

Farmacología de la desintoxicación y deshabituación

Bartolomé Pérez Gálvez

El progresivo conocimiento de las bases neurobiológicas del alcoholismo, especialmente en las dos últimas décadas, ha favorecido el desarrollo de nuevos fármacos indicados para el tratamiento de esta enfermedad. Esta complejidad neurobiológica se manifiesta clínicamente por una, cada vez más evidente, heterogeneidad de la población alcohólica que solicita tratamiento. Una diversidad que exige nuevos enfoques farmacológicos para el abordaje terapéutico de esta patología.

En el tratamiento del trastorno por uso de alcohol (TUA), clásicamente se distinguen dos fases principales que discurren cronológicamente sin solución de continuidad:

- A. La desintoxicación, con una duración habitual de 7-14 días, dirigida a la interrupción del consumo de alcohol, evitando la aparición de un síndrome de abstinencia al alcohol (SAA).
- B. El proceso de deshabitación, dirigido a mantener la abstinencia y prevenir las recaídas en el consumo, y cuya extensión aproximada es de dos años.

TRATAMIENTO DE DESINTOXICACIÓN

La primera fase del tratamiento del TUA es la desintoxicación. El concepto de desintoxicación incluye tanto el tratamiento de la sintomatología de abstinencia como la prevención de este SAA. La desintoxicación solo es una fase inicial del tratamiento. Por este motivo, con carácter previo al inicio de la desintoxicación, es importante que el paciente haya aceptado un plan de tratamiento integral, debidamente estructurado y con objetivos iniciales claramente definidos.

En la mayoría de los pacientes es preciso instaurar algún tipo de tratamiento farmacológico en esta fase, dependiendo de la intensidad del síndrome y de la previsión de complicaciones que sea preciso prevenir. No obstante, la desintoxicación no es necesaria cuando el paciente presente un periodo de abstinencia superior a 72 horas y se encuentre asintomático, el consumo sea intermitente y no se presente síntomas de abstinencia y, finalmente, en el caso de que el objetivo terapéutico inicial no sea la abstinencia completa de alcohol.

Previamente a la instauración de un tratamiento de desintoxicación en el TUA, es preciso evaluar la intensidad del SAA y, en base a esta, determinar el escenario terapéutico en el que se realizará la desintoxicación. Para este fin puede utilizarse la escala *Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol-Revised (CIWA-Ar)*, instrumento que valora diez síntomas del SAA, permitiendo estimar la severidad del mismo y, en consecuencia, planificar la intervención terapéutica más adecuada. El contexto en el que se realizará la desintoxicación se determinará inicialmente según la puntuación obtenida en la *CIWA-Ar*:

- *CIWA-Ar* <10: síndrome de abstinencia ligero. Régimen ambulatorio, no precisa de un tratamiento paudado de fármacos ansiolíticos, siendo suficiente el tratamiento sintomático.
- *CIWA-Ar* = 10-20: síndrome de abstinencia moderado. En régimen ambulatorio cuando no presentara alto riesgo de complicaciones. Es aconsejable una pauta descendente de fármacos ansiolíticos.
- *CIWA-Ar* >20: síndrome de abstinencia grave. La desintoxicación debe realizarse en un medio hospitalario.

Aunque la mayoría de las desintoxicaciones se realizan en el ámbito ambulatorio con absoluta seguridad para el paciente y eficacia terapéutica, otros factores pueden orientar hacia la idoneidad de desarrollar esta intervención en un medio hospitalario, como la ausencia de una persona responsable de la supervisión del tratamiento, los antecedentes de fracasos previos en desintoxicación hospitalaria, la ausencia de apoyo social, o la comorbilidad física o psiquiátrica (por ejemplo,

TABLA 10-1 | Pautas de administración de benzodiazepinas en el SAA

TIPO	PERFIL DEL PACIENTE	RÉGIMEN DE DOSIS
DOSIS DE CARGA	Pacientes con alto riesgo de complicaciones de un SAA, desintoxicados en medio hospitalario.	Dosis elevadas hasta que desaparezca el SAA o se alcance una sedación ligera.
PAUTA FIJA	Pacientes con riesgo de abstinencia complicada que son desintoxicados en medio no hospitalario.	Dosis decreciente para un intervalo fijo de días.
DOSIFICACIÓN DEPENDIENTE DE LOS SÍNTOMAS	Apropiada para pacientes desintoxicados en un contexto de supervisión médica (ambulatorio u hospitalario).	Dosis dependiente de la aparición de síntomas de abstinencia.

riesgo autolítico) que desaconsejen una desintoxicación ambulatoria, entre otros.

La desintoxicación de los trastornos por uso de alcohol conlleva la utilización de dos tipos de intervenciones farmacológicas:

1. Fármacos sedativos: su administración se dirige a prevenir o disminuir la aparición del SAA. Incluye las benzodiazepinas, el clometiazol, los antidopaminérgicos y los antiepilépticos.
2. Tratamiento de soporte: al objeto de restituir la homeostasis hidroelectrolítica y los déficits de sales y vitaminas asociados al consumo de alcohol.

Fármacos sedativos

Benzodiazepinas

Por la rapidez de inicio de sus efectos, la duración de estos y la posibilidad de revertir una sobredosis ocasional mediante el flumazenil, las benzodiazepinas constituyen el tratamiento de primera elección en la desintoxicación por un TUA. Se aconseja el uso de las de vida media larga, como el diazepam, el clonazepam, el clorazepato dipotásico o el clordiazepóxido. Este tipo de benzodiazepinas –en especial, el diazepam y el clonazepam– han demostrado mayor grado de evidencia en cuanto

a su eficacia y tolerabilidad, siendo útiles igualmente para prevenir complicaciones severas en el SAA, como las convulsiones por privación o el *delirium tremens*. En pacientes con hepatopatía severa, edad avanzada u otros motivos que aconsejen evitar una sobredosificación, es aconsejable utilizar una benzodiazepina de vida media más corta (intermedia) y sin metabolitos intermedios, como es el caso del lorazepam. En cualquier caso, debe vigilarse la posible aparición de efectos secundarios severos como la depresión cardiorrespiratoria, en especial cuando se utilicen dosis elevadas.

