

Avances en los tratamientos del alcoholismo. Neurobiología del alcoholismo.

J. Gibert Rahola.

Departamento de Neurociencias.
Universidad de Cádiz.

La consideración del alcoholismo como una enfermedad perteneciente al grupo de las drogodependencias, hace que el planteamiento de su tratamiento deba atenerse a unos condicionamientos muy específicos. En primer lugar, y si nos atenemos a los posibles aspectos etiológicos, el alcoholismo puede tener una predisposición genética a tenor de los estudios familiares, especialmente con gemelos, aunque todavía no se han podido establecer conclusiones definitivas.

En la mayoría de los casos se trata de una enfermedad difícil de tratar y son frecuentes los pacientes en los que esta patología es irreversible, incontrolable e incurable. Muchos de estos pacientes alternan períodos problemáticos con la bebida con otros sin problemas, con interfases de abstinencia o de ingesta limitada sin problemas. Para muchos, el paciente alcohólico precisa permanecer en abstinencia absoluta ya que se trata de una enfermedad incurable, mientras que otros aplican criterios menos restrictivos semejantes a los utilizados en el cáncer, estableciéndolos en 5 años sin ninguna recaída

El alcohólico es un toxicómano cuya recuperación depende de muchos factores que, además de las características del tóxico y del tipo de adicción, depende de su personalidad y del entorno. El tratamiento debe abarcar estos aspectos y ser realizado por un equipo interdisciplinario especializado. Es un tratamiento caro, largo y difícil, a veces imposible, pero se debe intentar. Por otra parte, hay diferentes categorías de abuso al alcohol y cada una de ellas precisa de un enfoque terapéutico diferente.

Un ejemplo de la influencia de los factores externos en el alcoholismo y en otras toxicomanías es la importancia del nivel social. Así, en la marginación hay una restricción de las comodidades y solo se dispone de ellas ocasionalmente, por lo que las drogas tienen una gran capacidad de refuerzo y son frecuentes las toxicomanías. Sin embargo, en los niveles sociales altos cuyas profesiones impliquen un trabajo intermitente (políticos, artistas, etc) las drogas también tienen una elevada capacidad de refuerzo.

Al plantearnos el tratamiento de cualquier enfermedad, debemos establecer unos objetivos concretos. En el caso del alcoholismo, estos objetivos serán:

1 A corto plazo:

- * eliminar el tóxico del organismo
- * contrarrestar su efectos físicos
- * paliar el síndrome de abstinencia

2 A medio plazo:

- * actuar sobre los efectos psíquicos
- * contrarrestar la compulsión
- * modificar las condiciones sociales y familiares favorecedoras

3 A largo plazo:

- * favorecer la integración socio-laboral y familiar.

El tratamiento integral del alcoholismo abarca aspectos farmacológicos, psicoterapéuticos y psicosociales, y en este tratamiento tienen mucha importancia los equipos de especialistas, la familia, el entorno y los grupos de autoayuda (alcohólicos anónimos o alcohólicos rehabilitados). Como vamos a tratar del tratamiento farmacológico del alcoholismo, debemos ocuparnos, en primer lugar de los efectos biológicos del alcohol.

Farmacología del alcohol.

El alcohol es un depresor del SNC de acción inespecífica y de poca potencia que se absorbe rápidamente por vía digestiva, tiene un reducido efecto de primer paso y una cinética próxima a orden 0.

Bioquímicamente actúa sobre los aminoácidos inhibidores y excitadores de manera que en administración aguda aumenta del flujo del ionóforo GABAa y disminuye del flujo del ionóforo NMDA, potenciando los mecanismos inhibidores del SNC.

Tiene una elevada capacidad de adicción que se relaciona con el efecto

de refuerzo, es decir, el deseo de continuar tomando la droga para continuar experimentando sus efectos (refuerzo positivo) o para no sufrir la abstinencia (refuerzo negativo). El efecto de refuerzo del alcohol se produce a nivel del s. límbico e intervienen DA, GABA, NA, 5-HT, opioides y otros neuropéptidos.

