

Disfunción cerebral en las adicciones

O Enrique Aguilar Bustos,* Miguel Ángel Mendoza Meléndez,** Gayle Rosio Valdez Gonzales,*** Miguel Ángel López Brambila,**** Rafael Camacho Solís¹

RESUMEN

Diversos factores intervienen en las adicciones, entre ellos se encuentran los que involucran al funcionamiento cerebral. También existen particularidades genéticas que afectan el funcionamiento del cerebro y condicionan la aparición de adicciones. Las adicciones, a su vez, alteran la funcionalidad cerebral dañando, entre otras, las funciones ejecutivas; lo que produce un círculo vicioso que perpetúa la propia adicción. El trastorno de las funciones ejecutivas puede tener diversos orígenes, pero sean cuales sean, representan un factor de vulnerabilidad ante las adicciones. El consumo crónico de drogas causa deterioro en diferentes funciones neuropsicológicas, no sólo en las funciones ejecutivas, es por ello que la intervención neuropsicológica debe considerarse parte del tratamiento de las adicciones.

Palabras clave: adicciones, disfunción cerebral, abuso de drogas, funciones ejecutivas, drogas, rehabilitación.

ABSTRACT

There is a close relationship between drug addiction and brain function. Some genetic features affect brain function representing a vulnerability factor on the development of addictions. Drug addiction has harmful consequences on brain function, especially on executive function. Whatever is the cause of alteration on executive functions may represent a vulnerability factor for drug addiction. Long-term drug consumption alters neuropsychological function, so neuropsychological rehabilitation must be a core issue in drug addiction treatment.

Key words: drug abuse, addiction, executive function, brain dysfunction, drugs, rehabilitation.

La adicción es un fenómeno en el cual confluyen factores diversos que implican variables biológicas, psicológicas y sociales, entre otras. Entre los factores biológicos se encuentran los que tienen que ver con el funcionamiento cerebral y condicionan el desarrollo y perpetuación de

la adicción. De tal suerte que es necesario considerar a este fenómeno no como una debilidad de las personas que lo padecen, sino como una enfermedad que altera el funcionamiento cerebral y que impide la correcta toma de decisiones, que debilita el control de impulsos y potencia las respuestas automáticas, especialmente las relacionadas con el consumo de sustancias u otras conductas adictivas. Por estas razones, el Instituto Nacional para el Abuso de Drogas en Estados Unidos¹ recomienda, entre sus principios de los programas para el tratamiento de las adicciones, considerar las disfunciones cerebrales propias de los pacientes adictos al momento de planear los programas de tratamiento.

La relación entre el consumo de sustancias psicoactivas y la disfunción cerebral no se produce de manera unidireccional, sino que ambas variables pueden influirse en un momento dado. Es decir, el consumo por periodos prolongados de dichas sustancias promueve cambios estructurales y funcionales en el cerebro; además, el mal funcionamiento de ciertas estructuras cerebrales favorece la aparición de adicciones.

* Jefe de Unidad de Investigación Cualitativa.
 ** Director ejecutivo de Investigación y Evaluación.
 *** Subdirectora de Investigación Epidemiológica y Dinámica de Consumo.
 **** Jefe de Unidad de Investigación Cuantitativa.
¹ Director General.
 Instituto para la Atención y Prevención de las Adicciones.

Correspondencia: Mtro. O Enrique Aguilar Bustos. Río Mixcoac 234, colonia Acacias, CP 03240, México, DF. Correo electrónico: enrikeaguilar@gmail.com

Recibido: marzo, 2012. Aceptado: junio, 2012.

Este artículo debe citarse como: Aguilar-Bustos OE, Mendoza-Meléndez MA, Valdez-Gonzales GR, López-Brambila MA, Camacho-Solís R. Disfunción cerebral en las adicciones. Rev Esp Med Quir 2012;17(2):119-124.

www.nietoeditores.com.mx

FACTORES GENÉTICOS QUE FAVORECEN EL USO, ABUSO Y DEPENDENCIA A LAS DROGAS

La investigación sobre la genética de las adicciones es abundante; sin embargo, no se puede hablar de que se haya identificado el gen de la adicción, más bien se han reconocido genes asociados con ciertos aspectos de la adicción. Por ejemplo, se han encontrado alelos específicos relacionados con la codificación de enzimas de degradación del alcohol, como la enzima alcohol deshidrogenasa y la aldehído deshidrogenasa,² de manera que la frecuencia con que se hallen estos alelos específicos puede traducirse en riesgo o protección contra el alcoholismo. También se ha observado que ciertos polimorfismos de la enzima citocromo P450 2D6 producen un funcionamiento deficiente en relación con el metabolismo de ciertas sustancias, como el dextrometorfán, determinadas anfetaminas y algunos opioides.³

