Tratamiento farmacológico de la dependencia alcohólica

Una revisión de los hechos

Dr. James MD C. Garbutt, Suzanne L. West PHD, MPH Timothy S. Carcy, MD, MPH Kathleen N. Lohr PhD, Fulton T. Crews PhD

La dependencia del alcohol o alcoholismo suele ser un trastorno crónico progresivo que reconocen como una enfermedad tanto la American Medical Association como la American Psychiatric Association[1]. Es un trastorno común que supone una pesada carga para los pacientes, sus familias y la sociedad. Los estudios epidemiológicos indican que el alcoholismo afectará a aproximadamente un 10% de los americanos en algún momento de sus vidas, siendo mayor el número de hombres que de mujeres afectados[2-5]. Estamos ante un porcentaje de incidencia muy alto en comparación con muchas otras enfermedades, lo que demuestra la importancia de la dependencia alcohólica en la sanidad pública. Junto a los aproximadamente 100.000 habitantes de EEUU que mueren cada año por causas relacionadas con el alcohol, incluyendo accidentes de tráfico y cirrosis hepática[6], el alcoholismo le cuesta a la nación un porcentaje aproximado de 166 billones de dólares anualmente en costes sociales y sanitarios directos o indirectos[7].

El tratar el alcoholismo supone distintas etapas. La etapa inicial se dedica al abandono y la desintoxicación grave[8]. Las etapas posteriores intentan mantener a los pacientes en remisión y a que desarrollen un estilo de vida compatible con una abstinencia a largo plazo (p.ej., no consumir ningún tipo de bebida alcohólica). Este último aspecto de cómo conducir al paciente se solía llevar a cabo habitualmente mediante procedimientos psicosociales (como Alcohólicos Anónimos y otras asociaciones de asesoramiento distintas) y técnicas farmacológicas (principalmente disulfiram), y con la combinación de ambas. Aunque hay muchos individuos que alcanzan la moderación en el alcohol a largo plazo con el tratamiento, otros siguen recayendo y deteriorándose, pese a múltiples cursos de tratamiento. El tratamiento farmacológico está emergiendo como otro de los medios para favorecer la abstinencia y prevenir la recaída, utilizándose como complemento de los procedimientos psicosociales que se habían empleado durante muchos años. Los descubrimientos que aportamos aquí forman parte de una revisión sistemática rigurosa de la literatura científica relevante sobre el tratamiento farmacológico del alcoholismo llevada a cabo por el Research Triangle, Centro de Prácticas que se fundamenta en la Evidencia, del Institute University of North Carolina en Chapel Hill, patrocinado por la Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR), (Agencia del programa e investigación para el cuidado sanitario)[9].

MÉTODOS

Revisión de los fármacos y de los resultados

Nuestra investigación fue una revisión detallada de la literatura científica sobre 5 clases de drogas[9]. Nos centramos en las primeras drogas que se utilizaban para el alcoholismo (disulfiram y litio) y el las farmacoterapias que se han utilizado más recientemente (los antagonistas opiáceos naltrexone y nalmefene, el acamprosato y distintos agentes serotonérgicos) (Tabla 1). Estos tipos de medicación representan los principales agentes que se han utilizado o que se han probado recientemente para el tratamiento de la dependencia de alcohol después del abandono del mismo.

Este artículo ha sido publicado en JAMA, Vol. 281 N° 14, abril 1999

Tabla 1. Farmacoterapias utilizadas para mantener la abstinencia en pacientes alcohólico dependientes	
Farmacoterapias	**Mecanismos de acción potenciales o conocidos**
Disulfiram	Inhibe la dehidrogenasa aldehida, que produce aumento en los niveles de acetaldehído después de que se consume alcohol; el aumento de los niveles de acetaldehído produce una serie de efectos fisiológicos, entre los que se encuentran náuseas, hipotensión, y acaloramientos; el disulfiram hace sentir una experiencia negativa cuando se consume alcohol y, lo que es más importante, funciona como un refreno psicológico para prevenir el consumo de alcohol
Naltrexona/nalmefene	Antagonistas de los opioides endógenos, tales como la B-endorfina y las encefalinas
Acamprosato	Mecanismo de acción desconocido; parece que interactúa con los receptores de glutamato y los canales de calcio
Agentes serotonérgicos **Citalopram, fluoxetina, fluvoxamina** **Buspirona Hidrocloride** **Ondasetron hidrocloride**	Inhibidores de retima de serotonina selectivos Agonista de serotonina (5- HTIa) Antagonista de serotonina (5- HT3)
Litio	Mecanismo exacto de acción desconocido; afecta a la señalización de fosfoinositida y refuerza las acciones de la serotonina en el cerebro

Tabla 2. Farmacoterapia para la dependencia alcohólica: criterios de inclusiónlexclusión	
Categorías	**Criterios**
Estudios de la población	Hombres/mujeres aldultos (edad>=18 años) que fueran alcohólico dependientes Niños, bebés y mujeres embarazadas excluidos
Localización del estudio	Estados Unidos, Canadá, Europa, Latinoamérica, Asia, Australia/ Nueva Zelanda, Localidades fundamentadas en la lengua de la publicación excluidas
Lenguas de la publicación	Inglés, francés y alemán
Pruebas de admisión	Diseño del estudio; pruebas de control al azar doble ciego o a ciegas Estudios de cohorte prospectivos o retrospectivos, estudios de control-de-casos (pruebas de control no al azar) Otros diseños (meta-análisis, meta-regresión, síntesis de diseños cruzados, revisión de artículos según las exploraciones de listas de referencia, coste efectividad, calidad de vida) Tamaño de la muestraz10 sujetos
Composición del estudio	Composiciones de pacientes internos y externos (todas las composiciones de los estudios reflejaban su funcionamiento práctico)
Periodo de tiempo	De 1966 a diciembre de 1997 (dependiendo de la fecha de aprobación de los productos farmacológicos)

Con el consejo de un grupo de técnicos expertos de asesoramiento (véase la sección "Reconocimientos"), desarrollamos unas cuestiones y métodos de estudio. Revisamos la eficacia de estos agentes para reducir el número de bebidas alcohólicas estándar, la reducción en el número de días de bebida (o el aumento del número de días sin beber), la vuelta total a la bebida, el número de episodios de bebida abusiva, la fecha de la primera vez que se bebió, la reducción en el porcentaje de recaída determinado por unos criterios a priori y las ansias insaciables (craving). Presentamos nuestros resultados desde un análisis amplio de intención de tratamiento; el informe de evidencia global proporciona información sobre los subgrupos y los análisis de seguimiento, los porcentajes de incidencia de los efectos adversos y el cumplimiento del paciente.

