

Avances en el tratamiento farmacológico del alcoholismo y de la enfermedad adictiva, una vez finalizado el tratamiento de la abstinencia aguda

Josep Guardia Serecigni

Consultor senior en Psiquiatría. Unidad de Conductas Adictivas. Servicio de Psiquiatría. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona, España.

La dependencia de sustancias es una enfermedad del sistema nervioso central (SNC) debida a una disfunción neurobiológica de determinados sistemas de neurotransmisión, estructuras mesencefálicas, límbicas, corticales y circuitos cerebrales implicados en la motivación y la conducta (Kalivas y Volkow, 2005).

La enfermedad adictiva puede tener su inicio en cualquier etapa de la vida, puede iniciarse con cualquier sustancia, con juego patológico o incluso con una adicción al trabajo. Posteriormente, se irán añadiendo otras conductas adictivas químicas o comportamentales, que producirán un agravamiento progresivo de la enfermedad y un ensombrecimiento de su pronóstico, a menos que un tratamiento especializado detenga su evolución.

Tras la retirada del alcohol, aparecen síntomas que suelen ser de abstinencia postaguda del alcohol o de las benzodiazepinas (BZD), entre los cuales destacan: *a)* trastorno del sueño (dificultad en conciliar el sueño, sueño superficial, despertar nocturno, despertar matutino prematuro); *b)* síntomas de ansiedad (ansiedad generalizada, crisis de angustia, fobia social, agorafobia, ideas rumiatorias u obsesivas); *c)* síntomas afectivos (inestabilidad emocional, anhedonia, depresión, tolerancia baja al estrés, irritabilidad, mal humor); *d)* síntomas cognitivos (dificultades de concentración, memorización y aprendizaje); *e)* síntomas motivacionales (*craving* de alcohol –deseo, necesidad, pensamientos, recuerdos de la bebida–), y *f)* síntomas conductuales (descontrol conductual en el consumo de tabaco, BZD, comida, gasto de dinero y otras conductas adictivas). Con frecuencia son síntomas de la propia enfermedad adictiva, aunque también pueden formar parte de trastornos psiquiátricos *inducidos* por la intoxicación o la abstinencia (del alcohol o de otras sustancias) o bien *independientes* del abuso de sustancias, según la revisión del texto de la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV-TR; American Psychiatric Association, 2002).

Los pacientes alcohólicos que se encuentran en tratamiento presentan una prevalencia elevada de otros trastornos psiquiá-

tricos asociados, como depresión, fobias, angustia y otros síntomas de ansiedad (Hesselbrock et al, 1985; Powell et al, 1987; Ros et al, 1988; Herz et al, 1990; Tomason y Vaglum, 1995). Sin embargo, algunos síntomas, como insomnio, *craving*, ansiedad e inestabilidad emocional, pueden persistir más allá de la abstinencia aguda y se consideran como síntomas de abstinencia postaguda o prolongada del alcohol (Satel et al, 1993).

Ansiedad y alcoholismo

Los trastornos de ansiedad son el grupo de trastornos psiquiátricos más prevalentes en la población general, los cuales llegan a afectar hasta al 11% de la población (Grant et al, 2004). Entre un 23 y un 70% de pacientes alcohólicos presentan trastornos de ansiedad, sobre todo ansiedad generalizada, angustia y fobias. Por otro lado, del 20 al 45% de pacientes con trastorno de ansiedad tienen antecedentes de alcoholismo (Kushner et al, 1999). Esta comorbilidad, entre alcoholismo y trastornos de ansiedad, es más prevalente entre los dependientes que entre los abusadores de alcohol (Kessler et al, 1994).

Los pacientes con agorafobia o fobia social pueden beber para aliviar sus síntomas de ansiedad; sin embargo, los que presentan un trastorno de angustia o de ansiedad generalizada pueden experimentar estos síntomas como consecuencia del consumo excesivo de alcohol (Modesto-Lowe et al, 1999).

Los pacientes alcohólicos con ansiedad comórbida experimentan una abstinencia del alcohol más grave y una tendencia mayor a la recaída. Por otro lado, la abstinencia del alcohol puede mimetizar tanto los síntomas de angustia, como los de ansiedad generalizada. De hecho, los 3 estados de abstinencia, *craving* y ansiedad tienen semejanzas fenomenológicas y neurobiológicas (Handelsman, 2004). Además, en las mujeres, la etiología de los trastornos de ansiedad y el alcoholismo podría ser parcialmente atribuible a factores genéticos comunes de vulnerabilidad para ambos trastornos (Kendler et al, 1995) y los parientes masculinos dependientes del alcohol tienen más probabilidades de presentar un trastorno de ansiedad o de pánico (Merikangas et al, 1996).

El *craving* y la dificultad para controlar

El consumo excesivo y prolongado de alcohol va a producir un estado de neuroadaptación que cursa con: *a)* hipofunción de la neurotransmisión gabaérgica (con un paso menor de iones cloro

al interior de la neurona); *b*) hiperfunción glutamatérgica (con una entrada mayor de cationes sodio y calcio); *c*) hiperfunción de los canales de calcio, y *d*) reducción de las corrientes de potasio (Johnson et al, 2004). Estos cambios en la neurotransmisión son el trasfondo neurobiológico de un estado de hiperexcitabilidad o “irritabilidad” del SNC, que se puede manifestar de forma clínica a través de síntomas de abstinencia, *craving*, deterioro del autocontrol, trastorno del sueño, ansiedad, angustia y otros síntomas psiquiátricos.

Cuando la dependencia del alcohol es grave, la dificultad para controlar el consumo es intensa, los estímulos condicionados gobiernan la conducta de beber alcohol y se produce una “robotización” de esta conducta, de manera que la persona acaba bebiendo más cantidad o durante más tiempo del que ella pretendía (Guardia, 2001).

El estado de hiperexcitación de las estructuras mesencefálicas, límbicas y corticales se manifiesta clínicamente a través de síntomas motivacionales, como el *craving* de alcohol (deseo imperioso o “necesidad” de beber) y la dificultad para controlar el consumo de alcohol. Son los síntomas característicos de cualquier conducta adictiva, que antes se consideraban como de dependencia “psicológica” y, sin embargo, tienen un fundamento neurobiológico que se caracteriza por un estado de hipofunción dopaminérgica, asociada a un hiperfunción glutamatérgica, en el circuito de inhibición de la respuesta o circuito prefronto-estriado-pálido-talámico-prefrontal (Kalivas y Volkow, 2005).

Debido a la hiperglutamatergia prefronto-estriada, los estímulos condicionados (al consumo de alcohol) pueden disparar fácilmente respuestas condicionadas de *craving* (de alcohol), junto con un deterioro en la inhibición de respuestas condicionadas de búsqueda y consumo de alcohol, con una impulsividad mayor en la toma de decisiones. Todo ello interviene en la secuencia de acontecimientos conductuales que conducen a la recaída temprana (Guardia et al, 2000; Guardia et al, 2007). Por tanto, los fármacos que reduzcan la hiperactividad de las neuronas glutamatérgicas prefrontales (que se proyectan al núcleo *accumbens*) pueden ser de utilidad para prevenir recaídas (Kalivas y Volkow, 2005).

Con frecuencia, los pacientes confunden lo que los médicos entienden por “ansiedad” con sus estados de *craving*, en los cuales sienten el deseo o la “necesidad” imperiosa de beber alcohol y piden al médico algún tratamiento para lo que ellos denominan “ansiedad”. Sin embargo, la medicación tranquilizante no resuelve el problema del *craving*, y puede crear además nuevos problemas, como son la sobredosis aguda, cuando se combinan con el alcohol u otros agentes depresores del SNC (White y Irvine, 1999) y el abuso o dependencia, cuando se consumen con regularidad y durante un tiempo prolongado (Informe del Grupo de Trabajo de la American Psychiatric Association [APA], 1994).

Únicamente los fármacos anti-*craving* específicos, o bien los que mejoren el trastorno psiquiátrico subyacente, pueden aliviar el *craving* del paciente alcohólico. Mientras que las BZD tienden incluso a empeorarlo, cuando su tratamiento es prolongado.

El trastorno del sueño

El sueño de los pacientes alcohólicos es corto, fragmentado y superficial durante la abstinencia aguda, mejora lentamente

durante el primer año sin beber; sin embargo, algunos aspectos pueden permanecer alterados incluso después de 27 meses de abstinencia continuada de bebidas alcohólicas. El insomnio y la fragmentación del sueño que persiste tras unos 5 meses de abstinencia de alcohol pueden estar relacionados con recaída a los 14 meses (Drummond et al, 1998).

El estudio polisomnográfico revela que una latencia de sueño más prolongada, una disminución de la eficiencia y del tiempo total de sueño, un aumento de la presión de sueño REM y una disminución del sueño de ondas lentas pueden persistir durante semanas o meses y pueden ser factores predictores de recaída temprana en los pacientes alcohólicos en recuperación (Brower, 2003).

Tanto el consumo excesivo de alcohol, como el tratamiento con BZD suelen empeorar el trastorno del sueño, a largo plazo, ya que alteran la arquitectura básica del sueño. La mayoría de BZD reducen el sueño de ondas lentas, algunas reducen el sueño REM y algunos hipnóticos producen un aumento anormal de la actividad beta y de husos del sueño en el electroencefalograma.

Además, con el desarrollo de tolerancia, se requieren dosis crecientes para conseguir los mismos efectos que al principio y, tras un consumo excesivo y prolongado, se pueden producir incluso síntomas de abstinencia, lo cual empeora de forma decisiva el trastorno del sueño (More et al, 2000).

Tanto la depresión mayor, como la distimia, comórbidas al alcoholismo, pueden contribuir también a las elevadas tasas de insomnio que presentan los pacientes alcohólicos (Moeller et al, 1993). Lo cual indica que los antidepresivos podrían contribuir a mejorar el trastorno del sueño en estos pacientes.

Sin embargo, las BZD están contraindicadas en el tratamiento prolongado del insomnio y presentan un riesgo añadido para las personas con antecedentes de enfermedad adictiva (Longo y Johnson, 1998; Currie et al, 2003; Ciraulo y Nace, 2000).

El tratamiento prolongado con BZD produce tolerancia, insomnio, déficits cognitivos y un aumento del riesgo de lesiones por caídas, accidentes y adicción (Jindal et al, 2004). De hecho, el grupo de trabajo de la APA recomendó ya en 1990 evitar la prescripción prolongada de BZD para el insomnio y consideró dicha práctica como especialmente peligrosa para los ancianos (APA, 1990) y la circular n.º 3 de 2000 de la Agencia Española del Medicamento, recomienda no prolongar más allá de 4 días un tratamiento con BZD para el trastorno del sueño.

El tratamiento prolongado con benzodiacepinas, una vez finalizado el tratamiento de la abstinencia aguda del alcohol

Las BZD son probablemente los fármacos más estudiados para el tratamiento de la abstinencia aguda del alcohol; sin embargo, los pacientes alcohólicos pueden desarrollar abuso de BZD y también sobredosis, cuando se superponen a los efectos del alcohol (Hobbs et al, 1996).

En el trastorno por dependencia del alcohol se producen adaptaciones de los receptores del ácido gammaaminobutírico (GABA)-BZD que contribuyen a la neurobiología de la dependencia y la abstinencia del alcohol. Por este motivo, las BZD pueden tener efectos negativos para la recuperación del alcoholismo (Staley et al, 2005).

El tratamiento de la abstinencia aguda del alcohol con lorazepam puede tener un efecto beneficioso inicial, pero su utilización repetida puede contribuir a incrementar el riesgo de convulsiones en episodios ulteriores de abstinencia del alcohol (Becker y Veatch, 2002).

