TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE DESHABITUACIÓN DEL ALCOHOL

Manuel Corbera Almajano

Psiquiatra. USM Fuentes Norte (H.U.M.S.)

Introducción

- Trastorno por dependencia del alcohol → ***enfermedad crónica,*** *con episodios de remisión y recaídas* [1]
- Tratamientos psicosociales son eficaces → *40-70% recaen en el 1er año* [2]

1. *O'Brien C, McLellan T. Myths about the treatment of addiction. Lancet 1996; 347 (27):237-40*
2. *Swift RM. Medications and alcohol craving. Alcohol Research and Health 1999; 23: 207-213*

Introducción

- Fármacos y ciertas intervenciones psicoterapéuticas son efectivos → *por separado, efectos terapéuticos limitados*
- Los mejores resultados se obtienen combinando →
  - Fármacos específicos
  - Psicoterapia especializada
  - Tratamiento de comorbilidad adictiva y/o psiquiátrica

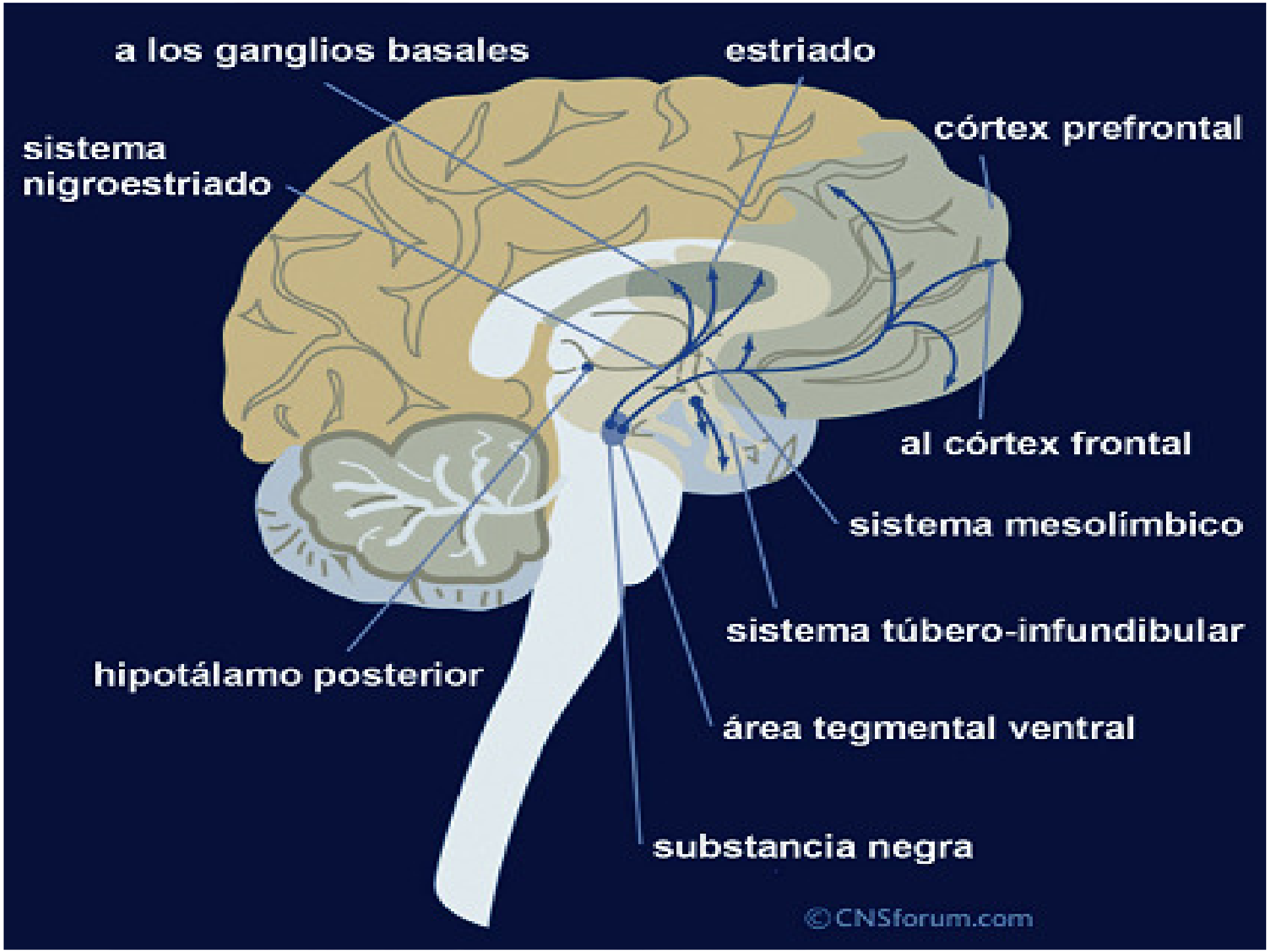
Guardia-Serecigni J. Deshabituación del alcoholismo y prevención de recaídas. En: Casas Brugué M et al, dir. Psicofarmacología de las drogodependencias. Barcelona: G. Jurado, 2002; 65-91.

