

Neurobiología del alcoholismo

Josep Guardia Serecigni



INTRODUCCIÓN

La administración aguda, tanto de alcohol como de drogas, produce efectos reforzadores positivos, mediante la activación del **circuito de la recompensa cerebral**, que incluye determinadas estructuras del sistema límbico (sistema amígdala-*accumbens* e hipocampo).

El circuito de la recompensa cerebral depende en gran manera de la activación de las **neuronas dopaminérgicas (DA)**, que provinentes del área tegmental ventral (ATV) se proyectan hacia estructuras límbicas y

de la corteza frontal. Dichas neuronas dopaminérgicas presentan una activación fásica, en respuesta a los estímulos reforzadores primarios, como son comida, agua o estímulos relacionados con la conducta sexual, es decir, aquellos que tienen una importancia capital para la supervivencia (del individuo o bien de la especie) y que juegan un papel decisivo en el aprendizaje motivacional, tanto de las conductas apetitivas de aproximación, como de las consumatorias.

Estas conductas consumatorias, relacionadas con los reforzadores naturales, suelen producir **saciedad**, lo cual contribuye a que su consumo sea autolimitado.

Sin embargo, el alcohol y las drogas producen el efecto contrario, es decir, efectos apetitivos o incentivos, que pueden “disparar” el deseo de seguir consumiendo o bien de pasar al consumo de otra sustancia que tenga un efecto reforzador más intenso, lo cual se suele acompañar de **dificultades para controlar** el consumo que pueden llegar a la pérdida de control.

Cuanto más intensos hayan sido los **efectos reforzadores** de una determinada sustancia, más persistentes van a ser también los recuerdos relacionados con ella y más imperiosa la necesidad o el deseo de experimentarlos de nuevo (*craving*).

El consumo crónico de alcohol y drogas produce cambios adaptativos en diversos sistemas de neurotransmisión y circuitos cerebrales, que van a dar lugar a alteraciones motivacionales, emocionales y en la toma de decisiones. Estos cambios neuroadaptativos generan progresivamente un “**estado de necesidad**” que, por un lado adquiere preeminencia sobre otros intereses y aficiones y, por otro lado, cursa con un deterioro en la capacidad de autocontrol sobre su autoadministración.

Más adelante, es posible que la persona tome conciencia de que el consumo de alcohol o drogas le está **perjudicando**, que no puede controlar las cantidades que se autoadministra y tal vez decida abandonar su consumo. Sin embargo, tras un período inicial de pocas semanas de abstinencia, lo más probable es que, en el momento que reinicie el consumo, vuelva a presentar las dificultades para controlar que le lleven a un consumo excesivo y problemático, entrando entonces

en ciclos en los que se alternan períodos de abstinencia con episodios de recaída, que configuran el círculo característico de la adicción.

El alcohol tiene también un efecto reforzador negativo que adquiere una mayor relevancia para las personas que sufren síntomas psiquiátricos o síntomas de abstinencia del alcohol. Por este motivo, las personas que padecen trastornos psiquiátricos presentan un mayor riesgo de abuso de alcohol. Pero conviene tener en cuenta que el propio abuso crónico de alcohol puede inducir cambios neuroadaptativos, que se manifiestan a través de síntomas y síndromes psiquiátricos, que contribuyen a que el alcohol adquiera un mayor efecto reforzador negativo, es decir, de alivio de malestar de dichos síntomas desagradables.

NEUROADAPTACIÓN AL ALCOHOL

El alcohol, en **administración aguda**, produce un efecto de facilitación de la actividad inhibitoria del ácido gamma-aminobutírico (GABA), sumado a una reducción de la actividad excitatoria del glutamato, la noradrenalina y de los canales de calcio activados por voltaje (CCAV). Todo ello da lugar a un estado de **lentecimiento del SNC**, que en un grado extremo de intoxicación alcohólica puede llegar a producir el coma etílico y la muerte por parada cardiorrespiratoria. Por otro lado, la **administración aguda de alcohol** produce un aumento de la liberación de dopamina en las



sinapsis del estriado ventral (núcleo *accumbens*), que ha sido relacionado con su efecto de **recompensa cerebral** y refuerzo conductual.