Tabla 3. Grado de fuerza de las pruebas sobre la eficacia de las farmacoterapias en la dependencia del alcohol	
Grados	**Definiciones**
A (bueno)	Datos suficientes para evaluar la eficacia; el tamaño de la muestra es adecuado; los datos son coherentes e indican que la droga clave es claramente superior al placebo para el tratamiento de la dependencia alcohólica
B (medio)	Datos suficientes para evaluar la eficacia; el tamaño de la muestra es adecuado; los datos indican incoherencias en los resultados descubiertos del alcohol entre la droga y el placebo, tales como que la droga clave del tratamiento de la dependencia alcohólica no queda establecida de modo evidente
C (bajo)	Pruebas coherentes y suficientes de que la droga clave no es más eficaz que el placebo en el tratamiento de la dependencia alcohólica; el tamaño de la muestra es adecuado
I (insuficiente)	Datos inadecuados para evaluar la eficacia (por causa de un tamaño de la muestra insuficiente, o un método pobre)

Literatura estudiada

La Tabla 2 muestra los criterios de inclusión y exclusión de los artículos seleccionados para el estudio. Las bases de datos que utilizamos fueron las siguientes: MEDLINE, HealthSTAR, la base de datos de los International Pharmaceutical Absracts de la American Society of Health-System Pharmacists, EMBASE, la Alcohol and Alcohol Problems Database, y el PsycoINFO. Las estrategias de investigación abarcaban todos las medicaciones de interés y todas las clases de medicación relacionadas, el alcoholismo, la bebida de alcohol, y el estudio y diseño de sus características. Revisamos así mismo los materiales disponibles en la Cochrane Collaboration, los sumarios publicados y los documentos de la US Food and Drug Administration.

Para obtener los datos para nuestras tablas sobre los hechos manifiestos, realizamos un formulario de extracción de datos, un formulario de los resultados de seguimiento, un formulario de los resultados de los estudios comórbidos, un perfil de efectos adversos y una guía de extracción. Utilizamos un procedimiento de sumarización dual (1 supervisor de los contenidos y 1 supervisor de los métodos); los investigadores principales (S.L.W. y J.C.G.) lo completaron con una tercera revisión de conflicto-resolución.

Para evaluar la calidad de los artículos individuales, los supervisores cumplimentaban un formulario de valoración de la calidad que comprendía el diseño del estudio, las medidas del diagnóstico y de los resultados, los análisis estadísticos y el debate. El formulario estaba compuesto de cuestiones metodológicas estándar, como pérdidas en el seguimiento, estudios a ciegas, y posibilidad de comparación entre los grupos de tratamiento. Incluía también cuestiones específicas del dependencia del alcohol, como los criterios sobre alcoholismo y métodos de evaluación del autor. La calificación del artículo era independiente de los hallazgos que allí aparecían sobre la eficacia de la intervención farmacológica. Las calificaciones individuales sumaban hasta 40 puntos y se volvían a calificar hasta los 100 puntos (escala de los autores disponible a petición). Se juzgaba la fuerza global de los hechos manifiestos en cuanto a la eficacia según la coherencia a lo largo de los estudios, la calidad de los estudios, el tamaño de la muestra, y la magnitud de los efectos (Tabla 3).

Después de aplicar nuestros criterios de inclusión y de exclusión y de revisar los títulos y/o resúmenes de 375 artículos, hicimos el resumen completo y el análisis de los datos de 41 estudios y la evaluación de 11 seguimientos o evaluaciones de subgrupos, incluyendo 11 estudios de disulfiram, con la publicación de un subgrupo; 1 artículo de nalmefene; 3 estudios de naltrexone, con 5 publicaciones de subgrupos; 9 artículos de acamprosato; 9 estudios del agente serotonérgico, no restrictivos a las poblaciones comórbidas, con el estudio de 1 subgrupo; 3 estudios del agente serotonérgico restrictivos a personas con depresión o ansiedad coexistentes, con 1 análisis de subgrupo;

y 6 artículos de litio, con 3 análisis de subgrupo. Un artículo trataba de fluoxetina y de acamprosato. No excluimos ningún artículo de análisis en función de la mala calidad de las evaluaciones; esta valoración queda reflejada en el debate y en la estimación de la fuerza de los hechos manifiestos.

RESULTADOS

Resultados principales de las medicaciones individuales

La Tabla 4 muestra los descubrimientos principales y la evaluación de los hechos manifiestos según una escala A-B-C-I definida en la Tabla 3. En la Tabla 4, sólo se incluye la prueba original, aunque aparezca citada la misma prueba en múltiples casos. En la Tabla 4 sólo presentamos los estudios que proporcionan información sobre resultados de temas de alcohol estándar, como los días de bebida, la vuelta a la bebida, la fecha de la primera vez que se bebió, el alcohol consumido por unidad de tiempo, los episodios de bebida abusiva, la ansiedad por beber o la recaída.

Disulfiram. Pese a que la literatura sobre el uso de esta droga para tratar el alcoholismo es abundante (135 estudios), el número de las pruebas clínicas controladas es limitado; de las 11 pruebas que revisamos, 5 fueron concernientes al disulfiram oral (10-15) y el resto estudiaban los implantes de disulfiram.

Disulfiram oral (dosis de mantenimiento, 200-250 mg/d). En los 5 estudios sobre disulfiram oral participaron 1207 sujetos; 3 de los estudios fueron de control por placebo y emplearon la elección al azar doble a ciegas[10,11,12,13]

Las valoraciones obtenidas y los resultados fueron variados; se apreciaba una evidencia moderada de que el disulfiram reducía la frecuencia en la bebida sin mejorar significativamente los promedios de abstinencia (Tabla 4). El único grupo que estudió la administración supervisada de la droga descubrió que los sujetos que tomaban disulfiram presentaban unos resultados de mejora significativa respecto a la frecuencia en la bebida y a la cantidad consumida[14]; no obstante, la muestra no mantuvo unos estándares de administración doble ciego (después de la distribución aleatoria, se les comunicaba a los sujetos si estaban recibiendo disulfiram).

Implantes de disulfiram (dosis única, 800-1000 mg)

Aunque los implantes de disulfiram resultan un método atractivo para asegurar su cumplimiento, no se ha demostrado en las pruebas terapéuticas la biodisponibilidad del disulfiram después de su implantación. Hubo seis estudios que utilizaron los implantes de disulfiram (captación combinada, n =282); 5 utilizaron un placebo, lo más habitual era una inyección salinas[17-21]. Las mediciones que aparecieron reflejan una diversidad de resultados (Tabla 4).

Juzgamos los indicios de la eficacia del disulfiram (en las modalidades combinadas) cuando se garantiza el grado Bde indicios inconsecuentes pero positivos de que el disulfiram reduce el número de días de bebida, y los indicios inconsecuentes pero más a menudo negativos de la valoración de los otros resultados.