Este refuerzo está muy relacionado con liberación DA y 5-HT de manera que aumenta de la concentración de DA en n. accumbens pero la disminuye en abstinencia aguda. Por otra parte, disminuye la descarga neuronas DA del área tegmental ventral (ATV) a n. accumbens, pero se ha de tener en cuenta la participación de otros neurotransmisores ya que, por ejemplo, neuronas encefalinérgicas actúan sobre receptores opioides en neuronas DA del ATV, que las neuronas encefalinérgicas están moduladas por 5-HT y que las neuronas GABAérgicas también actúan sobre neuronas DA el ATV modulando el refuerzo.

Concretando la participación de distintos neurotransmisores, los datos que relacionan a cada uno de ellos con el alcoholismo son los siguientes:

Alcohol y DA .

- * DA relacionada con mecanismos de recompensa (n. accumbens y vías mesolímbicas).
- * Alcohol y otras drogas liberan DA a este nivel.
- * Posible implicación del alelo A1 del receptor D2: disminución de receptores en n. caudado de algunos alcohólicos.
- * En animales sometidos a entornos específicos relacionados con alcohol hay aumento de DA en n. accumbens.

Este último aspecto es muy importante ya que se relaciona con efecto de estímulos visuales y olfatorios que producirían un efecto similar al alcohol potenciando a sistemas DA (efecto similar a dosis bajas de morfina induciendo ganas de beber), lo que explicaría el efecto inductor que tiene sobre la ingesta la observación de conductas ajenas o la publicidad.

Alcohol y 5-HT.

- * Afectación de la función 5-HT central, tanto clínica como experimentalmente. (disminución de 5-HT en LCR y plaquetas y disminución de 5-HIAA en LCR).
- * El alcohol tienen gran capacidad de recompensa y esta depende

- parcialmente de la 5-HT.
- * Las recaídas están asociadas a condicionamientos ambientales: las terapias de extinción son mas eficaces si se asocian a antagonistas 5-HT3
 - * El alcohol incrementa la descarga de neuronas 5-HT en rafe y la concentración de 5-HT extracelular en n. accumbens.
 - * El alcohol incrementa el flujo de cationes en el receptor 5-HT3.
 - * Los antidepresivos ISRS (que desensibilizan 5-HT3) y los antagonistas 5-HT3 reducen consumo.
 - * Los ISRS serían relativamente eficaces a corto plazo y a dosis elevadas.
 - * La buspirona (agonista 5-HT1a) y la ritanserina (antagonista 5-HT2) disminuyen parcialmente el consumo de alcohol.
 - * El ondansetron (antagonista 5-HT3) disminuye relativamente el consumo a corto plazo.
 - * Las ratas de cepas con preferencia al alcohol (P) tienen un 20% menos de 5-HT en n.accumbens, c.frontal y estriado anterior que ratas que no muestran ninguna preferencia (NP).
 - * Las ratas P tienen aumento densidad 5-HT1 en córtex e hipocampo.
 - * Los ISRS y antagonistas 5-HT 1B/2C disminuyen la autoadministración de alcohol en ratas P.
 - * La fluoxetina disminuye la autoinfusión intragástrica de alcohol en ratas P.
 - * Los antagonistas 5-HT3 afectan a las conductas condicionadas aversivas asociadas con fenómenos de recompensa y abstinencia inducidos por drogas.

Alcohol y opioides.

Las cepas de ratones con apetencia al alcohol tienen un aumento de b-endorfina basal en hipófisis y de met-enkefalina y b-endorfina en varias áreas cerebrales.

- * En los alcohólicos hay modificación de niveles de b-endorfina.

- * La administración de dosis bajas de morfina aumentan el consumo de alcohol (sumarían el efecto de refuerzo) mientras que dosis altas lo disminuyen (substituirían al alcohol).
- * La ingestión de alcohol aumenta la liberación de opioides.
- * La naloxona (antag. m/d) disminuye el consumo de alcohol tanto en animales de experimentación como en ser humano.
- * La naloxona antagoniza los mecanismos de refuerzo.
- * Disminución niveles de opioides en personas con alto riesgo.

