

Trastornos por consumo de alcohol

M. Marín Mayor, F. Arias Horcajadas*, J.R. López Trabada y G. Rubio Valladolid

Servicio de Psiquiatría. Hospital Doce de Octubre. Madrid. España.

Palabras Clave:

- Trastorno por consumo de alcohol
- Tratamiento
- Diagnóstico
- Abstinencia de alcohol

Keywords:

- Alcohol use disorder
- Treatment
- Diagnosis
- Alcohol withdrawal

Resumen

El trastorno por consumo de alcohol (TCA) es un trastorno adictivo que se caracteriza por la pérdida de control sobre el consumo de esta sustancia, y la persistencia en su consumo a pesar de las repercusiones negativas que genera a la persona que lo padece. Es considerado un trastorno complejo de etiología multifactorial, donde se produce una interacción de factores biológicos, psicológicos y ambientales-sociales. Los cuadros clínicos asociados con más frecuencia a los TCA son la intoxicación etílica y el síndrome de abstinencia, siendo las complicaciones más frecuentes de este último las convulsiones y el *delirium tremens*. Además, se asocia a importantes complicaciones médicas y psiquiátricas. El diagnóstico es fundamentalmente clínico, aunque existen diversas escalas (CAGE, AUDIT) y marcadores biológicos que pueden orientarlo. El tratamiento se realiza en dos etapas: la desintoxicación y la deshabituación.

Abstract

Alcohol use disorder

Alcohol abuse disorder (AUD) is an addictive disorder characterized by the loss of the ability to control alcohol consumption and the persistence in its consumption despite its negative impact on the patients. It is considered as complex disorder of multifactorial etiology, in which biological, psychological and environmental-social factors interact. Alcohol intoxication and withdrawal syndrome are the most frequent clinical types. Regarding withdrawal syndrome, seizures and *delirium tremens* are its most common complications. Moreover, is related with important medical and psychiatric complications. Although several scales (CAGE, AUDIT) and biological markers can guide, the diagnosis it is mainly clinical. Treatment follows two stages: detoxication and dishabituación

Concepto

El trastorno por consumo de alcohol (TCA) es un trastorno adictivo que se caracteriza por la pérdida de control sobre el consumo de esta sustancia, y la persistencia en su consumo a pesar de las repercusiones negativas que genera a la persona que lo padece.

Clasificación

La clasificación CIE-10 diferencia entre consumo perjudicial de alcohol, es decir, aquel consumo que se mantiene a pesar de

que existen problemas debidos al consumo, del síndrome de dependencia al alcohol, en el que existe una pérdida de control sobre dicho consumo¹.

El DSM-IV diferenciaba entre abuso y dependencia, siendo el concepto de abuso similar al de consumo perjudicial². Actualmente el DSM-5 solo incluye el trastorno por consumo de alcohol con distintos niveles de gravedad³ (tabla 1). Además, estas clasificaciones establecen los criterios para el diagnóstico de otros problemas relacionados con el consumo, como la intoxicación y el síndrome de abstinencia por alcohol. También establecen criterios operativos para el diagnóstico de posibles trastornos que se consideran inducidos por el consumo de la sustancia.

Hay otras clasificaciones con fines epidemiológicos que hablan de consumo de riesgo, que sería aquel consumo igual o por encima de 28 UBE (unidad de bebida estándar) semanales en varones y 17 UBE semanales para mujeres. No es

*Correspondencia
Correo electrónico: farias1012@gmail.com

TABLA 1

Criterios diagnósticos DSM-5 para los trastornos por consumo de alcohol

Se caracteriza por un modelo problemático de consumo de alcohol que provoca un deterioro o malestar clínicamente significativo y que se manifiesta por al menos dos de los hechos siguientes en un plazo de 12 meses

1. Se consume alcohol con frecuencia en cantidades superiores o durante un tiempo más prolongado del previsto
2. Existe un deseo persistente o esfuerzos fracasados de abandonar o controlar el consumo de alcohol
3. Se invierte mucho tiempo en las actividades necesarias para conseguir alcohol, consumirlo o recuperarse de sus efectos
4. Ansias o un poderoso deseo o necesidad de consumir
5. Consumo recurrente de alcohol que lleva al incumplimiento de los deberes fundamentales en el trabajo, la escuela o el hogar
6. Consumo continuado de alcohol a pesar de sufrir problemas sociales o interpersonales persistentes o recurrentes, provocados o exacerbados por los efectos del alcohol
7. El consumo de alcohol provoca el abandono o la reducción de importantes actividades sociales, profesionales o de ocio
8. Consumo recurrente de alcohol en situaciones en las que se provoca un riesgo físico
9. Se continúa el consumo de alcohol, a pesar de saber que se sufre un problema físico o psicológico persistente o recurrente causado o exacerbado por el alcohol
10. Tolerancia, definida por alguno de los siguientes hechos
 - a) Una necesidad de consumir cantidades cada vez mayores de alcohol para conseguir la intoxicación o el efecto deseado
 - b) Un efecto notablemente reducido tras el consumo continuado de la misma cantidad de alcohol
11. Abstinencia, manifestado por alguno de los siguientes hechos
 - a) Presencia del síndrome de abstinencia característico del alcohol
 - b) Se consume alcohol (o alguna sustancia muy similar, como una benzodiacepina) para aliviar o evitar los síntomas de abstinencia

Especificar la gravedad actual. Leve: presencia de 2-3 síntomas; moderado: presencia de 4-5 síntomas; grave: presencia de 6 o más síntomas.

una clasificación clínica, sino basada en el consumo de alcohol que puede ocasionar daños⁴.

Etiopatogenia

El TCA se considera un trastorno complejo de etiología multifactorial. Existe un importante componente genético en su etiología que explica más del 50% del riesgo de padecerlo. Los antecedentes familiares de trastornos adictivos aumentan el riesgo de tenerlo. Se han descrito centenares de genes de vulnerabilidad, que son genes comunes, ampliamente distribuidos entre la población general. La presencia de ciertos polimorfismos de estos genes aumentan la vulnerabilidad y la posibilidad de que el sujeto desarrolle el cuadro adictivo, pero no implica que su presencia determine necesariamente el desarrollo del trastorno. Estos genes suelen estar relacionados con aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos del alcohol y, así, ciertos polimorfismos de genes relacionados con las enzimas que metabolizan el alcohol, genes relacionados con el sistema dopaminérgico y otros sistemas de neurotransmisión relacionados con la capacidad reforzante de la sustancia, y genes relacionados con la denominada neuroplasticidad o las conexiones entre sustancia blanca y gris pueden incrementar este riesgo⁵.