Antagonistas opiáceos. De los 77 artículos de investigación revisados, 3 estudios de control evaluaban la eficacia de la naltrexona en los pacientes alcohólico dependientes[22-24], y un estudio piloto que evaluaba el nalmefene[25]. También revisamos los estudios previos de estas pruebasl[26-30]),

Naltrexona (50mg/d). Aunque el tamaño de la muestra general de los 3 estudios de naltrexona es modesta (n =271 pacientes al azar), las pruebas son recientes y de buena calidad, con resultados consistentes sobre los porcentajes de recaída y la frecuencia en el consumo de bebida (Tabla 4). Un estudio investigaba el efecto tanto de la naltrexona versus el placebo, como de la terapia de apoyo versus la terapia de cumplimiento de habilidades, con lo cual nos proporciona el único trabajo que afronta la interacción entre las intervenciones farmacológicas y las psicosocialesl[22]. La naltrexona tiene un efecto positivo (sobre la abstinencia) sólo cuando se combina con psicoterapia de apoyo; los pacientes que recibieron naltrexona y terapia de cumplimiento de habilidades no mostraron ese efecto positivo. Otros resultados muestran un modelo más coherente (Tabla 4). Entre todos los pacientes de las 2 primeras pruebas[22,23] los porcentajes de recaída al final de las pruebas fueron mayores para los grupos de placebo (54 %[23] y aproximadamente 80 %[22], que para los de los grupos de naltrexona (23 %[23] y aproximadamente 40 %[22]. En una tercera prueba de final del estudio[24], los porcentajes de recaída para todos los sujetos fue del 53 % y del 35 % para

los pacientes de placebo y de naltrexona, respectivamente; no obstante, para los pacientes dóciles, las cifras fueron del 52 % y del 14 %. De los 2 estudios que medían un registro biológico para el consumo de alcohol (γ-glutamil transpeptidasa [GGTP]), uno descubrió que los receptores de naltrexona tenían unos niveles de GGTP significativamente más bajos al final de la prueba [24], y la otra prueba anterior no mostraba ninguna tendencia significativa hacia esa dirección [23]. O"Malley et a1[28] estudiaron a los pacientes durante 6 meses después de finalizar la prueba, y descubrieron que en comparación con los sujetos que recibieron placebo, aquellos que recibieron naltrexona mostraban unos porcentajes menores de bebida abusiva. Los informes sobre los subgrupos de pacientes que probaban el alcohol descubrían que la naltrexona disminuía la sensación de "alto" ("high") subjetiva después de consumir alcoholl2[24,26,29].

Nalmefene (10 - 40 mg/d). La prueba del nalmefene presenta a 21 sujetos elegidos al azar para el placebo y 2 grupos de dosificación de nalmefene; 8 sujetos finalizaron el estudio[25]. El descubrimiento significativo fue un porcentaje de recaída menor en el grupo de nalmefene en dosis altas (los datos no se muestran). La elevada calidad de estas pruebas va pareja con la coherencia de los descubrimientos de un efecto de la naltrexona para reducir los porcentajes de recaída y las frecuencias de consumo de bebida, con lo que garantiza un grado A; al nalmefene le otorgamos un grado I.

Acamprosato (1300 - 2000 mg/d). De los 37 estudios sobre acamprosato que se identifican en nuestra búsqueda en la literatura, recogimos el resumen de [9(31-39)]. Participaron un total de 2170 pacientes; todas las pruebas utilizaban un método doble ciego y un diseño de recombinación[31].

El descubrimiento más importante en las pruebas de acamprosate ha sido su efecto en la frecuencia del consumo de bebida (Tabla 4); se daba un aumento característico del 30% al 50% de los días sin beber (p. ej., de 162 a 225 días sin beber) [35]. Algunos estudios descubrieron también que el acamprosato duplicaba aproximadamente los porcentajes de abstinencia, aunque una mayoría de pacientes volvieron a la bebida mientras tomaban acamprosato. Las pruebas de acamprosato no evaluaban las tasas de recaída. De las 4 pruebas que evaluaban el GGTP, 2 informaron sobre mejoras entre los que recibían acamprosato[33,39] , indicaba una tendencia hacia la mejoría 134), y 1 mostraba que no había ningún efecto.

Entre todos los sujetos que recibieron un seguimiento durante 48 semanas después de completar el tratamiento, los pacientes que tomaban acamprosato mostraron un número más elevado de días acumulativos sin beber que los que recibían placebo desde que entraron a formar parte en la prueba (387 vs 250 días) y un porcentaje de abstinencia mayor (40 % vs 17 %)[35]. Entre los sujetos que recibieron un tratamiento durante 12 meses después de completar la prueba, el acamprosato seguía ejerciendo un efecto positivo en los índices de abstinencia, pero no en el número de días sin beber [36]. Los que recibieron acamprosato tenían unos porcentajes de abstinencia mayores a los seis meses después del tratamiento que el resto de controles (43 % vs 30 %)[39]. Ladewig et a1[32] no encontraron ningún efecto de transferencia para el acamprosato hasta los 6 meses después de que el tratamiento activo hubiera acabado, pero este grupo tampoco consiguió hallar ningún efecto del acamprosato durante la última parte de la prueba activa.

Partiendo del fundamento de que el acamprosato reduce la frecuencia en la bebida en gran cantidad de sujetos y la coherencia de los resultados de las investigaciones, otorgamos al acamprosate una calificación de eficacia A.

Agentes serotonérgicos (la dosificación varía según la droga)

Revisamos 3 clases de agentes serotonérgicos: los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs, principalmente la fluoxetina), el buspirone hidroclorido, y el ondansetron hidorclorido (Tabla I). El US Food and Drug Administration aprobó los SSRIs para su uso en trastomos de depresión o ansiedad, el buspirone para la ansiedad, y el ondansetron para las náuseas. En los últimos años, estas drogas han sido evaluadas como fuera de catálogo en la dependencia alcohólica, especialmente cuando los pacientes exhiben un temperamento comórbido o trastornos de ansiedad. Por lo tanto, para examinar adecuadamente sus efectos en la dependencia del alcohol se debe tener en cuenta si existen o no trastornos de la afectividad

Tabla 4. Pruebas de control al azar para evaluar la eficacia de las farmacoterapias utilizadas para mantener la abstinencia en pacientes alcohólico dependientes*