Además, hay otros datos que pueden estar relacionados con la neurobiología del alcoholismo:

- * Disfunción de receptores α_2 en locus coeruleus en el síndrome de abstinencia agudo al alcohol.
- * La administración aguda de alcohol produce aumento de la actividad GABAérgica y una alteración de los receptores GABA_A. Por el contrario, hay datos que indican que la administración crónica disminuiría la función GABA_A
- * La administración aguda de alcohol inhibe al glutámico (NMDA y kainato) mientras que la administración crónica aumentaría el número de receptores NMDA.

Sin embargo, en ninguna patología se puede pensar de mecanismos unitarios, por lo que se debe tener en cuenta la interacción entre todos estos sistemas.

- * Los efectos serotoninérgicos del alcohol aumentan la concentración de DA extracelular en el n. accumbens.
- * La concentración de DA extracelular en n. accumbens está regulada por opioides, 5-HT, AA y neuropéptidos.
- * Las neuronas DA del ATV se proyectan a n. accumbens.
- * Las neuronas encefalinérgicas actúan sobre receptores opioides en neuronas DA del ATV
- * Las neuronas encefalinérgicas están moduladas por 5-HT.
- * Las neuronas GABAérgicas actúan sobre neuronas DA en el

ATV.

- * Los efectos serotoninérgicos de alcohol incrementan las concentraciones extracelulares DA en n. accumbens y los antagonistas 5-HT₃ las disminuyen parcialmente.
- * Las concentraciones extracelulares de DA en n. accumbens están reguladas por opioides, 5-HT, A.A. y neuropéptidos.

Antag. opioides disminuyen concentraciones DA

- * Los sistemas de recompensa mediados por la DA estarían modulados por receptores 5-HT₃.

Otros aspectos a los que debemos prestar atención desde el punto neurobiológico son la tolerancia al alcohol y los fenómenos de abstinencia. Tolerancia es la adaptación a una sustancia extraña y también es la desadaptación a la desaparición de esta sustancia. La tolerancia depende de canales Ca⁺⁺, prostaglandinas, vasopresina y receptores b y el alcohol altera orden de las membranas celulares así como de las proteínas que se fijan a ellas (ionóforos y receptores).

La abstinencia se debería la supresión brusca del aumento de la inhibición mediada por el GABA que habría modificado a la baja el número y la sensibilidad de los receptores. Por otra parte, se produciría un fenómeno de rebote y descarga excesiva del simpático incluyendo el l.coeruleus con excesiva liberación de NA y Ad. así como un rebote y excesiva descarga de cortisol en el eje HPA con un incremento de la secreción de cortisol. Finalmente, la inhibición prolongada de los mecanismos glutamatérgicos conduciría a la expresión excitadora de los receptores del NMDA.

Tratamiento del alcoholismo.

Entrando ya de forma concreta en el tratamiento del alcoholismo, intentaremos establecer de forma esquemática las distintas fases que comporta:

1 Intoxicación aguda

2 Período de abstinencia (PA):

- * síndrome agudo de abstinencia (SAA).
- * simple
- * complicado

- * subagudo (secundario)
- * crónico (terciario)

Tratamiento de la intoxicación aguda:

Carecemos de antagonistas específicos del alcohol y solo podemos hacer un tratamiento sintomático de acuerdo con las constantes del enfermo. Teóricamente podemos aumentar la eliminación con compuestos vitamínicos B, antagonizar los receptores (no tenemos antagonistas comercializados) o aumentar la actividad en otras áreas cerebrales para antagonizar funcionalmente los efectos de la droga, pero su eficacia es mas que dudosa y la administración de cafeína es peligrosa por aumento de abstinencia cuando cesa su efecto. Dosis altas de fructosa no han demostrado ninguna eficacia. Únicamente, junto con el tratamiento sintomático, parece que la administración de naloxona podría ser eficaz al revertir parcialmente sus efectos.

Tratamiento del SAAA:

El tratamiento del síndrome de abstinencia aguda al alcohol pasa por una serie de medidas generales que dependen de la intensidad del síndrome y de las características y estado físico del paciente. Como normas generales, las pautas son las siguientes:

- * mantener constantes.
- * buena hidratación y alimentación parenteral.
- * cuidados de enfermería.
- * tratamiento sintomáticos.