Fisiopatología de la Adicción (I)

- Factores Sociales
- Factores Psicológicos
- **Factores Biológicos**

Fisiopatología de la Adicción (II)

- **Factores Biológicos:**
  - **Circuitos cerebrales de:**
    - Recompensa cerebral
    - Refuerzo conductual
    - Memoria emocional
    - Aprendizaje
  - **Núcleo accumbens:**
    - Activación receptores D_2
    - Regulación ascendente vía AMPc → ↑ vulnerabilidad hacia la recaída


a los ganglios basales
estriado
sistema
nigroestriado
córtex prefrontal
al córtex frontal
sistema mesolímbico
sistema túbero-infundibular
hipotálamo posterior
área tegmental ventral
substancia negra
©CNSforum.com

Fisiopatología de la Adicción (II)

- **Factores Biológicos:**
  - Sistema dopaminérgico mesolímbico
  - Sistema opioide endógeno
  - Sistema serotoninérgico
  - Sistema gabaérgico
  - Sistema glutamatérgico
  - Sistema nicotínico
  - Sistema adenosínico

Mecanismos de la dependencia (I)

- ↑ regulación receptores NMDA → hiperexcitabilidad del SNC
- ↓ regulación receptores GABA
- ↓ transmisión dopaminérgica, serotoninérgica y opioide
- ↑ transmisión noradrenérgica

Valenzuela F, Harris A. Alcohol: Neurobiology. En: Lowinson JH, Ruiz P, Millman RB, Langrod JG, eds. Substance abuse. A comprehensive textbook. 3ª edición. Baltimore: Williams and Wilkins, 1997; 119-142

Tabakoff B, Hoffman P. Neurobiology of alcohol. En: Galanter & Kleber, eds. Textbook of Substance Abuse Treatment, Second Edition. The American Psychiatric Press, 1999; 3-10

Mecanismos de la dependencia (II)

- **Neuroadaptación** → *tolerancia y abstinencia del alcohol*
- **Sensibilización** → *sensibilización del sistema dopaminérgico*
- **Efectos neuro-endocrinológicos** → *CRF*

Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. Brain Research Reviews, 1993; 18:247-291

Anton RF, Moack DH, Latham PK. The Obsessive Compulsive Drinking Scale: assessing outcome in alcoholism treatment studies. Arch Gen Psychiatry 1996; 53: 225-231

Monti PM et al. Cue exposure with coping skills treatment for male alcoholics. A preliminary investigation. Journal of Consulting and Clinical Psychology 1993; 61: 1011-1019

Swift RM. Drug therapy: Drug therapy for alcohol dependence. The New England Journal of Medicine 1999; 340: 1482-1490

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA DESHABITUACIÓN

Variables de eficacia de tratamientos

- Número de días de consumo
- Número de consumiciones por día de consumo
- Porcentaje de días de abstinencia
- Número de días hasta el primer consumo
- Episodios de consumo excesivo
- Reducción de la tasa de recaídas
- Niveles de *craving*

Garbutt JC, West SL, Carey TS, Lohr KN, Crews FT. Pharmacological treatment of alcohol dependence. A review of the evidence. JAMA 1999; 281: 1318-1325