Fuente, y	Tamaño inicial/ final de la muestra	Duración de la prueba, semanas	Eficacia: Días de bebida/ días sin beber	Vuelta a la bebida	Fecha comienzo de la bebida	Alcohol consumido por ud. de tiempo	Ansiedad	Recaída	Calidad de evaluación
Disulfiram (Grado, B)									
Disulfiram oral									
Fuller y Roth,[10] 1979	128/NA	52	-	-	NM/R	NM/R	NM/R	NM/R	62
Fuller et al,[10] 1986	605/577	52	+	-	-	NM/R	NM/R	NM/R	88
Schuckit,[12] 1985†	348/348	52	-	NM/R	NM/R	-	NM/R	NM/R	69
Chick et al,[14] 1992	126/69	24	+	NM/R	NM/R	+	NM/R	NM/R	72
Implantes de disulfiram									
Whyte y O'Brien,[16] 1974†	45/NA	NA	NM/R	NM/R	+	NM/R	NM/R	NM/R	34
Wilson et al,[17] 1976	20/NA	NA	NM/R	-	-	NM/R	NM/R	NM/R	26
Wilson et al,[19] 1980	100/78	48	+	-	NM/R	NM/R	NM/R	NM/R	41
Johnsen et al,[20] 1987	21/21	20	-	NM/R	-	-	NM/R	NM/R	60
Johnsen y Morland,[21] 1991	76/63	40	-	-	-	-	NM/R	NM/R	71
Naltroxona (Grado, A)									
O'Malley et al,[22] 1992	104/68	12	+	+	NM/R	-/+‡	-/+‡	+	88
Volpicelli et al,[20] 1992	70/44	12	+	-	NM/R	NM/R	+	+	90
Volpicelli et al,[34] 1997	97/71	12	-/+§	-/+§	NM/R	NM/R	-	-/+§	95
Acamprosate (Grado,A)									
Gerra et al,[31] 1992 //	28/NA	4	NM/R	NM/R	NM/R	-/+¶	NM/R	NM/R	72
Ladowig et al,[32] 1993	61/NA	24	+	-	NM/R	NM/R	NM/R	NM/R	75
Paille et al,[33] 1995	538/NA	52	+	-	+	NM/R	-	NM/R	63
Roussaux et al,[34] 1996	127/90	12	NM/R	-	NM/R	NM/R	-	NM/R	65
Sass et al,[35] 1996	272/134	48	+	+	+	NM/R	-	NM/R	91
Whitworth et al,[30] 1996	448/180	52	+	+	NM/R	NM/R	NM/R	NM/R	52
Geerings et al,[27] 1997	262/94	24	+	-	-	NM/R	NM/R	NM/R	60
Pelc et al,[38] 1997	188/119	12	+	+	+	NM/R	+	NM/R	66
Poldrugo[34] 1997	246/112	26	+	+	+	NM/R	-	NM/R	83
Agentes serotonérgicos (Grado,I)									
Pacientes comorbilidad variable									
Gerra et al,[31] 1992 (fluoxitina)//	28/NA	4	NM/R	NM/R	NM/R	-/+#	NM/R	NM/R	72
Gorellick y Paredes,[40] 1992 (fluoxitina)	20/17	4	NM/R	NM/R	NM/R	-	-	NM/R	72
Kranzler et al,[41] 1995 (fluoxitina)	101/95	12	-	NM/R	NM/R	-	NM/R	NM/R	73
Janiri et al,[42] 1996 (fluoxitina)	50/33	8	NM/R	+	NM/R	NM/R	-	+	69
Kabel y Petty,[43] 1996 (fluoxetina)	28/19	12	NM/R	NM/R	NM/R	NM/R	+	-	87
Malec et al,[17] 1996 (buspirone hidroclorídico)	57/36	12	-	-	NM/R	-	-	NM/R	68
Sellers et al,[45] 1994 (ondansetron hidroclorídico)	71/56	6	NM/R	NM/R	NM/R	-/+**	NM/R	NM/R	82
Tiihonen et al,[48] 1996 (citalopran)	62/34	12	NM/R	NM/R	NM/R	NM/R	NM/R	NM/R	66
Pacientes con trastornos de ansiedad o de humor									
Malcolm et al,[48] 1992 (buspirone hidroclorídico)	67/20	26	NM/R	-	-	-	-	NM/R	90
Kranzier et al,[48] (buspirone hidroclorídico)	61/42	12	-	NM/R	+	-	NM/R	NM/R	95
Cornelius et al,[50] 1997 (fluoxetina)	51/46	12	+	-	-	+	NM/R	NM/R	93
Litio (Grado,C)									
Merry et al,[32] 1976	71/38	52	+††	NM/R	NM/R	NM/R	NM/R	NM/R	59
de la Fuente et al,[50] 1989	53/27	26	-	+	NM/R	NM/R	NM/R	NM/R	71
Clark y Fawcett,[52] 1989	122/NA	72	NM/R	+‡‡	NM/R	NM/R	NM/R	NM/R	77
Dorrus et al,[58] 1989	457/280	52	-	-	NM/R	NM/R	NM/R	NM/R	94

*NA indica que la información no está disponible; NMR, que no se había medido el resultado, o que no se informaba de los datos; el signo positivo, que la intervención demostraba su eficacia en comparación con el placebo (P < .05); y el signo negativo, que la intervención no mostraba eficacia en comparación con el placebo. Los grados se explican en la Tabla 3. La evaluación de la calidad se rige por una escala del 1 al 100.
† Estudio no al azar.
‡ La interacción entre la medicación y la psicoterapia fue significativa (P < .05 por cantidad consumida por unidad de tiempo y P < .01 por la ansiedad).
§ Los sujetos cumplidores presentaban el efecto positivo de la droga.
// Fluoxetina y acamprosato (diseño del estudio cruzado).
¶ Solamente en sujetos sin familia alcohólico dependiente.
# Solamente en sujetos de familia alcohólico dependiente.
** Dosis reducidas solamente en bebedores moderados.
†† Solamente en bebedores con depresión.
†† Solamente en sujetos con un nivel de litio en sangre elevado.

o la ansiedad. Dividimos las pruebas (Tabla 4) entre las que estudian a los individuos dependientes del alcohol con diferentes porcentajes de comorbilidad psiquiátrica (incluída ninguna comorbilidad)[31,40-47], y aquellas que previamente seleccionaban a sujetos dependientes del alcohol con un trastorno conocido de depresión o ansiedad (48-50).

Pruebas con sujetos con diferentes porcentajes de depresión o ansiedad comórbidas. La SSRI fluoxetina se estudió en 5 pruebas de control doble-ciego con placebo (n=277 sujetos): 1 utilizó un diseño de recombinación[31], 2 lo hicieron al azar [41-42], y 2 no utilizaron la elección al azar [40,43]. Los resultados aparecen mezclados respecto a la eficacia de la fluoxetina para los pacientes alcohólicos. El citalopram no tuvo efecto en el GGTP o en los episodios de bebida abusiva [46]. La prueba 1 de buspirona (n= 57 sujetos, que utilizaba un diseño de placebo control dobleciego) no mostró ningún efecto terapéutico en bastantes de las mediciones, incluido los niveles de de GGTP[47]. Una prueba de ondansetron (n = 71 sujetos, utilizando un diseñode placebo control doble a ciegas, con adjudicación de las dosis altas [4mg/d] y dosis bajas [0.5 mg/d] al azar) descubrió que el ondansetron en dosis bajas reduce el consumo de bebida únicamente entre los que beben con moderación[45].