Por otra parte, el alcoholismo es consecuencia de los cambios que se producen en el sistema de recompensa cerebral (SRC). Las áreas del cerebro que conforman el SRC son: el área tegmental ventral (ATV), el núcleo accumbens

(NAC) y la corteza prefrontal. Se considera que el SRC se activa por un mecanismo de reforzamiento común a todas las drogas. El refuerzo positivo que produce el consumo agudo de alcohol se relaciona con su capacidad de aumentar la concentración de dopamina en la sinapsis que establecen las neuronas del ATV con las del NAC. Gran parte de este efecto reforzante estaría motivado, a su vez, por la capacidad del alcohol para aumentar la actividad opioide y serotoninérgica. El uso continuado de alcohol ocasionaría un estado de hipodopaminergia en el NAC que se traduciría en el deseo de beber y el riesgo de recaída. Además de este refuerzo positivo, cuando se establece la adicción, el consumo de alcohol se mantiene por un refuerzo negativo, que es el relacionado con el consumo para aliviar el malestar producido por la abstinencia. El córtex prefrontal es otra estructura relevante que está en estrecha conexión con la anterior y la regula. Este córtex regula la toma de decisiones, el control inhibitorio de la conducta o la valoración de las consecuencias de la misma⁶. La alteración de esta estructura como ocurre, por ejemplo, en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), disminuye el control inhibitorio sobre las estructuras subcorticales y favorece la conducta adictiva⁷.

El consumo agudo de alcohol produce una serie de cambios en un amplio número de sistemas de neurotransmisión que median los efectos producidos por dicho consumo. Al suprimir la sustancia tras un consumo persistente, los cambios en el funcionamiento de estos sistemas son los responsables del síndrome de abstinencia⁸ (tabla 2).

Otros factores individuales son importantes; así, la presencia de antecedentes de TDAH, ciertas características de la personalidad (mayor impulsividad) o la presencia de trastornos de ansiedad como la fobia social o trastornos del estado de ánimo pueden favorecerlo⁹.

Los factores ambientales, tanto familiares como sociales, son relevantes. Haber sufrido algún tipo de adversidad infantil o situaciones estresantes, la presión social sobre el consumo o el grupo de amistades consumidoras son determinantes en el consumo. Además, hay que tener en cuenta que es un trastorno que solo se desarrolla en presencia de la sustancia, por lo que la disponibilidad de esta es fundamental. En países donde está prohibido su consumo, los sujetos pueden tener muchos factores de riesgo pero no desarrollar el trastorno¹⁰.

Epidemiología

El consumo de alcohol está muy extendido entre los países occidentales y España es uno de los países con mayor consumo. El alcohol es la sustancia psicoactiva con el consumo más generalizado entre la población española. De hecho, según los datos del Observatorio Español de Las Drogas y las Adicciones, en su informe de 2017 señalaba que el 93,5% de las personas había tomado bebidas alcohólicas en alguna ocasión, situándose la edad media de inicio en el consumo en 16,6 años. Por su parte, el consumo de alcohol en el último mes se producía en el 62% de los sujetos y el 10% de la población de entre 15-64 años tomaba alcohol a diario. El mayor consumo diario se da entre los hombres mayores de 44 años. En la actualidad, el consumo de alcohol se encuentra

TABLA 2

Sistemas de neurotransmisión implicados en los efectos agudos y crónicos del alcohol

Sistema	Efectos agudos		Síndrome de abstinencia	
	Farmacodinámica	Efecto clínico	Funcionalismo	Efecto clínico
NMDA	-	Sedación, amnesia	+++	Convulsiones
GABA-A	+	Sedación, activación, euforia, ansiolisis	---	Ansiedad, irritabilidad neuronal
NA	+	Activación	+++	Ansiedad
5HT3	+	Ansiolisis, náuseas	---	Insomnio, humor triste
DA	+	Activación, euforia	++	Síntomas psicóticos
Opioide	+	Euforia	++	Deseo de consumir
Muscarínico	-	Amnesia	++	Temblores
Adenosina	+	Incoordinación/sedación	Baja respuesta	?
Canales de Ca2+			+++	Daño celular

DA: dopamina; NA: noradrenalina.

más extendido entre los hombres que entre las mujeres, aunque se va igualando la prevalencia de consumo por sexos entre los más jóvenes. Otro dato destacado es el relacionado con los atracones de alcohol o *binge drinking*, definido como la ingesta de bebidas alcohólicas en grandes cantidades y durante un breve período de tiempo. El 18% de la población de 15 a 64 años había tenido al menos un episodio de *binge drinking* en el último mes, teniendo mayor dimensión en la franja de los 20-24 años. Las bebidas más consumidas son la cerveza y el vino¹¹.

En una valoración por un comité de expertos, se consideró que el alcohol es la droga más dañina cuando se consideran los daños causados al sujeto y a los demás, por los problemas médicos producidos, lesiones y problemas familiares y económicos¹².

Manifestaciones clínicas

Intoxicación por alcohol

Es un cuadro que se produce después de la ingesta reciente de alcohol y que implica una serie de síntomas físicos y cambios conductuales que son proporcionales a la concentración de alcohol en sangre. Concentraciones sanguíneas de etanol entre 50-100 mg/dl suelen producir mínimas alteraciones. Las alcoholemias de 100-200 mg/dl se asocian a sensación de euforia y optimismo, excitación, locuacidad y aumento de la sociabilidad pero, a su vez, a una disminución del rendimiento cognitivo y un alargamiento de los tiempos de reacción. Las concentraciones comprendidas entre 200-300 mg/dl conllevan importantes alteraciones de la coordinación, con ataxia, disartria y obnubilación. El coma etílico suele aparecer con alcoholemias superiores a 300-500 mg/dl. La muerte sobreviene por parada respiratoria o broncoaspiración y, en ocasiones, como consecuencia de caídas¹³.

Abstinencia de alcohol

El síndrome de abstinencia de alcohol (SAA) se caracteriza por un estado de hiperactividad autonómica que se produce

como consecuencia de la disminución o la supresión del consumo de alcohol¹⁴. Los signos y síntomas del SAA pueden agruparse en cinco apartados:

1. Hiperactividad autonómica: se produce taquicardia, hipertensión, diaforesis, temblor, fiebre e hiperventilación con alcalosis respiratoria.

2. Alteraciones del sueño: insomnio, aumento de la fase REM y disminución de las fases 3 y 4.

3. Alteraciones gastrointestinales: anorexia, náuseas y vómitos.

4. Manifestaciones psicológicas: ansiedad, agitación, inquietud, irritabilidad, distracción, falta de concentración, alteraciones de la memoria y del juicio y alucinaciones.

5. Convulsiones tónico-clónicas.

El SAA se desarrolla en tres fases (tabla 3) que analizamos a continuación.

Primera fase

Ocurre a las 4-12 horas después de haber alcanzado la máxima alcoholemia. Dura aproximadamente 24 horas y se caracteriza por el predominio de signos noradrenérgicos, entre ellos, incremento de la frecuencia cardíaca, aumento de la presión sistólica y, algo menos, la diastólica, aumento de la frecuencia respiratoria, diaforesis, ligera hiperreflexia, temblor intencional (más acusado en manos), ansiedad y labilidad emocional.

Segunda fase

Aparece a las 12-24 horas de haber alcanzado la máxima alcoholemia y se prolonga durante 48-72 horas. Se caracteriza por un agravamiento de la sintomatología noradrenérgica, siendo también frecuentes las manifestaciones digestivas y la aparición de las convulsiones.

Tercera fase

Esta fase se inicia tras las 72 horas del último pico de alcoholemia. Se caracteriza por un mayor agravamiento de la sintomatología noradrenérgica, aparición de síntomas de disfunción dopaminérgica, como alucinaciones e ideas delirantes, y desaparición de las convulsiones.