El tratamiento prolongado con BZD, incluso con dosis terapéuticas, puede producir dependencia y su retirada puede desencadenar un síndrome de abstinencia de BZD, que se caracteriza por la aparición de nuevos síntomas de: hiperestesia sensorial (a la luz, ruidos, etc.), vegetativos (temblor, sudoración, mareos), afectivos (labilidad emocional, depresión, irritabilidad, disforia), paranoides (desconfianza, suspicacia) y conductuales (actitudes hostiles, reclamaciones, agresiones verbales) (Pétrusson, 1994). Cuando la abstinencia es grave, se pueden producir convulsiones y reacciones psicóticas. Su duración suele ser de unos 10 días, pero puede ser más prolongada cuando el paciente toma BZD de vida media larga, como diazepam.

En estudios efectuados con pacientes que tomaban dosis bajas de BZD, pero a largo plazo, se comprobó que cuando intentaban retirarlas aparecían conductas de búsqueda de estas sustancias y también *craving* de BZD, incluso antes de su retirada completa.

Por tanto, la dependencia de BZD es un trastorno adictivo tan importante como cualquier otro, suele ser sobreañadido a la dependencia de otras sustancias y viene a empeorar la enfermedad adictiva (Linden et al, 1998).

Conviene tener en cuenta que los pacientes alcohólicos presentan concentraciones más bajas de GABA en el córtex prefrontal (Ke et al, 2000); así como también un volumen menor de distribución de receptores benzodiacepínicos (en el córtex prefrontal, cíngulo anterior y cerebeloso, en alcohólicos tipo II recientemente desintoxicados del alcohol) (Abi-Dargham et al, 1998) y que tanto los pacientes alcohólicos (Ciraulo et al, 1988; 1997), como las personas que tienen antecedentes familiares de alcoholismo (Cowley et al, 1994; Volkow et al, 1995; Ciraulo et al, 1996; Sarid-Segal et al, 2000) presentan una respuesta alterada ante las BZD, así como del tipo menor respuesta de reducción del metabolismo cerebeloso, tras la administración de lorazepam (Volkow et al, 1993; 1995), que persiste 8-11 semanas después de la desintoxicación (Volkow et al, 1997).

Por otro lado, se ha detectado un efecto reforzador positivo mayor del alprazolam en personas que tienen antecedentes familiares de alcoholismo, que en las personas sin estos antecedentes familiares (Ciraulo et al, 1996; Streeter et al, 1998) y también un poderoso efecto reforzador negativo del diazepam en personas que tienen problemas con el alcohol (Zack et al, 2006), a la vez que un efecto de *priming* cruzado en el *craving* y el consumo de alcohol (Poulos y Zack, 2004).

Otros inconvenientes de las BZD son el deterioro de las funciones cognitivas del paciente, ya que producen disminución de la atención y la memoria, e incluso amnesia anterógrada; lo cual interfiere de forma decisiva en la capacidad de comprensión, memorización y aprendizaje del paciente, que son requisitos indispensables para que se pueda beneficiar de cualquier intervención psicoterapéutica.

Cuando una persona toma BZD durante varias semanas, puede desarrollar síntomas de tolerancia, rebote, abstinencia, abuso y dependencia (Agencia Española del Medicamento. Circular N.º 3/2000). Las personas más vulnerables son los pacientes que han experimentado una enfermedad adictiva; por tanto, es preferible evitar su prescripción en las personas que tienen

antecedentes de abuso de sustancias (Informe del Grupo de Trabajo de la APA, 1994).

Desafortunadamente, el abuso y la dependencia de BZD son complicaciones frecuentes del trastorno por dependencia del alcohol, que agravan los síntomas de dependencia, abstinencia y *craving* (tanto de alcohol, como de BZD), y que aumentan el riesgo de recaída de los pacientes que se encuentran en programas de recuperación del alcoholismo.

Un 28% de pacientes ingresados para tratamiento de desintoxicación del alcohol en la Unidad de Alcoholología del Hospital Clínic de Barcelona presentaba abuso o dependencia de BZD (Monràs et al, 2008).

Tomar BZD asociadas al consumo de alcohol ya es un patrón de abuso de BZD, que conlleva un riesgo elevado de accidentes. La tolerancia cruzada entre ambas sustancias contribuye a que las dosis que toman los pacientes alcohólicos, tanto de alcohol, como de BZD, sean más elevadas que las habituales en la población general.

Cuando el paciente presenta *craving* de alcohol suele decir al médico que tiene “ansiedad”. Los médicos interpretan la palabra “ansiedad” como angustia o “nerviosismo” y tienden a prescribir BZD, como “ansiolíticos”. Las BZD no sólo no reducen el *craving* de alcohol, sino que pueden incluso aumentarlo, ya que no tienen efectos anti-*craving*, pero pueden producir efectos reforzadores, que pueden contribuir a disparar el consumo de alcohol, debido a la dependencia cruzada que hay entre ambas sustancias. Por este motivo, el consumo de BZD puede llevar a la recaída a los pacientes que se encuentran en recuperación del alcoholismo. De hecho, en algunos estudios de laboratorio se ha comprobado que la administración de diazepam puede contribuir a mantener la conducta de autoadministración de alcohol y puede producir efectos desinhibidores que contribuyen a deteriorar el rendimiento ante algunos tests de planificación y toma de decisiones arriesgadas (Deakin et al, 2004), lo cual puede contribuir a incrementar el riesgo de recaída en el alcoholismo.

Finalmente, el síndrome de abstinencia del alcohol, asociado al de BZD, es de mayor gravedad, se expresa con síntomas vegetativos más intensos, una probabilidad mayor de crisis convulsivas, estados confusionales (delirium) e incluso estados paranoides.

En los países avanzados, la utilización terapéutica de las BZD en el tratamiento del alcoholismo ha quedado reducida únicamente y exclusivamente al tratamiento de la abstinencia aguda (y se debería hacer en un marco terapéutico supervisado, como la hospitalización –completa o parcial– del paciente, para evitar el riesgo de abuso, o incluso sobredosis, cuando el paciente sigue tomando bebidas alcohólicas). Sin embargo, se recomienda evitar la prescripción de BZD a los pacientes alcohólicos en cualquier otra situación que no sea el tratamiento de la abstinencia aguda.

Por otro lado, la prescripción de BZD en pacientes mentales graves, que presentan abuso de sustancias comórbido, no tiene justificación terapéutica, ya que pueden agravar el trastorno por abuso de sustancias (Brunette et al, 2003).

Ante los riesgos e inconvenientes asociados al tratamiento con BZD, tanto para los pacientes depresivos, como para los que presentan un trastorno por angustia, y particularmente los que además presentan abuso o dependencia del alcohol, la APA publicó en 1998 una guía de práctica clínica para el trastorno de pánico, en la que recomendaba los inhibidores selectivos de recaptación de monoaminas (ISRM) como fármacos

macos de primera elección para el tratamiento del trastorno de pánico, con la ventaja añadida de su administración fácil y su eficacia para el tratamiento de otros trastornos comórbidos (como depresión, ansiedad generalizada, fobia social y trastorno obsesivo-compulsivo). Sin embargo, las BZD siguen siendo los fármacos más prescritos para el tratamiento del trastorno de pánico y de otros trastornos de ansiedad (Bruce et al, 2003).

Abstinencia postaguda o prolongada del alcohol

Los pacientes alcohólicos pueden seguir presentando síntomas de ansiedad, insomnio, inestabilidad emocional, anhedonia, disforia, *craving*, descontrol de impulsos y otros síntomas psiquiátricos, durante semanas o meses después de la retirada del alcohol (Satel et al, 1993; Kranzler et al, 1995; Mueller et al, 1997; Malcom et al, 2002), sobre todo los pacientes que presentan dependencia de BZD, cuya abstinencia retardada puede cursar con oleadas de síntomas vegetativos, ansiedad, *craving* de BZD y conductas de búsqueda y autoadministración de BZD o alcohol.

Tanto los síntomas de abstinencia de BZD, como los del alcohol, son manifestaciones de hiperexcitación o "irritabilidad" del SNC, que pueden persistir durante semanas después de su retirada. Si el paciente sigue tomando BZD, los síntomas de abstinencia postaguda serán más prolongados e interferirán en la recuperación del alcoholismo.

Los antiepilépticos pueden ser tan eficaces como algunas BZD para el tratamiento de la abstinencia del alcohol, cuando el paciente no toma BZD, con la ventaja añadida que carecen de potencial de abuso, sus interacciones con el alcohol son mínimas y podrían ser incluso más eficaces (que las BZD) para aliviar los síntomas psiquiátricos que aparecen durante la abstinencia del alcohol (Malcom et al, 2001).

Sin embargo, cuando el paciente alcohólico presenta además abstinencia de BZD, requiere la administración de otra BZD con propiedades antiepilépticas, como el clonazepam, dado que hay un riesgo elevado de convulsiones, si se practica una retirada rápida de alcohol y BZD. Es recomendable que este tratamiento de desintoxicación se efectúe en régimen de hospitalización completa, por lo menos durante la primera semana, lo cual nos permite añadir además la cobertura terapéutica de un fármaco anticomicial, que nos facilitará la retirada lenta y progresiva del clonazepam, una vez superadas la primeras 48-72 h, si el paciente ha dejado de presentar síntomas de abstinencia aguda y está bien dispuesto para colaborar con el objetivo de retirar las BZD.

Hay diversas creencias erróneas respecto al tratamiento con BZD que dificultan la recuperación del alcoholismo: a) las BZD *no* son eficaces para el tratamiento del *craving* de alcohol, es preferible administrar fármacos anti-*craving*, como naltrexona, topiramato u otros; b) las BZD *no* reducen la hiperexcitabilidad o "irritabilidad" del SNC que presenta el paciente alcohólico, sino que el tratamiento continuado con BZD contribuye más bien a su empeoramiento progresivo, ya que intensifica el proceso de neuroadaptación, y c) Las BZD *no* son de utilidad como tratamiento de mantenimiento del alcoholismo, como sucede con el tratamiento con metadona para la heroína o bien el tratamiento con nicotina para el tabaco.

Por todos estos motivos, no se recomienda la prescripción de BZD como tratamiento de mantenimiento de la dependencia del alcohol (Swift, 2005).

El tratamiento con anticomiciales, inhibidores selectivos de recaptación de monoaminas y antidopaminérgicos a dosis bajas

Los pacientes dependientes del alcohol presentan déficits en la inhibición gabérgica fásica y tónica. Las BZD facilitan preferentemente el componente fásico de la neurotransmisión GABA, mientras que algunos anticomiciales tienen una acción facilitadora del componente tónico de la neurotransmisión GABA y son de utilidad tanto para tratar la abstinencia del alcohol, como para reducir el riesgo de recaída (Krystal et al, 2006).

Además, la utilización de un único fármaco, desde el inicio del tratamiento, que tenga continuidad durante las primeras semanas o meses de recuperación del alcoholismo puede aportar indudables ventajas, ya que, si alivia tanto los síntomas de abstinencia (aguda y postaguda) proporcionará un bienestar mayor al paciente, lo cual facilitará su adherencia al programa terapéutico, la prevención de recaídas y, en definitiva, el éxito en su recuperación.

Los fármacos anticomiciales pueden mejorar también las alteraciones del comportamiento, debidas a la comorbilidad psiquiátrica con los trastornos de personalidad (Nickel et al, 2005) o bien debidas a un trasfondo de organicidad como el trastorno orgánico de personalidad (Kim, 2002).