Pruebas con sujetos dependientes del alcohol con depresión o ansiedad. Las pruebas entre los pacientes que sufrían también depresión o ansiedad sumaron un total de 179 sujetos (n = 51 para la prueba de fluoxetina[50]; n = 128 para las 2 pruebas de buspirona[48,49]. Los pacientes alcohólicos con depresión que tomaban fluoxetina mostraron una mejoría en la cantidad y la frecuencia en la bebida, en comparación con aquellos que recibieron placebo; los estudios de buspirona mostraron un único cambio positivo en los resultados sobre la bebida (tiempo de la primera bebida). Por lo general, los estudios de fluoxetina recogían un número de pacientes poco representativo y los resultados aparecen muy mezclados, y lo mismo ocurre con los estudios de buspirona y de ondansetron. Nuestra opinión es que la naturaleza limitada de estos datos garantiza unos índices de eficacia de grado I.

Litio (la dosificación y los niveles en la sangre varían) Aparecieron 6 pruebas y 3 subestudios relacionados (n=823 sujetos) sobre los efectos del litio en sujetos alcohólicos con y sin depresión o trastornos bipolaresl5[51-59]; alrededor de un 55% de todos los sujetos se estudiaron en la amplia prueba de cooperación patrocinada por el Departamento de Asuntos de Veteranos[58]. Todas las pruebas (Tabla 4) presentan depresión comórbida en los sujetos; sólo 2 de los controles mostraban depresión ya en su análisis de datos [52,58]. El estudio más sólido y más amplio no encontró ningún efecto positivo del litio ni en los pacientes alcohólicos deprimidos ni en los no deprimidosl[58]. Un estudio (que no controlaba la comorbilidad) descubrió mejoría en los resultados respecto a la bebida en los sujetos con niveles de litio altos (conforme a la definición) [57].

Partiendo de los datos negativos encontrados en este estudio amplio y bien llevado y en el hecho de que todos los hallazgos respecto al litio se limitaron a estudios que no controlaban la comorbilidad, le otorgamos al litio un índice de eficacia de C.

Medidas secundarias

La conformidad. En un ensayo clínico, el saber hasta qué punto los pacientes están conformes puede afectar para comprobar el efecto de una droga. En los estudios analizados, los investigadores monitorizaron la conformidad a través de distintas formas, que incluían el informe personal, el informe por poderes, el recuento de píldoras en las visitas de vuelta, los marcadores de orina, y los niveles de medicación activa en la sangre. El efecto de la conformidad en la medición de los resultados apenas se anlizó. En 2 casos en los que sí se estudió la conformidad, Fuller et al.[13] descubrieron que los sujetos que estaban conformes tenían mejores resultados, sin tener en cuenta cuál era la droga asignada, y Volpicelli et al. [24] encontraron unos resultados positivos para la naltrexona sólo en los sujetos conformes.

Efectos adversos. A la hora de evaluar la utilidad de una medicación, los médicos deben juzgar la eficacia en contra de los riesgos (efectos negativos, morbilidad y mortalidad). Fuimos conscientes de los riesgos (cuando aparecían descritos en las pruebas) y recogimos información de un estudio extenso sobre seguridad y tolerabilidad de la naltrexona[60]. Teniendo en cuenta la panorámica incompleta en cuanto al riesgo que proporcionan las prue-

has clínicas, no podemos especificar plenamente los promedios de riesgo-beneficio de ninguno de los medicamentos analizados. El disulfiram, el litio, los SSRIs, y el buspirona, aunque por lo general son bien tolerados, llevan asociados algunos efectos negativos y ocasionalmente morbilidad. Estas pruebas no presentaban ninguna muerte atribuida a ninguno de estos agentes; y el porcentaje de abandonos por causa de los efectos negativos, si es que se mencionaba, era bajo. En las pruebas de naltrexona, no se informó de ninguna mortalidad y los efectos secundarios más comunes fueron náuseas y mareos. El estudio sobre seguridad y tolerabilidad de la naltrexona [60] afirmaba que los 2 efectos secundarios negativos que se daban en mayor porcentaje eran las náuseas en los inicios (9.8 % para naltrexona versus 0 % para el grupo sin medicación) y dolor de cabeza (6.6 % para naltrexona versus 1.7 % para el grupo sin medicación) así como un 15 % de promedio de abandono del tratamiento en los sujetos con naltroxona por causa de los efectos secundarios. En las pruebas de acamprosato, no se informó de ninguna mortalidad atribuida a la medicación. El efecto negativo más habitual fue el de diarrea; también hubo un aumento significativo de mareos, picores y mayor deseo sexual entre los grupos activos frente a los de placebo. Los porcentajes de abandono no alcanzaron ni un 1 % para ningún efecto secundario.

COMENTARIO

La farmacoterapia para la dependencia alcohólica ha cambiado significativamente durante los últimos años. El descubrimiento de nuevos medicamentos puede afectar de modo positivo a los componentes fundamentales del síndrome de dependencia alcohólica, tales como la perdida de control del beber, preocupación sobre el consumo de alcohol, o síntomas de abstinencia prolongados. El desarrollo de nuevas clases de medicamentos, específicamente efectivos para los síntomas primarios de la dependencia alcohólica representa un avance de importancia histórica. Los resultados de nuestro informe de incidencias''' que revisamos aquí, son dignos de tener en cuenta en 2 grandes áreas: 1) la comprensión de las implicaciones clínicas de la eficacia de las medicaciones revisadas y 2) para tratar los huecos que quedan en la base de los conocimientos. No hay ningún estudio que haya examinado la eficacia de estos agentes comparándolos entre sí; las variaciones en el diseño de los estudios, en la duración del seguimiento y la medición de los resultados impidieron la comparación de estos medicamentos con una eficacia relativa.

Aunque intentamos identificar la naturaleza y extensión de las intervenciones psicosociales que proporcionaban los autores, lo más frecuente es que estuvieran mal descritas. Por tanto, la literatura no nos permite evaluar la cuestión tan importante de la eficacia de la farmacoterapia cuando se utiliza en conjunto con tipos e intensidades diferentes de terapias psicosociales.