Las complicaciones más graves del SAA son las siguientes¹⁵.

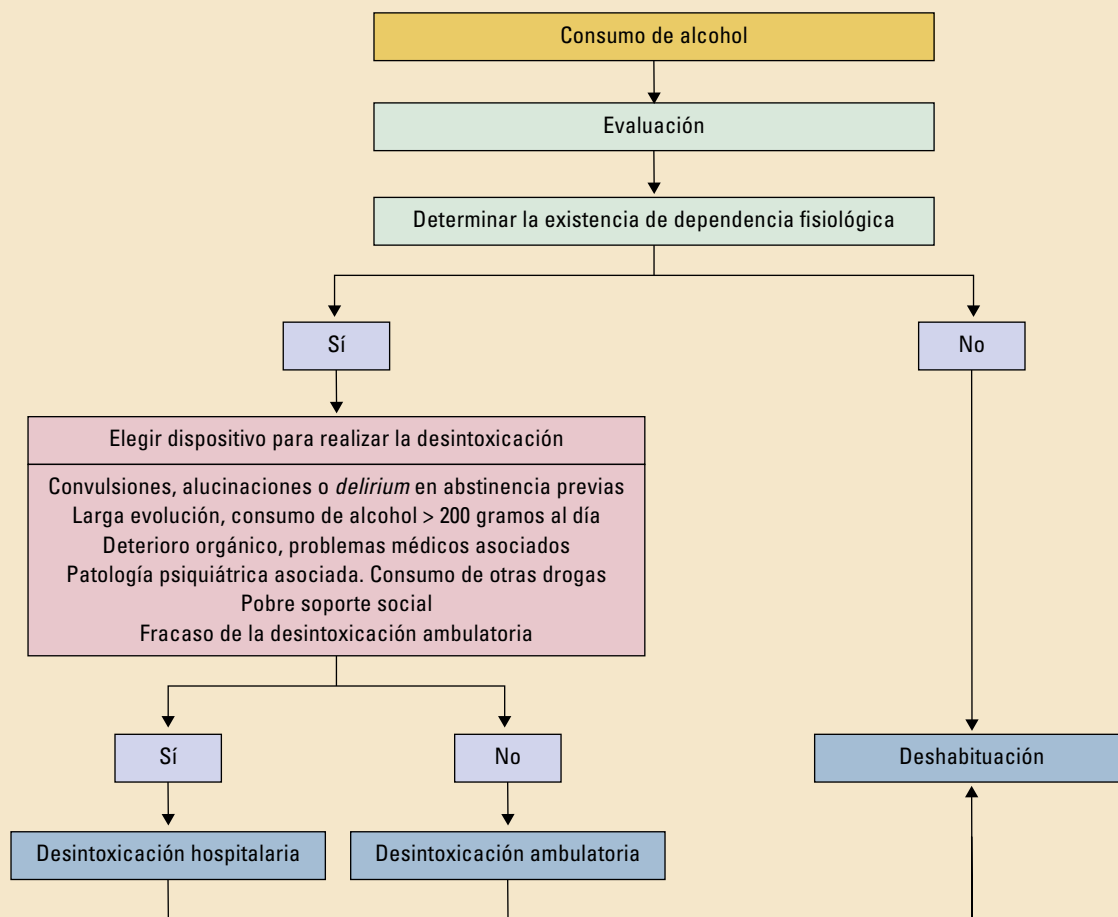


Fig. 1. Protocolo de actuación en los trastornos por consumo de alcohol.

Crisis convulsivas

Se dan en el 3% de los SAA y se han relacionado con el predominio de la actividad de neurotransmisores excitadores como el glutamato y la disminución de los inhibidores como el GABA. Cuando aparecen las crisis convulsivas, lo hacen entre las 7-48 horas tras el cese del consumo. Son generalizadas y de características tónico-clónicas. La mortalidad se asocia al desarrollo de *delirium tremens* y a la aparición de *status* epiléptico.

Delirium tremens

Sucede en el 5% de los SAA. Se trata de un estado de confusión que aparece en individuos dependientes del alcohol con una larga historia de consumo. La tríada sintomática típica incluye la disminución del nivel de conciencia o confusión (*delirium*), las alucinaciones y el temblor. También son frecuentes los delirios, la agitación, el insomnio y la hiperactividad autonómica: sudoración, deshidratación, falta de apetito, elevación de la frecuencia cardíaca y respiratoria, de la tensión arterial e hiperpirexia. Los síntomas suelen aparecer entre las 72-96 horas desde la última ingesta etílica. Suele durar de 3-5 días. Se trata de una urgencia médica que, de no tratarse, presenta una mortalidad del 20%.

TABLA 3

Progresión cronológica de los síntomas del síndrome de abstinencia de alcohol

	Fase 1	Fase 2	Fase 3
Inicio	4-12 h	12-24 h	24-72 h
Duración	24 h	48-72 h	7-10 días
Síntomas	Predominio de síntomas noradrenérgicos (incremento de la frecuencia cardíaca, tensión arterial y frecuencia respiratoria, diaforesis, hiperreflexia leve, temblor intencional, ansiedad y labilidad emocional)	Agravamiento de la sintomatología NA, siendo frecuentes también las manifestaciones digestivas (anorexia, náuseas y vómitos, diarrea) y la aparición de convulsiones	Agravamiento de la sintomatología NA, con aparición de los síntomas de disfunción DA (alucinaciones, ideas delirantes, <i>delirium tremens</i>) y desaparición de las convulsiones

DA: dopamina; NA: noradrenalina.

Patrón de consumo

El consumo puede tener un patrón diario, siendo el más habitual en nuestro medio. Actualmente está aumentando el consumo en atracones o *binge-drinking*

que consiste en la ingesta de más de 5 bebidas en un breve período de tiempo. Este modelo era más habitual en el medio anglosajón, pero actualmente se está extendiendo entre la población joven y se relaciona con problemas fundamentalmente psicopatológicos como alteraciones conductuales y cognitivas. Se han descrito cambios en el hipocampo en sujetos con dicho consumo.

Historia natural

Es habitual el inicio del consumo de forma social, para ir progresivamente evolucionando a un consumo problemático. El paso a la dependencia suele ser lentamente progresivo y poco perceptible para el sujeto y las personas cercanas, hasta que aparecen las consecuencias negativas (ingreso por hepatopatías, pancreatitis, detención por conducir intoxicado, despidos laborales por ir intoxicado), momento en el cual suelen solicitar tratamiento. En ocasiones, un acontecimiento adverso puede precipitar el paso de un consumo moderado a una dependencia (fallecimientos, despidos laborales, problemas psicopatológicos)¹⁶.

La edad de inicio habitual de consumo se da en la adolescencia y el desarrollo del consumo habitual y con criterios de dependencia se produce entre los 20-40 años, apareciendo las complicaciones y la necesidad de tratamiento entre los 30-50 años, aunque un porcentaje importante de sujetos tienen ya complicaciones entre los 20 y 30 años.