Los fármacos que potencien la transmisión GABA, reduzcan la hiperfunción de los receptores glutamatérgicos, bloqueen los canales de calcio y sodio y faciliten la conductancia de potasio producirán una reducción de la hiperexcitabilidad residual del SNC, tras la retirada de alcohol, y, además, podrían contribuir a renormalizar los cambios neuroadaptativos que se han producido como consecuencia del abuso crónico de alcohol (Ait-Daoud et al, 2006).

Anticomicales en el tratamiento del alcoholismo

Carbamazepina

Es un fármaco anticomicial que bloquea los canales de sodio. Se ha utilizado con éxito para el tratamiento de la abstinencia aguda de alcohol, y las nuevas directrices terapéuticas, basadas en la evidencia científica, lo recomiendan como fármaco alternativo a las BZD (Lingford-Hughes et al, 2004).

Lorazepam

En un estudio comparativo con lorazepam, para el tratamiento de la abstinencia aguda de alcohol, los que tomaron carbamazepina presentaron menos efectos adversos e incluso un riesgo menor de recaída (Malcom et al, 2002), menos consumiciones por día de consumo y menos días de consumo excesivo de alcohol (Mueller et al, 1997).

Además, los fármacos anticomiciales no tienen riesgo de abuso, tienen pocas interacciones con el alcohol y son eficaces para la prevención y el tratamiento de la abstinencia del alcohol, mientras que las BZD pueden afectar al rendimiento cognitivo y motor y tienen riesgo de sobredosis cuando se toman asociadas al alcohol (Malcom et al, 2001). Como ventaja añadida, los fármacos anticomiciales facilitan una retirada más rápida y confortable de las BZD, y pueden ser prescritos también en régimen ambulatorio (Pages y Ries, 1998).

Valproato sódico

El valproato sódico, que bloquea los canales de sodio y calcio y además potencia la neurotransmisión gabérgica, a dosis entre 800 y 1.500 mg/día reduce los síntomas de abstinencia aguda del alcohol y disminuye la necesidad de su tratamiento con BZD (Reoux et al, 2001).

Nuevos anticonvulsivos

Los nuevos anticonvulsivos, como *topiramato*, *oxcarbacepina*, *gabapentina*, *pregabalina* y otros, se caracterizan por ser más seguros que carbamacepina o valproato y por tener efectos estabilizadores del ánimo, tranquilizantes y favorecedores del sueño. Pueden ser de utilidad en las personas que se encuentran en las primeras semanas o meses de recuperación, tanto del alcoholismo, como de las BZD (Ait-Daoud et al, 2006). Además, presentan una potenciación menor de los efectos cognitivos del consumo de alcohol que las BZD, y no tienen riesgo de tolerancia, rebote, abstinencia ni dependencia, como sucede con las BZD (Mariani et al, 2006).

Oxcarbacepina

La oxcarbacepina es un fármaco análogo a la carbamacepina que no presenta los efectos adversos de tipo hematológico, característicos de su predecesor. Produce también un efecto de bloqueo de los canales de sodio dependientes del voltaje, junto con un incremento en la conductancia de potasio, y consigue una estabilización de las membranas neuronales hiperexcitadas. Inhibe el disparo neuronal repetitivo, disminuye la propagación de impulsos sinápticos, aumenta la conductancia de potasio y modula los canales de calcio activados por voltajes elevados.

Los posibles efectos adversos más frecuentes son fatiga, astenia, mareo, cefalea, somnolencia, problemas de concentración, depresión, nistagmo, temblor, náuseas, vómitos, hiponatremia, exantema, diplopia, vértigo y visión borrosa.

A dosis de 1.500-1800 mg/día podría ser de utilidad para prevenir recaídas en el tratamiento del alcoholismo (Martinotti et al, 2007). Según el estudio de Croissant et al (2006), su efecto es parecido al de acamprosato para la prevención de recaídas.

Topiramato

El topiramato tiene un mecanismo de acción mixto: disminuye la hiperexcitabilidad neuronal, potencia la actividad de los receptores GABA_A, bloquea los receptores de glutamato del tipo kainato/AMPA, bloquea los canales del calcio y sodio dependientes de voltaje y facilita las corrientes de potasio (Johnson, 2004).

El tratamiento con topiramato, hasta 300 mg/día, produce una reducción significativa de 6 variables: el número de consumiciones al día, de consumiciones por día de consumo, porcentaje de días de consumo excesivo (*heavy drinking days*), porcentaje de días sin beber, valores de la gammaglutamil transferasa y puntuaciones de *craving*, medidas con la escala de *craving* obsesivo-compulsivo (OCDs), en comparación con el tratamiento con placebo.

Los efectos adversos más frecuentes son: mareo (el 28 frente al 10,7%), parestesias (el 53,7 frente al 18,3%), entumecimiento psicomotriz (el 26,7 frente al 12%), deterioro de memoria o concentración (el 18,7 frente al 5,3%) y adelgazamiento (el 54,7 frente al 26,7%) (Johnson et al, 2003; 2007).

El topiramato podría aumentar la probabilidad que el paciente no supere los límites del consumo de riesgo, en el caso de

que vuelva a beber, y evitaría el consumo excesivo en el contexto de un programa orientado hacia la abstinencia del alcohol (Ait-Daoud et al, 2006). Además, también podría ser de utilidad para el tratamiento de otras conductas adictivas, como la dependencia de cocaína o de nicotina, e incluso de adicciones comportamentales y trastorno por atracones de comida, es decir, los trastornos adictivos que tienen el descontrol conductual como característica común.

Para favorecer la buena tolerabilidad del topiramato, conviene prescribir una pauta creciente hasta llegar a las dosis terapéuticas. Puede no ser bien tolerado por algunas personas, y puede llegar a producir efectos adversos graves, como miopía aguda y glaucoma de ángulo estrecho, hipercalcemia o hiperuricemia que conllevan riesgo de litiasis renal, depresión con riesgo de suicidio, y síntomas psicóticos en casos excepcionales. Por tanto, conviene controlar al paciente para descartar estos síntomas que, aunque son poco frecuentes, obligan a la interrupción inmediata del tratamiento con la finalidad de evitar posibles complicaciones.

Gabapentina

La gabapentina es un fármaco anticonvulsivo para el que se ha postulado un mecanismo de acción basado en el bloqueo de los canales de calcio de tipo L, junto con una facilitación del GABA (Bailey et al, 1998).

En un estudio controlado, de una semana de duración, con una dosis de 1.200 mg/día de gabapentina se consiguió una reducción mayor del *craving* de alcohol y una mejoría de diversas medidas de calidad de sueño, en comparación con placebo, lo cual indica que gabapentina podría ser de utilidad para el tratamiento de la abstinencia prolongada del alcohol (Mason et al, 2009).

Otros autores propusieron la administración de 600 mg, como inductor del sueño, un síntoma considerado de riesgo elevado de recaída para los pacientes en recuperación del alcoholismo (Karam-Hage y Brower, 2000), con la ventaja de que produce un incremento del sueño de ondas lentas, una disminución del sueño de movimientos oculares rápidos y también de los despertares nocturnos (Bazil et al, 2005).

En los pacientes alcohólicos, la gabapentina parece ser superior al lorazepam en diversas medidas del sueño, ya que los pacientes a los que se trató con lorazepam presentaron síntomas de rebote (Malcom et al, 2007) y podría reducir la tasa de recaídas, a dosis de 1.500 mg/día (Brower et al, 2003).

La gabapentina no tiene metabolismo hepático y se elimina por excreción renal. No se une a proteínas plasmáticas y no produce inducción de enzimas hepáticas. Su biodisponibilidad es del 60% y su semivida de eliminación es de 5-9 h. No es necesario evaluar sus concentraciones plasmáticas y presenta una tolerabilidad y seguridad buenas, lo cual permite llegar a dosis eficaces desde el inicio del tratamiento. Tiene efecto gabérgico, pero no actúa en los receptores benzodiacepínicos (Bonnet et al, 2003). Puede aliviar el dolor neuropático y reducir los síntomas de fobia social. Sus efectos adversos más frecuentes son somnolencia, mareo, ataxia, fatiga, cefalea, temblor y náuseas (Pande et al, 1999).

Pregabalina

La pregabalina es un fármaco anticonvulsivo parecido a la gabapentina que suele ser bien tolerado, permite llegar a la dosis eficaz desde el inicio del tratamiento, tiene efecto gabérgico y no actúa en los receptores benzodiacepínicos. También puede

aliviar el dolor neuropático, presenta un riesgo bajo de adicción y, además, tiene aprobada la indicación para el tratamiento de la ansiedad generalizada (Rickels et al, 2005).

Podría ser de utilidad para el tratamiento de la abstinencia del alcohol (Becker et al, 2006), del trastorno de ansiedad generalizada (Rickels et al, 2005), de la fobia social (Pande et al, 2004) y también como modulador del sueño (Kubota et al, 2001).

La pregabalina se une de manera selectiva, e incluso con más afinidad que gabapentina, a la subunidad proteica alfa 2-delta de los canales de calcio dependientes del voltaje del SNC. Actúa como modulador presináptico de la liberación excesiva en las neuronas de glutamato, sustancia P y noradrenalina hiperexcitadas, y produce efectos ansiolíticos, antinociceptivos y antiepilépticos. A pesar de su semejanza estructural con el GABA, no activa los receptores GABA-BZD; sin embargo, aumenta la densidad de la proteína transportadora de GABA y la rapidez del transporte funcional de GABA (Frampton y Foster, 2006).

Aunque algunos autores recomiendan dosis de 150-450 mg/día, para muchos pacientes pueden ser suficientes 75-150 mg/día, ya que producen menos efectos adversos (mareo, sedación o somnolencia).

Se ha comprobado su utilidad para la prevención de crisis convulsivas por abstinencia del alcohol y también para el bloqueo del desarrollo de sensibilización, tras diversos episodios de abstinencia del alcohol. Por tanto, podría ser de utilidad para el tratamiento de desintoxicación, en el alcoholismo (Becker et al, 2006), con la ventaja que no tiene metabolismo hepático, puede aliviar los síntomas de abstinencia postaguda (ansiedad, angustia, irritabilidad, inestabilidad emocional) y también el trastorno del sueño.

Inhibidores selectivos de recaptación de monoaminas

Los pacientes alcohólicos en recuperación presentan ansiedad, pánico, síntomas obsesivo-compulsivos, trastorno del sueño, fobia social, deterioro de la memoria y la concentración y deterioro del control de impulsos y la inhibición de respuestas inapropiadas (Kessler et al, 1994; Kushner et al, 1999). Estos síntomas suelen estar asociados a depresión y pueden aumentar el riesgo de recaída (Cornelius et al, 1997 y 2000; Greenfield et al, 1998), mientras que su tratamiento conduce a una disminución significativa del consumo de alcohol y otras sustancias (Mason et al, 1996; Kranzler et al, 1995).

Los ISRM (serotonina y noradrenalina) pueden mejorar no sólo los síntomas de ansiedad y depresión, que suelen estar presentes durante las primeras semanas de recuperación del alcoholismo, sino también aumentar la tolerancia al estrés y reducir el *craving* de alcohol, factores que suelen estar asociados a la recaída temprana.

Los fármacos antidepresivos son eficaces para el tratamiento de la depresión, entre los pacientes drogodependientes, y en los pacientes deprimidos consiguen una reducción del consumo de alcohol (Nunes y Levin, 2004). Además, los ISRM pueden ser de utilidad para el tratamiento de los estados de depresión-ansiedad-*craving*, que con frecuencia se relacionan con situaciones estresantes, características de la recuperación temprana del alcoholismo y que se asocian a una vulnerabilidad elevada para la recaída. Algunos ISRM pueden mejorar los síntomas de ansiedad generalizada, crisis de angustia, fobia social, rumiaciones obsesivas, trastorno del sueño, anhedonia, disforia

y tolerancia baja al estrés, entre los que se encuentran fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, paroxetina, citalopram, escitalopram, venlafaxina, duloxetina, mirtazapina y otros.