Eficacia de la medicación

Naltrexona y Acamprosato. El interés generado por los informes recientes que documentaban que la naltrexona y el acamprosato eran más efectivos que el placebo en el tratamiento del alcoholismo queda garantizado por la fuerza de la evidencia (evidencia grado A), que muestra su eficacia entre los pacientes alcohólicos. Las pruebas con la naltrexona se realizaron con un modesto número de individuos (n=271), pero las pruebas eran de alta calidad y los resultados demostraron de forma constante que la naltrexona reducía la frecuencia en la bebida y los porcentajes de recaída, con el cumplimiento controlado. Aunque sea necesario confirmarlo, parece ser que el efecto primario de la naltrexona es su capacidad para reducir la respuesta emocional del paciente ante el consumo de alcohol; esto podría refrenar a los pacientes que prueban el alcohol para que no se conviertan en bebedores abusivos (recaída) y para disminuir el consumo de alcohol a lo largo del tiempo. Otras de las funciones de la naltrexona son más operativas, teniendo presente la evidencia de que se mejoró la abstinencia en 2 de las 3 pruebas. El impacto clínico de la naltrexona no está todavía muy claro, para algunos pacientes puede llegar a ser fuerte, para otros puede no tener ningún beneficio. Lo que actualmente se está llevando a cabo extenderá considerablemente estos conocimientos básicos; están ya en funcionamiento o acaban de finalizarse estudios clínicos patrocinados por 18 National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) en los que parti-

cipan aproximadamente 3000 individuos y 1 estudio de numerosos lugares del Departament of Veterans Affairs que comprende a 600 sujetos.

Las pruebas de acamprosato, en las que participaron un amplio número de individuos (n = 2170) tuvieron una calidad de buena a moderada, y presentaron unos efectos positivos consistentes respecto a la reducción de la frecuencia en la bebida, con algunos casos de mejora en cuanto a la abstinencia. Las pruebas de acamprosato se limitaron a la población europea, aunque van a publicarse a lo largo de este año los resultados de un estudio múltiple con control de placebo, doble-ciego recién finalizado de una prueba con base en los EEUU, patrocinada por Lypha Pharmaceuticals Inc., New York, NY (n~450 individuos). Hasta la fecha, el acamprosato no se ha utilizado en los Estados Unidos; todavía no está claro su impacto en la práctica de los EEUU.

Disulfiram. Las pruebas de disulfiram (grado de evidencia B) fueron menos consistentes tanto respecto a la calidad como a los resultados; proporcionaron una evidencia en la reducción de la frecuencia en la bebida, aunque ninguna evidencia en la mejora de la abstinencia. Se ha postulado la administración vigilada del disulfiram como un método de tratamiento particularmente efectivo[61], pero la única prueba con control de placebo con ese enfoque no mantuvo unas condiciones de doble-ciego[14]. No se demostró la biodisponibilidad del implante de disulfiram, las tentativas de alcohol después de la implantación no produjeron una reacción de disulfiram - etanol.

El disulfiram presenta un interesante dilema clínico. Se ha estado utilizando durante cerca de 50 años y muchos de los facultativos creen que tiene un valor importante. No obstante, las pruebas clínicas controladas deparan unas conclusiones ambiguas respecto a su eficacia. ¿Es un fenómeno real esta divergencia entre la práctica clínica y las pruebas clínicas? Por un lado, teniendo los sujetos y el diseño de investigación adecuados (p. ej., una administración supervisada), el disulfiram podría demostrar una eficacia mayor que la de los datos que hemos revisado. Por otro lado, una gran parte del efecto del disulfiram está relacionada con el miedo a una reacción disulfiram - etanol; por tanto, en una prueba de control de placebo, sería más difícil de averiguar el efecto de una droga activa.

Agentes serotonérgicos y litio. Los estudios controlados sobre agentes serotonérgicos fueron reducidos y ofrecieron unos resultados confusos (grado de evidencia, l). La coexistencia de los trastornos de los estados de ánimo y de la ansiedad complican en gran manera la interpretación de los descubrimientos, sin embargo la reducida evidencia de la que disponemos no está a favor del uso de los agentes serotonérgicos para el tratamiento de los pacientes que sufren principalmente dependencia alcohólica. Los 2 estudios que evaluaban el buspirone en pacientes con dependencia alcohólica tuvieron principalmente efectos negativos, aunque 1 pudo sugerir algunos efectos positivos[49]. La prueba 1 de fluoxetine en sujetos alcohólicos con depresión fue positiva[50]. Esta base de datos mínima acerca de estos medicamentos va a experimentar una gran expansión con la prueba multisectorial sobre hidroclorido sertraline SSRI para sujetos alcohólicos con depresión clínica, que realizará Pfizer Inc. (New York, NY) y por 7 pruebass NIAAA más (n-1100 sujetos).

Las pruebas controladas sobre litio no demosstraron ninguna eficacia en los pacientes alcohólicos no deprimidos ni en los deprimidos (grado de evidencia C). Nuestra conclusión es que la literatura no apoya el uso del litio para el tratamiento de la dependencia alcohólica primaria.

Mejorar la base de conocimientos

Nuestras tablas de evidencias documentan una variabilidad significativa en el diseño de la prueba[9]. Primero, los resultados obtenidos sobre el alcohol en cada estudio varían substancialmente. De los trabajos revisados, 24 medían el número de días de beber/ no beber; 22, la abstinencia; 14, las bebidas por unidad de tiempo; 13, el momento de la primera bebida; 12, al menos 1 medición biológica (p. ej., GGTP); y 6, la definición de recaída según unos criterios básicos. Segundo, el significado y uso del término recaída varía considerablemente. En las pruebas de naltroxena, la recaída es una borrachera con un consumo abusivo, definido a priori, tal como consumir al menos 5 bebidas cada vez (para hombres), mientras que en las pruebas europeas sobre el acamprosato, la recaída significa volver a cualquier tipo de bebida. Tercero, muchas veces el concepto de craving (ansias

insaciables) no aparece bien explicado; de los 41 estudios revisados, 17 medían estas ansias utilizando muchas técnicas de evaluación distintas. Cuatro, el cumplimiento en la medicación no estuvo bien desarrollado. Quinto, por lo general no se describieron ni el tipo y la intensidad del tratamiento psicosocial, ni cómo era el cumplimiento de ése mismo tratamiento. Además, la presencia de perturbaciones psiquiátricas a veces ni se mencionaba o, si se reconocía, no se valoraba para el análisis. Sexto, la validez externa y la generalización resultan un problema, porque normalmente se captaba a los sujetos de centros especializados en abuso de sustancias; los requisitos de muchos protocolos producirían una parcialidad en la selección de individuos. Además los índices de abandono alcanzaron, con algunas excepciones, un porcentaje del 20 al 50%, y en ocasiones más.

La falta de consistencia en la el diseño de investigación a lo largo de estas pruebas es un asunto grave que impide un estudio comparativo cruzado, y nos disuade de llevar a cabo unos meta-análisis sobre los datos sobre la eficacia acumulados en estos estudios. Estos problemas metodológicos parece que tienden a mejorar, pero una estandarización adicional (p.ej., unas definiciones uniformes, unas evaluaciones de los resultados clave de las pruebas clínicas) serían sin lugar a dudas un avance importante, al que podrían contribuir en gran medida las organizaciones profesionales tales como el NIAAA, la Research Society on Alcoholism y la American Society of Addiction Medicine.