En la prevención y tratamiento del SAA se han propuesto tres opciones para la administración de benzodiazepinas (TABLA 10-1):

- A. Una dosis inicial alta y única (dosis de carga).
- B. Una dosis fija, en pauta generalmente descendente.
- C. Una dosis proporcional a la gravedad de síntomas de abstinencia.

La pauta dependiente de la aparición de síntomas es la más aconsejable cuando el paciente no presente comorbilidad ni antecedentes de SAA grave o de convulsiones. A excepción de aquellos casos en los que la administración oral pudiera estar dificultada (agitación, vómitos, etc.) es preferible esta frente a la intravenosa (IV) lenta.

TABLA 10-2 | Dosificación de pautas de benzodiazepinas en el SAA

TIPO	VÍA	DOSIS
Método de carga	Oral	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 20 mg cada 1-2 horas hasta sedación.
Pauta de 4 días	Oral	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Día 1: 20 mg cada 6 horas. ▪ Día 2: 20 mg cada 8 horas. ▪ Día 3: 20 mg cada 12 horas. ▪ Día 4: 20 mg cada 24 horas.
	Intravenosa	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 20 mg inicialmente. Después, infusión lenta de 20 mg/hora hasta sedación.
Pauta descendente de prevención del SAA	Oral	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosis inicial: dosis máxima de 100 mg/24 h, repartida en 3-4 tomas. ▪ Reducción del 30% en el segundo día. ▪ Reducción del 5% diario, hasta supresión. ▪ Para el resto de benzodiazepinas, utilizar dosis equivalente de diazepam y seguir la misma pauta.
Tratamiento del <i>delirium tremens</i>	Intravenosa	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 20 mg inicialmente. Después, 5 mg cada 5-10 minutos (administración lenta) hasta sedación.

Debe evitarse la vía intramuscular (IM) por cuanto las benzodiazepinas se absorben erráticamente por esta vía.

Existe un amplio rango de dosis, dependiendo de múltiples variables como el peso, estado físico o nivel de consumo. En la **TABLA 10-2** se exponen las pautas de administración más comunes:

Clometiazol

El clometiazol (Distraneurine®) es un derivado tiazólico de la vitamina B, con buena eficacia hipnótica, sedativa y anticomicial. Actualmente sólo se comercializa en cápsulas de 192 mg.

Debe ser indicado en pauta descendente, con especial cuidado de alcanzar la suspensión en breve plazo,

dado su elevado potencial adictivo. Como orientación puede administrarse una dosis inicial de 7-16 cápsulas diarias (1.344-3.072 mg/día), repartidas en 3-4 tomas. Se recomienda no superar dosis diarias de 4 g. A partir de esta dosis de inicio, se procederá a disminuir gradualmente la administración de este fármaco, disminuyendo una cápsula cada día hasta llegar a la suspensión total.

Como efectos secundarios más habituales destacan reacciones alérgicas (rinorrea) y gastritis. Las sobredosis de este fármaco pueden producir, igualmente, paradas cardiorespiratorias. Al igual que las benzo-

diazepinas, el clometiazol presenta tolerancia cruzada con el alcohol. Es un fármaco con menor tolerabilidad que estas y mayor gravedad de las interacciones si se consume alcohol, razones que desaconsejan su uso como primera elección, especialmente en tratamientos ambulatorios así como en pacientes hepatópatas y de edad avanzada.

Antidopaminérgicos

El tiapride (Tiaprizal®) es un antagonista de los receptores dopaminérgicos D₂, perteneciente al grupo de las benzamidas, con ligero efecto ansiolítico y que ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del SAA, en especial respecto a la contención de determinados síntomas como náuseas, temblor, sudoración o alucinaciones. Se presenta en comprimidos de 100 mg y en



ampollas inyectables de igual dosis. El rango habitual es 400 a 1.200 mg al día en administración parenteral (IM o IV) y de 300-800 mg al día, cuando se utiliza vía oral, en casos de menor gravedad.

Un aspecto importante a destacar es el hecho de que los antidopaminérgicos pueden reducir el umbral convulsionante. Debe recordarse que las crisis epilépticas por privación se presentan en el 3-10% de los pacientes no tratados. Por este motivo, el uso del tiapride debe limitarse a pacientes que requieran dosis bajas o a la administración como fármaco coadyuvante, en este caso asociada a benzodiazepinas o anticonvulsionantes.

El uso del haloperidol debe limitarse a la contención de episodios de agitación, preferentemente vía IM.

Antiepilépticos

Los fármacos antiepilépticos presentan una serie de ventajas respecto a los fármacos anteriores, como es la ausencia de riesgo de abuso y de potenciación de los efectos cognitivos producidos por el alcohol. Por otra parte, presentan un menor grado de interacción con el alcohol, ofreciendo mayor seguridad en este sentido. De igual modo, su efecto *anti-kindling* evitaría la sensibilización neuronal que genera una mayor gravedad en los episodios sucesivos de SAA.

No obstante, en la actualidad no existe suficiente evidencia respecto a la eficacia de estos fármacos en el tratamiento del SAA, con resultados publicados muy heterogéneos. Cabe destacar, por otra parte, las limitaciones para su uso, que genera el riesgo de aparición de determinados efectos secundarios como las

complicaciones hepáticas y hematológicas, asociadas a los dos anticonvulsionantes de los que se dispone mayor número de estudios de eficacia en el tratamiento del SAA: la carbamazepina y el ácido valproico.

En términos generales, algunos fármacos antiepilépticos podrían ser útiles en la prevención y tratamiento del SAA (la carbamazepina, el ácido valproico o la oxcarbazepina) mientras otros tendrían un papel coadyuvante, permitiendo utilizar dosis más bajas de benzodiazepinas (gabapentina o pregabalina). Como indicación específica, los antiepilépticos pueden ser útiles –solos o en combinación con el tiapride– cuando sea preciso evitar la administración de benzodiazepinas.