Escitalopram

El escitalopram es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina que tiene 5 indicaciones terapéuticas: depresión, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno por angustia, fobia social y trastorno obsesivo-compulsivo.

Por tanto, contribuye a mejorar una gran diversidad de síntomas de ansiedad y depresión que se suelen presentar durante los primeros meses de recuperación del alcoholismo y que podrían conducir fácilmente a la recaída.

Presenta un rápido inicio del efecto antidepresivo y ansiolítico. Los efectos adversos más frecuentes pueden ser náuseas y trastornos de la eyaculación. Otros efectos, como diarrea, insomnio, sequedad de boca y cefalea, tienen casi la misma incidencia que los pacientes tratados con placebo (Waugh y Goa, 2003).

En comparación con las BZD, los ISRM no inducen rebote, ni tolerancia, ni dependencia. No tienen riesgo de abstinencia, ni tampoco potencial de abuso, no incrementan los efectos sedativos cuando se asocian al consumo de alcohol y todas ellas son ventajas terapéuticas importantes.

Venlafaxina y duloxetina

Son fármacos antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y también de noradrenalina. Son eficaces, seguros y bien tolerados para el tratamiento de la depresión y del trastorno de ansiedad generalizada.

La duloxetina tiene, además, un efecto en el dolor en diversas afecciones, como la neuropatía diabética y la fibromialgia. Entre sus efectos adversos más frecuentes se encuentran náuseas, sequedad de boca, fatiga, mareos, estreñimiento, somnolencia, disminución del apetito y sudoración (Rabasseda, 2004).

Fármacos inductores del sueño

Muchas BZD hipnoinductoras alteran la arquitectura básica del sueño. La mayoría reducen el sueño de ondas lentas y algunas reducen el sueño REM. Con el desarrollo de tolerancia, se requieren dosis crecientes para conseguir los mismos efectos que al principio y, tras un consumo excesivo y prolongado, pueden aparecer síntomas de abstinencia, lo cual puede empeorar el trastorno del sueño.

Determinados antidepresivos, que tienen un efecto antagonista de los receptores de la serotonina 2A y 2C, pueden ser de utilidad para el tratamiento del insomnio (Wiegand, 2008).

Mirtazapina

Es un fármaco ISRM que facilita la neurotransmisión noradrenérgica y serotoninérgica por medio de un efecto agonista del autorreceptor y del heterorreceptor alfaadrenérgico, junto con un efecto antagonista en los receptores de serotonina 2 y 3. Además, tiene un efecto antagonista de los receptores de histamina tipo 1, lo cual facilita la inducción del sueño. Mejora los síntomas de ansiedad, es eficaz para el tratamiento del trastorno por angustia y tiene un efecto antidepresivo (Carli et al, 2002).

Dosis de 15 mg antes de acostarse pueden ser suficientes para facilitar la conciliación del sueño. Algunos pacientes que son más sensibles a sus efectos adversos consideran como des-

agradables los efectos de sedación, o bien de descontrol nocturno en la ingesta de alimentos.

Trazodona (50-100 mg)

Tiene actividad ansiolítica y sedante debido al bloqueo de los receptores de serotonina 2 y de los receptores de noradrenalina alfa 1. Mejora la eficiencia del sueño, su duración total, la del sueño profundo, la del sueño en fase REM y reduce la duración de los despertares y del sueño de fase 2. Se considera como un fármaco indicado para el tratamiento del insomnio en los pacientes alcohólicos (Le Bon et al, 2003). Sin embargo, no parece que sea eficaz para reducir el consumo de alcohol (Friedmann et al, 2008).

Sus posibles efectos adversos se deben al antagonismo alfa 1-adrenérgico y también histaminérgico y son del tipo sedación, somnolencia, hipotensión ortostática, bradicardia y priapismo, un efecto poco frecuente, pero que obliga a retirar el fármaco.

Ramelteon

Los fármacos agonistas de los receptores de melatonina, como el ramelteon, podrían mejorar la calidad del sueño, ajustando los horarios de sueño y vigilia como lo hace la secreción de melatonina, procedente de la glándula pineal, durante las horas de oscuridad (Lader et al, 2009).

Gabapentina y pregabalina

Se han estudiado como moduladores del sueño y podrían tener también esta utilidad terapéutica en el tratamiento de la enfermedad adictiva (Brower et al, 2008; Kubota et al, 2001).

Antihistamínicos, difenhidramina, doxilamina, hidroxicina y otros

Pueden utilizarse como hipnoinductores, aprovechando sus efectos sedativos, pero el desarrollo rápido de tolerancia reduce su eficacia a largo plazo, por lo que es preferible utilizarlos de manera ocasional y durante un tiempo limitado.

Fármacos antidopaminérgicos

Finalmente, algunos fármacos antidopaminérgicos, con un perfil más sedativo, pueden utilizarse también como inductores del sueño en determinados pacientes que se encuentran en recuperación del alcoholismo. Tras la retirada de las BZD, los pacientes pueden presentar valores elevados de ansiedad, disforia e irritabilidad, sobre todo los pacientes mentales graves.

Fármacos antidopaminérgicos

Los antipsicóticos atípicos producen un efecto de mejoría en una amplia variedad de síntomas psiquiátricos: hostilidad, disforia, irritabilidad, suspicacia, cooperación baja, tensión, inestabilidad emocional, descontrol de impulsos y ansiedad (Conley et al, 1998; Buckley, 1998), por tanto podrían ser una gran ayuda para el tratamiento de los síntomas y los síndromes psiquiátricos que permanecen durante los primeros meses de recuperación del alcoholismo.

Entre ellos cabe destacar risperidona, clozapina, paliperidona, olanzapina, amisulpirida, ziprasidona, quetiapina y aripiprazol. Los 2 últimos son los que disponen, en este momento, de un mayor número de estudios publicados con resultados positivos sobre el tratamiento del alcoholismo y, además, presentan un perfil de efectos adversos más favorable.

Quetiapina

Es un fármaco antagonista preferencial de los receptores serotoninérgicos 5-HT₂ y un también de los receptores dopaminérgicos D₂, además de antagonista de los receptores 5HT₆, 5HT₇, H₁, α_1 y α_2 (Green, 1999).

La activación de los receptores de serotonina 1A induce un incremento de la neurotransmisión dopaminérgica prefrontal, y la activación de los receptores adrenérgicos alfa 2, un incremento de la liberación de noradrenalina en el córtex prefrontal (McIntire et al, 2007) y todo ello contribuye a su posible eficacia para el tratamiento de la depresión bipolar (Weisler et al, 2008). Además, presenta un perfil de efectos adversos más favorable que otros antidopaminérgicos, respecto a síntomas extrapiramidales, concentración de prolactina y síndrome metabólico.

Dosis bajas de quetiapina, entre 25 y 75 mg/día tomadas por la noche, pueden aliviar los síntomas del espectro bipolar, la ansiedad y, a la vez, facilitar la inducción del sueño (Bisol y Lara, 2008). En los pacientes alcohólicos tipo B, podría reducir los días de consumo de alcohol, los de consumo excesivo de alcohol y el *craving* (Kampman et al, 2007).

Diversos estudios efectuados con pacientes alcohólicos duales obtienen resultados favorables. En un estudio controlado con 102 pacientes (de los cuales el 49% presentaba un trastorno bipolar I; el 82%, depresión, y el 97%, dependencia del alcohol), el tratamiento con quetiapina a dosis crecientes de hasta 600 mg/día durante 12 semanas consiguió una reducción de los síntomas depresivos, pero no del consumo de alcohol, entre los pacientes que presentaban un trastorno bipolar (Brown et al, 2008). Otro estudio consigue una reducción del consumo y del *craving* de alcohol, junto con una disminución de la intensidad de los síntomas psiquiátricos (Martinotti et al, 2008). En otro estudio efectuado con pacientes que presentaban un trastorno por estrés postraumático, la quetiapina (entre 25 y 200 mg por la noche) consigue un número mayor de días sin beber y un menor número de hospitalizaciones (Monnelly et al, 2004). Finalmente, en otro estudio con pacientes bipolares que presentaban dependencia de estimulantes, tanto quetiapina (300 mg/día), como risperidona (3 mg/día) consiguen una mejoría de los síntomas maníacos, mixtos y depresivos y también del *craving* (Nejtek et al, 2008).

Además, la adición de quetiapina al tratamiento tradicional podría ser de utilidad en pacientes que presentan un trastorno de ansiedad generalizada (Katzman et al, 2008).

Aripiprazol

Es un agonista parcial de los receptores dopaminérgicos D₂ y también de los receptores de serotonina 1A y 2C, al mismo tiempo que antagonista de los de serotonina 2A.

Se considera como un fármaco estabilizador del sistema dopamina-serotonina, eficaz para el tratamiento de la depresión y el trastorno bipolar. Además, puede ser de utilidad para el tratamiento de la depresión bipolar, trastorno depresivo mayor, depresión resistente e incluso determinados trastornos de ansiedad. Con la ventaja que presenta un perfil de efectos adversos extrapiramidales, concentración de prolactina y síndrome metabólico, que podría ser más favorable que el de otros fármacos antidopaminérgicos.

El aripiprazol se ha estudiado para el tratamiento de los trastornos afectivos, y no sólo del trastorno bipolar o de la depresión bipolar, sino también como coadyuvante al tratamiento del trastorno depresivo mayor, con rasgos atípicos o de ansiedad

(Trivedi et al, 2008), así como también de la anhedonia, en pacientes con depresión bipolar (Mazza et al, 2009).

En el trastorno límite de la personalidad produce una mejoría de síntomas de ansiedad, depresión, impulsividad, obsesivo-compulsivos, inseguridad en los contactos sociales, hostilidad/agresividad, ansiedad fóbica, pensamiento paranoide y psicotismo. Entre los efectos adversos más frecuentes destacan: cefalea, insomnio, náuseas, embotamiento y estreñimiento; pero se considera como un fármaco seguro y bien tolerado (Nickel et al, 2006).

En pacientes alcohólicos, produce un aumento del efecto sedativo, una disminución del efecto euforizante del consumo de alcohol (Kranzler et al, 2008) y también una reducción del consumo de alcohol, sobre todo en los pacientes alcohólicos que presentan un autocontrol más bajo, es decir, que tienen una impulsividad mayor (Voronin et al, 2008). En otro estudio se consigue una mejoría significativa de las escalas de depresión, manía y de síntomas psicóticos, junto con una reducción del dinero gastado en adquirir bebidas alcohólicas y también en los valores de *craving* de alcohol, en pacientes bipolares y esquizoafectivos (Brown et al, 2005).

En comparación con naltrexona (50 mg/día), aripiprazol (5-15 mg/día) consigue un tiempo de abstinencia mayor de bebidas alcohólicas, mientras que naltrexona consigue unos valores de *craving* más bajos (Martinotti et al, 2008).

Fármacos específicos para el alcoholismo

Acamprosato, disulfiram y naltrexona

Han sido ampliamente estudiados para el tratamiento del alcoholismo.

Acamprosato

Diversos estudios controlados y metanálisis han comprobado que el acamprosato puede casi doblar la probabilidad de mantenerse sin beber y reducir el riesgo de consumo excesivo de alcohol (Bouza et al, 2004). Sin embargo, en 2 estudios recientes no se ha confirmado que acamprosato sea superior a placebo para el tratamiento del alcoholismo (Anton et al, 2006; Mason et al, 2006) y en 2 estudios sobre la asociación de acamprosato con naltrexona no se ha encontrado una clara ventaja a esta combinación, ya que no consigue un efecto superior a la simple administración de naltrexona (Kiefer et al, 2003; Anton et al, 2006).