Otra manera en la que los genes influyen en las adicciones tiene que ver con los sistemas de neurotransmisión. Ciertas particularidades genéticas que inciden en la expresión de los receptores D2 de dopamina se han relacionado con el tabaquismo⁴ y el alcoholismo;⁵ algunas que afectan a los receptores GABA_A se vinculan con el alcoholismo⁶ y a otras que involucran a los receptores 1B de serotonina se les asocia con el abuso de alcohol y de cocaína.⁷

Diferentes eventos genéticos afectan el funcionamiento cerebral y condicionan cierta vulnerabilidad ante las adicciones, sin que esto implique que las características genéticas determinen por sí mismas la aparición de dichos trastornos.

MECANISMOS NEUROBIOLÓGICOS IMPLICADOS EN LAS ADICCIONES

El cerebro del individuo adicto sufre diferentes cambios en estructura y funcionamiento; dichos cambios pueden estar condicionados por variables como la historia de consumo, frecuencia, tipo de sustancia, vulnerabilidades individuales, entre otros. A continuación se enumeran algunos de los modelos que explican los mecanismos de la adicción.

Defectos de inhibición debidos a la disfunción de los circuitos frontoestriados

Cuando un individuo ha consumido sustancias psicoactivas durante periodos prolongados, sufre cambios estructurales y funcionales en la corteza prefrontal y sus circuitos. Esta región de la corteza cerebral está implicada en el control de las funciones ejecutivas, una de las cuales es la inhibición. En relación con las adicciones, este deterioro hace que se pierda la capacidad de inhibir las respuestas evocadas por el estímulo que representa la droga; esto sucede si se trata de respuestas condicionadas o incondicionadas. Según Jentsch y Taylor,⁸ la búsqueda de la droga se mantiene gracias a que las cualidades motivacionales de la misma y las de los estímulos asociados se incrementan, debido a disfunciones en el sistema límbico y en la amígdala, por una parte; por otro lado, el deterioro del control inhibitorio regulado por las regiones prefrontales de la corteza cerebral también contribuye a que continúe la búsqueda de la droga. Estos autores afirman que la amígdala y la corteza prefrontal son determinantes en el aprendizaje de asociaciones entre la droga y las claves externas e internas, lo cual favorece la compulsión por consumir la sustancia adictiva. Asimismo, argumentan que la base biológica del control que ejercen la droga y los estímulos asociados con ella sobre la conducta está en la actividad del núcleo accumbens, especialmente en su capa externa.

La amígdala es una estructura estrechamente ligada con el aprendizaje de relaciones entre estímulo y recompensa, que mantiene conexiones con las regiones orbital y medial de la corteza prefrontal,⁹ de manera que algunos de los mecanismos que inducen el consumo de drogas estarían mediados por la actividad dopaminérgica de esta estructura.

Cuando se administran anfetaminas por vía intracerebral en la amígdala, se facilita el aprendizaje de asociaciones entre estímulos y recompensas.¹⁰ Durante la autoadministración de drogas en condiciones de laboratorio, la actividad dopaminérgica aumenta en la amígdala, lo que favorece el establecimiento de dichas relaciones.⁸

Si se traducen estos mecanismos a las condiciones de consumo de sustancias psicoactivas, encontramos que

a través del consumo repetido de drogas se incrementa la liberación de dopamina por parte de las células del núcleo accumbens, lo que a su vez desencadena mecanismos neuroadaptativos en la amígdala que potencian la reactividad ante los reforzadores condicionados y favorecen la generación de nuevas relaciones entre estímulos y recompensas.