Tratamiento de soporte

En el tratamiento de desintoxicación de un TUA, es habitual que sea necesario añadir alguna intervención de soporte, dependiendo del estado físico del paciente:

- Tiamina (vitamina B₁): se aconseja administrar 100-300 mg IM, durante los tres primeros días, siguiendo posteriormente con la misma dosis vía oral, al objeto de prevenir complicaciones neurológicas como la encefalopatía de Wernicke o el síndrome de Wernicke-Korsakov. La administración de tiamina debe realizarse ante cualquier caso de paciente alcohólico, independientemente de que inicie un tratamiento de desintoxicación o mantenga el consumo de alcohol. Es conveniente mantener tratamiento oral de complejo vitamínico B (B₁, B₆ y B₁₂) al concluir la desintoxicación y hasta la estabilización del estado físico del paciente.

- Ácido Fólico: 5-10 mg/día, en caso de presentar anemia macrocítica.
- Antieméticos: cuando se prevean vómitos o en presencia de estos.
- Sales: control de niveles de K^+ y Mg^{2+} , con reposición en caso de déficit.
- Hidratación: mínimo de 2-3 litros de líquido diarios.

TRATAMIENTO DE DESHABITUACIÓN

La segunda etapa del tratamiento de los trastornos por uso de alcohol, la fase de deshabituación, tiene como objetivo prevenir las recaídas en el consumo y desarrollar un estilo de vida compatible con la abstinencia mantenida. Si bien, en esta segunda fase, las intervenciones psicoterapéuticas y psicosociales adquieren una mayor relevancia que en la etapa de desintoxicación, el uso de fármacos sigue siendo básico para una mejor evolución clínica. Los tratamientos que no incluyen la administración de medicación registran peores resultados que aquellos otros que aportan terapia farmacológica, incluso cuando esta fuera sólo placebo (Anton y cols., 2006).

Los recientes avances en el conocimiento de la neurobiología del alcoholismo; la evidencia de que la enfermedad es etiológica y clínicamente heterogénea, disponiendo en muchos casos de una base genética; así como el desarrollo de modelos animales en los que se constata la eficacia de diversos fármacos en la reducción del consumo, justifican la creciente

importancia de la farmacoterapia en esta fase del tratamiento.

Hasta la fecha, solo tres fármacos han sido aprobados por la *U.S. Food and Drug Administration (FDA)* para el tratamiento de la dependencia al alcohol: el disulfiram, la naltrexona (oral y *depot*) y el acamprosato. Se estima que estos fármacos solo son administrados al 20% de los pacientes que podrían beneficiarse de sus efectos terapéuticos. En España, se eleva a seis el número de medicamentos que disponen de esta indicación: dos interdictores (el disulfiram y la cianamida cálcica), dos glutamatérgicos (con el acamprosato como principio activo) y dos antagonistas opiáceos (la naltrexona oral y, recientemente, el nalmefeno).

En consecuencia, los fármacos aprobados para el tratamiento de deshabituación de los trastornos por uso de alcohol se dividen en cuatro grupos.

1. Antidipsotrópicos o interdictores: el disulfiram (Antabús®) y la cianamida cálcica (Colme®).
2. GABAérgicos con acción sobre el sistema NMDA-glutamato: el acamprosato (Campral® y Zulex®).
3. Antagonista de los receptores opiáceos μ y κ : la naltrexona (Revia®).
4. Modulador del sistema opioide: el nalmefeno (Selincro®). Esta nueva categoría se diferencia de la anterior en base a su distinto perfil receptorial como antagonista μ y δ , y agonista parcial κ (European Medicines Agency, 2013).

Mientras los fármacos incluidos en el primer grupo actuarían mediante un mecanismo aversivo, los



glutamatérgicos y los antagonistas opiáceos serían considerados *anticraving*, esto es, disminuirían la apatía de alcohol por parte del paciente. El modulador del sistema opioide, el nalmefeno, disminuiría la pérdida de control o incapacidad para dejar de beber, una vez empezado el consumo (*priming*).

Antidipsotrópicos o interdictores

Son fármacos que inhiben la enzima aldehído-deshidrogenasa, produciendo un incremento de los niveles plasmáticos de acetaldehído, al bloquear la metabolización de este en acetato produciendo niveles de acetaldéhído entre 5 y 10 veces superiores a los habituales. Esta acumulación de acetaldehído produce el denominado "efecto Antabús", caracterizado por vasodilatación, taquicardia, palpitaciones, mareo-vértigo, sudoración, dolor precordial, rubefacción facial, náuseas, vómitos, diplopía o visión borrosa, alteraciones de la presión arterial, cefalea, dificultad respiratoria y sudoración. En los casos más graves puede llegar a producir depresión respiratoria, arritmia, infarto de miocardio, colapso cardio-vascular, pérdida de conciencia, convulsiones e incluso la muerte. La intensidad de los síntomas es proporcional a la cantidad de alcohol ingerida y empiezan a ser observables a los 10-20 minutos de iniciar el consumo.

Los fármacos interdictores producen un efecto aversivo –más bien, disuasorio– hacia el alcohol, generando cambios cognitivos y motivacionales en el paciente, para quien el alcohol no es una opción por cuanto su consumo le generaría una desagradable reacción adversa. La eficacia de estos fármacos depende del grado

de conciencia y motivación del paciente en relación al objetivo de la abstinencia. De igual modo, se ha constatado que también es mayor cuando se supervisa la efectiva administración del fármaco. Es preciso recordar que estos fármacos deben ser prescritos una vez el paciente haya sido debidamente informado de sus efectos en caso de consumo, se descarte la presencia de patologías que contraindiquen su utilización (alteración cardiovascular, embarazo o psicosis), y nunca debe ser administrado sin conocimiento del enfermo. Debe advertirse sobre los productos que pueden generar una reacción adversa (cosméticos, medicamentos que contengan alcohol, vinagre, alimentos elaborados con alcohol o vinagre, etc.) al objeto de que el paciente evite su consumo.

