Jorgelina Presta,
Roberto Coloccini

Palabras clave

Alcoholismo crónico, tratamiento farmacológico, abordaje integral.

Síntesis Inicial

El alcoholismo es una patología altamente prevalente en todos los grupos etarios, que supera y muchas veces coexiste con otras drogas de consumo (tabaco, cocaína, marihuana, benzodiazepinas).

Se considera un desorden neurobiológico, en el que las interacciones entre los factores genéticos y ambientales juegan un rol preponderante.

El abordaje debe ser integral y contemplar el aspecto farmacológico.

“Lo han visto rondar tumbas. Lo han visto emborracharse brutalmente como si se odiara. Nadie advertirá el drama íntimo, su desgarrada urgencia de felicidad”

*Abelardo Castillo, Israfel
(inspirado en la vida de Edgar Allan Poe)*

El paciente alcohólico que viene a la consulta consume, por lo general, otras sustancias psiconeurobióticas, como el tabaco. Esta realidad complica notoriamente el panorama asistencial, pues no solo el estado de “sobriedad” es un objetivo terapéutico a cumplir, sino que debe acompañarse del “desdrogarse”, que significa “transformar un proyecto de muerte en un proyecto de vida”.

Para poder llevar a cabo este abordaje integral es fundamental una evaluación diagnóstica completa, requisito esencial para planificar “los tratamientos de abordaje múltiple” y la polifarmacología como columna vertebral de estos tratamientos.

Las interconsultas con diferentes especialidades (psiquiatría, psicología, toxicología, clínica médica) y la solicitud de estudios complementarios también forman parte de este proceso, que puede sufrir modificaciones o completarse durante el tratamiento.

Es interesante destacar que las diferencias en la etnicidad, la metabólica, la proteómica y la epigenética hacen que no todos los pacientes respondan igual a la ingesta de alcohol y a su terapéutica.¹

En caso de coexistencia de tabaquismo, déficit cognitivos o depresión se recomienda el abordaje conjunto desde el inicio del tratamiento.

“Se considera alcoholista a aquellas personas que pierden su libertad frente al alcohol”

Fouquet (1951)

Antes de comenzar un tratamiento farmacológico, y durante este, se deben chequear regularmente los siguientes parámetros bioquímicos: hemograma, plaquetas, transaminasas, Gamma GT, glucemia, amilasa, ionograma, uremia, creatinemia, magnesio, creatinfosfoquinasa y estado ácido base. En algunos casos es conveniente solicitar serologías virales para hepatitis B y C o HIV.

El plan de tratamiento debe ser compartido con el paciente y la familia, para generar un compromiso mayor con el médico y, por consiguiente, una mejor adherencia a la medicación. El tratamiento debe ser personalizado y acompañado de psicoterapia cognitivo-conductual.

La indicación de internación depende del estado clínico-psiquiátrico del paciente y fundamentalmente de la presencia o no de buena continencia familiar.

Los fármacos más recomendados para abordar la dependencia de alcohol son: naltrexona, clonidina, pregabalina, modafinilo, ropirinol, clonazepán, gabapentín, ziprasidona, aripiprazol y quetiapina.¹

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Se conoce como *craving* al anhelo o compulsión por el alcohol. El tratamiento farmacológico se divide en dos grupos principales: fármacos anticraving y fármacos aversivos o disuasivos.

Fármacos anticraving

Naltrexona: es un antagonista opioide de vida media prolongada y buena absorción oral. La dosis habitual es de 50 mg/día, en una sola toma diaria. Su utilización no impide el consumo de alcohol, como en el caso de los fármacos aversivos.

Está demostrado que reduce el anhelo compulsivo, que suele ser el síntoma “blanco” con el que se logra más adherencia al tratamiento. Además, disminuye el número de días de bebida, el consumo excesivo, la tendencia a volver a beber y las recaídas. Prácticamente no ofrece riesgo de interacciones medicamentosas, lo cual permite ampliar la asociación con otros fármacos.

Estas ventajas se mantienen solo cuando la adherencia a la medicación es alta, por lo tanto es importante que el paciente sea motivado para continuar el tratamiento.