Sin embargo, la **administración crónica de alcohol** conduce al desarrollo progresivo de cambios adaptativos en estos sistemas de neurotransmisión. Generalmente son cambios compensatorios a los que produce su administración aguda, que conducen a un estado de **hiperexcitabilidad del SNC**, relacionado con una hiperfunción noradrenérgica, glutamatérgica y de los CCAV, junto con una hipofunción gabérgica y un estado de hipodopaminergia, que pueden expresarse clínicamente en forma de síntomas de abstinencia del alcohol.

Los pacientes dependientes del alcohol, los opiáceos o las benzodiazepinas (BZD) pueden seguir presentando síntomas de abstinencia, del tipo ansiedad, insomnio, irritabilidad, anhedonia, disforia, *craving*, descontrol de impulsos y otros síntomas, durante semanas o meses después de la retirada de dichas sustancias. Serían síntomas de abstinencia prolongada o tardía, para diferenciarlos de los síntomas de abstinencia aguda, tras la retirada del alcohol o las BZD.

Los síntomas de abstinencia tardía o prolongada pueden persistir durante semanas o incluso meses después de su retirada, y si el paciente sigue tomando BZD, pueden tener una mayor intensidad y duración e interferir en la recuperación del alcoholismo.

Un nuevo consumo de alcohol o de BZD consigue neutralizar de manera rápida y eficaz, (aunque

transitoria), estos síntomas, produciendo por tanto un **poderoso efecto reforzador negativo**, ya que alivian el malestar de la abstinencia. Sin embargo, este efecto fugaz deja paso rápidamente a síntomas de rebote y de abstinencia, que pueden conducir a un empeoramiento progresivo de la gravedad de la adicción y que aumentan la vulnerabilidad hacia las recaídas (Guardia y cols., 2011).

Se ha postulado que el estado de **hipodopaminergia** prefrontal, característico de la neuroadaptación a diversas sustancias, puede inducir hiperactivación (por desinhibición) de la neurotransmisión excitatoria, la cual va a jugar un importante papel en los estados de *craving* y también en el deterioro del autocontrol y de la inhibición de respuestas condicionadas de búsqueda y consumo de alcohol o drogas. Todo ello aumentaría la **vulnerabilidad hacia la recaída** debido tanto al deseo intenso de beber alcohol como a una reducción en la capacidad para inhibir respuestas condicionadas de búsqueda y consumo de sustancias (Kalivas y Volkow, 2005).

Los fenómenos de tolerancia y abstinencia pueden estar relacionados con una disfunción de estructuras mesencefálicas, como el *locus* cerúleo y el ATV; los fenómenos de sensibilización y *craving*, con una disfunción de estructuras límbicas, como las que forman parte del sistema de la amígdala ampliada; y los fenómenos de mayor impulsividad y deterioro del autocontrol conductual, con estructuras del sistema frontoes-triado que constituyen el trasfondo neurobiológico de la inhibición de respuestas conductuales inapropiadas (Guardia y cols., 2011).

El alcohol puede llegar a tener un **poderoso efecto reforzador**, cuando a su efecto reforzador positivo (debido a la activación del circuito de la recompensa cerebral), se suma su efecto de alivio de estados emocionales desagradables o bien de los síntomas de abstinencia. Por este motivo, las personas que sufren síntomas de ansiedad, preocupación, angustia, fobias, inseguridad, obsesiones, estrés postraumático, trastorno del sueño, irritabilidad, culpabilidad, depresión y otros pueden obtener un intenso efecto reforzador del consumo de alcohol.

Los estados de abstinencia contribuyen al desarrollo de **procesos de condicionamiento aversivo** que promueven conductas de evitación, como la propia conducta de autoadministración, para evitar los desagradables síntomas de abstinencia. Además, los estímulos que han quedado condicionados a la abstinencia, que pueden ser tan leves como ligera taquicardia, mínimo temblor distal, pequeños síntomas de ansiedad o temor, mal humor o preocupación, pueden disparar estados de “necesidad de beber” (*craving*), cuando el paciente dependiente ya está anticipando un posible síndrome de abstinencia. En este estado, un nuevo consumo de drogas o alcohol consigue un efecto de rápido alivio, lo cual contribuye a un poderoso efecto reforzador negativo de la conducta de autoadministración de alcohol y a un condicionamiento cada vez más intenso.

Las BZD van a producir también un **efecto reforzador negativo** y este puede ser uno de los mecanismos que contribuyan al desarrollo de abuso y **dependencia de BZD**, en los pacientes alcohólicos y viceversa.