Es un cuadro crónico. La evolución habitual de los sujetos que solicitan tratamiento es la alternancia de períodos de abstinencia con las recaídas. La recaída debe considerarse como un fenómeno propio del proceso adictivo, al igual que ocurre con muchas otras enfermedades crónicas, y no debe comprometer el acceso al tratamiento. Los pacientes con frecuencia preguntan sobre el momento en que podrían consumir sin problemas y esto no suele ocurrir en el curso del trastorno.

Complicaciones médicas asociadas al alcoholismo

El consumo de alcohol se asocia con un amplio abanico de complicaciones médicas cuando se consume de manera crónica.

Patología digestiva

Es la más frecuente. El consumo excesivo de alcohol se ha asociado a alteraciones gastroesofágicas como los trastornos de la motilidad esofágica y gástrica y a la aparición de reflujo gastroesofágico, lo que puede conducir al desarrollo de esofagitis por reflujo, esofagitis crónica, esófago de Barret, síndrome de Mallory Weiss, gastritis agudas, úlceras y estenosis pépticas. Además, se asocia a cuadros de malabsorción intestinal y a diarrea. También incrementa el riesgo de padecer pancreatitis, tanto aguda como crónica. La patología hepática es la más frecuentemente asociada al consumo crónico de

alcohol. La hepatopatía alcohólica comprende varias entidades clínicas, de distinta gravedad, que van desde la esteatosis hepática a la cirrosis¹⁷.

Patología cardiovascular

La cardiomiopatía alcohólica se ha asociado a un consumo excesivo de alcohol. Los pacientes con dependencia de alcohol también tienen un riesgo incrementado de presentar arritmias y muerte súbita. La fibrilación auricular es la arritmia asociada con más frecuencia al consumo de alcohol. El alcohol puede también producir incrementos dosis-dependientes de la tensión arterial, de manera que del 5 al 30% de los casos de hipertensión arterial pueden estar relacionados con el consumo excesivo de alcohol. Por último, el alcohol se ha relacionado con un incremento en el riesgo de padecer accidentes cerebrovasculares, tanto isquémicos como hemorrágicos, de una manera dosis-dependiente¹⁸.

Patología neurológica

Otro grupo importante de trastornos son los neurológicos. La polineuropatía alcohólica es una complicación frecuente en el alcoholismo crónico. Es simétrica y de predominio en miembros inferiores. Está relacionada con el déficit de tiamina y el efecto neurotóxico directo del alcohol y sus metabolitos. El síndrome de Wernicke-Korsakoff es una patología neuropsiquiátrica causada por el déficit de tiamina. La encefalopatía de Wernicke es un cuadro de inicio subagudo, caracterizado por la tríada de ataxia, alteraciones oculares (oftalmoplejia y nistagmus horizontal) y confusión mental. Sin tratamiento tiene una mortalidad elevada. Puede evolucionar a un síndrome de Korsakoff, un cuadro amnésico que se caracteriza por una grave disfunción de la memoria reciente. Por último, el consumo crónico de alcohol se asocia a deterioro cognitivo y degeneración cerebelosa¹⁹.

Otras patologías asociadas al consumo de alcohol

El consumo crónico de alcohol puede asociarse a alteraciones endocrinas y metabólicas, tales como cetoacidosis alcohólica, hipoglucemia, hiperuricemia, dislipidemias y malnutrición. También se relaciona con hipogonadismo masculino y alteraciones del ciclo hormonal reproductivo femenino, produciendo infertilidad, pseudo-Cushing y síndrome metabólico. Las alteraciones musculoesqueléticas más frecuentemente asociadas son la osteoporosis y las miopatías. Las alteraciones hematopoyéticas que aparecen como consecuencia del consumo crónico de alcohol son frecuentes y afectan a las tres series. Por último, el consumo crónico de alcohol aumenta la incidencia de determinados cánceres, especialmente de boca, laringe, esófago y faringe y, en menor medida, de estómago, colon, hígado, mama y ovario. No se ha visto que el consumo crónico de alcohol se relacione con el cáncer de páncreas, pulmón, endometrio, próstata o vejiga²⁰.

Complicaciones psiquiátricas asociadas al alcoholismo

Existe una elevada comorbilidad entre los trastornos psiquiátricos y el trastorno por consumo de alcohol. Estos pacientes tienen un mayor riesgo de recaída en el consumo, una peor evolución del trastorno psiquiátrico y una mayor resistencia al tratamiento farmacológico²¹.

Trastornos afectivos

Son los más frecuentemente asociados y aparecen en el 30-50% de los sujetos dependientes de alcohol. Por su parte, más de una cuarta parte de los pacientes con trastorno bipolar tienen además una dependencia del alcohol.

Trastornos de ansiedad

Se dan en más de un tercio de los pacientes dependientes del alcohol. Se presentan todos los tipos de trastornos de ansiedad. También el insomnio está significativamente relacionado con los TCA, de modo que del 36 al 72% de los dependientes lo padecen.

Trastornos psicóticos

El consumo de alcohol es tres veces más prevalente entre los pacientes con esquizofrenia que entre la población general. Pero además, el consumo crónico de alcohol se ha relacionado con trastornos psicóticos específicos (alucinosis alcohólica, psicosis inducidas y celotipia).

Trastornos de la personalidad

Casi un tercio de los pacientes consumidores de alcohol tienen un trastorno de la personalidad comórbido. El trastorno que más se ha relacionado con el alcoholismo es el trastorno antisocial de personalidad. Otros trastornos de la personalidad que también se han relacionado son el límite, el histriónico y el dependiente.

Otras comorbilidades psiquiátricas

Los TCA también se han relacionado con los trastornos de la conducta alimentaria, el TDAH y el riesgo de suicidio.

Complicaciones sociofamiliares

Además, la dependencia de alcohol se asocia a un amplio repertorio de complicaciones sociofamiliares²²:

1. Laborales: pérdidas de trabajo o menor rendimiento laboral o académico, menos ingresos económicos.
2. Legales: más problemas por violencia en el ámbito doméstico o fuera de este, otras conductas delictivas o detención por conducir intoxicado.
3. Problemas en las relaciones interpersonales.
4. Problemas familiares: ruptura familiar, negligencia en el cuidado de los hijos, violencia en el ámbito familiar.
5. Económicos: incremento de costes directos (cuidados sanitarios, servicios sociales) o indirectos (pérdida de productividad, absentismo).
6. Tráfico: aumento de accidentes con incremento de lesiones y de mortalidad.

TABLA 4

Bebidas y su equivalencia en unidades de bebida estándar (UBE)

Tipo de bebida	Volumen	UBE
Cerveza	1 caña (200 ml)	1
	1 litro	5
Vino	1 vaso (200 ml)	1
	1 litro	10
Licores (jerez, vermut), cava	1 copa	1
	1 litro	20
Destilados (whisky, coñac, ron)	1 combinado (50 ml)	2
	1 litro	40

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza principalmente a través de la historia clínica. El consumo de alcohol es muy prevalente y las repercusiones somáticas muy diversas, por lo que en todos los pacientes se debe explorar el consumo de esta sustancia. El consumo se suele cuantificar en UBE (tabla 4)²³.