Disulfiram

Fue el primer fármaco aprobado por la *FDA*, en 1951, para el tratamiento de la dependencia al alcohol. A pesar de ello, pocas investigaciones tienen la calidad necesaria como ofrecer suficiente evidencia científica respecto a su eficacia. Los tratamientos supervisados con el disulfiram han evidenciado mayor eficacia que el placebo (Jørgensen, Pedersen y Tønnesen, 2011) así como en comparación con otros fármacos como el acamprosato, la naltrexona o el topiramato (Miller, Book y Stewart, 2011).

El disulfiram produce una inhibición no reversible de la enzima aldehído-deshidrogenasa. Se presenta en comprimidos de 250 mg (Antabús®), administrándose 1-2 comprimidos diarios, en monodosis. El efecto se inicia 12 horas después de la administración del fármaco y puede alcanzar una duración de hasta 15 días

(dependiendo del tiempo previo de uso regular del medicamento). Otras presentaciones -como los implantes subcutáneos o la inyección *depot* IM hasta la fecha no han evidenciado su eficacia. Sus posibles efectos secundarios incluyen somnolencia, astenia, disfunción sexual, dermatitis, cefaleas, neuropatía o hepatopatía, entre otros. Se trata de un fármaco con apenas un 20% de cumplimiento terapéutico (Fuller y cols., 1986), motivo por el que se aconseja su administración solo en pacientes muy motivados y debiéndose valorar la oportunidad de una supervisión por personas próximas al paciente.

El disulfiram inhibe igualmente la dopamina-beta-hidroxilasa, disminuyendo la metabolización de la dopamina y, en consecuencia, incrementando la disponibilidad de dopamina en las sinapsis. Este efecto justifica su aparente eficacia en pacientes adictos a la cocaína, así como su contraindicación en pacientes psicóticos. Contrariamente a esta última contraindicación, el disulfiram parece ser efectivo y seguro en pacientes con un trastorno psicótico comórbido (Green y cols., 2008).

Cianamida cálcica

A pesar de disponer de escasos estudios que evidencien la eficacia de este fármaco, la cianamida cálcica (Colme[®]) es utilizada en la deshabituación del alcoholismo por su capacidad para inhibir la acetaldehído-deshidrogenasa y, en consecuencia, producir resultados similares a los obtenidos por el disulfiram. Su eficacia fue inicialmente constatada en 1959 pero dispone de un número considerablemente inferior de estudios publicados.

La cianamida cálcica se presenta en gotas, debiéndose administrar una pauta de 12 gotas/12 horas (3 mg/gota; 72 mg/día). La inhibición enzimática que produce es reversible, de tal forma que el riesgo de reacción adversa apenas dura unas 12 horas. Entre sus efectos secundarios destaca mayor hepatotoxicidad que la observada con el disulfiram.

GABAérgicos con acción sobre el sistema NMDA-glutamato: el acamprosato

Aprobado para su uso en el tratamiento de la dependencia al alcohol en 2004, el acetilhomotaurinato de calcio o acamprosato (Campral[®], Zulex[®]) es un derivado de la taurina con actividad agonista GABA e inhibidor de los receptores glutamatérgicos tipo NMDA. Esta acción conjunta restauraría la función GABAérgica (disminuida por el consumo crónico de alcohol) a la vez que disminuiría la hiperfunción de la neurotransmisión excitatoria glutamatérgica, facilitando un reequilibrio entre ambos sistemas y, en consecuencia, el *craving* o ansia de alcohol. No presenta metabolismo hepático y sus efectos secundarios (gastrointestinales, prurito, mareos o cefaleas) suelen ser leves y pasajeros. El acamprosato se presenta en comprimidos de 333 mg, con una posología de 2 comprimidos cada 8 horas.

Los diversos ensayos clínicos y metaanálisis publicados evidencian la eficacia del acamprosato, si bien debe destacarse que no existe unanimidad entre los resultados positivos registrados en estudios europeos y los obtenidos en las investigaciones americanas. Existen diferencias entre las muestras utilizadas que



podrían justificar esta diversidad de resultados: en los estudios americanos se detecta una mayor representación de pacientes no desintoxicados antes de iniciar el tratamiento con acamprosato (Miller, Book y Stewart, 2011). Metaanálisis recientes consideran que el acamprosato es un fármaco eficaz en mantener la abstinencia en pacientes desintoxicados pero que pierde su eficacia cuando estos inician el consumo; por el contrario, los antagonistas opiáceos son más eficaces en evitar la transición desde un consumo inicial a una recaída (Rösner y cols., 2010; Maisel y cols., 2013).

Sin embargo, la falta de unanimidad con este fármaco se manifiesta en los datos obtenidos en los dos principales estudios multicéntricos realizados hasta la fecha (COMBINE, en Estados Unidos, y PREDICT, en Europa), en los que el acamprosato no registró superioridad respecto al placebo (Anton y cols., 2006; Mann y cols., 2013).

Antagonista opiáceo (la naltrexona) y modulador del sistema opioide (el nalmefeno)

El consumo de alcohol produce un aumento en la liberación de opioides endógenos que, a su vez, aumentan la liberación de dopamina en las neuronas mesolímbicas, favoreciendo el mecanismo de recompensa ante el consumo de esta sustancia. En consecuencia, los fármacos con capacidad para bloquear los receptores opiáceos –como la naltrexona o el nalmefeno–, producen una inhibición indirecta en la liberación de dopamina, disminuyendo los efectos gratificantes del alcohol y el deseo (*craving*) por consumirlo.

La **naltrexona** (Revia®) es un antagonista opioide de los receptores μ y κ , de semivida larga, habitualmente administrado por vía oral en dosis de 50 mg/día, si bien en la mayoría de los estudios americanos se han utilizado dosis de 100 mg/día. En Estados Unidos se dispone de preparaciones intramusculares, con prometedores resultados terapéuticos. Entre sus efectos secundarios destaca la hepatotoxicidad, así como náuseas, cefaleas, inquietud, insomnio, ansiedad o mareos.