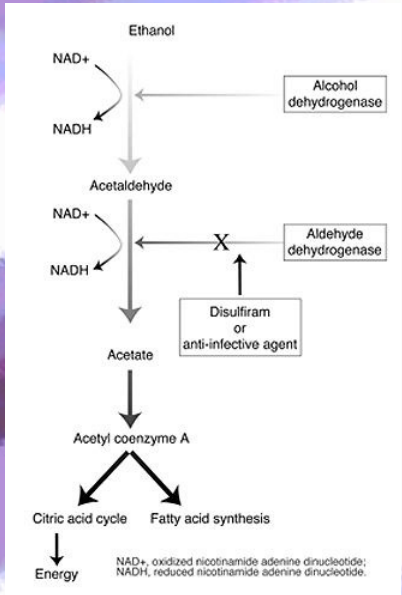
Eficacia probada de tratamientos

- **Grado A (máxima eficacia):** ***Naltexona y Acamprosato***
- **Grado B (eficacia inconsistente):** ***Disulfiram y Cianamida***
- **Grado C (ineficaces):** ***Litio***
- **Grado I (poco prometedores):** ***Serotoninérgicos (ISRS y Buspirona)***

Garbutt JC, West SL, Carey TS, Lohr KN, Crews FT. Pharmacological treatment of alcohol dependence. A review of the evidence. JAMA 1999; 281: 1318-1325

Fármacos antidipsotrópicos (I)

- **Inhiben aldehído-deshidrogenasa**
  → *acumulación de acetaldehído*
- **Efecto antabús →**
  - taquicardia
  - enrojecimiento facial
  - diaforesis
  - disnea
  - náuseas y vómitos
- **Efecto psicológico disuasorio**



Fármacos antidipsotrópicos (II)

- **Disulfiram**
  - Inhibe metabolismo de *anticoagulantes*, *fenitoína*, *isoniazida*, *metronidazol* y *omeprazol*
  - Hepatopatía y neuropatía (tratamientos >1 año)
  - Efectos:
    - No aumenta la tasa de abstención continuada ni el tiempo hasta la recaída
    - Reduce el número de días de consumo de alcohol
  - Mayor efectividad:
    - pacientes con mayor estabilidad social
    - según el grado de cumplimiento

Fármacos antidipsotrópicos (III)

- **Cianamida (Carbimida cálcica)**
  - Más válida que Disulfiram como tratamiento rápido en momentos puntuales de riesgo de recaída
  - Menos efectos adversos
  - No interfiere en el metabolismo de la dopamina → *apropiada para psicóticos activos*
  - Hepatopatía, leucocitosis e hipotiroidismo. Sdm. confusional con metronidazol

Fármacos antidipsotrópicos (IV)

	DISULFIRAM	CIANAMIDA
EFECTO	Prolongado (hasta 15 días)	Reversible (24 horas)
INICIO DE ACCIÓN	12 h	1-2 h
POTENCIAL HEPATOTÓXICO	+	+++
DOSIS	250-500 mg/d	90 mg/d (15-0-15 gotas)
REQUIERE TRATAMIENTO CONTINUADO	Sí	No
PERÍODO DE LAVADO ENTRE AMBOS	10 días	24 h

Fármacos anti-*craving* (I)

- **Naltrexona**
  - Antagonista opioide:
    - ***Reduce el consumo de alcohol***
    - ***Aumenta abstinencia de bebidas alcohólicas ← disminuye refuerzo positivo*** [1]
  - Bloqueo de liberación de dopamina inducida por alcohol en Núcleo accumbens →
    - En bebedores sociales
      - menos efectos positivos, más efectos sedativos y desagradables
      - reducción del consumo total de alcohol
    - En dependientes del alcohol
      - menor efecto euforizante
      - menor probabilidad de progreso a consumo excesivo o descontrolado
      - menor sensación subjetiva de *urgencia* por beber
      - aumento de latencia entre primera y segunda consumiciones alcohólicas [1]
  - Eficacia sólo en pacientes con un cumplimiento superior al 80% [2]
  - El abuso de múltiples sustancias puede disminuir su eficacia [3]

1. *Tambour S, Quertemont E. Preclinical and clinical pharmacology of alcohol dependence. Fundamental and Clinical Pharmacology 2007; 21:9-28*
2. *Chick J et al. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of naltrexone in the treatment of alcohol dependence or abuse. Alcohol & Alcoholism 2000; 35; 587-593*
3. *Volpicelli JR, Rhines KC, Rhines JS, Volpicelli LA, Alterman AI, O'Brien CP. Naltrexone and alcohol dependence. Role of subject compliance. Arch Gen Psychiatry 1997; 54: 737-742*

Fármacos anti-*craving* (II)