Disulfiram

En administración supervisada, incrementa el número de días que el paciente no bebe y disminuye el consumo total de alcohol (Chick et al, 1992). Además, puede producir una disminución significativa tanto del consumo de alcohol, como del de cocaína (Higgins et al, 1993), una retención mejor y una duración más prolongada de la abstinencia de alcohol y cocaína (Carroll et al, 1998; 2000; 2004).

Los pacientes en programa de mantenimiento con metadona, tratados con disulfiram, presentaron una reducción de la cantidad y frecuencia de consumo de cocaína, significativamente mayor que la de los que fueron tratados con placebo (Petrakis et al, 2000). Pero su eficacia puede depender de que su administración sea supervisada (Suh et al, 2006).

La administración supervisada de disulfiram consigue una reducción mayor del número de días de consumo excesivo de

alcohol, consumo semanal de alcohol, número mayor de días sin beber y número mayor de días hasta el primer consumo de alcohol, en comparación a los que tomaron naltrexona o acamprosato (Laaksonen et al, 2008). También parece ser superior a naltrexona en los pacientes que cuentan con apoyo familiar (De Sousa y De Sousa, 2004) y superior a acamprosato, ya que el 88% de los pacientes que tomaron disulfiram se mantuvo en remisión, en comparación al 46% de los que tomaron acamprosato (De Sousa y De Sousa, 2005).

Los efectos adversos del disulfiram, a corto plazo son dermatitis (máxima incidencia a las 2 semanas de tratamiento), hepatitis (máxima incidencia a los 2 meses de tratamiento), somnolencia, astenia, halitosis, cefalea, disfunción sexual, intensificación de síntomas psicóticos (a dosis elevadas), neuropatía periférica (Bevilacqua et al, 2002; Bessero et al, 2006) y neuritis óptica (Chick, 1999). A largo plazo produce hepatopatía (que requiere control periódico de función hepática) y neuropatía periférica (que es dependiente de la dosis y no se produce por debajo de 250 mg/día) (Dano et al, 1996).

Naltrexona

Se introdujo como fármaco anti-*craving*, sin embargo, no todos los estudios han encontrado una reducción mayor del *craving* en los pacientes que tomaron naltrexona, y algunos sólo la han encontrado en los pacientes "buenos cumplidores". Es decir, en los que acudieron a todas las visitas de tratamiento y tomaron el fármaco con regularidad (Volpicelli et al, 1992; O'Malley et al, 1996; Anton et al, 1999; Monti et al, 1999; Guardia et al, 2002).

En otros 2 estudios no se ha podido confirmar una reducción en la tasa de recaídas (Chick et al, 2000; Krystal et al, 2001), pero en el estudio de Chick et al (2000) se ha encontrado una reducción de los valores de *craving*, evaluado mediante la OCDS.

La naltrexona es un antagonista opioide de semivida larga y buena absorción oral, su dosis habitual es de 50 mg/día; sin embargo, en el estudio COMBINE se han utilizado dosis de 100 mg/día para el tratamiento del alcoholismo (Anton et al, 2006).

Consigue una reducción tanto del consumo, como del *craving* de alcohol en pacientes esquizofrénicos (Petrakis et al, 2004). En otro estudio controlado, efectuado con pacientes que presentaban depresión mayor, los que tomaron disulfiram parece que experimentaron un *craving* menor que los que tomaron naltrexona (Petrakis et al, 2007). En otro estudio con pacientes que presentaban un trastorno por estrés postraumático, asociado al alcoholismo, se obtuvieron mejores resultados del tratamiento con naltrexona, con disulfiram o con la combinación de ambos fármacos que con placebo (Petrakis et al, 2006). Todo esto indica que tanto disulfiram como naltrexona pueden ser de utilidad para el tratamiento de pacientes con diagnóstico dual.

La naltrexona podría prevenir que un consumo puntual se convirtiera en una recaída completa. Además, determinados pacientes podrían tener una respuesta terapéutica mejor (Killeen et al, 2004).

Los efectos adversos pueden afectar al 15% de los pacientes tratados con naltrexona, y los más frecuentes son las náuseas y la cefalea. Otros posibles efectos adversos son mareo, astenia, inquietud, insomnio o ansiedad, que pueden aparecer los primeros días de tratamiento y tienden a desaparecer a los pocos días (Croop et al, 1997).

Figura 1. Diagrama para el tratamiento de la abstinencia aguda.

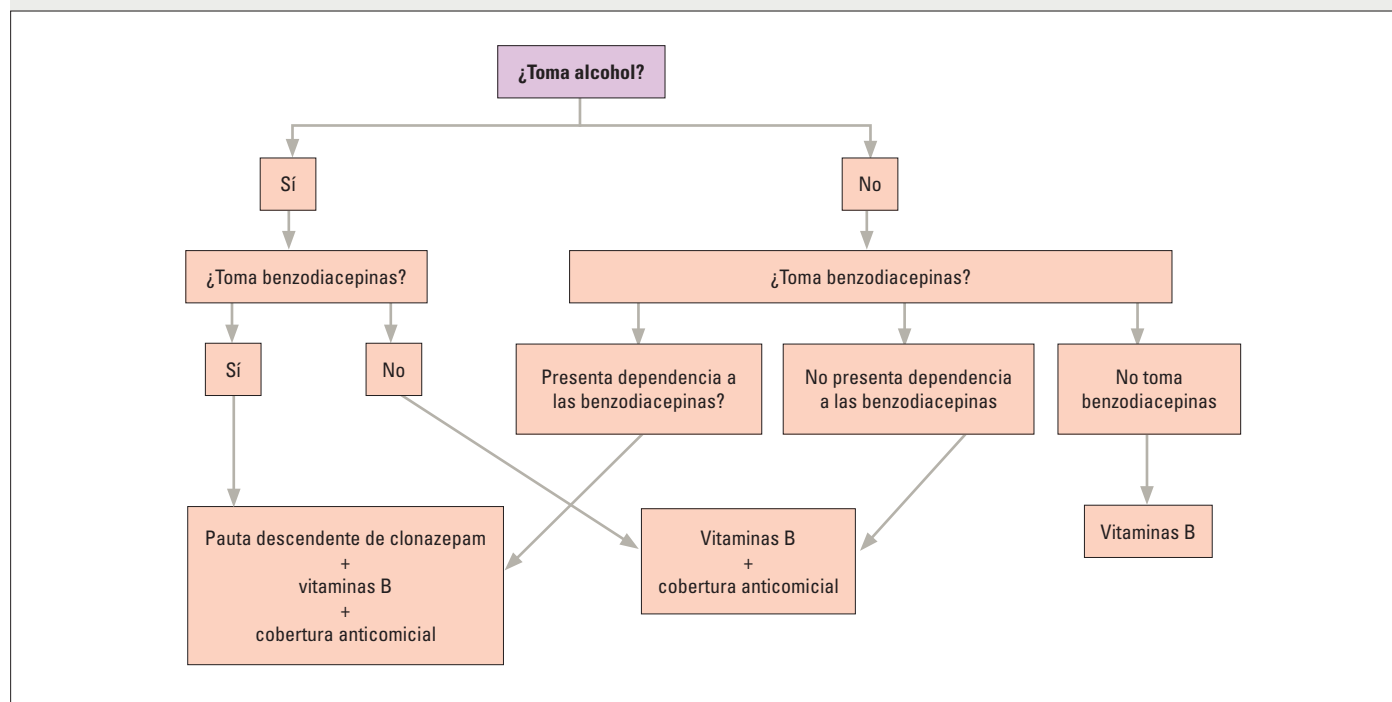
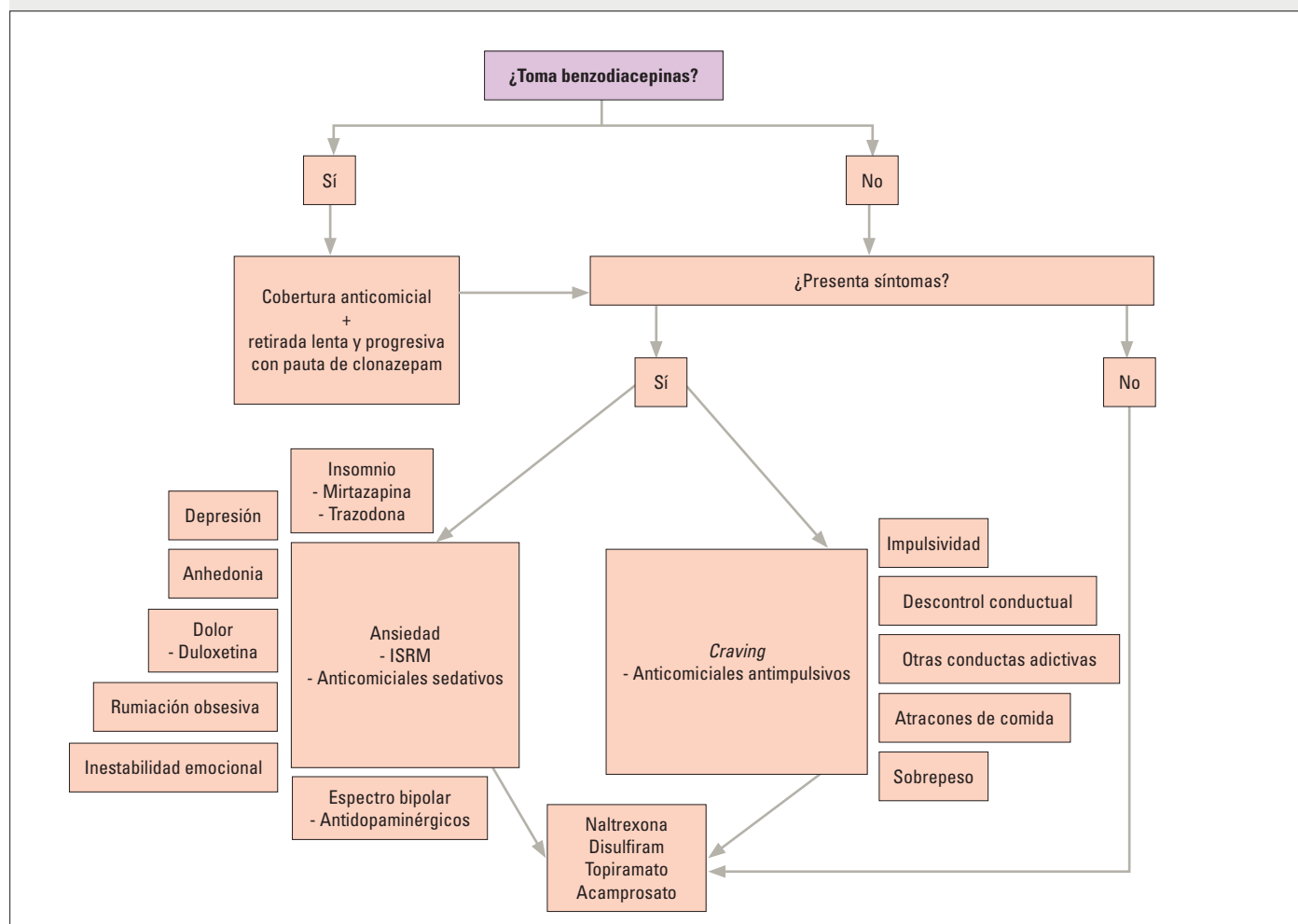


Figura 2. Diagrama para el tratamiento de la prevención de caídas.