Eficacia y efectividad de estos medicamentos

Las pruebas de eficacia examinan si una intervención sanitaria se lleva a cabo en una situación de tratamiento ideal; los estudios sobre la efectividad enfocan el impacto de una intervención en las situaciones cotidianas. Hasta ahora, esta eficacia ha quedado establecida para al menos algunos de los medicamentos que hemos revisado aquí, habría entonces que examinar las cuestiones de efectividad en las situaciones de cuidados primarios incluyendo:

- ¿Qué intervenciones psicosociales son efectivas cuando se combinan con una terapia con medicación?
- ¿Tienen las combinaciones de tratamientos farmacológicos un beneficio añadido, con unos efectos negativos aceptables?
- ¿Cuál es la duración óptima del uso de una medicación (la mayoría de los estudios hasta la fecha han examinada las terapias sólo de 3 a 6 meses)?

El trabajo que hemos revisado combinaba invariablemente la medicación con algún tipo de intervención psicosocial. Con lo cual, estos medicamentos sólo se han probado con alguna intervención psicosocial; se desconoce su efectividad utilizados aisladamente. Aunque haya 2 medicamentos, la naltrexona y el acamprosato que presentaban una mejora clínica y estadísticamente significativa en los resultados con el alcohol comparados con el placebo, la mayoría de los sujetos vuelven a beber durante el tratamiento. Los investigadores y los médicos se siguen sintiendo desafiados ante el problema de la dependencia alcohólica; estos agentes farmacéuticos son sólo el inicio de unas estrategias de mejores tratamientos.

CONCLUSIÓN

La farmacoterapia de la dependencia alcohólica está experimentando un cambio de dirección importante. Los medicamentos tradicionales (tales como el disulfiram) que presentan una eficacia reducida pueden tender a utilizarse menos, aunque sigan teniendo una función. La perspectiva de los medicamentos nuevos, tales como la naltrexona y el acamprosato, es que vayan utilizándose en porcentajes crecientes, aunque sea necesaria una experiencia clínica adicional para discernir su grado de efectividad. Manifestamos que los avances en la farmacoterapia de la dependencia alcohólica representan un desarrollo valioso, pero sostenemos que el tratamiento de pacientes con alcoholismo debe seguir incorporando una perspectiva biopsicosocial, en un esfuerzo para cambiar la vida de un modelo de adicción a un modelo de sobriedad y de mejora en la salud física, mental y social.

Afiliaciones del autor
Patrocinadores/apoyos

Fuentes alternativas: El resumen ejecutivo de este informe se registró en la dirección de la red Agency for Health Care Policy and Research (http://www.ahcpr.gov/clinic/alcosumm.htm) en enero de 1999.
Reconocimientos: Reconocemos la ayuda de Jacqueline

Besteman, JD, MA, la encargada de la organización de la AHCPR (Agency for Health Care Policy and Research) para el Programa de Práctica basado en la evidencia; y a Ernestine Murray, RN, MAS, la encargadade la organización de la AHCPR para este proyecto. Agradecemos la gran ayuda de los miembros del grupo asesor de expertos técnicos: Raymond F. Anton, MD, Center for Drugs and Alcohol Programs; Medical College of South Carolina, Charleston; Raye Z Litten III, PhD, de la rama de investigación de tratamiento del NIAAA, Rockville, Md.

BIBLIOGRAFIA

I- American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994

2- Regier DA, Farmer ME, Rae DS, et al, Comorbidity of mental dissorders with alcohol and other drug abuse, JAMA, 1990,264:2511-2518

3- Grant BF, Prevalence and correlates of alcohol use and DSM-IV alcohol dependence and in the United States, J Stud Alcohol, 1997;58:464-473

4- Grant BF, Harford TC, Dawson DA, Chou P, Dufour M, Pickering R, Prevalence of DSM-IV alcohol abuse and dependence: United States, 1992, Alcohol Helth Res World, 1994;19:243-248

5- Caetano R, Tam TW, Prevalence and correlates of DSM-IV and ICD-10 alcohol dependence, Alcohol Alcohol, 1995;30:177-186

6- McGinnis JM, Foege WH, Actual causes of death in the United States, JAMA, 1993;270:2207-2212

7- National Institute on Drug Abuse (NIDA), National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAA), The Economic Costs of Alcohol and Drug Abuse in the United States, 1992, Bethesda, Md: National Institutes of Health, US Dept of Health and Human Services;1998

8- Mayo-Smith ME, for the American Society of Addiction Medicine Working Group for Practice Guideline on Pharmacological management of alcohol withdrawal: a metes-analysis and evidence-based practice guideline, JAMA, 1997;278;144-151

9- WestSL, Garbutt JC, Carey TS, et al, Pharmacolotherapy for Alcohol Dependence: Evidence Report No 3, Rockville, Md: Agency for Health Care Policy and Research; 1999, AHCPR publication 99-E004

10- Fuller RK, Roth HP, Disulfiram for the treatment of alcoholism, Ann Intern Med, 1979;90:901-904

11- Fuller R, Roth H, Long S, Compliance with disulfiram treatment of alcoholism, J Chronic Dis, 1983;36:161-170

12- Schuckit MA, A one-year follow-up of men alcoholic given disulfiram, J Stud Alcohol, 1985;46:191-195

13- Fuller RK, Branchey L, Brightwell DR, et al, Disulfirmam treatment alcoholism, JAMA, 1986;256:1449-1455

14- Chick J, Gough K, Fallowski W, et al, Disulfiram treatment of alcoholism, Br J Psychiatry, 1992;161:84-89

15- Bischof T, Bucher J, Bating B, Frei A, Disulfram in the treatment of alcoholic patients (in German)Schweiz Rundsch Prax, 1995;84:698-702

16- Whyte CR, O'Brien PM, Disulfiram implant: a controlled trial, Br J Psychiatry, 1974;124:42-44

17- Wilson A, Daidson WJ, White J, Disulfiram implantation: placebo, psychological deterrent, and pharmacological deterrent effects, Br J Psychiatry, 1976;129:277-280

18- Wilson A, Davidson WJ, Blanchard R, White J, Disulfiram implantation, J Stud Alcohol 1978;39:809-19

19- Wilson A, Daidson WJ, Blanchard R, Disulfiram implantation: a trial using placebo implants and two types of controls, J Stud Alcohol , 1980;41:429-436

20- Johnsen J, Stowen A, Bache-Wiig JE, et al, A double-blind placebo controlled study of male alcoholics given a subcutaneous disulfiram implantation, Br J Addict, 1987;82:607-613

21- Johnsen J, Morland J, Disulfiram implant: a double-blind placebo controlled follow-up on treatment outcome, Alcohol Clin Exp Res, 1991;15:532-536

22- O'Malley SS, Jaffe A, Chang G, et al, Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence: a controlled study, Arch Gen Psychaitry, 1992;49:881-887