Existen escalas y marcadores biológicos que orientan sobre la posibilidad de problemas asociados a dicho consumo, pero que nunca son válidos por sí solos para establecer el diagnóstico de dependencia. Entre las escalas, hay varias que se utilizan como *screening*, siendo las más empleadas el CAGE y el AUDIT²⁴.

CAGE

Es un instrumento de cribado de la dependencia de alcohol que consta de cuatro ítems que se recomienda que se incluyan en una encuesta más amplia. Puede ser auto o heteroadministrado. No necesita personal cualificado, es barato, rápido y tiene una alta sensibilidad (65-100%) y especificidad (88-100%). Una repuesta positiva es sospechosa de dependencia; dos o más respuestas positivas indican caso probable.

AUDIT (alcohol use disorders identification test)

Está diseñado para la detección precoz de personas con consumo de riesgo y perjudicial de alcohol. Consta de diez ítems. Puede ser auto o heteroadministrado. Una puntuación de 6 o más indica una presunción diagnóstica de bebedor problema; si la puntuación es de 12 o más se considera indicativo de un TCA.

Marcadores biológicos

Los marcadores biológicos nos ayudan a sospechar sobre dicho consumo, los más útiles son los valores de GOT (transaminasa glutámicooxalacética), GPT (transaminasa glutámico pirúvica), GGT (gammaglutamiltranspeptidasa), VCM (volumen corpuscular medio) y CDT (transferrina deficiente de hidratos de carbono). Menos utilizado es el etilglucurónido en orina, que detecta consumo en los últimos días. El control

de alcohol en aire espirado es útil para el seguimiento del paciente en tratamiento²⁵.

Volumen corpuscular medio

Tiene una baja sensibilidad y una alta especificidad. Está elevado en el 31-96% de los pacientes alcohólicos y se eleva en el 20-60% de estos con consumos de alcohol superiores a 60 gramos/día. Son indicativos valores mayores de 96 fenolitros. Tarda 3-4 meses en normalizarse después de la abstinencia, por lo que no es útil para monitorizar el tratamiento.

Gammaglutamiltranspeptidasa

Es un marcador con una alta sensibilidad, pero una baja especificidad. Está elevada en el 34-85% de los pacientes alcohólicos. Se eleva con consumos de alcohol superiores a 40-60 gramos/día. Se consideran indicativos valores por encima de 50 U/l. Tarda en normalizarse 6-8 semanas después de la abstinencia. Se eleva con hepatopatías, algunos fármacos y otras enfermedades.

Aspartato aminotransferasa/transaminasa glutámicooxalacética y alaninoaminotransferasa/transaminasa glutámico pirúvica

Un cociente GOT/GPT mayor de uno es sugestivo de hepatopatía alcohólica.

Transferrina deficiente en hidratos de carbono

Es un marcador altamente sensible y específico. Los valores se normalizan a las dos semanas de abstinencia y aumentan tras una semana de consumo diario mayor de 40 g/día, por lo que es útil para la monitorización del tratamiento y la detección de recaídas. No está influida como la GGT por la toma de fármacos u otras hepatopatías, aunque puede estar elevada en la cirrosis biliar primaria y el carcinoma hepatocelular.

Tratamiento farmacológico de los trastornos por consumo de alcohol

Tratamiento de la intoxicación etílica

El tratamiento de la intoxicación etílica es sintomático y consiste básicamente en dar soporte vital y hacer un buen control hidroelectrolítico. En las intoxicaciones leves, cuando el consumo es inferior a 15 UBE en varones y a 10 UBE en mujeres, o las alcoholemias son inferiores a 200 mg/100 ml y sin síntomas previos de abstinencia, solo se requiere una vigilancia de la evolución, control de los factores ambientales y el manejo de posibles situaciones médico-psiquiátricas comórbidas. En las intoxicaciones graves, la prioridad es la estabilización de las constantes vitales y evitar las complicaciones. Se recomienda la administración de tiamina, 100-200 mg por vía intramuscular y, posteriormente, sueros glucosados (20 ml al 50%) para prevenir la hipoglucemia, con el objetivo de prevenir un déficit de vitamina B₁ que pueda conducir al paciente a una encefalopatía de Wernicke²⁶.

Tratamiento de la desintoxicación

Tiene dos objetivos: a) lograr el cese del consumo de alcohol de forma controlada y lo más cómoda posible para el paciente y b) prevenir la aparición de síntomas de abstinencia y sus posibles complicaciones¹⁴.

Se puede realizar en dos ámbitos: ambulatorio y hospitalario (fig. 1). La desintoxicación en régimen hospitalario estará indicada en los siguientes casos:

1. Antecedente de convulsiones, alucinaciones o *delirium tremens* en síndromes de abstinencia graves.
2. Alcoholismos de larga evolución, con consumos elevados de alcohol, superiores a 200 g/día.
3. Deterioro orgánico y/o comorbilidad médica asociada.
4. Patología psiquiátrica. Ideación suicida. Consumo concomitante de otros tóxicos (benzodicepinas, opiáceos).
5. Escaso soporte social, sin que haya posibilidad de garantizar una supervisión mínima en el proceso de desintoxicación ambulatoria.
6. Fracaso de la desintoxicación ambulatoria.

Antes de iniciar la desintoxicación, es preciso evaluar la intensidad del SAA y, en base a esta, determinar el escenario terapéutico en que se realizará la desintoxicación. Para este fin se puede utilizar la escala *Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol Revised* (CIWA-Ar) (tabla 5)²⁷. Se trata de un instrumento que valora 10 síntomas del SAA, siendo útil para evaluar la presencia y la gravedad de los síntomas de abstinencia y planificar el tratamiento farmacológico necesario en función de los síntomas presentes. Si la puntuación de la CIWA es:

1. Menor de 10: indica un SAA leve. La desintoxicación se realizará en un régimen ambulatorio y no se precisará de un tratamiento pautado de fármacos ansiolíticos, siendo suficiente el tratamiento sintomático.
2. De 10 a 20: indica un SAA moderado. La desintoxicación se realizará en régimen ambulatorio cuando el paciente no presente un alto riesgo de complicaciones. En este caso, es aconsejable una pauta descendente de fármacos ansiolíticos.
3. Más de 20: indica un SAA grave. La desintoxicación se realizará en régimen hospitalario.

La desintoxicación de los TCA conlleva la utilización de dos tipos de intervenciones farmacológicas:

1. Tratamiento de soporte y vitaminoterapia: tiene el objetivo de restituir la homeostasis hidroelectrolítica y los déficits de sales y minerales asociados al consumo de alcohol.
2. Fármacos sedantes: su administración se dirige a prevenir o disminuir la aparición del SAA. Incluye fármacos hipnosedantes (benzodicepinas, clometiazol), antiepilépticos, simpaticolíticos y antidopaminérgicos (tiapride).