ISRM: inhibidores selectivos de recaptación de monoaminas.

La naltrexona inyectable de liberación prolongada puede tener una eficacia mayor que la naltrexona oral. Se administra una dosis de 380 mg cada 4 semanas y produce una reducción de los días de consumo excesivo de alcohol y de las consumiciones tomadas los días en los que el paciente vuelve a beber. El inicio del efecto terapéutico podría ser muy rápido (desde el segundo día) y se mantendría durante todo el tratamiento, con lo cual podría facilitar la afectación del paciente con el tratamiento y la intervención psicoterapéutica especializada (Garbutt et al, 2005; Ciraulo et al, 2008).

Conclusiones

- El alcoholismo es una enfermedad del SNC que tiene una buena respuesta al tratamiento especializado.
- El consumo excesivo y prolongado de alcohol induce cambios adaptativos en la neurotransmisión del tipo hiperexcitación o *irritabilidad* del SNC, que se manifiestan clínicamente a través de síntomas de abstinencia, *craving* y dificultad para controlar el consumo de alcohol.
- La hiperexcitabilidad del SNC, que persiste tras la abstinencia aguda, puede manifestarse de forma clínica como abstinencia prolongada, a través de síntomas de ansiedad, angustia, insomnio, impulsividad, inestabilidad emocional, irritabilidad, anhedonia y dificultades de concentración.
- Tanto la dificultad para controlar el consumo de la sustancia (que podría ser el síntoma cardinal de la enfermedad adictiva), como los síntomas de ansiedad, angustia, trastorno del sueño y otros, podrían beneficiarse del tratamiento con fármacos que reduzcan la hiperexcitación del SNC.
- Los tranquilizantes convencionales tienen inconvenientes y estarían incluso contraindicados, más allá de la finalización de la abstinencia aguda del alcohol.
- Los fármacos anticomiciales podrían ser de utilidad para el tratamiento, tanto de los síntomas de abstinencia, *craving* y dificultad para controlar el consumo de alcohol, como de los de ansiedad, impulsividad, inestabilidad emocional y trastorno del sueño.
- Cuando el alcoholismo se asocia al consumo de BZD, los síntomas de abstinencia y de *craving* suelen ser más graves e intensos. La cobertura terapéutica con un fármaco anticomicial disminuye el riesgo de convulsiones y puede facilitar la retirada de las BZD.
- Los fármacos ISRM son eficaces para el tratamiento de los síntomas de depresión, anhedonia, angustia, ansiedad generalizada, fobia social y obsesivo-compulsivos.
- Los fármacos antidopaminérgicos, a dosis bajas, pueden ser de utilidad para el tratamiento de síntomas de hostilidad, desconfianza, depresión bipolar, ansiedad intensa y trastorno del sueño, que no responden al tratamiento convencional.
- Los fármacos específicos para el tratamiento del alcoholismo pueden ser de utilidad para los pacientes en los que persiste el *craving* de alcohol y la dificultad para controlar el impulso a beber.
- El tratamiento de los síntomas que persisten tras la abstinencia aguda puede facilitar una adherencia mayor al programa terapéutico y una prevención de recaídas más eficaz. 

Bibliografía general

- Abi-Dargham A, Cristal JH, Anjilvel S, Scanley BE, Zoghbi S, Baldwin RM, et al. Alterations of benzodiazepine receptors in type II alcoholic subjects measured with SPECT and ¹²³I-iomazenil. *Am J Psychiatry*. 1998;155:1550-5.
- Agencia Española del Medicamento. Sobre la información que debe figurar en la ficha técnica de las especialidades farmacéuticas cuya composición forme parte una benzodiazepina u análogo (zolpidem, zopiclona), con la indicación de ansiolítico y/o hipnótico. Ministerio de Sanidad y Consumo. Circular N.º 3/2000.
- Ait-Daoud N, Malcom RJ, Johnson BA. An overview of medications for the treatment of alcohol withdrawal and alcohol dependence with emphasis on the use of older and newer anticonvulsants. *Addictive Behaviors*. 2006;31:1628-49.
- American Psychiatric Association. Benzodiazepine dependence, toxicity and abuse: a taskforce report of the American Psychiatric Association. Washington DC: APA; 1990.
- American Psychiatric Association. Benzodiazepinas: dependencia, toxicidad y abuso. Informe del Grupo de Trabajo de la American Psychiatric Association. Barcelona: Edide; 1994.
- American Psychiatric Association. Practice Guideline for the treatment of patients with panic disorder. *Am J Psychiatry*. 1998;155(Suppl):1-34.
- American Psychiatric Association. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Texto revisado. DSM-IV-TR. Barcelona: Masson SA; 2002.
- Anton RA. What is craving? Models and Implications for treatment. *Alcohol Research Health*. 1999;23:165-73.
- Anton RF, Moak DH, Waid LR, Latham PK, Malcom RJ, Dias JK. Naltrexone and cognitive behavioral therapy for the treatment of outpatient alcoholics: results of a placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 1999;156:1758-64.
- Anton RF, O'Malley SS, Ciraulo DA, Cisler RA, Couper D, Donovan DM, et al. COMBINE Study Research Group. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence – the COMBINE study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;295:2003-17.
- Bailey CP, Mollerman A, Little HJ. Comparison of the effects of drugs on hyperexcitability induced in hippocampal slices by withdrawal from chronic ethanol consumption. *Br J Pharmacol*. 1998;123:215-22.
- Bazil CW, Battista J, Basner RC. Gabapentin improves sleep in the presence of alcohol. *J Clin Sleep Med*. 2005;1:284-7.
- Becker HC, Veatch LM. Effects of lorazepam treatment for multiple ethanol withdrawals in mice. *Alcohol Clin Exp Res*. 2002;26:371-80.
- Becker HC, Myrick H, Veatch LY. Pregabalin is effective against behavioral and electrographic seizures during alcohol withdrawal. *Alcohol Alcohol*. 2006;41:399-406.
- Bessero AC, Daepfen JB, Borruat FX. Optic neuropathy while taking disulfiram. *J Fr Ophtalmol*. 2006;29:924-8.
- Bevilacqua JA, Diaz M, Diaz V, Silva C, Frins M. Disulfiram neuropathy. Report of 3 cases. *Rev Med Chil*. 2002;130:1037-42.
- Bisol LW, Lara DR. Low-dose quetiapine for patients with dysregulation of hypertymic and cyclothymic temperaments. *J Psychopharmacol*. 2008. (En prensa).
- Bonnet U, Banger M, Leweke FM, Specka M, Müller BW, Hashemi T, et al. Treatment of acute alcohol withdrawal with gabapentin: results from a controlled two-center trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23:514-9.
- Brower KJ. Insomnia, alcoholism and relapse. *Sleep Med Rev*. 2003;7:523-39.
- Brower KJ, Kim HM, Karam-Hage MA, Zucker RA, Greden JF. A double-blind randomized clinical trial of gabapentin vs. placebo for treating alcohol dependence. *Biol Psychiatry*. 2003;53:1S-217S.
- Brower KJ, Kim H, Astrobbe S, Karam-Hage MA, Consens F, Zucker RA. A randomized double-blind pilot trial of gabapentin versus placebo to treat alcohol dependence and comorbid insomnia. *Alcohol Clin Exp Res*. 2008. (En prensa)
- Brown ES, Jeffress J, Liggin J, Garza M, Beard L. Switching outpatients with bipolar or schizoaffective disorders and substance abuse from their current antipsychotic to aripiprazole. *J Clin Psychiatry*. 2005;66:756-60.