Memoria de trabajo y expectativas de recompensa

La conducta y las emociones están mediadas por expectativas. Estas expectativas sirven para guiar la conducta hacia ciertos objetivos y para evitar daños. Las expectativas también facilitan el aprendizaje al proyectar posibles consecuencias y compararlas con los resultados obtenidos en realidad. La capacidad de realizar evaluaciones razonables sobre el futuro, la de formarse expectativas, se ve afectada cuando funciona de manera deficiente la corteza prefrontal, especialmente en las regiones orbitofrontal¹¹ y ventromedial.¹² El consumo de sustancias psicoactivas por periodos prolongados se relaciona con deterioro en estas regiones cerebrales. Se ha reportado que individuos dependientes del alcohol, cocaína o metanfetaminas tienen un desempeño similar al de pacientes con lesiones en las regiones ventromediales cuando se evalúa su toma de decisiones.¹³ Los individuos adictos pierden la capacidad de evaluar eficientemente las posibilidades futuras, lo que favorece que prefieran los efectos placenteros inmediatos de la droga y minimicen los efectos adversos a largo plazo.

Inhibición de respuestas disminuida y el síndrome de la notoriedad de la atribución en la adicción a drogas Goldstein y Volkow¹⁴ explicaron el fenómeno de la adicción a las drogas en términos de un síndrome de inhibición disminuida de ciertas respuestas y en relación con la valoración que se hace de ciertos estímulos. De acuerdo con este modelo hay cuatro conjuntos de conductas que interactúan en un circuito de retroalimentación positiva. Estos conjuntos de conductas se agrupan en reforzamiento de la droga, *craving* o apetencia por la droga, “atracones” de droga y conductas relacionadas con la abstinencia. La corteza prefrontal y los circuitos subcorticales asociados actúan de manera diferenciada en cada una de estas etapas. Durante la intoxicación, los efectos reforzantes se potencian a tra-

vés de la autoadministración repetida, lo cual provoca una mayor notoriedad de la droga como reforzador, a expensas de otros reforzadores menos poderosos. La droga se convierte en un reforzador más saliente que los otros. La notoriedad de un estímulo dado depende de su valor relativo en comparación con otros estímulos presentes —dicho fenómeno es regulado por la corteza orbitofrontal—, lo que requiere la información sobre la fuerza de dicho estímulo como reforzador (en lo cual participan la amígdala y el hipocampo). El consumo de una sustancia psicoactiva promueve la futura activación de los circuitos corticales (corteza orbitofrontal y corteza cingulada) debido a las alteraciones que produce en el sistema dopaminérgico, lo que favorece la aparición de respuestas dirigidas a objetivos y el menoscabo de la actividad de fondo (no dirigida a objetivos), mediando la necesidad excesiva por la droga, también conocida como *craving*. En el periodo de abstinencia, y durante los atracones, la actividad inhibitoria disminuye, al igual que la notoriedad de los otros estímulos, lo que conduce a conductas desinhibidas y a conductas dirigidas a la recompensa más prominente, es decir, la droga.

Vulnerabilidad neuropsicológica en las adicciones

Como se ha revisado hasta aquí, la adicción se mantiene debido a problemas de autocontrol, automonitoreo, anticipación de consecuencias, toma de decisiones (que forman parte de las funciones ejecutivas) y demás factores que favorecen una conducta impulsiva. Se han identificado variaciones genéticas que condicionan el funcionamiento deficiente de los circuitos entre regiones cerebrales subcorticales y frontales de la corteza, y que en conjunto se asocian con conducta impulsiva y alcoholismo.¹⁵ Otro factor que se relaciona con la conducta impulsiva es la edad: entre más joven es una persona tiene una autorregulación más escasa. El cerebro adolescente es especialmente vulnerable a las adicciones porque se encuentra en periodo de alta impulsividad, gran plasticidad y desarrollo de comportamientos cada vez más complejos propios de la etapa adulta.¹⁵

De esta manera, las deficiencias en las llamadas funciones ejecutivas, sea por causas genéticas, como consecuencia de lesiones o traumatismos o como parte del desarrollo natural del individuo, representan un factor de vulnerabilidad en la aparición de adicciones.

DETERIOROS NEUROPSICOLÓGICOS SECUNDARIOS AL CONSUMO CRÓNICO DE SUSTANCIAS PSICOACTIVAS

Si se considera que las sustancias psicoactivas por definición tienen un efecto en el funcionamiento del cerebro, no es sorprendente que a través de su consumo prolongado promuevan alteraciones en el funcionamiento de este órgano.