Tratamiento de soporte y vitaminoterapia

Se usan vitaminas del grupo B (B₁, B₆ y B₁₂) y ácido fólico. Inicialmente, se debe administrar tiamina en dosis de 100-300 mg por vía intramuscular, durante los tres primeros días de tratamiento, con el objetivo de prevenir un déficit de vitamina B₁ que pueda ocasionar una encefalopatía de Wernicke o un síndrome de Wernicke-Korsakoff (SWK). Se recomienda pautar este mismo tratamiento,

TABLA 5

Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol Revised (CIWA-Ar)**Náuseas y vómitos**

- 0 Sin náuseas ni vómitos
- 1, 2, 3 Náuseas leves sin vómitos
- 4, 5, 6 Náuseas intermitentes con esfuerzos secos
- 7 Náuseas constantes y vómitos

Temblor

- 0 Sin temblor
- 1, 2, 3 No visible, puede sentirse en los dedos
- 4, 5, 6 Moderado con los brazos extendidos
- 7 Severo, incluso con los brazos no extendidos

Sudor

- 0 No visible
- 1, 2, 3 Palmas húmedas
- 4, 5, 6 Sudor en la frente
- 7 Empapado

Ansiedad

- 0 No ansioso
- 1, 2, 3 Ligeramente
- 4, 5, 6 Moderado
- 7 Ataque agudo de pánico

Agitación

- 0 Actividad normal
- 1, 2, 3 Algo hiperactivo
- 4, 5, 6 Moderadamente inquieto
- 7 Cambio continuo de postura

Alteraciones táctiles

- 0 Ninguna
- 1 Muy leve sensación (punzante, ardiente, cosquilleo)
- 2 Idem leve
- 3 Idem moderado
- 4 Alucinaciones moderadas
- 5 Alucinaciones severas
- 6 Alucinaciones extremas
- 7 Alucinaciones continuas

Alteraciones auditivas

- 0 Ninguna
- 1 Muy leves sonidos secos o capaces de asustar
- 2 Idem leve
- 3 Idem moderado
- 4 Alucinaciones moderadas
- 5 Alucinaciones severas
- 6 Alucinaciones extremas
- 7 Alucinaciones continuas

Alteraciones visuales

- 0 Ninguna
- 1 Muy leves
- 2 Idem leve
- 3 Idem moderado
- 4 Alucinaciones moderadas
- 5 Alucinaciones severas
- 6 Alucinaciones extremas
- 7 Alucinaciones continuas

Cefalea

- 0 No presente
- 1 Muy leve
- 2 Leve
- 3 Moderada
- 4 Moderadamente severa
- 5 Severa
- 6 Muy severa
- 7 Extremadamente severa

Orientación y funciones superiores

- 0 Orientado y puede sumar
- 1 No puede sumar, indeciso en la fecha
- 2 Desorientado temporalmente (< 2 días del calendario)
- 3 Mayor desorientación temporal (> 2 días del calendario)
- 4 Desorientación espacial y/o en persona

posteriormente, por vía oral, en dosis de 200-400 mg/día durante el proceso de desintoxicación. No obstante, la administración de tiamina debe realizarse ante cualquier paciente alcohólico, con independencia de que inicie un tratamiento de desintoxicación o mantenga el consumo de alcohol. Conviene mantener este complejo vitamínico (B₁, B₆, B₁₂) al concluir la desintoxicación y hasta la estabilización del estado físico del paciente, pudiendo mantenerse durante períodos de tiempo más prolongados en aquellos pacientes en los que ya se ha instaurado el SWK. Por su parte, al ácido fólico se administra en dosis de 5-10 mg/día, sobre todo en caso de presentar anemia macrocítica.

Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas (BZD) continúan siendo actualmente el tratamiento de elección en el SAA. Su eficacia es muy alta, pues controlan todos los síntomas y riesgos del SAA, al tener una tolerancia cruzada con el alcohol. Tienen un amplio margen de seguridad. Se recomiendan como tratamiento de elección en monoterapia en caso de abstinencias graves y en régimen de hospitalización. En general, son preferibles las BZD de vida media larga (diazepam, clonazepam o clorazepato dipotásico), ya que evitan las fluctuaciones plasmáticas y aseguran un mejor control sintomático. Sin embargo, en los pacientes ancianos o con compromiso hepático, o cuando deba evitarse una sedación excesiva, son de elección la BZD de vida media corta o intermedia (lorazepam). Sus principales ventajas son que tienen un potente efecto sedante e hipnótico, y controlan y previenen la patología comicial y el *delirium tremens*. Sin embargo, hay que tener en cuenta que: producen depresión respiratoria, especialmente grave e intensa si se mezcla con alcohol; tienen metabolismo hepático, con acumulación en casos de insuficiencia hepática (menos lorazepam y oxazepam); tienen un elevado potencial adictivo y producen efectos adversos sobre la función cognitiva²⁸. Existen tres tipos de estrategias en el manejo del SAA con BZD:

1. Establecer una pauta de sedación fija, según el grado de la gravedad del SAA, para después reducir la dosis en un intervalo fijo de días. Está indicada en pacientes con un alto riesgo de complicaciones del SAA, y se puede realizar en un medio ambulatorio.

2. Comenzar el tratamiento con una dosis inicial alta y única que se mantendrá hasta que desaparezca el SAA o se alcance una sedación ligera. Está indicada en pacientes con un alto riesgo de complicaciones del SAA y se debe realizar en un medio hospitalario.

3. Administrar las dosis según vayan apareciendo los SAA. Se consigue que la dosis requerida sea menor y que dure menos días el tratamiento. Se puede indicar en pacientes sin antecedentes previos de SAA grave o cuando no haya una comorbilidad médica aguda, y debe realizarse en un contexto de supervisión médica, ya sea ambulatoria u hospitalaria.

Clometiazol

Es un derivado tiazólico de la vitamina B, con actividad hipnótica, ansiolítica, antiepiléptica y relajante muscular. Se comercializa en cápsulas de 192 mg (Distraneurine®). Tiene un

gran potencial adictivo, se asocia a afectación cognitiva, a riesgo de hipotensión y depresión respiratoria grave, y es discretamente hepatotóxico, por lo que por sus características es recomendable reservarlo para tratamiento hospitalario.

Tiapride

Es un antipsicótico atípico de baja potencia, derivado del grupo de las benzamidas sustituidas. Entre sus ventajas destacan su nula capacidad adictiva, la ausencia de tolerancia cruzada con el alcohol, no produce depresión respiratoria ni potencia los efectos del alcohol, no es hepatotóxico y posee un efecto antilucinatorio, antiemético y antitremórico. Sin embargo, presenta un escaso efecto hipnótico y no previene la actividad comicial, por lo que no debe emplearse en SAA graves. Es un fármaco de gran utilidad en pacientes con dependencia leve-moderada, con riesgo de hipoventilación, sin riesgo de convulsiones o cuando haya dudas respecto al cumplimiento estricto de la abstinencia o exista riesgo adictivo. Se comercializa en comprimidos y en ampollas inyectables de 100 mg. Se suelen emplear dosis entre 400-1200 mg/día (por vía parenteral) o de 300-800 mg/día (por vía oral).