- Brown ES, Garza M, Carmody TJ. A randomized, double-blind, placebo-controlled add-on trial of quetiapine in outpatients with bipolar disorder and alcohol use disorders. *J Clin Psychiatry*. 2008;69:701-5.
- Bruce SE, Vasile RG, Goisman RM, Salzman CC, Spencer MBS, Machan JT, et al. Are benzodiazepines still the medication of choice for patients with panic disorder with or without agoraphobia? *Am J Psychiatry*. 2003;160:1432-8.
- Brunette MF, Noordsy DL, Xie H, Drake RE. Benzodiazepine use and abuse among patients with severe mental illness and co-occurring substance use disorders. *Psychiatr Serv*. 2003;54:1395-401.
- Buckley PF. Substance abuse in schizophrenia: a review. *J Clin Psychiatry*. 1998;59(Suppl 3):26-30.
- Carli V, Sarchiapone M, Camardese G, Romano L, DeRisio S. Mirzapamine in the treatment of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59:661-2.
- Carroll KM, Nich C, Ball SA, McCance E, Rounsaville BJ. Treatment of cocaine and alcohol dependence with psychotherapy and disulfiram. *Addiction*. 1998;93:713-27.
- Carroll KM, Nich C, Ball SA, McCance E, Frankforter TL, Rounsaville BJ. One-year follow-up disulfiram and psychotherapy for cocaine-alcohol users: sustained effects of treatment. *Addiction*. 2000;95:1335-149.
- Carroll KM, Fenton LR, Ball SA, Nich C, Frankforter TL, Shi J, et al. Efficacy of disulfiram and cognitive behavior therapy in cocaine-dependent outpatients: a randomized placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61:264-72.
- Casas M, Guardia J. Patología psiquiátrica asociada al alcoholismo. En: Gual A, editor. *Monografía Alcohol Adicciones*. 2002;14(Supl 1):195-219.
- Chick J, Gough K, Falkowski W, Kershaw P, Hore B, Metha B, et al. Disulfiram treatment of alcoholism. *Brit J Psychiatry*. 1992;161:84-9.
- Chick J. Safety issues concerning the use of disulfiram in treating alcohol dependence. *Drug Saf*. 1999;20:427-35.
- Chick J, Anton R, Chęcinski K, Croop R, Drummond DC, Farmer R, et al. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of naltrexone in the treatment of alcohol dependence or abuse. *Alcohol Alcohol*. 2000;35:587-93.
- Ciraulo DA, Sands BF, Shader RI. Critical review of liability for benzodiazepine abuse among alcoholics. *Am J Psychiatry*. 1988;145:1501-6.
- Ciraulo DA, Sarid-Segal O, Knapp C, Ciraulo AM, Greenblatt DJ, Shader RI. Liability of alprazolam abuse in daughters of alcoholics. *Am J Psychiatry*. 1996;153:956-8.
- Ciraulo DA, Barnhill JG, Ciraulo AM, Sarid-Segal O, Knapp C, Greenblatt DJ, et al. Alterations in pharmacodynamics of anxiolytics in abstinent alcoholic man: subjective responses, abuse liability, and electroencephalographic effects of alprazolam, diazepam, and buspirone. *J Clin Pharmacol*. 1997;37:64-73.
- Ciraulo DA, Nace DP. Benzodiazepine treatment of anxiety or insomnia in substance abuse patients. *Am J Addict*. 2000;9:276-84.
- Cornelius JR, Salloum IM, Ehler JG, Jarrett PJ, Cornelius MD, Perel JM, et al. Fluoxetine in depressed alcoholics: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54:700-5.
- Cornelius J, Salloum I, Haskett R, Daley D, Cornelius M, Thase M, et al. Fluoxetine versus placebo in depressed alcoholics: a 1-year follow-up study. *Addict Behav*. 2000;25:307-10.
- Cowley DS, Roy-Byrne PP, Radant A, Hommer DW, Greenblatt DJ, Vitaliano PP, et al. Eye movement effects of diazepam in sons of alcoholic fathers and male control subjects. *Alcohol Clin Exp Res*. 1994;18:324-32.
- Croissant B, Diehl A, Klein O, Zambrano S, Nacovics H, Heinz A, et al. A pilot study of oxcabazepine versus a camprostate in alcohol-dependent patients. *Alcohol Clin Exp Res*. 2006;30:630-5.
- Croop RS, Faulkner EB, Labriola DF. The safety profile of naltrexone in the treatment of alcoholism. Results from a multicenter usage study. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54:1130-5.
- Dano P, Tamman D, Brosset C, Bregigéon M. Peripheral neuropathies caused by disulfiram. *Rev Neurol (Paris)*. 1996;152:294-5.
- Deakin JB, Aitken MR, Dowson JH, Robbins TW, Sahakian BJ. Diazepam produces desinhibitory cognitive effects in male volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;173:88-97.
- De Sousa A, De Sousa A. A one-year pragmatic trial of naltrexone vs disulfiram in the treatment of alcohol dependence. *Alcohol Alcohol*. 2004;39:528-31.
- De Sousa A, De Sousa A. An open randomized study comparing disulfiram and acamprosate in the treatment of alcohol dependence. *Alcohol Alcohol*. 2005;40:545-8.
- Drummond SPA, Gillin JC, Smith TL, DeModena A. The sleep of abstinent pure primary alcoholic patients: natural course and relationship to relapse. *Alcohol Clin Exp Res*. 1998;22:1796-802.
- Frampton JE, Foster RH. Pregabalin en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada. *CNS Drugs*. 2006;20:685-93.
- Friedmann PD, Rose JS, Swift R, Stout RL, Millman RP, Stein MD. Trazodone for sleep disturbance after alcohol detoxification: a double-blind, placebo-controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res*. 2008;32:1652-60.
- Grant BF, Stinson FS, Hasin DS, Dawson DA, Chou SP, Dufour MC, et al. Prevalence and co-occurrence of substance use disorders and independent mood and anxiety disorders. Results from National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61:807-16.
- Green B. Focus on Quetiapine. *Curr Med Res Opin*. 1999;15:145-51.
- Greenfield SF, Weiss RD, Muenz LR, Vagge LM, Kelly JF, Bello LR, et al. The effect of depression on return to drinking: a prospective study. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55:259-65.
- Guardia J, Catafau A, Battle F, Martín JC, Gonzalvo B, Segura L, et al. Striatal dopaminergic D2 receptor density, measured by IBZM SPECT might predict treatment outcome in alcohol dependent patients. *Am J Psychiatry*. 2000;157:127-9.
- Guardia J. Neurobiología del Alcoholismo. En: Rubio G, Santo Domingo J, editores. *Curso de especialización en Alcoholismo Capítulo 3*. Madrid: Fundación de Ayuda contra la Drogadicción; 2001.
- Guardia J, Caso C, Arias F, Gual A, Sanahuja J, Ramírez M, et al. A double-blind, placebo-controlled study of naltrexone in the treatment of alcohol-dependence disorder. Results from a multicenter clinical trial. *Alcoholism Clinical & Experimental Research*. 2002;26:1381-7.
- Guardia Serecigni J, Iglesias Ríos L, Segura García L, Gonzalvo Cirac B. Manejo del paciente con patología dual. En: García Usieto E, Mendieta Caviedes S, Cervera Martínez G, Fernández Hermida JR, editores. *Manual SET de Alcoholismo*. Madrid: Editorial Medea Panamericana, SA; 2003. p. 493-509.
- Guardia Serecigni J, Segura García L, Gonzalvo Cirac B, Trujols Albet J, Tejero Pociello A, Suárez González A, et al. Estudio de validación de la Escala Multidimensional de Craving de Alcohol (Escala EMCA). *Med Clin (Barc)*. 2004;123:211-6.
- Guardia Serecigni J, Luquero Vived E, Siñol Llosa N, Burguete Uriol T, Cardús Moya M. Utilidad de la Escala Multidimensional de Craving de Alcohol (EMCA) en la práctica clínica. *Adicciones*. 2006;18:265-73.
- Guardia J, Trujols J, Burguete T, Luquero E, Cardús M. The Impaired Response Inhibition Scale for Alcoholism (IRISA). Development and psychometric properties of a new scale for abstinence-oriented treatment of alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007;31:269-75.
- Handelsman L. Ansiedad en el contexto del consumo de sustancias. En: Stein DJ, Hollander E, editores. *Tratado de los trastornos de ansiedad*. Barcelona: Ars Médica; 2004. p. 527-35.
- Hassin DS, Tsai WY, Endicott J, Mueller TI, Coryell W, Keller M. The effects of major depression on alcoholism. Five-year course. *Am J Addict*. 1996;5:144-55.
- Herz LR, Volicer L, D'Angelo N, Gadish D. Additional psychiatric illness by Diagnostic Interview Schedule in male alcoholics. *Compr Psychiatry*. 1990;31:72-9.
- Hesselbrock MN, Meyer R, Keener JJ. Psychopathology in hospitalized alcoholics. *Arch Gen Psychiatry*. 1985;42:1050-5.
- Hobbs WR, Rall TW, Verdodrn TA. Hypnotics and sedatives: Ethanol. En: Hardman JG, Limbird LE, editors. *Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1996.
- Jindal RD, Buysse DJ, Thase ML. Maintenance treatment of insomnia: what we can learn from the depression literature? *Am J Psychiatry*. 2004;161:19-24.
- Johnson BA, Ait-Daoud N, Bowden ChL, Di Clemente C, Roache JD, Lawson K. Oral topiramate for the treatment of alcohol dependence: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1677-85.
- Johnson BA. Progress in the development of topiramate for treating alcohol dependence: from a hypothesis to a proof-of-concept study. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004;28:1137-44.

- Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA, Wiegand F, Mao I, Beyers K, et al. Topiramate for treating alcohol dependence. A randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;298:1641-51.
- Kalivas PW, Volkow ND. The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *Am J Psychiatry*. 2005;162:1403-13.
- Kampman KM, Pettinati HM, Lynch KG, Whittingham Y, Macfadden W, Dackis Ch, et al. A double-blind, placebo-controlled pilot trial of quetiapine for the treatment of type A and type B alcoholism. *J Clin Psychopharmacology*. 2007;27:344-51.
- Karam-Hage M, Brower K. Gabapentin treatment for insomnia associated with alcohol dependence. *Am J Psychiatry*. 2000;157:151-2.
- Katzman MA, Vermani M, Jacobs L, Marcus M, Kong B, Lessard S, et al. Quetiapine as an adjunctive pharmacotherapy for the treatment of non-remitting generalized anxiety disorder: AS flexible-dose, open-label pilot trial. *J Anxiety Disord*. 2008;22:1480-6.
- Ke Y, Cohen BM, Bang JY, Yang M, Renshaw PF. Assessment of GABA concentration in human brain using two-dimensional proton magnetic resonance spectroscopy. *Psychiatry Res*. 2000;100:169-78.
- Kendler KS, Walters EE, Neale MC, Kessler RC, Heath AC Eaves LJ. The structure of the genetic and environmental risk factors for six major psychiatric disorders in women. Phobia, generalized anxiety disorder, panic disorder, bulimia, major depression, and alcoholism. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52:374-83.
- Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Higes M, Eshleman S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51:8-19.
- Kiefer F, Holger J, Tarnaske T, Briken H, Holzbach R, Kämpf P, et al. Comparing and combining naltrexone and acamprosate in relapse prevention of alcoholism: a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:92-9.
- Kim E. The use of newer anticonvulsants in neuropsychiatric disorders. *Current Psychiatry Reports*. 2002;4:331-7.
- Koete D, Juelicher A, Nolden BM, Raunwrth WD, Klosterkoter J, Niklewski G, et al. Oxcarbazepine-efficacy and tolerability during treatment of alcohol withdrawal: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter pilot study. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007;31:1188-94.
- Koob GF, Roberts AJ, Schulteis G, Parsons LH, Heyser CHJ, Hyytiä P, et al. Neurocircuitry targets in ethanol reward and dependence. *Alcohol Clin Exp Res*. 1998;22:3-9.
- Korpi ER, Sinkkonen ST. GABA_A receptor subtypes as targets for neuropsychiatric drug development. *Pharmacol Ther*. 2006;109:12-32.
- Kranzler HR, Bauer LO, Hersch D, Klinghoffer V. Carbamazepine treatment of cocaine dependence: A placebo-controlled trial. *Drug Alcohol Dependence*. 1995;38:203-11.
- Kranzler HR, Burleson JA, Korner P, Del Boca FK, Bohn MJ, Brown J, et al. Placebo-controlled trial of fluoxetine as an adjunct to relapse prevention in alcoholics. *Am J Psychiatry*. 1995;152:391-7.
- Kranzler HR, Covault J, Pierucci-Lagha A, Chan G, Douglas K, Arias AJ, et al. Effects of aripiprazole on subjective and physiological responses to alcohol. *Alcohol Clin Exp Res*. 2008;32:573-9.
- Krystal JH, Cramer JA, Krol WF, Kirk GF, Rosenheck RA, for the Veterans Affairs Naltrexone Cooperative Study 425 Group. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *N Engl J Med*. 2001;345:1734-9.
- Krystal JH, Staley J, Mason G, Petrakis IL, Kaufman J, Harris RA, et al. Gamma-aminobutyric acid type A receptors and alcoholism. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:957-68.
- Kubota T, Fang J, Meltzer LT, Krueger JM. Pregabalin enhances non-rapid eye movement sleep. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001;229:1095-105.
- Kushner MG, Sher KJ, Erickson DJ. Prospective analysis of the relation between DSM-III anxiety disorders and alcohol use disorders. *Am J Psychiatry*. 1999;156:723-32.
- Laaksonen E, Koski-Jannes A, Salaspuro M, Ahtinen H, Alho H. A randomized, multicentre, open-label, comparative trial of disulfiram, naltrexone, and acamprosate in the treatment of alcohol dependence. *Alcohol Alcohol*. 2008;43:53-61.
- Lader M, Tylee A, Donoghue J. Withdrawing benzodiazepines in primary care. *CNS Drugs*. 2009;23:19-34.
- Le Bon O, Murphy JR, Staner L, Hoffmann G, Kormoss N, Kentos M, et al. Double-blind, placebo controlled study of the efficacy of trazodone in alcohol post-withdrawal syndrome: polysomnographic and clinical evaluation. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23:377-83.
- Linden M, Bär T, Geiselmann B. Patient treatment insistence and medication craving in long-term low-dosage benzodiazepine prescriptions. *Psychol Med*. 1998;28:721-9.
- Lingford-Hughes AR, Welch S, Nutt DJ. Evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance misuse, addiction, and comorbidity: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2004;18:293-335.
- Longo LP, Johnson B. Treatment of insomnia in substance abusing patients. *Psychiatr Ann*. 1998;28:154-9.
- Malcom R, Myrick H, Brady KT, Ballenger JC. Update on anticonvulsants for the treatment of alcohol withdrawal. *Am J Addict*. 2001;10(Suppl):16-23.
- Malcom R, Myrick H, Roberts J, Wang W, Anton RF. The differential effects of medication on mood, sleep disturbance and work ability in outpatient alcohol detoxification. *Am J Addict*. 2002;11:141-50.
- Malcom R, Myrick H, Roberts J, Wang W, Anton RF, Ballenger JC. The effects of carbamazepine and lorazepam on single versus multiple previous alcohol withdrawal in an outpatient randomization trial. *J Gen Intern Med*. 2002;17:349-55.
- Malcom R, Myrick LH, Veatch LM, Boyle E, Randall PK. Self-reported sleep, sleepiness, and repeated alcohol withdrawals: a randomized, double blind, controlled comparison of lorazepam vs gabapentin. *J Clin Sleep Med*. 2007;3:24-32.
- Mariani JJ, Rosenthal RN, Tross S, Singh P, Anand OP. A randomized, open-label, controlled trial of gabapentin and phenobarbital in the treatment of alcohol withdrawal. *Am J Addict*. 2006;15:76-84.
- Martinotti G, Di Nicola M, Romanelli R, Andreoli S, Pozzi G, Moroni N, Janiri L. High and low dosage oxcarbazepine versus naltrexone for the prevention of relapse in alcohol-dependence. *Hum Psychopharmacol*. 2007;22:149-56.
- Martinotti G, Andreoli S, Di Nicola M, Di Giannantonio M, Sarchiapone M, Janiri L. Quetiapine decreases alcohol consumption, craving and psychiatric symptoms in dually diagnosed alcoholics. *Hum Psychopharmacology*. 2008;23:417-24.
- Martinotti G, Di Nicola M, Di Giannantonio M, Janiri L. Aripiprazole in the treatment of patients with alcohol-dependence: a double-blind comparison trial vs. Naltrexone. *J Psychopharmacol*. 2009;23:123-9.
- Masson BJ, Goodman AM, Chabac S, Leher P. Effect of oral acamprosate on abstinence in patients with alcohol dependence in double-blind, placebo-controlled trial. The role of patient motivation. *J Psychiatr Res*. 2006;40:383-93.
- Mason BJ, Kocsis JH, Ritvo EC, Cutler RB. A double-blind, placebo-controlled trial of desipramine for primary alcohol dependence stratified on the presence or absence of major depression. *JAMA*. 1996;275:761-7.
- Mason BJ, Light JM, Williams LD, Drobos DJ. Proof-of-concept human laboratory study for protracted abstinence in alcohol-dependence: effects of gabapentin. *Addict Biol*. 2009;14:73-83.
- Mazza M, Squillacioti MR, Pecora RD, Janiri L, Brià P. Effect of aripiprazole on self-reported anhedonia in bipolar depressed patients. *Psychiatry Res*. 2009;165:193-6.
- McIntire RS, Soczynska JK, Wodeyohannes HO, Alsuwaidan M, Konarski JZ. A preclinical and clinical rationale for quetiapine in mood syndromes. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8:1211-9.
- Merikangas KR, Stevens D, Fenton B. Comorbidity of alcoholism and anxiety disorders. Role of family studies. *Alcohol Health Res World*. 1996;20:100-6.
- Modesto-Lowe V, Kranzler HR. Diagnosis and treatment of alcohol-dependent patients with comorbid psychiatric disorders. *Alcohol Health Res World*. 1999;23:144-9.
- Moeller F, Gillin J, Irwin M, Golshan S, Kripke D, Brown S, et al. A comparison of sleep EEGs in patients with primary major depression and major depression secondary to alcoholism. *J Affect Disord*. 1993;27:39-42.
- Monnelly EP, Ciraulo DA, Knapp C, LoCastro J, Sepúlveda I. Quetiapine for treatment of alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24:532-5.
- Monràs M, Mondón S, Jou J. Alcohol-dependent patients with benzodiazepine abuse: its relation to personality disorders and neuropsychological impairment. *Med Clin (Barc)*. 2008;130:696-7.
- Monti PM, Colby SM, Barnett NP, Spirito A, Rohsenow DJ, Myers M. Brief interventions for harm reduction with alcohol – positive older