La revisión realizada por Rösner y cols. (2010), sobre un total de 50 ensayos clínicos que incluían 7.793 pacientes, evidenció que la naltrexona reduce el riesgo de consumo excesivo de alcohol en un 17% respecto a la tasa observada con placebo, disminuyendo igualmente el número de días de consumo y la cantidad consumida de alcohol, pero no la probabilidad de reincidencia. En otros términos, favorece que un consumo puntual de alcohol no se convierta en una recaída completa. Esta característica de los antagonistas opiáceos ha dado lugar a una nueva línea de fármacos, dirigidos para disminuir el riesgo de recaída aunque pudiera mantenerse cierto nivel de consumo.

El **nalmefeno** (Selincro®) es un modulador del sistema opioide aprobado en 2013 por la Agencia Europea del Medicamento (EMA), que aparece en el contexto de un enfoque terapéutico basado en la reducción del consumo de alcohol. Este nuevo paradigma de tratamiento permite ofrecer una respuesta terapéutica eficaz a un importante grupo de pacientes. Más del 40% de los alcohólicos que precisan tratamiento no lo solicitan porque no se encuentran preparados para dejar de beber totalmente (Aubin y Daepfen, 2013),

pudiendo beneficiarse de un tratamiento dirigido a la reducción del consumo, como paso previo a una abstinencia posterior y, en todo caso, disminuyendo la morbi-mortalidad asociada.

El nalmefeno presenta una estructura química similar a la naltrexona pero con un perfil ligeramente diferenciado, por cuanto se trata de un antagonista de los receptores opioides μ y δ , y agonista parcial del receptor κ , aporta interesantes ventajas respecto a esta, como la ausencia de hepatotoxicidad, una unión más efectiva a los receptores opiáceos centrales, una vida media más elevada (8-10 horas), y una mayor biodisponibilidad.

El nalmefeno se administra a demanda (*as-needed* o 'según necesidad'), una vez al día cada vez que el paciente percibe riesgo de consumo y 1-2 horas antes de consumir alcohol, en comprimidos de 18 mg, estando indicado en la reducción del consumo de alcohol en pacientes dependientes a esta sustancia. Esta novedosa forma de administración ha demostrado una elevada adherencia, con un cumplimiento superior al 80% en ocho de cada diez pacientes (Sinclair y cols., 2014).

La eficacia del nalmefeno ha sido recientemente contrastada en tres extensos ensayos clínicos multicéntricos realizados en Europa con una muestra total de 1997 sujetos (Gual y cols., 2013; Mann y cols., 2013; Van den Brink y cols., 2013; Van den Brink y cols., 2014). En pacientes con un nivel de consumo elevado según los criterios de la OMS (consumo de alcohol >60 g/día en hombres y >40 g/día en mujeres), se observó una reducción en el consumo de alcohol -en términos

de días de consumo excesivo de consumo de alcohol total- de más de un 50% a los 6 meses y más de 60% a los 12 meses, administrado a demanda y junto a soporte psicosocial. El nalmefeno parece tener especial utilidad en sujetos que no presentan un consumo diario de alcohol pero que, cuando este sucede, les caracteriza la pérdida de control.

Los resultados obtenidos hasta la fecha apuntan hacia un efecto inmediato en la reducción del consumo, desde el primer día, y mantenido durante un año, tiempo máximo en el que se han evaluado sus resultados. El nalmefeno ha demostrado ser significativamente más efectivo que la naltrexona para suprimir la ingesta de alcohol en animales dependientes a esta sustancia (Walker y Koob, 2008), así como evidenciar una mayor capacidad para reducir la intensidad del *craving* (Drobes y cols., 2004). Estos hallazgos podrían justificar los mejores resultados obtenidos por el nalmefeno en la reducción del consumo de alcohol, en comparación con los registrados por la naltrexona en los distintos ensayos clínicos realizados hasta la fecha.

Puede verse un resumen de los fármacos aprobados en la (**TABLA 10-3**).

Otros fármacos no aprobados

Múltiples fármacos han sido utilizados en el tratamiento de los trastornos por uso de alcohol, aun cuando solo fuera a nivel experimental. En este grupo de fármacos "candidatos", posiblemente sea el **topiramato** el que presenta mayor extensión en su difusión y uso clínico. Se trata de un antiepiléptico que se ha asociado

TABLA 10-3 | Fármacos aprobados actualmente (junio de 2014) para el tratamiento de la dependencia al alcohol

DISULFIRAM

- Inhibidor de la enzima aldehído deshidrogenasa.
- Debe ser utilizado en pacientes altamente motivados para mantener la abstinencia.
- Es aconsejable la presencia de un familiar o allegado que supervise la administración del fármaco: apenas un 20% de cumplimiento terapéutico.
- Evitar en pacientes con hepatopatía grave y/o neuropatía periférica.
- Dosificación: 250 mg/24 h. Otras pautas dirigidas a un almacenamiento rápido del fármaco para evitar consumos inmediatos a la suspensión:
 - Inicial: 250 mg/12 h, pasando a 250 mg/24 h a partir del 5º-7º día.
 - 800-1200 mg/día hasta el 4º día, pasando a 400 mg/día entre 5º y 7º día, para continuar con 200 mg/24 h durante 5-6 meses.

ACAMPROSATO

- Antagonista del receptor glutamatérgico tipo NMDA y agonista GABAérgico.
- Su uso se aconseja en pacientes con *craving* de alivio (*relief craving*) o *craving* motivado por ansiedad.
- La reducción de episodios de consumo excesivo puede considerarse como un buen resultado. Sin embargo, su eficacia disminuye considerablemente en sujetos que reinstauran un consumo regular.
- Evitar en pacientes con insuficiencia renal severa.
- Dosificación: 1.3-2 g/día, en 2-3 tomas/día, durante 12 meses. Equivalente a 2 comprimidos/8 h. Difícil cumplimiento de la pauta de administración.