- **Nalmefeno**
  - Antagonista de receptores opioides μ y κ
  - Eficacia comprobada para la dependencia del alcohol
    - Reduce tasa de recaída en grandes bebedores
    - Mayor tasa de abstinencia en pacientes tratados que en no tratados
  - Menor potencial hepatotóxico que naltrexona (a dosis de 40 mg/d)
  - Más efectivo si se combina con algunos tipos de intervención psicosocial

Nalmefene for alcohol dependence (Noticia). Harv Ment Health Lett 2000; 16(9):7
Tambour S, Quertemont E. Preclinical and clinical pharmacology of alcohol dependence. Fundamental and Clinical Pharmacology 2007; 21:9-28

Fármacos anti-*craving* (III)

- ***Acamprosato***
  - Antagonista de los receptores de glutamato tipo NMDA; efecto agonista GABA
  - Renormaliza excitación glutamatérgica excesiva→
    - *reduce craving y disconfort tras dejar de beber* [1]
    - *reduce la frecuencia de consumo*[2]
    - *aumenta de 30 a 50% el número de días sin consumo de alcohol*
    - *aumenta al doble la tasa de abstinencia*
  - Eficacia similar a Naltrexona[2] y doble que placebo en tasas de abstinencia en estudios controlados[3]

1. *Han, D.H., et al., The effect of acamprosate on alcohol and food craving in patients with alcohol dependence, Drug Alcohol Depend (2007), doi:10.1016/j.drugalcdep.2007.09.014*
2. *Garbutt JC, West SL, Carey TS, Lohr KN, Crews FT. Pharmacological treatment of alcohol dependence. A review of the evidence. JAMA 1999; 281: 1318-1325*
3. *Tambour S, Quertemont E. Preclinical and clinical pharmacology of alcohol dependence. Fundamental and Clinical Pharmacology 2007; 21:9-28*

Fármacos dopaminérgicos (I)

- Dos estrategias opuestas:
  - Agonistas dopaminérgicos → *compensar hipofunción dopaminérgica tras la retirada del alcohol*
  - Antagonistas dopaminérgicos → *evitar los efectos de refuerzo del alcohol*

Fármacos dopaminérgicos (II)

- **Agonistas dopaminérgicos:**
  - ***Bromocriptina***
    - En estudios iniciales[1] → mejoría en abstinencia y ↓ *craving*
    - Estudios posteriores[2] → no diferencias significativas a favor de bromocriptina
    - **No ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la dependencia por alcohol**
  - ***Ácido gamma-hidroxi-butírico (GHB)***
    - Inhibe consumo voluntario y síntomas de abstinencia de alcohol en ratas
    - Eficaz en el tratamiento de la abstinencia → ↓ *craving* [3]
    - Vida media corta (4 horas) + **potencial de abuso**[4]

1. *Dongier M, Vachon L Schwartz G. Bromocriptine in the treatment of alcohol dependence. Alcohol Clin Exp Res 1991; 15: 970-977*
2. *Naranjo CA, Dongier M, Bremner KE. Long-acting injectable bromocriptine does not reduce relapse in alcoholics. Addiction 1997; 92:969-978*
3. *Addolorato G et al. An open multicentric study evaluating 4-hydroxibutyric acid sodium salt in the medium–term treatment of 179 alcohol dependent subjects. GHB Study Group. Alcohol & Alcoholism 1996; 31: 341-345*
4. *Tambour S, Quertemont E. Preclinical and clinical pharmacology of alcohol dependence. Fundamental and Clinical Pharmacology 2007; 21:9-28*

Fármacos dopaminérgicos (III)

- **Antagonistas dopaminérgicos (i):**
  - Antagonistas de los receptores D_2:
    - ***Haloperidol*** [1]
      - Vía i.v. → puede disminuir el deseo de consumir alcohol
    - ***Tiapride*** [2]
      - Disminución del consumo de alcohol a la mitad
      - Disminución de las cifras de ansiedad y depresión
      - Superior a placebo para
        - promover la abstinencia, autoestima, satisfacción con situaciones vitales
        - ↓ síntomas de abstinencia alcohólica
        - utilización de servicios sanitarios
        - ↓ niveles de neuroticismo
      - No riesgo de dependencia, efectos adversos sobre la vigilancia ni interacciones con el alcohol.
      - Eficacia no confirmada por otros estudios.