Antiepilépticos

También se han empleado los antiepilépticos clásicos (carbamazepina y ácido valproico) y los de nueva generación (gabapentina, pregabalina, oxcarbazepina, topiramato o zonisamida) en el tratamiento de la desintoxicación de alcohol, fundamentalmente en los casos de síndromes de abstinencia de intensidad leve-moderada. Esto es debido a que presentan una serie de ventajas. Tienen una nula interacción con el alcohol, por lo que no potencian los efectos dañinos cognitivos y psicomotores producidos por este, escaso potencial adictivo, reducen el *craving* y tratan la patología comicial. Se han visto eficaces para tratar la ansiedad y los síntomas afectivos que aparecen en el SAA demorado. Además, tienen efecto anti-*kindling* sobre los sucesivos episodios de abstinencia, frenando una progresiva escalada de gravedad con cada episodio de abstinencia. Por último, se pueden iniciar en el tratamiento de la desintoxicación y mantener como tratamiento de deshabituación, donde también han demostrado eficacia. Son preferibles los antiepilépticos de nueva generación, especialmente gabapentina y pregabalina, dado que el uso de los antiepilépticos clásicos está limitado por las importantes interacciones farmacológicas que presentan, la reseñable toxicidad hepática y hematológica a la que se asocian, y los numerosos efectos adversos que pueden acarrear^{29,30}.

Tratamiento de la deshabituación

La deshabituación es la segunda etapa en el tratamiento de los TCA y tiene como objetivo prevenir las recaídas en el consumo de alcohol y desarrollar un estilo de vida compatible con la abstinencia mantenida. En esta etapa, adquieren una mayor relevancia las intervenciones psicoterapéuticas y psicosociales. Sin embargo, también se emplean estrategias farmacológicas específicas, siendo cinco los grupos farmacológicos empleados:

Antidipsotrópicos, disuasorios o interdictores (disulfiram, cianamida cálcica)

Estos fármacos actúan inhibiendo la enzima aldehído deshidrogenasa hepática que cataliza la oxidación del acetaldehído a acetato. Esto conduce a un incremento del acetaldehído en sangre que produce la «reacción aldehídica» o «efecto Antabús®», caracterizado por vasodilatación, rubefacción facial, palpitaciones en cabeza y cuello, taquicardia, dolor precordial, alteraciones de la presión arterial, mareo y vértigo, náuseas y vómitos, debilidad o visión borrosa y diplopía, dificultad respiratoria, hiperventilación y sudoración. En los casos más graves, puede ocasionar depresión respiratoria, arritmia, infarto agudo de miocardio, colapso cardiocirculatorio, pérdida de conciencia, convulsiones e incluso la muerte. Estos efectos empiezan a observarse entre 10 y 20 minutos después de iniciar la ingesta de alcohol y su intensidad es proporcional a la cantidad de alcohol ingerida y a la dosis del fármaco interdictor. Actúan como disuasorios del consumo de alcohol, generando cambios cognitivos y motivacionales en el paciente. Disulfiram se presenta en comprimidos de 250 mg y se suele administrar en dosis de 250-500 mg/día. Produce una inhibición irreversible de la enzima aldehído deshidrogenasa, por lo que puede administrarse cada 24 horas. Su efecto se inicia 12 horas después de la administración del fármaco y tiene un efecto prolongado (que puede durar hasta 15 días). Por su parte, cianamida cálcica se presenta en gotas. Produce una inhibición reversible de la aldehído deshidrogenasa, por lo que debe administrarse cada 12 horas, en dosis de 73 mg/día, es decir 12 gotas/12 horas. Su inicio de acción es más rápido (1-2 horas después de la administración del fármaco), pero su efecto es más breve (despareciendo después de 12 horas)³¹.

Antagonistas de los receptores opiáceos μ y κ (naltrexona)

Es un fármaco antagonista competitivo de los receptores opioides μ , κ y δ . A través de este antagonismo opioide, evita la activación dopaminérgica que el alcohol produce en el sistema mesolímbico y, por tanto, el efecto reforzador del alcohol tras su consumo. Se presenta en comprimidos de 50 mg y las dosis recomendadas oscilan entre los 50-100 mg/día en una toma única por la mañana. Los efectos secundarios suelen ser benignos e incluyen náuseas y vómitos, astenia, anorexia, *rash*, cefalea, inquietud, ansiedad, insomnio y mareo. Se debe usar con precaución, puesto que puede ocasionar hepatotoxicidad³².

Moduladores del sistema opioide (nalmefeno)

Actúa como un modulador del sistema opioide. Es antagonista de los receptores μ y δ (responsables de la liberación de dopamina en el NAC), y agonista parcial de los receptores κ (responsable de la sensación displacentera que aparece tras el consumo de alcohol). Se trata de un fármaco *antipriming*; es decir, reduce la probabilidad de pérdida de control o incapacidad de frenar el consumo cuando este es iniciado. Ofrece algunas ventajas con respecto a naltrexona como son: la ausencia de hepatotoxicidad, una unión más eficaz a los receptores opiáceos centrales, una vida media más elevada (8-10 horas) y una mayor biodisponibilidad. Se presenta en comprimidos de 18 mg, administrándose a demanda, como máximo una vez al

día, cada vez que el paciente percibe riesgo de consumo, y entre 1 y 2 horas antes de consumir alcohol. Está indicado en la reducción del consumo de alcohol en pacientes dependientes esta sustancia, y se debe prescribir en el contexto de un enfoque terapéutico basado en la reducción del consumo de alcohol. La incidencia de efectos adversos es alta. Estos suelen ocurrir al inicio del tratamiento, siendo los más frecuentes las náuseas, vómitos, mareos, insomnio y dolor de cabeza³³.

GABAérgicos con acción sobre el sistema NMDA glutamato (acamprosato)

Es un derivado de la taurina que actúa como agonista GABAérgico e inhibidor de los receptores glutamatérgicos de tipo NMDA (N-metil D-aspartato). Reduce el *craving* y la sintomatología ansiosa y disfórica que aparecen cuando el sujeto es expuesto a estímulos que recuerdan al consumo, favoreciendo así que este mantenga la abstinencia. Se presenta en comprimidos de 333 mg y se emplea en dosis de 1998 mg/día (2-2-2 o 3-0-3). Es un fármaco seguro y bien tolerado, aunque puede aparecer diarrea durante los primeros días. Otros efectos secundarios menos frecuentes son náuseas, cefalea y prurito. No tiene metabolismo hepático pero está contraindicado en casos de insuficiencia renal grave³².