NALTREXONA

- Antagonista de los receptores opioides μ y κ .
- Medicación *anticraving* utilizada en pacientes con *craving* de recompensa (*reward craving*). Realmente no es un *anticraving* sino un *antipriming*.
- Indicado en mantenimiento de la abstinencia y prevención de recaídas.
- Evitar el uso de la naltrexona en programas de mantenimiento, en pacientes con sintomatología física de abstinencia (CIWA >10) y/o que requieran tratamiento de desintoxicación: estos pacientes deben dirigirse hacia la abstinencia.
- Dosificación: 50-100 mg/día V.O. durante 3-6 meses. Naltrexona *depot* (USA): 1 inyección IM (380 mg) mensual, durante 6 meses.

NALMEFENO

- Modulador de los receptores opioides: antagonista de los receptores μ y δ , y agonista parcial del receptor κ .
- Se trata de un *antipriming* (reduce la probabilidad de pérdida de control o incapacidad de cesar el consumo cuando este se ha iniciado), más que un *anticraving*.
- Indicado en programas de reducción del consumo, en pacientes con un nivel de consumo de riesgo elevado (≥ 60 g/día en hombres y ≥ 40 g/día en mujeres).
- Evitar el uso del nalmefeno en programas de mantenimiento, en pacientes con sintomatología física de abstinencia (CIWA >10) y/o que requieran tratamiento de desintoxicación: estos pacientes deben dirigirse hacia la abstinencia.
- Dosificación: 18 mg (1 comprimido) según necesidad (1-2 horas antes de consumir alcohol), durante 6 meses.

OXIBATO SÓDICO*

- Agonista del receptor GABA_B.
- Supresor del síndrome de abstinencia al alcohol.
- *Anticraving* con propiedades alcohol-miméticas, de utilidad en pacientes con *craving* de recompensa (*reward*) y de alivio (*relief*).
- Es aconsejable la presencia de un familiar o allegado que supervise la administración del fármaco.
- Evitar en pacientes con poliadicción a sustancias y con trastorno límite de la personalidad.
- Dosificación:
 - Desintoxicación: 50-100 mg/kg/día, cada 4-6 horas, durante 7-10 días.
 - Mantenimiento (*anticraving*): 50-75 mg/kg/día, cada 6-8 horas, durante 3-12 meses.

* No comercializado en España. Ensayo clínico concluido en 2014. Modificado de Caputo y cols., 2014.

a una disminución del *craving* y mantenimiento de la abstinencia, posiblemente mediada por su potencial anti-impulsivo. El topiramato actúa en los sistemas GABAérgico y glutamatérgico, e indirectamente modulando el dopaminérgico, mediante su acción directa sobre los dos anteriores. Entre sus limitaciones se encuentra su perfil de efectos secundarios (parestias, anorexia y alteraciones cognitivas) así como su lento escalado de dosis. Determinados **inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)** como la fluoxetina, la sertralina o el citalopram, han demostrado su eficacia para mantener la abstinencia en ciertos tipos de pacientes (inicio tardío) pero empeoran el pronóstico en los alcohólicos de inicio más tardío. Su eficacia parece mediada por su efecto antidepressivo, ansiolítico y anti-impulsivo. Otro fármaco serotoninérgico, el **ondansetrón** (antagonista 5-HT₃), ha demostrado eficacia clínica en alcohólicos de inicio precoz (Johnson, 2008).

En Europa han tenido gran difusión el **baclofén** y el **GHB (oxibato sódico)**. Ambos fármacos disponen de autorización, en determinados países, para ser utilizados en el tratamiento del alcoholismo. El baclofén es un agonista GABA_B, aprobado en Francia para su utilización en casos específicos, si bien su evidencia científica de su eficacia aún es limitada. Una situación similar ocurre con el oxibato sódico, autorizado en Italia y Austria, con el que actualmente se está desarrollando un ensayo clínico de fase II en España. Si bien el GHB presenta resultados iniciales muy favorables, su elevado riesgo de abuso limita sensiblemente su uso (Leone y cols., 2010).

En la actualidad sigue evaluándose la eficacia de múltiples fármacos como el flupentixol, el aripiprazol,

la quetiapina, la memantina, la vareniclina, el prazosín o la gran mayoría de los antiepilépticos. Por su novedoso mecanismo de acción, cabe destacar el OSU6162, un estabilizador dopaminérgico que tiene la capacidad de suprimir, estimular o no influir en la actividad de este tipo de neurotransmisión, dependiendo del tono dopaminérgico previamente existente.

Elección del fármaco en la deshabitación de la dependencia al alcohol

La dependencia al alcohol es una patología heterogénea, en cuanto se refiere a los sujetos afectados como a los posibles tratamientos de los que disponemos. Por ello, es aconsejable atender a ciertos criterios orientativos, durante el proceso de toma de decisiones, para elegir el fármaco más apropiado para cada paciente.

Una opción adecuada es valorar dos aspectos complementarios: por una parte, el efecto perseguido por el tratamiento farmacológico o, en otros términos, la diana terapéutica a la que nos dirigimos; por otra, el objetivo de consumo que establecemos para ese momento, bien sea abstinencia, bien reducción.

Respecto al **primer criterio** (diana terapéutica), los fármacos actualmente disponibles para el tratamiento de la dependencia al alcohol muestran distintos efectos terapéuticos que pueden ser complementarios entre sí:

1. Efecto disuasivo: los interdictores (el disulfiram y la cianamida cálcica), actúan inhibiendo la enzima aldehído deshidrogenasa, y produciendo una elevación en los niveles de acetaldehído, causantes de

una reacción tóxica que podría disuadir al sujeto del consumo de alcohol.