En el caso del alcohol, el síndrome de Korsakoff es una de las consecuencias más reconocidas. Este síndrome se distingue por incapacidad para almacenar nueva información episódica y semántica. Además de los deterioros en la memoria que produce, se han comprobado alteraciones vinculadas con otros procesos neuropsicológicos. Se han observado deficiencias en el pensamiento abstracto, la solución de problemas, el procesamiento visoespacial, así como en la memoria (especialmente amnesia anterógrada).¹⁶ Otros síntomas que se han detectado en individuos alcohólicos son problemas en la conciencia espacial y dificultades de coordinación motriz.¹⁷ La marihuana ha demostrado tener efectos adversos en la cognición cuando se consume por periodos prolongados, en particular se han descrito afectaciones en la memoria reciente, inhibición,¹⁸ atención y velocidad de procesamiento.¹⁹

La cocaína se ha vinculado con alteraciones en el funcionamiento neuropsicológico, los procesos más afectados son los que tienen que ver con la atención, la memoria verbal y las funciones ejecutivas.²⁰

El consumo de metanfetaminas se ha relacionado con dificultades para resolver tareas que impliquen integración visoespacial, uso de funciones ejecutivas, memoria a largo plazo, velocidad de procesamiento o habilidades motoras.²¹

Cuando se inhalan solventes durante mucho tiempo se produce deterioro estructural que afecta la sustancia blanca, ocasionando demencia.²² Los solventes también se han asociado con un tipo de deterioro similar a la enfermedad de Parkinson.²³

Las sustancias psicoactivas producen deterioros que afectan el desempeño neuropsicológico de los individuos, especialmente cuando se consumen de manera crónica; por esta razón resulta fundamental comenzar a incluir en el tratamiento de las adicciones estrategias de rehabilitación neuropsicológica.

REHABILITACIÓN NEUROPSICOLÓGICA EN LAS ADICCIONES

La rehabilitación neuropsicológica produce cambios estructurales en un paciente. Existe evidencia de que la manipulación conductual y ambiental pueden ejercer efectos en las estructuras anatómicas, debido a lo que se conoce como *plasticidad cerebral*. Este término se utiliza para describir cambios que ocurren en la estructura del cerebro relacionados con la experiencia;²⁴ de manera que una apropiada estimulación puede favorecer cambios estructurales que beneficien al paciente en términos de la recuperación de los procesos neuropsicológicos.

INTERVENCIÓN NEUROPSICOLÓGICA EN LOS PROGRAMAS DE TRATAMIENTO DE LAS ADICCIONES

Los programas de rehabilitación neuropsicológica tradicionalmente se han diseñado para el tratamiento de problemas relacionados con el daño cerebral causado por eventos vasculares, epilepsia, enfermedades neurodegenerativas, traumatismos, neoplasias o por anomalías en el desarrollo del sistema nervioso, pero no es frecuente encontrar programas para el tratamiento del deterioro secundario al consumo de sustancias psicoactivas. Resulta fundamental considerar los daños neuropsicológicos del paciente adicto, ya que se ha encontrado que mientras mayores sean éstos, más probabilidad tiene de abandonar el tratamiento, sufrir recaídas más tempranas y tener pronósticos adversos a largo plazo.²⁵

Una vez realizada la evaluación neuropsicológica, se puede estar en condiciones de planear estrategias para reforzar el tratamiento de las adicciones. El conocimiento del estado neuropsicológico del paciente no sólo resulta útil para la planeación de un programa de intervención, sino también para determinar sus fortalezas y debilidades en términos cognitivos, con el fin de adaptar el tratamiento. Algunas adaptaciones que podrían implantarse son:

- Disminución del tiempo de las sesiones.
- Uso de un lenguaje más claro y simple.
- Aumento de la frecuencia de ciertas sesiones cuando sea necesario.
- Repetición de materiales terapéuticos, si es preciso.

- Uso de presentaciones multimodales del material terapéutico.
- Uso de apoyos para la memoria.
- Adiestramiento en el manejo del estrés para incrementar la atención y la concentración.
- Asignación de ejercicios de práctica en casa.
- Evaluación inmediata de la comprensión y retención de la información y retroalimentación para aclarar confusiones o dudas y asegurar que el material se comprenda.
- Si es posible, alargar el periodo de tratamiento para trabajar el material más complejo al final, cuando se haya recuperado la capacidad de manejar información particularmente abstracta.