Es conveniente mantener el tratamiento más allá de los cuatro meses recomendados, llegando incluso a los doce meses, y asociarlo con otros fármacos e intervenciones psicoterapéuticas individuales, familiares y/o sociales (grupos de soporte comunitarios, alcohólicos anónimos, acompañantes terapéuticos, etc.).

Es preciso insistirle al paciente acerca de la conveniencia de reiniciar la toma de naltrexona ante la presencia de anhelo de alcohol, aunque esto ocurriera meses o años después de haber discontinuado la medicación.

Los efectos adversos son generalmente leves y afectan al 15% de los pacientes. Los más frecuentes son cefaleas, náuseas, insomnio, astenia y mareos. Estos efectos suelen ser más intensos al comienzo, y tienden a disminuir con la continuidad del tratamiento.

Este fármaco no puede ser administrado en caso de hepatopatía severa (por ej., cirrosis). Como regla general no se recomienda su utilización si las transaminasas y la bilirrubina se encuentran aumentadas más de cinco veces de su valor máximo normal.

Se debe tener especial cuidado en instruir al paciente y a la familia para que tengan una tarjeta en la que consigne el tratamiento con naltrexona, ya que en caso de urgencias en las que pueda recibir analgésicos opiáceos se podrían desencadenar cuadros agudos de abstinencia.

También hay que tener especial cuidado en pacientes con abuso de alcohol y opioides, pues se necesita una desintoxicación amplia de opioides con control de orina y al menos tres o cuatro días sin consumo para instaurar el tratamiento con naltrexona, que se debe iniciar con 25 mg matinales a prueba.

La farmacopea dispone de comprimidos de 50 mg. Se recomienda comenzar con medio comprimido después del desayuno o el almuerzo, pues así se neutraliza la presencia de náuseas, que pueden perjudicar la frágil adherencia inicial de estos pacientes al tratamiento farmacológico. Es conveniente advertirles acerca de este efecto adverso o de los posibles malestares estomacales, mareos o cefaleas, como complicaciones benignas que ceden fácilmente y no requieren discontinuar el fármaco.

Existen otros métodos para mejorar la adherencia, como administrar el fármaco en dosis de 100 mg tres veces por semana (puede aumentar los efectos indeseables).

Este medicamento puede ser empleado en el modelo de tratamiento basado en la abstinencia total, pero resulta imprescindible en aquellos en los que no se puede asegurar la abstinencia, por la carencia de efectos antagónicos.

El baclofeno en dosis de 10 mg en dos o tres tomas diarias es la molécula de elección cuando no se puede administrar naltrexona por presencia de patologías hepáticas graves.²

La naltrexona es embriotóxica en ratas y conejas. No existe experiencia clínica en humanos, por lo tanto no se debe usar en embarazo y lactancia, a menos que los potenciales beneficios justifiquen los posibles riesgos.

Acamprosato: se utiliza en dosis de 1500-2000 mg/día. Favorece la inhibición del ácido gammaaminobutírico y disminuye la actividad glutamatérgica. Mantiene el estado de abstinencia dentro del marco del tratamiento multidisciplinario del paciente alcohólico. En los ensayos clínicos se ha demostrado que la utilización de acamprosato, en asociación con psicoterapia, duplica la tasa de abstinencia. Es bien tolerado (ocasionalmente puede producir diarrea). No tiene interacciones medicamentosas. Puede combinarse con naltrexona y disulfiran.

Fármacos aversivos o disuasivos

Disulfiran: se administra en dosis de 500 mg/día. La indicación y duración del tratamiento depende del tipo de paciente (puede indicarse en caso de fiestas, vacaciones o también durante un período prolongado de hasta dos años). Está contraindicado en pacientes con cardiopatía y en el embarazo. Debe utilizarse con precaución en pacientes con cirrosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes, patología tiroidea, epilepsia y psicosis. Tiene múltiples interacciones farmacológicas (warfarina, isoniácida, rifampicina, diazepam, alfa y betabloqueantes, fenitoína). Se está usando también en el tratamiento de adicción a la cocaína.

Interfiere con el metabolismo del alcohol en el hígado, permitiendo la acumulación del tóxico acetaldehído en la sangre. Muchos estudios avalan la efectividad, combinado con el tratamiento psicosocial, disminuye la cantidad y frecuencia del consumo alcohólico.

