.
38. Leggio L, Lee MR. Treatment of Alcohol Use Disorder in Patients with Alcoholic Liver Disease. *Am J Med*. 2017; 130(2):124-134.
39. Manolopoulos VG, Ragia G. Personalized Medicine of Alcohol Addiction: Pharmacogenomics and beyond. *Curr Pharm Biotechnol*. 2017.

40. Vogelgesang M. Rehabilitation of Alcoholaddiction. Rehabilitation (Stuttg). 2016; 55(4):26-66.
41. Estruch, R. Efectos del alcohol en la fisiología humana. Adicciones. 2002 14(1):43-61.
42. Arias Duque, Rodrigo. (2005). Reacciones fisiológicas y neuroquímicas del alcoholismo. Diversitas, 1(2), 138-147.
43. Scharf RE, Aul C. Alcohol-induced disorders of the hematopoietic system. Z Gastroenterol. 1988 Oct;26 Suppl 3:75-83.
44. Bargiela M, Polar A, Carnelli L. Alcohol, Anemia sideroblástica y Hemosiderosis. SMIBA. Disponible: https://www.smiba.org.ar/revista/vol_02/07_06.htm
45. Cáncer.gov [internet]. España [Actualizado a 24 junio 2013]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/alcohol/hoja-informativa-alcohol#q2>
46. Gelfand R, Vernet D, Bruhn KW, Sarkissyan S, Heber D, Vadgama JV, et al. Long-term exposure of MCF-7 breast cancer cells to ethanol stimulates oncogenic features. Int J Oncol. 2017; 50(1):49-65.
47. Harati Y, Bosch EP. Los trastornos de los nervios periféricos. En: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. Neurología en la práctica clínica. 5a ed. Philadelphia: Butterworth Elsevier; 2008. cap 80.
48. Sachdeva A, Chandra M, Choudhary M, Dayal P, Anand KS. Alcohol-Related Dementia and Neurocognitive Impairment: A Review Study. Int J High Risk Behav Addict. 2016; 5(3):e27976.
49. Chamorro-Fernández AJ, Marcos-Martín M, Laso-Guzmán FJ. Encefalopatía de Wernicke en el paciente alcohólico. Rev Clin Esp 2011; 211(9):458-63.
50. Donnelly A. Wernicke-Korsakoff syndrome: recognition and treatment. Nurs Stand. 2017; 31(31):46-53.
51. Dervaux A, Laqueille X. Thiamine (vitamin B1) treatment in patients with alcohol dependence. Presse Med. 2017;46(2 Pt 1):165-171.
52. Koppel BS. Nutritional and alcohol-related neurologic disorders. En: Goldman L, Schafer AI. Goldman's Cecil Medicine. 25th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016: cap 416.
53. Rodríguez-Fernández S, Bravo-Doviso J, Ramos-Gómez LA, Martín-Delgado C, Ortiz-López R, Puente-Domínguez T. Enfermedad de Marchiafava-Bignami en Cuidados Intensivos. Med Intensiva. 2005; 29(7): 396-9.

54. Fernandes LM, Bezerra FR, Monteiro MC, Silva ML, de Oliveira FR, Lima RR, et al. Thiamine deficiency, oxidative metabolic pathways and ethanol-induced neurotoxicity: how poor nutrition contributes to the alcoholic syndrome, as Marchiafava-Bignami disease. *Eur J Clin Nutr.* 2017.
55. Mora-Ríos, Jazmín, & Natera, Guillermina. (2001). Expectativas, consumo de alcohol y problemas asociados en estudiantes universitarios de la ciudad de México. *Salud Pública de México*, 43(2), 89-96.
56. Mora-Ríos J, Natera G, Juárez F. Expectativas relacionadas con el alcohol en la predicción del abuso en el consumo en jóvenes. *Salud Mental.* 2005; 28(2): 1-9.
57. SANTODOMINGO J, RUBIO G. Depresión y alcoholismo. En: Vallejo J, Gastó C. *Trastornos afectivos: ansiedad y depresión.* 2ª edición Barcelona: Masson; 2000.
58. Ivanets NN, Lavrinenko OV, Maximova TN. Clinical characteristics of depression in patients with episodic consumption of and dependence on alcohol. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2017; 117(3):11-15.
59. Bell RL, Hauser SR, Liang T, Sari Y, Maldonado-Devincci A, Rodd ZA. Rat animal models for screening medications to treat alcohol use disorders. *Neuropharmacology.* 2017.
60. Cservenka A, Yardley MM, Ray LA. Review: Pharmacogenetics of alcoholism treatment: Implications of ethnic diversity. *Am J Addict.* 2016.
61. Moore CF, Protzuk OA, Johnson BA, Lynch WJ. The efficacy of a low dose combination of topiramate and naltrexone on ethanol reinforcement and consumption in rat models. *Pharmacol Biochem Behav.* 2014; 116:107-15.
62. Moore CF, Lycas MD, Bond CW, Johnson BA, Lynch WJ. Acute and chronic administration of a low-dose combination of topiramate and ondansetron reduces ethanol's reinforcing effects in male alcohol preferring (P) rats. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2014; 22(1):35-42.
63. Brunette MF, Akerman SC, Dawson R, O'Keefe CD, Green AI. An open-label pilot study of quetiapine plus mirtazapine for heavy drinkers with alcohol use disorder. *Alcohol.* 2016; 53: 45-50.
64. Sanna PP, Kawamura T, Chen J, Koob GF, Roberts AJ, Vendruscolo LF, et al. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase inhibition as a new potential therapeutic target for alcohol abuse. *Transl Psychiatry.* 2016.