ALCOHOL Y SISTEMA OPIOIDE

Las neuronas dopaminérgicas se encuentran sometidas al control tónico inhibitorio de las neuronas GABA, en el ATV del mesencéfalo. Las neuronas GABA, a su vez, pueden ser activadas por las neuronas glutamatérgicas o frenadas por la **neurotransmisión opioidérgica**.

Cuando el paciente alcohólico deja de beber, suele presentar un bajo funcionamiento de su neurotransmisión dopaminérgica (hipodopaminergia), pero un nuevo consumo de alcohol va a producir una gran liberación de dopamina en regiones mesolímbicas, (debido al efecto agudo del alcohol sobre la neurotransmisión glutamatérgica, opioidérgica y gabérgica) que puede disparar estados de *craving*, búsqueda y consumo de alcohol (Clapp y cols., 2008).

En la dependencia del alcohol, su administración aguda produce liberación de opioides endógenos, sobretudo betaendorfinas, las cuales van a dar lugar a un aumento de la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*, que es un efecto mediado por la acción inhibitoria de la beta endorfina sobre las neuronas GABA del ATV del mesencéfalo. Este incremento en la disponibilidad de dopamina en regiones mesolímbicas puede tener relación con diversos efectos, como refuerzo positivo, *craving* de alcohol y pérdida de control, que pueden llevar a la recaída.

Las personas que tienen dependencia del alcohol presentan una disfunción de estos sistemas de neurotransmisión, que confluyen en la encrucijada del ATV,

inducida por el consumo crónico de alcohol o por otras alteraciones neurobiológicas y puede jugar un papel decisivo en las recaídas.

Además, tras el abuso continuado de alcohol, el receptor opioide *kappa* podría estar hiperfuncional (regulación ascendente) y esta hiperactivación del receptor *kappa* podría estar relacionada con diversas manifestaciones de la dependencia del alcohol, como:

- El estado de hiperglutamatergia observado durante la abstinencia;
- La dificultad para controlar el consumo de alcohol;
- El estado disfórico/anhedónico residual, tras la retirada del alcohol, y
- La comorbilidad con los trastornos afectivos y de ansiedad, que convierten una nueva ingesta de alcohol en un poderoso agente reforzador negativo.

Los receptores opioides *mu* regulan el consumo de alcohol independientemente de los antecedentes de consumo (tanto en dependientes como en no dependientes), mientras que los receptores opioides *kappa* solo regulan el consumo de alcohol en dependientes, dado que la dependencia del alcohol modula el sistema opioide *kappa*.

Por lo tanto, determinados fármacos que actúan sobre el sistema opioide, glutamatérgico, GABAérgico o dopaminérgico podrían modular las mencionadas alteraciones y reducir el riesgo de recaída. Sin embargo, hasta el momento presente, ninguno de los fármacos que actúan sobre el sistema dopaminérgico ha obtenido resultados superiores al placebo en los ensayos

clínicos para el tratamiento del alcoholismo. Los que actúan sobre los receptores GABA_A presentan graves inconvenientes de abuso, dependencia y sobredosis cuando van asociados al consumo de alcohol. El baclofeno es un fármaco prometedor que actúa sobre los receptores GABA_B. Algunos fármacos que actúan sobre los receptores glutamatérgicos parecen también prometedores. El acamprosato ha demostrado ser eficaz y parece que podría actuar también sobre los receptores de glutamato. Y los fármacos antagonistas de los receptores opioides han demostrado ser eficaces para prevenir recaídas, reduciendo significativamente el consumo de alcohol.

Tanto los pacientes alcohólicos como sus familiares suelen tener la expectativa de que, tras unos días sin beber, podrán volver a controlar el consumo de alcohol. Sin embargo, dejar de beber por completo, durante una temporada, aumenta la probabilidad de que al reiniciar el consumo reaparezca la dificultad para controlar, y además, con una mayor intensidad que antes de dejar de beber. Este **fenómeno** llamado de "**deprivación**" ha sido bien estudiado en el laboratorio, resulta decisivo para comprender los procesos de recaída, tiene un claro fundamento neurobiológico, en conexión con la liberación de endorfinas (inducidas por el consumo de alcohol) y puede ser revertido por los fármacos antagonistas de los receptores opioides (naltrexona y nalmefeno).

Estudios efectuados en un bar experimental han comprobado que los pacientes que tomaron naltrexona o nalmefeno, presentaron una menor urgencia por beber, menos efectos reforzadores positivos del alcohol,

una menor respuesta emocional positiva (efecto euforizante), mayor duración de cada consumición y menos consumiciones por ocasión.