Está indicado cuando se evalúa privilegiar una terapia avulsiva, cuyo objetivo principal es producir rechazo, desencadenando el efecto alcohol+disulfiran (vasodilatación, arritmias, cefaleas, disfunción sexual, depresión respiratoria, etc.). La indicación debe ser avalada por el paciente y la familia (consentimiento por escrito). Si el paciente no está comprometido con la abstinencia continuada, y “se prueba” bebiendo pocas cantidades mientras está tratado con disulfiran, su efecto disminuye y además puede ser peligroso tras un consumo importante de alcohol o tras consumos pequeños, pero reiterados. Solo los pacientes muy motivados y con baja probabilidad de recaída son candidatos a esta medicación.

Puede ser combinado con naltrexona, en casos de que se alternen períodos de abstinencia total y de consumo controlado para aumentar el potencial terapéutico de la estrategia.

Otros fármacos potencialmente útiles en ciertas poblaciones

Carbamacepina: esta molécula sería eficaz en el control de la impulsividad y tiene acción sobre la ansiedad. La dosis recomendada es de 600-1200 mg/día. Se debe controlar el hemograma, las plaquetas y el ionograma por la posibilidad de neutropenia, plaquetopenia o hiponatremia. Al igual que con el ácido valproico, se debe tener en cuenta su acción inhibitoria sobre el citocromo P 450.

Oxcarbacepina: es mejor tolerada que la molécula anterior y tiene menos posibilidades de interacciones medicamentosas, lo cual favorece su uso en pacientes con pobre adherencia. Se utiliza en dosis de 1200-2400 mg/día en 3 tomas diarias.

Topiramato: se indica en dosis de 100-400 mg en dos tomas diarias, comenzando con 25 mg con titulación posterior hasta la dosis deseada. Sus mecanismos de acción están enfocados en lograr la estabilización de la hiperexcitabilidad neuronal. Dentro de estos mecanismos útiles para el tratamiento del alcoholismo está la potenciación de la actividad gabaérgica. En forma crónica, el alcohol va produciendo una depleción de la actividad gabaérgica, lo que el paciente busca suplir a través de la ingesta de alcohol de manera continuada. Esta droga, además, inhibe los receptores glutamatérgicos y disminuye la actividad dopaminérgica facilitada por el consumo de alcohol. Esta vía está extremadamente facilitada en sujetos con consumo crónico de alcohol, quienes al consumirlo, sufren un efecto dopaminérgico mayor.

Es útil para pacientes con riesgo epileptógeno. Favorece una muy buena adherencia en pacientes con trastornos alimentarios, particularmente en mujeres, ya que es el único estabilizador del estado de ánimo que puede producir hiporexia con descenso del peso corporal.

Disminuye moderadamente el anhelo de alcohol y no es necesaria la abstinencia total para que haga efecto, aunque por su potencial hepatotóxico y cognitivo tóxico, se recomienda evitarlo durante el consumo excesivo activo por parte del paciente.

Tiene el beneficio adicional de mejorar la impulsividad, rasgo clave en la etiopatogenia del alcoholismo.

Los efectos adversos más frecuentes son pérdida de peso, trastornos en la memoria y concentración y astenia. Con menor frecuencia se puede presentar acidosis metabólica, cálculos renales y glaucoma de ángulo cerrado.

Ácido valproico: tiene efecto contra la activación inducida (kindling) que estaría ligada a la disminución y/o moderación de la impulsividad. Tiene también acción estabilizadora del estado de ánimo, que en estos pacientes puede ser beneficiosa.

Se puede dosificar de dos maneras: 1) En un rango de 1-2,5 gr/día en dos o tres tomas; 2) En dosis de 21 mg/kg/día.

El tratamiento debería prolongarse a lo largo de las tres fases de recuperación (desintoxicación, deshabitación y mantenimiento), o bien el tiempo que el cuadro lo requiera. Cada cuatro a seis meses se debería realizar un control de la-

boratorio que incluya transaminasas, lípidos, glucemia, hemograma y recuento de plaquetas. Ocasionalmente produce neutropenia y plaquetopenia.

Pregabalina: se administra en dosis de 50-450 mg/día. Disminuye el consumo y los síntomas psicopatológicos asociados al alcoholismo.