La abstinencia se puede evitar con la disminución progresiva de la droga o la administración de otra similar con la que exista dependencia y tolerancia cruzadas, pero en el caso del alcohol es aconsejable la interrupción total de la ingesta. Los síntomas se pueden reducir con sustancias que actúan central o periféricamente en los lugares responsables neuroquímicamente o neurofisiológicamente de los síntomas.

Tratamiento del SAAA simple:

- 1.- Hiperexcitabilidad del SNC** (temblor, hiperreflexia, ansiedad, etc.).

- * Benzodiacepinas
- * Tetrabamato
- * Clormetiazol
- * Neurolépticos sedativos
- * Antagonistas calcio
- * Clonidina
- * Anticonvulsivantes (fenobarbital, carbamacepina, fenitoina)
- * Otros (hidroxicina, etc.)

Las acción de las benzodiacepinas se debe al aumento de la acción inhibitoria del GABA lo que se manifiesta, fundamentalmente, en la disminución simpático al actuar sobre l. coeruleus y en la disminución de la secreción de ACTH. Es mejor utilizar las de acción intermedia y la dosis depende de la gravedad.

La clonidina es eficaz para el temblor, hipertensión y taquicardia y menos para los otros síntomas. Es un agonista α_2 presináptico con acción sobre el l. coeruleus y produce sedación e hipotensión.

La justificación para la utilización de antagonistas Ca^{++} surge del hecho que la administración de dosis agudas alcohol incrementan canales Ca^{++} y la excitabilidad neuronal.

Dada la implicación que tienen los receptores NMDA del glutámico y el hecho que los antagonistas suprimen algunos de los síntomas a nivel experimental, existen posibilidades de futuro para estas moléculas.

2.- Hiperactividad SNV (taquicardia, hipertensión, sudoración, nauseas, etc.)

- * Betabloqueantes
- * Anticolinérgicos
- * Antieméticos

Los b- bloqueantes disminuyen T.A. y concretamente el atenolol, que

tiene acción específica b1 disminuye la hipertensión, taquicardia, temblores y arritmias.

Tratamiento SAAA complicado.

En estos casos es preciso, casi siempre, administrar anticonvulsivantes que actúan sobre kindling (sensibilización de zonas del cerebro que son activadas por la abstinencia de manera que dosis cada vez menores de alcohol pueden estimular el disparo de estas neuronas). Entre ellos se utiliza el diacepán, la carbamacepina, el fenobarbital (suprime todos otros síntomas) y de eficacia más dudosa es la fenitoina.

Si los vómitos son muy intensos y para evitar la descompensación hidroelectrolítica, podemos recurrir al ondansetrón, neurolépticos o procinéticos.

Tratamiento del P.A. subagudo (trastornos metabólicos, endocrinos, etc.).

En esta fase también debemos instaurar un tratamiento sintomático, mantener constantes (pH), control de la hidratación y de la nutrición, vigilar las posibles hemorragias con control coagulación.

Tratamiento P.A. crónico.

En esta fase ya debemos hacer un planteamiento terapéutico más complejo, ocupándonos de:

- * alteraciones biológicas
- * psicopatología
- * trastornos cognitivos
- * mantenimiento de la abstinencia

1.- Tratamiento de las alteraciones biológicas:

Debemos prestar atención y tratar las siguientes posibilidades de patologías secundarias o concomitantes:

- * hepatopatías
- * neuropatías

- * cardiopatías
- * vasculopatías
- * trastornos coagulación
- * alteraciones gastrointestinales
- * trastornos metabólicos y endocrinos
- * desnutrición

2.- Tratamiento psicopatología.

La psicopatología que presentan los pacientes alcohólicos puede ser primaria o secundaria y los síntomas predominantes en una primera fase pueden enmascarar la verdadera patología y la evaluación del tratamiento debe ser siempre a largo plazo.