Adicionalmente a las adaptaciones al programa existente, pueden diseñarse programas de rehabilitación neuropsicológica específicos para los pacientes que los requieran, programando sesiones de actividades dirigidas a la aceleración de la recuperación de las funciones deterioradas en cada caso. Y finalmente, sugerir estrategias compensatorias cuando sea necesario. A pesar de que los procesos que se ven afectados con más frecuencia son los relacionados con la memoria, la atención y las funciones ejecutivas, es recomendable realizar evaluaciones integrales para no dejar pasar deterioros concomitantes, ya que no se puede garantizar que el paciente no sufra deficiencias neuropsicológicas adicionales o previas al establecimiento de la adicción.

Bickel y sus colaboradores²⁶ diseñaron un adiestramiento en habilidades de memoria de trabajo como parte del tratamiento de adictos a estimulantes, con el que lograron que evaluaran más eficientemente las recompensas a largo plazo. Otro ejemplo de la aplicación de la intervención neuropsicológica en las adicciones es el que comunicaron Fals-Stewart y Lam,²⁷ quienes utilizaron un adiestramiento en áreas como solución de problemas, atención, memoria y velocidad de procesamiento, y encontraron que los pacientes que recibían el adiestramiento se apegaban y se comprometían más con el tratamiento, además de que tenían mejor pronóstico a largo plazo. Un estudio más en el que se reportaron resultados positivos en este sentido, es el realizado por Goldstein y sus colaboradores,²⁸ en el que se diseñó un programa para mejorar procesos como atención, velocidad de procesamiento, análisis perceptual e

integración visoespacial en pacientes alcohólicos; en él se concluyó que el adiestramiento favorecía la recuperación del funcionamiento neuropsicológico, es decir, que el paciente se recupera más rápido durante la etapa de desintoxicación cuando recibe tratamiento neuropsicológico. Por tanto, hay datos que indican que la rehabilitación neuropsicológica puede ser benéfica al menos en tres sentidos:

- Aumento del apego al tratamiento.
- Aceleración en la recuperación del funcionamiento neuropsicológico.
- Eficiencia en la toma de decisiones.

La adicción es un fenómeno complejo que involucra diversidad de variables, entre las que se incluyen las características del individuo y las de las sustancias consumidas, así como variables de tipo social y cultural. En este trabajo apenas se revisó de manera muy superficial una parte de este fenómeno, la que tiene que ver con el funcionamiento cerebral, ya que se trata de dar un panorama general sin pretender agotar el tema. A manera de conclusión, hay que decir que a pesar de que se ha acumulado mucho conocimiento acerca de la relación entre el cerebro y las adicciones, es necesario seguir investigando al respecto, además de generar y evaluar programas de tratamiento cada vez más eficientes.

REFERENCIAS

1. National Institute on Drug Abuse. Principios de tratamientos para la drogadicción. Una guía basada en las investigaciones. Maryland: NIDA; 2010.
2. Wan YJ, Poland RE, Lin KM. Genetic polymorphism of CYP2E1, ADH2, and ALDH2 in Mexican-Americans. *Genet Test* 1998;2:79-83.
3. Evans WE, Johnson JA. Pharmacogenomics: the inherited basis for interindividual differences in drug response. *Annu Rev Genom Hum Genet* 2001;2:9-39.
4. Wu X, Hudmon KS, Detry MA, Chamberlain RM, Spitz MR. D2 dopamine receptor gene polymorphisms among African-Americans and Mexican-Americans: a lung cancer case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:1021-1026.
5. Madrid GA, MacMurray J, Lee JW, Anderson BA, Comings DE. Stress as a mediating factor in the association between the DRD2 Taq I polymorphism and alcoholism. *Alcohol* 2001;23:117-122.
6. Konishi T, Luo HR, Calvillo M, Mayo MS, et al. ADH1B*1, ADH1C*2, DRD2 (-141C Ins), and 5-HTTLPR are associated with alcoholism in Mexican-American men living in Los Angeles. *Alcohol Clin Exp Res* 2004;28:1145-1152.