Los pacientes que tienen dependencia del alcohol presentan un mayor o menor grado de **dificultad para controlar** su consumo, que es la disfunción que les lleva a beber en exceso. La mayoría de personas que tienen problemas con la bebida no presentan una grave dependencia del alcohol y podrían beneficiarse de un tratamiento intermitente con naltrexona o con nalmefeno, orientado hacia la reducción continuada de su consumo de alcohol, lo cual podría suponer un cambio de paradigma en el tratamiento del alcoholismo, en los pacientes alcohólicos de baja gravedad (Guardia Serecigni, 2011). El nalmefeno es actualmente el único fármaco que tiene la indicación ("*targeted*"), dirigido a un objetivo de reducción del consumo de alcohol.

ALCOHOL Y SISTEMA GABA

La administración aguda de alcohol facilita la actividad de los receptores GABA_A, produciendo un efecto de lentecimiento del SNC, que en grado extremo puede llegar al coma y la muerte por parada cardiorrespiratoria. Sin embargo, su administración crónica produce cambios adaptativos, del tipo regulación descendente de los receptores GABA_A, en conexión con un estado de hiperexcitación del SNC, como sucede durante la abstinencia del alcohol.

Las personas que han desarrollado cambios adaptativos del sistema GABA, como consecuencia del impacto del alcohol crónico, presentan una menor repuesta a las BZD, es decir, presentan tolerancia cruzada con ellas, lo cual aumenta su vulnerabilidad hacia el abuso o la dependencia de BZD, en comparación con las personas que no tienen antecedentes de abuso de sustancias (alcohol o drogas).

El consumo continuado y a dosis elevadas de BZD va a producir también cambios adaptativos sobre los receptores GABA_A, que cursan con un estado de hiperexcitación del SNC, que se puede manifestar clínicamente a través de síntomas de hipernoradrenergia e hiperglutamatergia. Dichos síntomas pueden ser incluso más graves que los de la abstinencia del alcohol, ya que fácilmente van a presentar crisis convulsivas e incluso estados confusionales y paranoides, por abstinencia de BZD.

Por estos motivos, el tratamiento continuado con BZD no solo no ayudará a la renormalización de los cambios neuroadaptativos, inducidos por el alcohol crónico, sino que puede contribuir a empeorarlos, agravando por tanto el alcoholismo y aumentando el riesgo de recaídas, interfiriendo decisivamente en la recuperación de muchos pacientes alcohólicos.

Como contrapartida, los fármacos anticomiciales, que utilizan otro mecanismo de acción, como es el bloqueo de los canales catiónicos, disminuyen la excitabilidad de las neuronas excitatorias (noradrenérgicas y glutamatérgicas), amortiguando los estados residuales de hiperexcitación del SNC, tras la retirada de alcohol

y de BZD, produciendo un efecto de renormalización de dichas alteraciones neuroadaptativas. Por lo tanto, pueden jugar un importante papel coadyuvante en la recuperación del alcoholismo, sin tener los inconvenientes que presentan las BZD para estos pacientes y que detallamos más adelante.

CRAVING Y RECAÍDA

Tanto los estímulos ambientales, que predicen la disponibilidad de alcohol, como las situaciones estresantes, como una pequeña cantidad de alcohol, pueden disparar estados de deseo intenso de beber, que los anglosajones denominan "*craving*" de alcohol y que pueden conducir a la recaída. Cuando el efecto disparador del *craving* se produce por la administración de una pequeña dosis de alcohol, se conoce como "efecto *priming*" y se pueden producir efectos de *priming* cruzado entre sustancias diversas, de manera que un pequeño consumo de cannabis, cocaína o BZD pueden disparar el *craving* de alcohol, en una persona que presenta dependencia del alcohol y también un pequeño consumo de alcohol puede disparar el *craving* de otras sustancias.

Los estudios con animales han evidenciado que tanto los efectos reforzadores del alcohol como el *craving*, pueden tener un sustrato neurobiológico común, que es el efecto de liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*. Los estudios de **neuroimagen** han comprobado que los pacientes drogodependientes presentan una menor captación del raclopride por parte de los receptores D₂ del estriado ventral, lo cual ha sido relacionado con un mayor *craving*, inducido por estímulos

condicionados, y también con un mayor riesgo de recaída en los pacientes alcohólicos.