1. *Modell JG, Mountz JM, Glasser FB, Lee JY. Effect of haloperidol on measures of craving and impaired control in alcoholic subjects. Acohol Clin Exp Res 1993; 17: 234-240*
2. *Shaw GK et al. Tiapride in the prevention of relapse in recently detoxified alcoholics. Br J Psychiatry 1994; 165:515-523*

Fármacos dopaminérgicos (IV)

- **Antagonistas dopaminérgicos (ii):**
  - Antagonistas específicos de receptores $5HT_2$
    - ***Ritanserina***, ***Amperozide*** →
      - ↓ efecto reforzador agudo del alcohol
      - ↓ consumo y preferencia por etanol en animales de laboratorio
  - Antagonistas mixtos de receptores $5HT_2$ y D_2
    - ***Risperidona*** → ↓ consumo de alcohol en animales [1]
    - ***Olanzapina*** →
      - ↓ *craving* inducido por estímulos condicionados en bebedores sociales moderados y excesivos
      - ↓ efectos reforzadores del alcohol [2]
    - ***Quetiapina*** [3]→
      - Puede ser efectiva en alcohólicos de inicio precoz

1. *Panocka I, Pompei P, Massi M. Suppression of alcohol preference in rats induced by risperidone, a serotonin 5-HT2 and dopamine D2 receptor antagonist. Brain Research Bulletin 1993; 31:595-599*
2. *Hutchinson KE et al. Effects of olanzapine on cue-induced craving in moderate to heavy social drinkers. Alcohol Clin Exp Res 1998; 22: 114A, supplement 662*
3. *Kampman KM et a. A double-blind, placebo-controlled pilot trial of quetiapine for the treatment of Type A and Type B alcoholism. J Clin Psychopharmacol 2007;27(4):344-51*

Fármacos serotoninérgicos (I)

- **Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS):**
  - A corto plazo →
    - ↓ interés y deseo
    - ↓ disfrute con la bebida
    - en sujetos con consumo social y dependientes moderados y ligeros de alcohol sin depresión, socialmente estables y sin abuso de otras drogas
  - Efecto fundamental [1]
    - ↓ generalizada de conductas de consumo
  - **RESULTADOS POCO CONSISTENTES**
- **Ondansetrón** [2] →
  - ↓ consumo de alcohol
  - ↑ tasa de abstinencia
  - Útil en alcohólicos de inicio precoz, no en los de inicio tardío

1. *Swift RM. Medications and alcohol craving. Alcohol Research & Health 1999; 23: 207-213*
2. *Johnson BA, Ait-Daoud N. Medications to treat alcoholism. Alcohol Research & Health 1999; 23: 99-106*

Fármacos serotoninérgicos (II)

- **Otros fármacos serotoninérgicos:**
  - ***Buspirona*** (agonista serotoninérgico 1A) →
    - ↓ consumo de alcohol en ratas
    - en humanos sólo efectivo en **pacientes alcohólicos que presenten un elevado nivel de ansiedad** [1]
  - ***Ritanserina*** (antagonista 5-HT_2) →
    - ↓ ingesta y preferencia por el alcohol en ratas
    - **ensayos clínicos controlados en humanos no avalan su eficacia** [2]
  - ***Baclofeno*** (miorrelajante de 2ª motoneurona) →
    - **eficacia en la deshabituación demostrada: ↓ *craving* y preocuación por el alcohol** [3]

1. *Kranzler HR et al. Buspirone treatment of anxious alcoholics. A placebo controlled trial. Arch Gen Psychiatry 1994; 51: 720-731*
2. *Johnson BA, Ait-Daoud N. Medications to treat alcoholism. Alcohol Research & Health 1999; 23: 99-10*
3. *Bucknam W. Suppression of symptoms of alcohol dependence and craving using high-dose baclofen. Alcohol Alcohol 2007;42(2):158-60*

Fármacos anticomiciales (I)

- Gabapentina[1]:
  - Resultados contradictorios en cuanto a su utilidad
  - Segura incluso a dosis altas en uso concomitante con alcohol en dependientes
  - Son requieren estudios adicionales que apoyen en prevenir la recaída tras un período de abstinencia
- Topiramato[1,2,3]:
  - Significativamente más efectivo que placebo en:
    - bebidas/d
    - bebidas/día de consumo
    - % de días de consumo elevado
    - ↑ de % de días de abstinencia
  - ↓ GGT
  - Efecto positivo en la calidad de vida de pacientes dependientes