- adolescents in a hospital emergency department. *J Consult Clin Psychol.* 1999;67:989-94.
- More CA, Williams RL, Hirshkowitz M. Sleep disorders. En Sadock BJ, Sadock VA, editores. *Comprehensive Textbook of Psychiatry.* 7th ed. Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins; 2000. p. 1677-700.
- Mueller TI, Scout RL, Rudden S, Brown RA, Gordon A, Solomon DA, et al. A double-blind placebo-controlled pilot study of carbamazepine for the treatment of alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res.* 1997;21:86-92.
- Nejtek VA, Avila M, Chen LA, Zielinski T, Djocovic M, Podawiltz A, et al. Do atypical antipsychotics effectively treat co-occurring bipolar disorder and stimulant dependence? A randomized double-blind trial. *J Clin Psychiatry.* 2008;69:1257-66.
- Nickel MK, Nickel C, Kaplan P, Lahmann C, Mühlbacher M, Trirt T, et al. Tratamiento de la agresividad con topiramato en pacientes con trastorno límite de la personalidad varones: estudio controlado con placebo, doble ciego. *Biol Psychiatry.* 2005;57:495-9.
- Nickel MK, Muehlbacher M, Nickel C, Kettler Ch, Pedrosa Gil F, Bachler E, et al. Aripiprazole in the treatment of patients with borderline personality disorder: a double-blind placebo-controlled study. *Am J Psychiatry.* 2006;163:833-8.
- Nunes EV, Levin FR. Treatment of depression in patients with alcohol or other drug dependence. *JAMA.* 2004;291:1887-96.
- O'Malley SS, Jaffe AJ, Chang G, Rode S, Schottenfeld R, Meyer RE, et al. Six-month follow-up of Naltrexone and psychotherapy for alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry.* 1996;53:217-24.
- Pages KP, Ries RK. Use of anticonvulsants in benzodiazepine withdrawal. *Am J Addict.* 1998;7:198-204.
- Pande AC, Davidson JRT, Jefferson JW, Janney CA, Katzelnick DJ, Weisler RH, et al. Treatment of social phobia with gabapentin: a placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacology.* 1999;19:341-8.
- Pande AC, Feltner DE, Jefferson JW, Davidson JR, Pollack M, Stein MB, et al. Efficacy of the novel anxiolytic pregabalin in social anxiety disorder: a placebo-controlled, multicenter study. *J Clin Psychopharmacol.* 2004;24:141-9.
- Petrakis IL, Poling J, Levinson C, Nich C, Carroll K, Ralevski E, et al. Naltrexone and disulfiram in patients with alcohol dependence and comorbid post-traumatic stress disorder. *Biol Psychiatry.* 2006;60:777-83.
- Pétrusson H. The benzodiazepine withdrawal syndrome. *Addiction.* 1994;89:1455-9.
- Pettinati HM, Volpicelli JR, Kranzler HR, Luck G, Rukstalis MR, Cnaan A. Sertraline treatment for alcohol dependence: interactive effects of medication and alcoholic subtype. *Alcohol Clin Exp Res.* 2000;24:1041-9.
- Poulos CX, Zack M. Low-dose diazepam primes motivation for alcohol and alcohol-related semantic networks in problem drinkers. *Behav Pharmacol.* 2004;15:503-12.
- Powell BJ, Read MR, Penick EC, Miller NS, Bingham SF. Primary and secondary depression in alcoholic men: an important distinction? *J Clin Psychiatry.* 1987;48:98-101.
- Rabasseda X. Duloxetine. Un nuevo inhibidor de la recaptación de serotonina/noradrenalina para el tratamiento de la depresión. *Drugs of Today* 2004;40:773-90.
- Reoux JP, Saxon AJ, Malte CA, Baer JS, Sloan KL. Divalproex sodium in alcohol withdrawal: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Alcohol Clin Exp Res.* 2001;25:1324-9.
- Rickels K, Pollack MH, Feltner DE, Lydiard RB, Zimbroff DL, Bielski RB, et al. Pregabalin para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62:1022-30.
- Ross HE, Glaser FB, Germanson T. The prevalence of psychiatric disorders in patients with alcohol and other drug problems. *Arch Gen Psychiatry.* 1988;45:1023-31.
- Saha TD, Chou SP, Grant BF. Toward an alcohol use disorder continuum using item response theory: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychol Med.* 2006;36:931-41.
- Sarid-Segal O, Knapp CM, Ciraulo AM, Greenblatt DJ, Shader RI, Ciraulo DA. Decreased EEG sensitivity to alprazolam in subjects with parental history of alcoholism. *J Clin Pharmacol.* 2000;40:84-90.
- Satel SL, Kosten TR, Schuckit MA, Fischman MW. Should protracted withdrawal from drugs be included in DSM-IV? *Am J Psychiatry.* 1993;150:695-704.
- Staley JK, Gottschalk Ch, Petrakis IL, Gueorgieva R, O'Malley S, Baldwin R, et al. Cortical [gamma]-aminobutyric-acid type A-benzodiazepine receptors in recovery from alcohol dependence: relationship to features of alcohol dependence and cigarette smoking. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62:877-979.
- Streeter CC, Ciraulo DA, Harris GJ, Kauffman MJ, Lewis RF, Knapp CM, et al. Functional magnetic resonance imaging of alprazolam-induced changes in humans with familial alcoholism. *Psychiatry Res.* 1998;82:69-82.
- Suh JJ, Pettinati HM, Kampman KM, O'Brien CP. The status of disulfiram: a half of a century later. *J Clin Psychopharmacol.* 2006;26:290-302.
- Swift RM. Safety and efficacy of gabaergic agents in treating alcoholics: discussion. En: Johnson BA, Swift RM, Addolorato G, Ciraulo DA, Myrick H, editors. Safety and efficacy of GABAergic medications for treating alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res.* 2005;29:248-54.
- Tomason K, Vaglum P. A nationwide representative sample of treatment-seeking alcoholics: a study of psychiatric comorbidity. *Acta Psychiatr Scand.* 1995;92:378-85.
- Trivedi MH, Thase ME, Fava M, Nelson JC, Yang H, Ying QI, et al. Adjunctive aripiprazole in major depressive disorder: análisis of efficacy and safety in patients with anxious and atypical features. *J Clin Psychiatry.* 2008;69:1928-36.
- Volkow ND, Wang GJ, Hitzemann R, Fowler JS, Wolf AP, Pappas N, et al. Decreased cerebral response to inhibitory neurotransmission in alcoholics. *Am J Psychiatry.* 1993;150:417-22.
- Volkow ND, Wang GJ, Begleiter H, Hitzemann R, Pappas N, Burr G, et al. Regional brain metabolic response to lorazepam in subjects at risk for alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res.* 1995;19:510-6.
- Volkow ND, Wang GJ, Overall JE, Hitzemann R, Fowler JS, Pappas N, et al. Regional brain metabolic response to lorazepam in alcoholics during early and late alcohol detoxification. *Alcohol Clin Exp Res.* 1997;21:1278-84.
- Volpicelli JR, Alterman AI, Hayashida M, O'Brien CP. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry.* 1992;49:876-80.
- Voronin K, Randall P, Myrick H, Anton R. Aripiprazole effects of alcohol consumption and subjective reports in a clinical laboratory paradigm. Possible influence of self-control. *Alcohol Clin Exp Res.* 2008;32:1954-61.
- Waugh J, Goa KL. Escitalopram. Revisión de su uso en el tratamiento del trastorno depresivo mayor y de los trastornos de ansiedad. *CNS Drugs.* 2003;17:343-62.
- Weisler RH, Calabrese JR, Thase ME, Arvekvist R, Stening G, Paulson B, et al. Efficacy of quetiapine monotherapy for the treatment of depressive episodes in bipolar I disorder. A post hoc analysis of combined results from 2 double-blind, randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychiatry.* 2008;69:769-82.
- White JM, Irvine RJ. Mechanisms of fatal opioid overdose. *Addiction.* 1999;94:961-72.
- Wiegand MH. Antidepressants for the treatment of insomnia: a suitable approach? *Drugs.* 2008;68:2411-7.
- Zack M, Poulos CX, Woodford TM. Diazepam dose-dependently increases or decreases implicit priming of alcohol associations in problem drinkers. *Alcohol Alcohol.* 2006;41:604-10.