Actúa como modulador presináptico de la liberación de neurotransmisores excitatorios como el glutamato, las monoaminas y la sustancia P. Su mecanismo de acción involucra a la subunidad $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio dependientes de voltaje, con una potencia triple respecto al gabapentín. Luego de su administración vía oral, se absorbe rápidamente, no se une a proteínas, tiene una vida media de seis horas y se excreta por orina. No tiene interacciones farmacológicas significativas.

Los resultados del tratamiento con pregabalina son superiores a los obtenidos con naltrexona en pacientes con trastornos psiquiátricos co-mórbidos. No obstante, la combinación de ambos fármacos puede resultar potenciadora.³

Gabapentín: se utiliza en dosis de 1200 mg/día. Al igual que la pregabalina es un compuesto derivado del ácido gammaaminobutírico y comparten efectos antiepilepticos, analgésicos y ansiolíticos. Es útil para reducir el consumo de alcohol y el craving en pacientes con dependencia.⁴

Modafinilo: aumenta la acción de la noradrenalina en la corteza prefrontal y en la vía inhibitoria promotora de sueño. Tiene efecto potenciador de la vigilia. Aumenta los niveles de glutamato y serotonina, mientras que disminuye los de gamma-aminobutírico en ciertas áreas del cerebro. Aumenta los niveles extracelulares de dopamina. Está indicado en casos de narcolepsia, síndrome de apnea del sueño y trastornos del sueño en trabajadores por turnos.

Aunque también es usado en el alcoholismo, se desaconseja por producir reacciones cutáneas de hipersensibilidad, trastornos psiquiátricos y en ocasiones elevación de la presión arterial. Está contraindicado en cardiopatas, hipertensos y embarazadas.

INDIVIDUALIZACION DEL TRATAMIENTO

Si bien hay muchas formas de individualizar el tratamiento, Johnson describe tres subtipos prototípicos de casos clínicos y sus posibles abordajes terapéuticos:

- En bebedores de riesgo con larga historia de conducta alcohólica y que además presentan comorbilidades psiquiátricas y enfermedades médicas recomienda: topiramato de 25 a 300 mg/día, con un promedio de 100 mg diarios.
- En alcohólicos adultos que comienzan a beber tempranamente y que suelen tener conductas antisociales, episodios de atracones alcohólicos, etc., recomienda: naltrexona 100 mg/día.
- En pacientes alcohólicos de tercera edad que beben para aliviar su estado de ánimo (generalmente depresivos) recomienda: naltrexona de efecto prolongado 300 mg IM/mes durante cuatro meses.^{5,6}

CONCLUSIONES

El tratamiento del paciente alcohólico requiere de una estrategia compleja que incluya:

- a. Evaluación diagnóstica integral.
- b. Abordaje simultáneo de todas las patologías psiquiátricas y físicas, mediante tratamientos de abordaje multidisciplinario, en los cuáles la polifarmacología ocupa el papel de “columna vertebral” en las primeras etapas.

Esta metodología facilita notoriamente que las internaciones sean buenas, cuando nuestra evaluación no indica intentarla de forma ambulatoria. Los abordajes psicosociales ocupan papeles complementarios.

Bibliografía sugerida

1. Weber, W. Ethnic, Pharmacogenetics. En: Pharmacogenetics, Cap 8. Weber, W, Ed. Second Edition, Oxford University Press, 2008.
2. Volkow, N. Nota editorial. Revista de Psiquiatría Biológica. Vol XV, N° III, 2008.USA 2008.
3. Bouza, C.; Angeles, M.; Muñoz, A. y Amate, J. M. Efficacy and safety of naltrexone and acamprosate in the treatment of alcohol dependence: a systematic review. *Addiction* 2004; 99:811-828
4. Fiellin, D.A.; Reid, M.C. y O'Connor, P.G. New therapies for alcohol problems: application to primary care. *Am J Med* 2000; 108:227-237
5. Garbutt, J.C.; West, S.L. y col., Carey TS, Lohr KN, Crews FT. Pharmacological treatment of alcohol dependence: a review of the evidence. *JAMA* 1999; 281:1318-1325
6. Srisurapanont, M. y Jarusuraisin, N. Naltrexone for the treatment of alcoholism: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2005; 8:267-280