7. Cigler T, LaForge KS, McHugh PF, Kapadia SU, et al. Novel and previously reported single-nucleotide polymorphisms in the human 5-HT (1B) receptor gene: no association with cocaine or alcohol abuse or dependence. *Am J Med Genet* 2001;105:489-497.
8. Jentsch JD, Taylor JR. Impulsivity resulting from frontostriatal dysfunction in drug abuse: implications for the control of behavior by reward-related stimuli. *Psychopharmacology* 1999;146:373-390.
9. Purves D. Emotion. In: Purves D, Augustine G, Fitzpatrick D, Hall W, editors. *Neuroscience*. Sunderland, MA: Sinauer Associates, Inc., 2004.
10. Hitchcott PK, Harmer CJ, Phillips GD. Enhanced acquisition of discriminative approach following intra-amygdala d-amphetamine. *Psychopharmacology* 1997;132:237-246.
11. Schoenbaum G, Roesch MR, Stalnaker TA. Orbitofrontal cortex, decision-making and drug addiction. *Trends Neurosci* 2006;29(2):116-124.
12. Bechara A, Dolan S, Hindes A. Decision-making and addiction. Part II: Myopia for the future or hypersensitivity to reward? *Neuropsychologia* 2002;40:1690-1705.
13. Bechara A, Dolan S, Denburg N, Hindes A, et al. Decision-making deficits, linked to a dysfunctional ventromedial prefrontal cortex, revealed in alcohol and stimulant abusers. *Neuropsychologia* 2001;9:376-389.
14. Goldstein RZ, Volkow ND. Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry* 2002;159:1642-1652.
15. Crews FT, Boettiger C. Impulsivity, frontal lobes and risk for addiction. *Pharmacol Biochem Behav* 2009;93(3):237-247.
16. Scolaro R, Franz C. The neuropsychological consequences of alcohol and drug abuse. In: Brick J, editor. *Handbook of the medical consequences of alcohol and drug abuse*. New York: The Haworth Press, 2004.
17. Chirivella J, Espert R, Gadea M. Déficiés neuropsicológicos asociados al consumo de alcohol. Una aproximación multidisciplinar. *Psicología Conductual* 1996;3:377-392.
18. Collaut R, Arbizia I, Arrúe R, Collaut J, Bajo R. Deterioro cognitivo asociado al consumo de diferentes sustancias psicoactivas. *Actas Esp Psiquiatr* 2011;39(3):168-173.
19. Jacobus J, Bava S, Cohen-Zion M, Mahmood O, Tapert, SF. Functional consequences of marijuana use in adolescents. *Pharmacol Biochem Behav* 2009;92(4):559-565.
20. Woicik P, Moeller S, Alia-Klein S, Maloney T, et al. The neuropsychology of cocaine addiction: recent cocaine use masks impairment. *Neuropsychopharmacology* 2009;34(5):1112-1122.
21. Iudicello J, Woods S, Vigil O, Scott J, et al and The Hiv Neurobehavioral Research Center (HNRC) Group. Longer term improvement in neurocognitive functioning and affective distress among methamphetamine users who achieve stable abstinence. *Clin Exp Neuropsychol* 2010;32(7):704-718.
22. Filley CM, Heaton RK, Rosenberg NL. White matter dementia in chronic toluene abuse. *Neurology* 1990;40(3):532-534.
23. Uitti RJ, Snow BJ, Shinotoh H, Vingerhoets FJ, et al. Parkinsonism induced by solvent abuse. *Ann Neurol* 1994; 35:616-619.
24. Kolb B, Whishaw IQ. *Fundamentals of human neuropsychology*. 5th ed. New York: Worth Publishers, 2004.
25. National Institute on Drug Abuse Developing Behavioral Treatments for Drug Abusers with Cognitive Impairments. 2003. Recuperado el 6 de septiembre de 2011 de: <http://archives.drugabuse.gov/meetings/cognitiveimpairment.html>
26. Bickel WR, Yi R, Landes R, Hill P, Baxter C. Remember the future: working memory training decreases delay discounting among stimulant addicts. *Biol Psychiatry* 2011;69:260-265.
27. Fals-Stewart W, Lam WK. Computer-assisted cognitive rehabilitation for the treatment of patients with substance use disorders: A randomized clinical trial. *Exp Clin Psychopharmacol* 2010;18:87-98.
28. Goldstein G, Hass G, Shemansky W, Barnett B, Salmon-Cox S. Rehabilitation during alcohol detoxication in comorbid neuropsychiatric patients. *JRRD* 2005;42(2):225-234.