2. Efecto ansiolítico: el acamprosato media su efecto a través de una acción mixta caracterizada por un agonismo GABAérgico y una inhibición de los receptores glutamatérgicos tipo NMDA. De este modo se restablece un equilibrio glutamato/GABA y se disminuye el *craving*, especialmente en los sujetos con un consumo con fines de “alivio” (*relief*) psicológico. Entre los fármacos GABAérgicos –y, por tanto, ansiolíticos– se encontrarían también el oxibato sódico y el baclofeno, en ambos casos con un uso bastante reducido en el momento actual y no aprobados todavía en España para el tratamiento de la dependencia al alcohol.

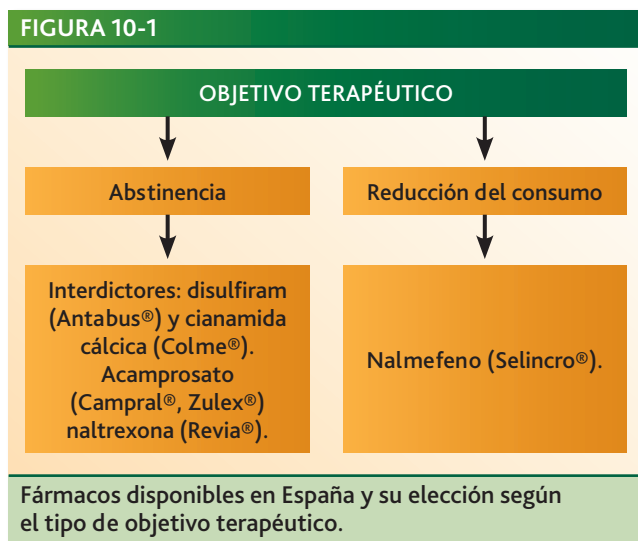
3. Efecto de disminución de la gratificación o recompensa: este tipo de mecanismo es característico de los antagonistas opiáceos (la naltrexona y el nalmeveno). El bloqueo de los receptores opiáceos conllevaría una reducción en la liberación de dopamina a nivel mesolímbico (*n. accumbens*) y, consecuentemente, de la gratificación producida por la ingesta de alcohol, disminuyendo la intensidad de este mecanismo de recompensa causante del mantenimiento del consumo. En la práctica, los pacientes advierten que beben más pausadamente y, como resultado, la frecuencia de consumiciones se reduce.

Un **segundo criterio** en el que debemos sustentar nuestra decisión clínica es el objetivo terapéutico que perseguimos en un momento dado. ¿Cuál es la meta que pretendemos alcanzar –y que el paciente acepta– en este momento en concreto? Dependiendo de que el

objetivo esté dirigido a la abstinencia o a la reducción del consumo –bien como objetivo intermedio previo a plantear una abstinencia, bien a medio/largo plazo–, optaremos por un perfil de fármaco sustancialmente diferenciado.

Para ello, deberemos atender a los criterios básicos que decidirán la opción de tratamiento. Aunque la abstinencia debe ser siempre el horizonte a alcanzar en el tratamiento, podremos valorar la opción de una reducción del consumo, preferentemente con carácter temporal. La reducción del consumo puede ser especialmente útil para facilitar que los pacientes acudan antes a solicitar tratamiento, contribuyendo por tanto a mejorar el pronóstico y disminuir las complicaciones asociadas a la enfermedad. Un dato importante que debemos recordar es el hecho de que, en Europa, apenas el 8% de los pacientes con abuso o dependencia al alcohol acuden a tratamiento (Alonso y cols., 2004), en gran medida por no considerarse preparados para alcanzar una abstinencia completa. Por tanto, la reducción del consumo es también una estrategia terapéutica adecuada como objetivo intermedio para alcanzar la abstinencia o, como objetivo inicial en aquellos pacientes con dependencia del alcohol leve o moderada o que no responden a la abstinencia.

En todo caso, los pacientes candidatos a un tratamiento de reducción del consumo deben presentar un TUA de intensidad ligera-moderada, cumpliendo menos de 4 criterios diagnósticos DSM-5, así como no haber presentado sintomatología física de abstinencia. En caso contrario, el tratamiento debe orientarse hacia la abstinencia (Sobell y Sobell, 1995).



Si finalmente el objetivo se centra en la abstinencia y la prevención de recaídas, los fármacos de elección serían los interdictores: el acamprosato y la naltrexona (**FIGURA 10-1**). Si, por el contrario, la opción se inclina hacia una reducción del consumo, deberemos utilizar el nalmefeno.

Combinación de tratamientos farmacológicos

Los trastornos por uso de alcohol son neurobiológicamente complejos. Como exponíamos anteriormente, esta característica obliga a considerar la necesidad de dirigir el tratamiento farmacológico a varias dianas terapéuticas. Frente a la habitual tendencia hacia la monoterapia, en la actualidad se aconseja la asociación de

diversos fármacos, al objeto de incrementar la eficacia terapéutica actuando sobre distintos sistemas neurobiológicos implicados (Johnson, 2008).

La combinación más estudiada es la de la naltrexona y el acamprosato. Ambos fármacos complementan su acción: mientras el acamprosato parece ser más eficaz en mantener la abstinencia, la naltrexona disminuye la probabilidad de que un primer consumo acabe convirtiéndose en una recaída franca. Aunque obviamente aún no existen estudios en este sentido, es plausible que el nalmefeno permita una combinación similar. Cabe reseñar que la adición de un interdictor mejoraría estas combinaciones, basándose en la mayor eficacia evidenciada por el disulfiram (Miller, Book y Stewart, 2011) y su diferente mecanismo de acción. Otras opciones que han sido consideradas, aun estando fuera de indicación en ficha técnica, es la combinación de topiramato e ISRS, así como del ondansetrón asociado a la naltrexona.