Se ha postulado que el *craving* solo llega a ser consciente cuando el proceso automático de búsqueda y consumo de alcohol se interrumpe o cuando no es posible. Y en la práctica clínica, muchos pacientes alcohólicos describen la **recaída** como un hecho totalmente automático y no recuerdan haber experimentado *craving* previo al consumo. Puede haber, por tanto una baja correlación entre la sensación subjetiva de *craving* y el consumo de alcohol, de manera que los estímulos condicionados podrían disparar el consumo, en ausencia de la sensación de "urgencia por beber". Estudios de neuroimagen han confirmado que la activación (inducida por estímulos condicionados) de determinadas regiones cerebrales, como el estriado, (que difícilmente puede estar asociada con las experiencias conscientes), puede predecir mejor el riesgo de recaída que el *craving* consciente, que sería el que refiere el propio paciente.

Además del *craving*, otra dimensión que va a jugar un papel decisivo en las recaídas es la **capacidad de inhibir las respuestas** de búsqueda y consumo de alcohol, disparadas por los estímulos condicionados (Guardia y cols., 2007).

EL ALCOHOLISMO ES UNA ENFERMEDAD ADICTIVA

La dependencia del alcohol y las drogas forma parte de un proceso de deterioro de la conducta autodirigida,

con aparición de conductas automáticas, disparadas por estímulos condicionados, que algunos autores han llamado “síndrome de deterioro en la inhibición de la respuesta y excesiva atribución de relevancia (a los estímulos condicionados)” (Goldstein y Volkow, 2002).

Los córtex orbitofrontal y cíngulo anterior, que forman parte de la corteza cerebral del lóbulo prefrontal, reciben fibras dopaminérgicas procedentes del sistema dopaminérgico mesocortical. La activación de los receptores D₂ en el córtex prefrontal tiene un papel modulador de la actividad de las neuronas excitatorias. Por tal motivo, los estados de **hipodopaminergia prefrontal** inducen hiperactivación (por desinhibición) de la neurotransmisión excitatoria que, partiendo de los córtex orbitofrontal y cíngulo anterior, se proyectan al *core* del núcleo *accumbens* y que van a jugar un importante papel, tanto en los estados de *craving* como en el **deterioro del autocontrol** y de la inhibición de respuestas condicionadas de búsqueda y consumo de sustancias (Kalivas y Volkow, 2005).

Hoy en día disponemos por tanto de una abundante evidencia científica sobre el hecho que la dependencia del alcohol constituye una enfermedad del SNC, que se caracteriza no solo por el aumento de los aspectos motivacionales incentivos, (tanto del alcohol como de los estímulos asociados), sino también por el deterioro en la capacidad de inhibir respuestas inapropiadas (Goldstein y Volkow, 2002; Kalivas y Volkow, 2005; Guardia y cols.). Además, la conducta adictiva puede ser inducida también por determinados fármacos activadores del sistema dopaminérgico. Tanto los fármacos agonistas directos (el ropirinol, el pramipexol, el

pergolide, la cabergolina, la levodopa, la bromocriptina o la apomorfina) que se utilizan para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson o del síndrome de las piernas inquietas como los agonistas dopaminérgicos indirectos, tales como los psicoestimulantes (metilfenidato, anfetaminas), pueden inducir conductas adictivas, como juego patológico, compras compulsivas, sexo compulsivo, atracones de comida, abuso de alcohol y del propio fármaco.

Los síntomas más evidentes de las conductas adictivas son sus **consecuencias negativas**, que afectan no solo propio enfermo sino también a las personas de su entorno más inmediato, es decir, las que conviven con él.

Estas consecuencias negativas, causadas por el **consumo excesivo de alcohol**, son una alteración del comportamiento que parece únicamente psicológica, pero que puede tener un trasfondo neurobiológico, ya que este comportamiento alterado de beber en exceso es la consecuencia de una “**dificultad para controlar**” el consumo del alcohol, que sería el **síntoma cardinal** de la **enfermedad alcohólica**.

Esta “dificultad para controlar” es un síntoma debido a una disfunción neurobiológica (ya explicada) del circuito cerebral que gobierna la inhibición de respuestas conductuales, que pueden ser inapropiadas en función del contexto donde se van a producir. Y va acompañada de cambios motivacionales, cognitivos y conductuales.