Las alteraciones psiquiátricas más frecuentes en el alcoholismo son las alteraciones del humor, trastornos de ansiedad, trastornos de la personalidad, trastornos de la alimentación, agresividad y pérdida del control de los impulsos, aunque el alcoholismo puede coexistir con cualquier patología psiquiátrica. Es posible que exista una predisposición condicionada genéticamente en toda las patologías pero si podemos afirmar que tienen aspectos neuroquímicos comunes.

Depresión y alcoholismo.

En lo que se refiere a la depresión, debemos pensar que todas las drogas de abuso atraviesan la barrera hematoencefálica y que tanto los depresores como los estimulantes del SNC pueden inducir formas graves de depresión (entre u tercio y la mitad de los enfermos). Los síntomas depresivos graves evolucionan hacia una distimia que muchas veces no es tratada y es causa de nuevas recaídas.

Por otra parte, hay pocos datos que sugieran que un trastorno depresivo mayor sea causa de alcoholismo, pero la incidencia y prevalencia de depresiones en alcohólicos, de alcoholismo en depresivos, de depresiones en hijos de alcohólicos y los estudios prospectivos en la población general y los estudios familiares indican que existe una fuerte correlación.

En la depresión frecuentemente hay una ingesta importante de alcohol y

parece claro que existe una elevada comorbilidad entre depresión y alcoholismo que puede deberse a varias razones todas las cuales son importantes y tienen implicaciones terapéuticas.

Alcoholismo y trastornos de pánico.

Existe una elevada comorbilidad de alcoholismo y trastornos de ansiedad. El alcohol agudo tiene efecto ansiolítico pero crónicamente o en abstinencia es ansiógeno y la ansiedad es un motivo muy fuerte para la ingesta

Dentro de los trastornos de ansiedad se encuentran los trastornos de pánico y la prevalencia pánico con alcoholismo es superior a pánico como entidad aislada y se considera que los alcohólicos tienen una probabilidad 2-3 veces superior a población general de tener T. de pánico. Por otra parte, la prevalencia de alcoholismo en pacientes con pánico es superior a la población general y existe un solapamiento de síntomas de alcoholismo con pánico y ansiedad generalizada. Finalmente, debemos destacar que existe comorbilidad de pánico con depresión y alcoholismo.

En el aspecto biológico, los síntomas del trastorno de pánico y del SAA indican que existe una hiperfunción simpática lo que puede comprobarse por el aumento de los niveles de MHPG en LCR tanto en el en pánico como en el SAA. Una disregulación del l. coeruleus mediada por receptores α_2 explicaría fisiopatología de los T. de Pánico y la sintomatología asociada al SAA.

La disfunción NA central y periférica de ambas patologías podría ser primaria o secundaria a otros neurotransmisores (opioides, GABA, 5-HT, etc.)

Psicofármacos.

Para el tratamiento de las alteraciones psiquiátricas debemos utilizar psicofármacos que podemos resumir en los siguientes:

*** Benzodiacepinas**

- Eficaces en primera instancia.
- Mayor riesgo de dependencia en los alcohólicos
- Producen alteraciones cognitivas
- Si se administran se han de evitar las de acción corta y sin metabolitos activos y disminuir las dosis muy progresivamente cuando se interrumpe el tratamiento.

- Las BZD deben utilizarse durante períodos cortos, a ser posible no superar los dos meses. Se deben utilizar antidepresivos del tipo ISRS o moclobemida, venlafaxina, milnacipram o, especialmente, nefazodona.

* **Antidepresivos**

- **Imipraminicos**

- . Efectivos pero muchos E.I.
- . Potencian el efecto del alcohol.
- . Efectos cognitivos.
- . Efectos cardiovasculares, anticolinérgicos, etc.

- **ISRS**

- . Eficaces en depresión y ansiedad
- . Reducen, a dosis elevadas, la ingesta de alcohol sin necesidad de comorbilidad psiquiátrica.
- . Su mecanismo de acción justifica su utilización en alcoholismo.
- . Carecen de efectos cognitivos.
- . No potencian los efectos del alcohol.