Antiepilepticos

Los antiepilepticos clásicos (carbamazepina y ácido valproico) y los de nueva generación (gabapentina, oxcarbazepina, pregabalina, topiramato y zonisamida), aunque no aprobados por la *Food and Drug Administration*, han demostrado ser eficaces en la prevención de las recaídas. Esta eficacia podría ser debida a que disminuyen el *craving*, tienen propiedades anti-impulsivas (especialmente en el componente del control inhibitorio), reducen los efectos reforzadores del alcohol y son eficaces para tratar síntomas comórbidos como la ansiedad, los síntomas afectivos y las alteraciones del sueño que pueden aparecer en el contexto de un SAA demorado, y que puede precipitar recaídas tempranas. De todos ellos, *topiramato* es el que tiene más evidencia. Ha demostrado eficacia tanto en dosis altas (300-400 mg/día), como bajas (75 mg/día). Su principal inconveniente es su falta de tolerabilidad. Los efectos adversos más frecuentes son las parestesias, la anorexia y la pérdida de peso, los problemas de concentración y memoria y las alteraciones del gusto. Se pueden evitar parcialmente haciendo una escalada lenta de la dosis³⁴.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

✓ Metaanálisis ✓ Artículo de revisión
✓ Ensayo clínico controlado ✓ Guía de práctica clínica
✓ Epidemiología

- OMS. CIE-10. Décima revisión de la clasificación internacional de las enfermedades. Trastornos mentales y del comportamiento. Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico. Madrid: Ed. Méditor; 1992.
- American Psychiatric Association (APA). Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-IV-TR. Barcelona: Masson; 2002.
- American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington, DC: APA; 2013.
- Grupo de Trabajo de Alcoholismo de Socidrogalcohol. La unidad de bebida estándar a nivel del Estado español. Instrumentos de registro del consumo de bebidas alcohólicas en población general. Aspectos metodológicos. XXIII Jornadas Nacionales de Socidrogalcohol. 28-30 Marzo. Oviedo. 1996: 229-36.
- Nestler EJ. Psychogenomics: opportunities for understanding addiction. *J Neurosci*. 2001; 21(21):8324-7.
- Galandra C, Basso G, Cappa S, Canessa N. The alcoholic brain: neural bases of impaired reward-based decision-making in alcohol use disorders. *Neurol Sci*. 2018;39(3):423-35.
- Maxwell A. Are some individuals diagnosed with ADHD prone to alcohol abuse? Consideration of two possible mediating factors for this susceptibility. *J Atten Disord*. 2013;17(2):98-101.
- Rubio G, Santo-Domingo J. Guía práctica de intervención en alcoholismo. Madrid: Agencia Antidroga, Consejería de Sanidad; 2000.
- Muñoz-Agüeda B, López-Muñoz F, Álamo C, Robayna D. Alcoholismo: fisiopatología de la dependencia de alcohol. En: Álamo C, López-Muñoz F, Rubio G, editores. Avances en Drogodependencias Gabinete de Asesoramiento y Formación Sociosanitaria (FAGOS); 2008.
- Rubio G, Mejías E. Epidemiología y etiología de los trastornos por uso de alcohol. En: Rubio G, Santo-Domingo J, editores. Curso de Especialización en Alcoholismo; 2000.
- EDADES. Encuesta sobre Alcohol y otras Drogas en España. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. 2017.
- NUTT DJ, KING LA, PHILLIPS LD; Independent Scientific Committee on Drugs. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *Lancet*. 2010;376(9752):1558-65.
- Izquierdo M. Intoxicación alcohólica aguda. Adicciones. 2002;14Supl1: 175-93.
- Raistrick D. Alcohol withdrawal and detoxification. En: Peters TJ, Stoc-kwell T, editors. International handbook of alcohol dependence and problems. New York: Wiley & Sons; 2001. p. 523-39.
- Jesse S, Bräthen G, Ferrara M, Keindl M, Ben-Menachem E, Tanasescu Ret al. Alcohol withdrawal syndrome: mechanisms, manifestations, and management. *Acta Neurol Scand*. 2017; 135(1):4-16.
- Jester JM, Buu A, Zucker RA. Longitudinal phenotypes for alcoholism: Heterogeneity of course, early identifiers, and life course correlates. *Dev Psychopathol*. 2016;28(4pt2):1531-46.
- Rocco A, Compare D, Angrisani D, Sanduzzi Zamparelli M, Nardone G. Alcoholic disease: liver and beyond. *World J Gastroenterol*. 2014;20(40): 14652-9.
- Piano MR. Alcohol's effects on the cardiovascular system. *Alcohol Res*. 2017;38(2):219-41.
- Weis S, Büttner A. Alcohol-related diseases. *Handb Clin Neurol*. 2017;145:175-80.
- Dguzeh U, Haddad NC, Smith KTS, Johnson JO, Doye AA, Gwathmey JK, et al. Alcoholism: a multi-systemic cellular insult to organs. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(6):1083.
- Petrakis IL, González G, Rsenheck R, Krystal JH. Comorbidity of alcoholism and psychiatric disorders: an overview. *Alcohol Research*. 2002;26(2):81-9.
- Cortés M, Climent B, Flórez G, Torrens M, Espandian A, Rossi P, et al. Consecuencias bio-psico-sociales derivadas del consumo agudo y crónico del alcohol. En: Pastor P, coordinador. Alcoholismo: guía de intervención en el trastorno por consumo de alcohol. Madrid: Saned; 2013. p. 33-99.
- Bobes MT, García Portilla MP, Marín M, Ponce G, Martínez-Grass MI, Rubio G. Evaluación y diagnóstico del trastorno por consumo de alcohol. En: Pastor P, coordinador. Alcoholismo: guía de intervención en el trastorno por consumo de alcohol. Madrid: Saned; 2013. p. 101-40.

24. Rodríguez-Martos A, Navarro R, Vecino C, Pérez R. Validación de los cuestionarios KFA (CBA) y CAGE para el diagnóstico de alcoholismo. *Drogalcohol*. 1986;11:132-9.
25. Martínez M, Rubio G. Marcadores biológicos del alcoholismo. En: Rubio G, Santo-Domingo J, editores. *Curso de Especialización en Alcoholismo*. Madrid: FAD; 2000.
26. Ponce G, Rubio G. Intervenciones en alcoholismo. Complicaciones agudas. En: *Guía práctica para el abordaje de problemas relacionados con el alcohol*. Bristol-Myers Squibb; 2006.
27. Attilia F, Perciballi R, Rotondo C, Capriglione I, Iannuzzi S, Attilia M, et al. Alcohol withdrawal syndrome: diagnostic and therapeutic methods. *Riv Psichiatr*. 2018;53(3):118-22.
28. Amato L, Minozzi S, Vecchi S, Davoli M. Benzodiazepines For alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(3): CD005063.
29. Di Nicola M, Martinotti G, Tedeschi D, Frustaci A, Mazza M, Sarchiapone M, et al. Pregabalin in outpatient detoxification of subjects with mild-to-moderate alcohol withdrawal syndrome. *Hum Psychopharmacol*. 2010;25(3):268-75.
30. Mason BJ, Quello S, Shadan F. Gabapentin for the treatment of alcohol use disorder. *Expert Opin Investig Drugs*. 2018;27(1):113-24.
31. Brewer C, Strel E, Skinner M. Supervised disulfiram's superior effectiveness in alcoholism treatment: ethical, methodological, and psychological aspects. *Alcohol Alcohol*. 2017;52(2):213-9.
32. Maisel NC, Blodgett JC, Wilbourne PL, Humphreys K, Finney JW. Meta-analysis of naltrexone and acamprosate for treating alcohol use disorders: when are these medications most helpful? *Addiction*. 2013;108(2): 275-93.
33. Mann K, Bladström A, Törup L, Gual A, van den Brink W. Extending the treatment options in alcohol dependence: a randomized controlled study of as-needed nalmefene. *Biol Psychiatry*. 2013;73(8):706-13.
34. Johnson BA, Ait-Daoud N. Topiramate in the new generation of drugs: efficacy in the treatment of alcoholic patients. *Curr Pharm Des*. 2010;16(19):2103-12.