El síntoma “dificultad para controlar” tiene unas características muy parecidas a los de cualquier síntoma



médico, debido a una disfunción fisiológica, como por ejemplo la diarrea, la tos, la rinitis alérgica, o el mareo. Son manifestaciones involuntarias, que pueden ser más o menos controlables por el paciente, en función de su gravedad. Son síntomas controlables, cuando se trata de una leve disfunción, pero que pueden llegar a ser incoercibles, cuando son consecuencia de una grave enfermedad.

De manera parecida, en las etapas iniciales del alcoholismo la "dificultad para controlar" puede ser mínima o intermitente. Pero si la enfermedad alcohólica llega a ser grave, el enfermo puede llegar a tener una conducta "robotizada" hasta el punto que los estímulos condicionados al alcohol lleguen a gobernar su conducta de autoadministración de bebidas alcohólicas. Es decir, que su capacidad para inhibir respuestas inapropiadas de búsqueda y consumo de alcohol, llegue a estar gravemente deteriorada y el descontrol sea incoercible, como lo son los síntomas de cualquier grave enfermedad médica.

De ahí la importancia del tratamiento precoz en las personas que se encuentran en la etapa inicial de la enfermedad alcohólica, con la finalidad de prevenir tanto el posible empeoramiento progresivo, como de sus consecuencias negativas.

POLIABUSO DE SUSTANCIAS

El alcoholismo conduce con frecuencia al abuso y dependencia de otras drogas y a otros trastornos psiquiátricos. Es posible que el inicio precoz del alcoholismo

conduzca al desarrollo de adicción a otras drogas, que tanto si remiten como si persisten, no van a impedir que el alcoholismo siga progresando a lo largo de la vida, a menos que la persona efectúe un tratamiento especializado y se recupere de su alcoholismo.

El consumo excesivo y la dependencia del alcohol son problemas infradetectados entre las personas que se encuentran en tratamiento por otras conductas adictivas y que vienen a aumentar la gravedad tanto de la adicción como de sus consecuencias.

El consumo excesivo de alcohol, entre los consumidores de drogas por vía intravenosa, es un importante factor de riesgo de graves consecuencias perjudiciales corporales, sanitarias, intrapersonales, interpersonales y relacionadas con el control de impulsos.

El abuso de múltiples sustancias puede llevar a estados en los que los síntomas de intoxicación (de unas) y los de abstinencia (de otras) aparezcan superpuestos, lo cual va a dificultar el diagnóstico etiológico y va a complicar el tratamiento de desintoxicación.

Nicotina y alcohol

El tabaco en combinación con el alcohol duplica las tasas de mortalidad respecto a los bebedores no fumadores. La elevada comorbilidad entre la dependencia al alcohol, siendo según los estudios entre un 50 y un 90%, con una frecuencia tres veces más alta que entre la población general. Los alcohólicos son más adictos a la nicotina y tienen más tasas de recaída, lo cual los pone en mayor riesgo de los efectos sinérgicos del alcohol

y la nicotina para el desarrollo de ciertos cánceres y enfermedades cardiovasculares.

Benzodiazepinas y alcohol

Tomar BZD asociadas al consumo de alcohol (o drogas) ya es en sí un patrón de **abuso de BZD**, que conlleva un elevado riesgo de accidentes, caídas, lesiones e incluso reacciones paradójicas de desinhibición agresiva. La **tolerancia cruzada** entre alcohol y BZD contribuye a que las dosis que toman los enfermos alcohólicos sean más elevadas que las habituales en la población general y mayores que las que suelen prescribir los médicos. El paciente alcohólico puede tomar varios comprimidos de BZD de una vez, como si tomara varias copas (de alcohol), con la finalidad de neutralizar la abstinencia o bien los estados disfóricos que habitualmente le inducen a beber alcohol.

Pero las BZD no reducen el *craving* de alcohol sino que, al contrario, pueden incluso aumentarlo, ya que tienen **efectos reforzadores** que pueden contribuir a disparar el consumo de alcohol, por **dependencia cruzada**. Por este motivo, pueden llevar a la **recaída**, a los pacientes que se encuentran en recuperación del alcoholismo. De hecho, en los estudios efectuados con ratas se ha comprobado que la administración de diazepam puede contribuir a mantener la conducta de autoadministración de alcohol.

Entre los inconvenientes de las BZD para los pacientes alcohólicos destacan un mayor riesgo de accidentes, caídas y lesiones; un mayor deterioro de la atención y la memoria, con dificultades para el aprendizaje que interfieren en la psicoterapia; empeoran la apnea

del sueño y la insuficiencia respiratoria y aumentan el riesgo de enuresis nocturna.