En los tratamientos dirigidos tanto a la reducción del consumo como a la abstinencia, debe considerarse como condición obligatoria la inclusión de un componente de intervención psicoterapéutica o psicosocial, como coadyuvante del tratamiento farmacológico. Finalmente, conviene recordar la necesidad de añadir el tratamiento específico de las patologías psiquiátricas que aparezcan de forma comórbida. 🟢

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, de Girolamo G, Graaf R, Demyttenaere K, Gasquet I, Haro JM, Katz SJ, Kessler RC, Kovess V, Lépine JP, Ormel J, Polidori G, Russo LJ, Vilagut G, Almansa J, Arbabzadeh-Bouchez S, Autonell J, Bernal M, Buist-Bouwman MA, Codony M, Domingo-Salvany A, Ferrer M, Joo SS, Martínez-Alonso M, Matschinger H, Mazzi F, Morgan Z, Morosini P, Palacín C, Romera B, Taub N, Vollebergh WA; ESEMeD/MHEDEA 2000 Investigators, European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) Project. Use of mental health services in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2004; (420): 47-54.
- Anton RF, O'Malley SS, Ciraulo DA, Cisler RA, Couper D, Donovan DM, Gastfriend DR, Hosking JD, Johnson BA, LoCastro JS, Longabaugh R, Mason BJ, Mattson ME, Miller WR, Pettinati HM, Randall CL, Swift R, Weiss RD, Williams LD, Zweben A; COMBINE Study Research Group. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006 May 3; 295 (17): 2003-17.
- Aubin HJ, Daepfen JB. Emerging pharmacotherapies for alcohol dependence: Asystematic review focusing on reduction in consumption. *Drug Alcohol Depend.* 2013 Nov 1; 133 (1): 15-29.
- Caputo F, Vignolic T, Grignaschib A, Cibind M, Addolorato G. Pharmacological management of alcohol dependence: From mono-therapy to pharmacogenetics and beyond. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014; 24: 181-91.
- Drobos DJ, Anton RF, Thomas SE, Voronin K. Effects of naltrexone and nalmefene on subjective response to alcohol among non-treatment-seeking alcoholics and social drinkers. *Alcohol Clin Exp Res.* 2004; 28 (9): 1362-70.
- European Medicines Agency (EMA). European public assessment report (EPAR) for Selincro. London: EMA; 2013. [acceso 27 de mayo de 2014]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002583/WC500140255.pdf
- Fuller RK, Branchey L, Brightwell DR, et al. Disulfiram treatment of alcoholism: A Veterans Administration cooperative study. *JAMA.* 1986; 256 (11): 1449-55.
- Green AI, Noordsy DL, Brunette MF, O'Keefe C. Substance abuse and schizophrenia: pharmacotherapeutic intervention. *J Subst Abuse Treat.* 2008 Jan; 34 (1): 61-71.
- Gual A, He Y, Torup L, van den Brink W, Mann K; ESENSE 2 Study Group. A randomised, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013 Nov; 23 (11): 1432-42.
- Johnson BA. Update on neuropharmacological treatments for alcoholism: Scientific basis and clinical findings. *Biochem Pharmacol.* 2008; 75: 34-56.
- Jørgensen CH, Pedersen B, Tønnesen H. The efficacy of disulfiram for the treatment of alcohol use disorder. *Alcohol Clin Exp Res.* 2011 Oct; 35 (10): 1749-58.
- Leone MA, Vigna-Taglianti F, Avanzi G, Brambilla R, Faggiano F. Gamma-hydroxybutyrate (GHB) for treatment of alcohol withdrawal and prevention of relapses. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Feb 17; (2): CD006266.
- Maisel NC, Blodgett JC, Wilbourne PL, Humphreys K, Finney JW. Meta-analysis of naltrexone and acamprosate for treating alcohol use disorders: when are these medications most helpful? *Addiction.* 2013 Feb; 108 (2): 275-93.
- Mann K, Lemenager T, Hoffmann S, Reinhard I, Hermann D, Batra A, Berner M, Wodarz N, Heinz A, Smolka MN, Zimmermann U, Wellek S, Kiefer F, Anton RF. The PREDICT Study Team: Results of a double-blind, placebo-controlled pharmacotherapy trial in alcoholism conducted in Germany and comparison with the US COMBINE study. *Addict Biol.* 2013 Nov; 18 (6): 937-46.
- Mann K, Bladström A, Torup L, Gual A, van den Brink W. Extending the treatment options in alcohol dependence: a randomized controlled study of as-needed nalmefene. *Biol Psychiatry.* 2013 Apr 15; 73 (8): 706-13.
- Miller PM, Book SW, Stewart SH. Medical treatment of alcohol dependence: a systematic review. *Int J Psychiatry Med.* 2011; 42 (3): 227-66.

- 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.
- Sinclair J, Chick J, Sørensen P, Kiefel F, Batel P, Gual A. Can alcohol dependents patients adhere to 'as-needed' medication regimen? Eur Addict Res. 2014; 20: 209-217.
- Sobell MB, Sobell LC. Controlled drinking after 25 years: how important was the great debate? Addiction. 1995 Sep; 90 (9): 1149-53.
- Van den Brink W, Aubin HJ, Bladström A, Torup L, Gual A, Mann K. Efficacy of 'as-needed' nalmefene in alcohol-dependents patients with at least a high drinking risk level: results of a subgroup analysis of two randomized controlled 6-month studies. Alcohol Alcohol. 2013 Sep-Oct; 48 (5): 570-8.
- Van den Brink W, Sørensen P, Torup L, Gual A. Long-term efficacy, tolerability and safety of nalmefene as-needed in patients with alcohol dependence: a 1-year, randomised controlled study. J. Psychopharmacol. 2014 Mar 26. [Epub ahead of print].
- Walker BM, Koob GF. Pharmacological evidence for a motivational role of kappa-opioid systems in ethanol dependence. Neuropsychopharmacology. 2008 Feb; 33 (3): 643-52.

ENLACES WEB DE INTERÉS

- American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Substance Use Disorders, Second Edition. <http://psychiatryonline.org/content.aspx?bookid=28§ionid=1675010>
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Alcohol dependence and harmful alcohol use (CG115). <http://www.nice.org.uk/CG115>
- Socidrogalcohol. Guías clínicas. http://www.socidrogalcohol.org/index.php?option=com_docman&Itemid=19