Estos fármacos son los más utilizados en tratamiento de la depresión y de los trastornos de ansiedad por su eficacia y pocos efectos secundarios. La fluoxetina ha demostrado ser eficaz en el tratamiento a largo plazo de cocainómanos, sobre el consumo de cocaína en heroinómanos sometidos a tratamientos de mantenimiento con metadona y disminuye la autoadministración de cocaína en ratas. En lo que se refiere al alcoholismo, parece que la disminución mecanismos 5-HT modifica consumo de alcohol de manera que el incremento de 5-HT en cerebro atenúa la ingesta de alcohol. Los ISRS disminuyen la preferencia por el alcohol en ratas y en humanos y estos efectos de los sobre el consumo de alcohol son distintos de los efectos antidepresivos. Todos los ISRS disminuyen significativamente el consumo de alcohol aunque el efecto es moderado pero clínicamente detectable e inmediato en el 50-70% de los respondedores y es independiente de la reducción de peso. La eficacia de los ISRS es de corta duración y se incrementaría con naloxona o naltrexona.

Concretamente, se ha observado que la fluoxetina solo disminuiría parcialmente el consumo de alcohol pero ha demostrado su eficacia de en pacientes alcohólicos deprimidos con ideas suicidas. Otros estudios no encuentran eficacia en la prevención de recaídas en alcohólicos sin depresión. En lo que se refiere a la sertralina, se ha comprobado su eficacia en consumo de alcohol en ratas y sobre consumo de alcohol en pacientes deprimidos.

- RIMA

- . Eficaces en T. afectivos y de ansiedad.
- . Eficaces disforias y fobias sociales.
- . Mejoran procesos cognitivos y de alerta.
- . Antagonizan ligeramente los efectos del alcohol.
- . Sin interacciones significativas con tiramina a diferencia de los IMAO.

- Otros

- . antipsicóticos
- . betabloqueantes
- . buspirona
- . litio

3.- Tratamiento de los trastornos cognitivos

- * nootropos: piracetán, aniracetán....
- * activadores metabólicos: codergocrina
- * nimodipina
- * RIMA: moclobemida

4.- Mantenimiento de la abstinencia

Es el aspecto mas complicado del tratamiento del alcoholismo y en el

que se deben considerar la eficacia de la psicoterapia de los grupos de apoyo. En lo que se refiere al planteamiento global, debemos tener como objetivo la supresión o, como mal menor, la reducción del consumo de alcohol. Los objetivos y los medios son los siguientes, algunos de ellos puramente teóricos y otros cuya eficacia es dudosa pero que debemos mencionar:

* **Objetivo primera: suprimir el refuerzo conductual inducido por alcohol:**

- antagonismo: antagonistas del alcohol
- sustitución del refuerzo: sustancias con acción similar al alcohol
- inducción de reacciones no condicionadas aversivas o disfóricas al asociar la conducta a shocks o cualquier otros estímulo aversivo condicionante
- proporcionar un refuerzo alternativo pero distinto: psicoestimulantes
- provocar una reacción fisiológica aversiva o disfórica: apomorfina o disulfiram
- modificar la biodisponibilidad del alcohol: acelerar su eliminación.

* **Objetivo 2: actuar sobre el humor, motivación o cognición:**

- tratamiento de las alteraciones psiquiátricas primarias o secundarias asociadas con el abuso y o dependencia al alcohol (depresión y ansiedad)
- supresión de los síntomas principales (ansiedad) que pueden inducir o sostener la ingesta de alcohol o impedir la reducción a el cese de la misma
- facilitar el aprendizaje o retención de una conducta nueva.
- administración de fármacos aumentando la auto-eficacia sugiriendo que la medicación forma parte del tratamiento.
- amenaza de castigo: disulfiram.
- disminución del deseo de beber.

- aumento del control del paciente sobre el inicio o continuación de la ingesta.