El **síndrome de abstinencia** del alcohol asociado al de las BZD es de mayor gravedad que cada uno de ellos por separado, con aparición de síntomas de hipernorenergía de mayor intensidad, mayor probabilidad de crisis convulsivas y también de estados confusionales (*delirium*) o bien paranoides. Y las **sobredosis** de BZD pueden conducir a la muerte, por parada cardiorrespiratoria, cuando se toman asociadas a otros depresores del SNC, como son las bebidas alcohólicas o los opiáceos (heroína, metadona).

Además, la intoxicación aguda por BZD y alcohol puede cursar con desinhibición conductual, la cual puede conducir a conductas hostiles o incluso agresivas, tanto hacia otras personas, como contra la propia persona intoxicada (comportamientos autodestructivos y suicidio).

Cocaína y alcohol

El abuso o la dependencia, tanto de alcohol como de cocaína, pueden incrementar la vulnerabilidad hacia el abuso de otras sustancias y también hacia otros trastornos psiquiátricos. La mayoría de personas que presentan abuso de cocaína presentan también atracones de bebida, abuso, o dependencia del alcohol. La intoxicación simultánea de cocaína y alcohol cursa con una mayor desinhibición conductual (agresiva y sexual) y también con una mayor toxicidad sobre el SNC y el sistema cardiovascular.

El alcohol suele ser utilizado para prolongar los efectos euforizantes de la cocaína, para mitigar los estados



de ansiedad o paranoia producidos por ella o para combatir la disforia que aparece durante el síndrome de abstinencia por cocaína. Su combinación produce un metabolito, el cocaetileno, que tiene efecto tóxico sobre el miocardio, aumentando la tensión arterial y el riesgo de ataques de pánico por su efecto sumatorio en el *locus cerúleo*.

En las personas que presentan dependencia de cocaína, el consumo de bebidas alcohólicas se convierte en un estímulo condicionado, que puede disparar el *craving* de cocaína. Por lo tanto, una consumición alcohólica, en una persona que intenta recuperarse de la dependencia de cocaína, puede poner en marcha la cadena de la reincidencia.

A su vez, tras el consumo de cocaína, es probable que la persona consuma todavía más alcohol por ocasión. Por otro lado también, haber tenido un episodio de dependencia de cocaína aumenta el riesgo de padecer alcoholismo más adelante. Finalmente, cuanto más elevada sea la cantidad de alcohol ingerida por ocasión, más irresponsable, imprudente y violento puede llegar a ser su comportamiento.

Más de la mitad de los hombres implicados en actos de violencia física o sexual contra su pareja se encontraban bajo los efectos del alcohol o las drogas en el momento de la agresión. Y el abuso de alcohol y cocaína se asocia a un aumento de la probabilidad de agresión física del hombre hacia su mujer.

La agresividad descontrolada, debido al consumo de alcohol y cocaína, puede ser dirigida también

contra uno mismo y llevar a autolesiones o incluso al suicidio. Cuando una persona presenta un trastorno psicótico, bipolar o de personalidad, el factor desencadenante de una posible conducta violenta suele ser el consumo de alcohol y/o drogas, ya que la auto o heteroagresión se suele producir cuando la persona se encuentra bajo los efectos de la intoxicación de alcohol y drogas (Guardia y cols., 2010).

Opiáceos y alcohol

El consumo de opiáceos y el de alcohol pueden ser simultáneos o alternantes. Cuando una persona empieza a administrarse heroína acostumbra a reducir o incluso suprimir el consumo de alcohol. Sin embargo, durante la abstinencia de heroína o de otros opiáceos se suele producir un incremento del consumo de alcohol.

Los pacientes dependientes de opiáceos que se encuentran en programas de mantenimiento con metadona (PMM) presentan elevadas tasas de abuso o dependencia del alcohol, un hecho que junto a la elevada prevalencia de hepatopatía por virus de la hepatitis y de otras patologías infecciosas, asociadas al consumo excesivo de alcohol, contribuye al incremento de la morbimortalidad de dichos pacientes.

Las personas que presentan dependencia de heroína pueden hacer un consumo elevado de alcohol y BZD, cuando no disponen de opiáceos o bien como autotratamiento de los síntomas de angustia o depresión o para potenciar los efectos reforzadores de los opiáceos.