1. *Safety and Efficacy of GABAergic Medications for Treating Alcoholism. Johnson BA, Swift RM, Addolorato G, Ciraulo DA, Myrick H. Alcohol Clin Exp Res 2005; 2(29): 248–254*
2. *Heilig M, Egli M, Pharmacological treatment of alcohol dependence: Target symptoms and target mechanisms. Pharmacology & Therapeutics 2006;111:855–876*
3. *Krupitsky EM et al. Antiglutamatergic strategies for ethanol detoxification: comparison with placebo and diazepam. Alcohol Clin Exp Res 2007; 31(4): 604–611*

Fármacos anticomiciales (II)

- Oxcarbazepina[1,2]:
  - Número significativamente superior de pacientes permaneció abstinente (de forma dosis dependiente) en comparación con naltrexona
  - Tiempo hasta recaída y número de días de consumo intenso de alcohol menores
  - Resultados posiblemente relacionados con mejoría de sintomatología psiquiátrica comórbida

1. *Martinotti G et al. Oxcarbazepine at high dosages for the treatment of alcohol dependence. Th eAmerican Journal on Addictions 2007; 16: 247-248*
2. *Martinotti G et al. High and low dosage oxcarbazepine versus naltrexone for the prevention of relapse in alcohol-dependent patients. Hum Psychopharmacol 2007; 22(3):149-56*

Combinaciones

- **Naltrexona + Acamprosato**
  - Combinan efecto reforzador negativo + ↓ craving
  - Se han usado conjuntamente con estrategias conductuales
- **Naltrexona + Ondansetrón**
  - Pacientes con alcoholismo de inicio precoz
  - Reduccción significativade bebidas por día y aumento del porcentaje de días de abstinencia
  - Posible acción sinérgica en este tipo de pacientes

Koob GF, Le Moal M. Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. Neuropsychopharmacology 2001;24:97-129

Tratamientos farmacológicos para el futuro

- Memantina[1,2]
  - Resultados poco esperanzadores
- Aripiprazol[2,3]
  - Resultados iniciales positivos
- Antagonismo del receptor cannabinoide CB1[4]
  - En modelos animales, papel en susceptibilidad al alcohol, dependencia y craving
  - Su hiperexpresión contribuye a fenotipos de consumo excesivo
- Moduladores de expresión glutamatérgica[4]
  - Antagonismo de receptores mGluR5
  - Agonismo de receptores mGlu2/3
- Neuropéptidos relacionados con estrés[4]
  - Antagonismo no selectivo de CRF→pueden

1. *Evans SM, Levin FR, Brooks DJ, Garawi F. A pilot double-blind treatment trial of memantine for alcohol dependence. Alcohol Clin Exp Res; 5(31): 775-782*
2. *Johnson BA, Update on neuropharmacological treatments for alcoholism: Scientific basis and clinical findings, Biochem Pharmacol (2007), doi:10.1016/j.bcp.2007.08.005*
3. *Martinotti G, Di Nicola M, Janiri L. Efficacy and safety of aripiprazole in alcohol dependence. Am J Drug Alcohol Abuse 2007;33(3):393-401*
4. *Heilig M, Egli M. Pharmacological treatment of alcohol dependence: Target symptoms and target mechanisms. Pharmacology & Therapeutics 2006;111:855–876*

Comorbilidad psiquiátrica

- Elevada prevalencia de comorbilidad comorbilidad psiquiátrica → implicaciones clínicas y pronósticas:
  - Problemas psicosociales e interpersonales
  - Bajo cumplimiento terapéutico
  - Mayor riesgo de recaída en el consumo excesivo de alcohol
  - Mayor riesgo de suicidio
- Trastornos más frecuentes:
  - ♀ → ***trastornos de ansiedad y afectivos***
  - ♂ → ***otras dependencias y trastorno de personalidad antisocial***
  - *En conjunto* → ***trastornos de ansiedad***, *los* ***afectivos*** *y el* ***trastorno antisocial de personalidad***

Guardia-Serecigni J. Deshabituación del alcoholismo y prevención de recaídas. En: Casas Brugué M et al, dir. Psicofarmacología de las drogodependencias. Barcelona: G. Jurado, 2002; 65-91.

GRACIAS POR
VUESTRA
ATENCIÓN