En concreto, se ha establecido las siguientes técnicas:

- * técnica de prohibición: disulfiram
- * técnica de aversión: apomorfina
- * técnica de disuasión: metronidazol
- * disminución de la tolerancia
- * disminución de la conducta de bebida

Estrategias farmacológicas:

Se han utilizado muchos fármacos para reducir el consumo de alcohol, per la utilización de estos fármacos es irrelevante si no se asocian otras actitudes terapéuticas. Las dianas de la adicción ha sido el tratamiento de mantenimiento con sustitución por otra sustancia que tenga tolerancia y dependencia cruzadas, el tratamiento de mantenimiento con un antagonista que bloquee los efectos de la droga y, la más importante, la disminución del deseo de beber. Se han utilizado los siguientes fármacos:

- * Agonistas parciales 5-HT_{1A} (buspirona): eficacia dudosa.
- * Antagonistas 5-HT₃: eficacia dudosa
- * ISRS ¿necesaria una depresión asociada?
- * Agonistas GABA_A. acamprosato
- * Agonistas DA: apomorfina, bromocriptina.
- * Antagonistas DA: tiapride.
- * g-OH-butirato.
- * Antagonistas opioides: naltrexona.

De todos ellos debemos destacar a los ISRS, naltrexona y acamprosato. A los primeros ya nos hemos referido anteriormente, y ahora destacaremos a la naltrexona.

La administración de naltrexona disminuye las conductas apetitivas y ha demostrado que produce una disminución del número de días de bebida, de la frecuencia de recaídas y del deseo subjetivo de beber. Los que recaen beben menos y los períodos de recaída son menores. Por otra parte, la naltrexona disminuye los efectos del alcohol al antagonizar a las TIQ (tetrahidro-isoquinolinas) que se forman por la unión de acetaldehído con DA y sus metabolitos además de antagonizar el efecto estimulante del alcohol sobre la liberación de opioides y los efectos del alcohol sobre la afinidad de receptores de opioides.

Por su parte, el acamprosato, análogo estructural GABA reduce la ingesta de alcohol en comparación con placebo pero hay menos datos acumulados que con la naloxona.

5.- Otros fármacos:

En el tratamiento del alcoholismo se han utilizado más de 100 fármacos distintos y, además de los ya reseñados, hay otros que han tenido o tienen una utilización que se podría calificar casi de anecdótica:

- * carbimida cálcica
- * IMAO
- * antibióticos
- * hipoglucemiantes
- * tetraetilo de plomo
- * pirogalol
- * 4-bromopirazol
- * coprina

Conclusiones.

La terapéutica farmacológica del alcoholismo abarca todas sus fases desde los aspectos puramente orgánicos a la contribución a la supresión total de la ingesta. Sin embargo, la administración de estos medicamentos tiene muy poco valor si nos olvidamos de las dimensiones sociales y familiares de esta enfermedad, dimensiones que deben ser tenidas en cuenta para establecer una estrategia terapéutica eficaz.

Bibliografía recomendada.

Acquas E., Meloni M. y DiChiara G.: Blockage of delta-opioid receptors in the nucleus accumbens prevents ethanol-induced stimulation of dopamine release. *Eur J Pharmacol* 1993; 230: 239-241.

Altschuler H.L., Phillips P.E. y Feinhandler D.A. :Alteration of ethanol self-administration by naltrexone. *Life Sci.* 1980; 26: 679-688.

Biggio G., Cibin M., Diana M. y cols: Suppression of voluntary alcohol intake in rats and alcoholics by gamma-hydroxybutyric acid: a non-GABAergic mechanism. En: Biggio G., Concas C. y Costa E, eds. *GABAergic synaptic transmission*. New York: Raven Press,1992; 281 -288.

Borg V.: Bromocriptine in the prevention of alcohol abuse. *Acta Psychiatr. Scand.* 1983; 68: 110- 110.

Bruno F.: Buspirone and the treatment of alcoholic patients. *Psychopathology* 1989; 22(1):49-59.

Cadore R.J., Cain C.A. y Grove W.M.: Development of alcoholism in adoptees raised apart from alcoholic biologic relatives. *Arch. Gen. Psychiatry* 1980; 37: 561-563.

Cloninger C.R.: Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism. *Science* 1987; 236: 410-416.

Cloninger C.R., Bohman M. y Sigvardsson S.: Inheritance of alcohol abuse: cross-fostering analysis of adopted men. *Arch. Gen. Psychiatry* 1981; 38: 861-868.