Pero la administración simultánea de etanol y opiáceos produce una sumación de sus efectos sedativos que puede aumentar el riesgo de sobredosis potencialmente mortales, sobretodo cuando van asociados al consumo de BZD. Probablemente la mayoría de muertes por sobredosis, durante la inducción de metadona, son debidas a la intoxicación simultánea por alcohol, BZD y opiáceos.

Conviene evaluar por tanto el consumo de dichas sustancias, antes de que los pacientes que se incorporen a un PMM y también a lo largo de todo el tratamiento. Por otro lado, tras haber dejado de tomar heroína, cuando los pacientes reinician el consumo de dicha sustancia tienen un elevado riesgo de sobredosis, si toman al mismo tiempo alcohol y BZD, detectándose consumo de alcohol en la mitad de todas las sobredosis mortales.


La conducta violenta relacionada con la heroína tiende a remitir cuando los pacientes se incorporan a un programa de tratamiento con metadona. Sin embargo, tiende a persistir cuando el paciente sigue presentando abuso de cocaína y alcohol. Por tanto, los PMM no consiguen reducir la violencia cuando los pacientes siguen presentando abuso de cocaína y/o de alcohol durante el tratamiento.

De ahí la importancia de evaluar y tratar acertadamente el **poliabuso de sustancias**, ya que constituye una entidad nosológica de mayor gravedad que la simple adicción a una determinada sustancia.

Es algo parecido a lo que sucede con la **patología dual**, que también supone bastante más que un simple trastorno psiquiátrico. Y, cuando la patología dual va asociada al poliabuso de sustancias, la enfermedad resultante suele ser de mucha mayor gravedad que cualquier simple trastorno psiquiátrico o adictivo, aislados. La patología dual se tratará en mayor detalle en el tema 4, "Comorbilidad psiquiátrica. Patología dual".

El tratamiento especializado y precoz del alcoholismo puede detener su tendencia hacia un empeoramiento progresivo que, con el paso de los años se puede complicar con patología dual y con poliabuso de sustancias, lo cual empeora su gravedad y ensombrece el pronóstico.

La visión sesgada, tanto de la patología psiquiátrica como del abuso de drogas ilegales, cuando no detecta y, por lo tanto, tampoco interviene sobre el alcoholismo comórbido, tiene pocas probabilidades de conseguir una remisión clínica, ni tampoco de detener el curso de la enfermedad psiquiátrica o adictiva.

El alcoholismo, que suele ser comórbido con otros trastornos médicos, psiquiátricos y adictivos, tiene una buena respuesta al tratamiento especializado. Sin embargo, abandonado a su evolución espontánea constituye una de las primeras causas de mortalidad y también de discapacidad, afectando además a las personas del entorno del enfermo. 

BIBLIOGRAFÍA

- Clapp P, Bhave SV, Hoffman PL. How adaptation of the brain to alcohol leads to dependence. A pharmacological perspective. *Alcohol Research & Health*. 2008; 31: 310-39.
- Goldstein RZ, Volkow ND. Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry*. 2002; 159: 1642-52.
- 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.
- Guardia Serecigni J, Jiménez Arriero MA, Pascual Pastor F, Flórez Menéndez G, Contel Guillamón M. Alcoholismo. Guía Clínica SOCIDROGALCOHOL basada en la Evidencia Científica. 2ª Edición. Barcelona: Socidrogalcohol; 2008. http://www.socidrogalcohol.org/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=88&Itemid=19
- Guardia J, Surkov S, Cardús M. Neurobiología de la Adicción. En: Pereiro Gómez C, editor. Manual de Adicciones para médicos especialistas en formación. Capítulo 2. Barcelona: Socidrogalcohol; 2010. p. 37-130. http://www.socidrogalcohol.org/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=75&Itemid=26
- Guardia J, Surkov SI, Cardús M. Bases neurobiológicas de la adicción. En: Bobes J, Casas M, Gutiérrez M, editores. Manual de Trastornos Adictivos. 2ª Edición. ADAMED. Valladolid: Enfoque Editorial; 2011. p. 25-33.
- Guardia Serecigni J. Cambio de paradigma en el tratamiento del alcoholismo. *Adicciones*. 2011; 23: 299-316.
- Kalivas PW, Volkow ND. The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *Am J Psychiatry*. 2005; 162: 1403-13.
- Pascual Pastor F, Guardia Serecigni J, coordinadores. Monografía sobre el Alcoholismo. Barcelona: Socidrogalcohol; 2012. http://www.socidrogalcohol.org/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=113&Itemid=18