Corbin E., Acquas E., Frau R. y DiChiara G. :Differential inhibitory effects of 5-HT₃ antagonist on drug-induced stimulation of dopamine. *Eur. J. Pharmacol.* 1989; 164: 515-519.

DiChiara G. e Imperato A.: Ethanol preferentially stimulates dopamine release in the nucleus accumbens of freely moving rats. *Eur. J. Pharmacol.* 1985; 115: 131-132.

Dongier M., Vachon L. y Schwartz G.: Bromocriptine in the treatment of alcohol dependence. *Alcohol Clin. Exp. Res* 1991; 15:970-977.

Dorus W., Ostrow DG., Anton R., Cushman P., Collins J.F.k Schaefer M., Charles H.L., Desai P. Hayashida M., Malkernek U., Wilenbring O., Fiscella R. y Sather M.R. Lithium treatment of depressed and nondepressed alcoholics. *JAMA* 1989; 262: 1646-1652.

Engel J.A., Enerback C., Fahlke C., Hulthe P., Hard E., Johannessen K., Swensson L. y Soderpalm B.: Serotonergic and dopaminergic involvement in ethanol intake. En: Naranjo C.A. y Sellers E.M., eds. Model pharmacological interventions for alcoholism. New York: Springer-Verlag, 1992; 68-82.

Froehlich J.C., Harts J., Lumeng L. y Li T.K.: Naloxone attenuates voluntary ethanol intake in rats selectively bred for high ethanol preference. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1990; 35: 385-390

Gessa G.L., Muntoni F., Collu M. y cols. Low doses of ethanol activate dopaminergic neurons in the ventral tegmental area. *Brain Res.* 1985; 348 201-203

Gill K. y Amit Z.: Serotonin uptake blockers and voluntary alcohol consumption a review of recent studies. En: Galanter M. ed. Recent developments in alcoholism vol 7. , New York: Plenum Press. 1989, 225-248

Gubya K., Grant K.A., Valverius P., Hoffman P.L. y Tabakoff B.: Brain regional specificity and time course of changes in the NMDA receptor-ionophore complex during ethanol withdrawal. *Brain Res.* 1991; 547: 129-134.

Hasaslida M. ,Alterman A., McLellan A.T., O'Brien C.P.,Purtil J. y Voipicelli J.: Comparative effectiveness of inpatient and outpatient detoxification of patients with mild to moderate alcohol withdrawal syndrome. *N. Engl. J Med.* 1989; 370: 358-365.

Higgin G.A., Lawrin M.O. y Sellers E.M.: Serotonin and alcohol consumption. En: Naranjo C.A. y Sellers E.M. eds. Novel Pharmacological interventions for alcoholism. New York: Springer Verlag. 1992: 83-91.

Hyytia P. y Sinclair J.D.: Responding for oral ethanol after naloxone treatment by alcohol preferring AA rats. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 1993;17: 631-636.

Jaffe J.H., Kranzel H.R. y Ciraulo D.A.: Drugs used in the treatment of alcoholism. En Mendelson J.H y Mello MK, eds. Medical diagnosis and treatment of alcoholism. New York: McGraw-Hill, 1992; 268: 1877-1882

Lhuintre J.P., Moore N., Tran G. y cols.: Acamprosate appears to decrease alcohol intake in weaned alcoholics. *Alcohol* 1990; 25: 613-622.

Naranjo C.A. y Bremner K.E. Evaluation of the effects of serotonin uptake inhibitors in alcoholics: a review. En: Naranjo C.A. y Sellers E.M., eds. Novel pharmacological interventions for alcoholism. New York: Springer-Verlag, 1992; 105-120

O'Brien C.P., Eckardt M.J. y Linnoila, V.M.: Pharmacotherapy of alcoholism. En: Psychopharmacology: The fourth generation of progress. Boom F. y Kupfer D.J., eds. New York: Raven Press, 1995: 1745-1755.

Sellers E.M., Higgins G.A. y Sobell, MG: 5-HT and alcohol abuse. Trends Pharmacol. Sci. 1992; 13: 69-75.

Volpicelli J.R., Alterman A.I., Hayasida M. y O'Brien C.P.: Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. Arch. Gen. Psychiatry. 1992; 49: 876-880.