23- Volpicelli JR, Alterman Al, Hayadhida M, O'Brien CP, Naltrexone in the treatment of alcohol dependence,Arch Gen Psychaitry, 1992;49:876-880

24- Volpicelli JR, Rhines KC, Rhines JS, et al, Naltrexone and alcohol dependence: role of subject compliance, Arch Gen Psychaitry, 1997;54:737742

25- Mason BJ, Ritvo EC, Morgan RO, et al, A double-blind, placebo-controlled pilot study to evaluate the efficacy and safety of oral nalmefene HCI for alcohol dependence, Alcohol Clin Exp Res 1994; 18:1162-1167

26- Volpicelli JR, Watson NT, King AC, Sherman CE, O'Brien CP, Effect of naltrexone on alcohol 'high' in alcoholics, Am J Psychiatry, 1995;152:613-615

27- Volpicelli JR, Watson NT, O'Brien CP, Naltrexone in the treatment of alcoholism, J Clin Psychiatry 1995;56:39-44

28- O'Malley SS, Jaffe AJ, Chang G, et al, Six-month follow-up of naltrexone and psychotherapy for alcohol dependence, Arch Gen Psychiatry , 1996;53:217-224

29- O'Malley SS, Jaffe AJ, Rode S, Rounsaville BJ, Experience of a 'slip'among alcoholics treated with naltrexone or placebo, Am J Psychiatry, 1996;153:281-283

30- O'Brien CP, Volpicelli LA,Volpicelli JR Naltrexone in the treatment of alcoholism: a clinical review, Alcohol, 1996;13:35-39

31- Gerra G, Caccavari R, Delsignore R, Bocchi R, Fertonani G, Passeri M, Effects of fluoxetine and caacetyl-homotaurinate on alcohol intake in familial and nonfamilial alcoholic patients, Curr Ther Res, l992;52:291295

32- Ladewig D, Knecht T, Leher P, Fendi A, Acamprosate: a stabilizing factor in long-term withdrawal of alcoholic patients (in German), Ther Umsch, 1993;50:182-188

33- Paille FM, Guelft JD, Perkins AC, Royer RJ, Stem L, Parot P, Doubleblind randomized multicentre trial of acamprosate in mainteining absence from alcohol, Alcohol,Alcohol, 1995;30:239-247

34- Rousseaux JP, Hers D, Ferauge M, Does acamprsate diminish the appetite for alcohol in weaned alcoholics¿ (in French), J Pharm Belg, 1996;51:65-68

35-Sass H, Soyka M, Mann K, ZieglgAnsberger W, Relapse prevention by acamprosate, Arch Gen Psychiatry , 1996;53:673-680

36- Withworth AB, Fischer F, Lesch OM, et al, Comparison of acamposate and placebo in long-term treatment of alcohol dependence, Lancet 1996;347:1438-1442

37- Geerlings PJ, Ansoms C, Van den Brink W, Acamprosate and prevention of relapse in alcoholics, Eur Addict Res 1997;3:129-137

38- Pelc I, Verbanck P, Le Bon O, Gavrilovic M, Lion K, Lehert P, Efficacy and safetty acamprosate in the treatment of detoxifield alcohol-dependent patients, Br J Psychiatry, 1997;170:73-77

39- Poldrugo F, Acamprosate treatment in lonf-term community-based alcohol rehabilitation programme, Addiction, 1997;92:1537-1546

40-Gorelick DA, Paredes A: Effect of fluoxetine on alcohol consumption in male alcoholics, Alcohol Clin Exp Res, 1992;16:261-265

41- Kranzler HR, Burleson JA, Korner P, et al, Placebo-controlled trial of fluoxetine as an adjunct to relapse prevention in alcoholics, Am J Psychiatry, 1995;152:391-397

42- Janiri L, Gobbi G, Mannelli P, Pozzi G, Serretti A, Tempesta E, Effects of fluoxetine at antidepressant does on short-term outcome of detoxified alcoholics, Int Clin Psychopharmacol, 1996;11:109-117

43- Kabel DI, Petty F, A placebo-controlled, double-blind study of fluoxetine in severe alcohol dependence, Alcohol Clin Exp Res, 1996;20:780-784

44- Kranzzler HR, Burleson JA, Brown J, Babor TF, Fluoxetine treatment seems to reduce the beneficial effects of cognitive-behavioral therapy in type B alcoholics, Alcohol Clin Exp Res, 1996;20:1534-1541

45- Sellers EM, Toneatto T, Romach MK, Sourer GR, Sobell LC, Sobel MB, Clinical efficacy of the 5-HT3 antagonist ondansetron in alcohol abuse and dependence, Alcohol Clin Exp Res 1994;18:970-885

46- Tihonen J, Rynanen OP, Kauhanen J, Hakola HP, Salaspuro M, Citalopram in the treatment of alcoholism, Pharmacopsychiatry, 1996;29:27-29

47- Malec E, Malec T, Gagne MA, Dongier M, Buspirone in the treatment of alcohol dependence, Alcohol Clin Exp Res, 1996;20:307-312

48- Malcom R, Anton RF, Randall CL, et at, A placebo controlled trial of buspirone in anxious inpatient alcoholics, Alcohol Clin Exp Res, 1992;16:1007-1013

49- Kranzler HR, Burleson JA, Del Boca FK, et al, Buspirone treatment of anxious alcoholics, Arch Gen Psychiatry, 1994;51:720-731

50- Cornelius JR, Salloum IM, Ehler JG, et al, Fluoxetine in depressed alcoholics; a double-blind, placebo-controlled trial, Arch Gen Psychiatry, 1997;54:700-705

51- Kline NS, Wren JC, Cooper TB, Varga E, Canal O, Evaluation of lithium therapy in chronic and periodic alcoholism, Am J Med Sci, 1974;268:15-22

52- Merry J, Reynolds CM, Bailey J, Coopen A, Prophylactic treatment of alcoholism by lithium carbonate, Lancet, 1976; 1:481-482

53- Pond SM, Becker CE, Vandervoort R, et al, An evaluation of the effects of lithium in the treatment of chronic alcoholism, I: Alcohol Clin Exp Res, 1981;5:247-251

54-Fawcett J, Clark DC, Gibbons RD, et al: Evaluation of lithium therapy for alcoholism, J Clin Psychiatry, 1984;45:494-499

55- Fawcett J, Clark DC, Aagensen CA, et al, A double-blind, placebo-controlled trial of lithium carbonate therapy for alcoholism, Arch Gen Psychiatry, 1987;44:248-256

56- de la Fuente JR, Morse RM, Niven RG, Iistrup DM, A controlled study of lithium carbonate in the treatment of alcoholism, Mayo Clin Proc, 1989;64:177-180

57- Clark DC, Fawcett J, Does lithium carbonate therapy for alcoholism deter relapse drinking¿ Recent Dev Alcohol, 1989;7:315-328

58- Dorus W, Ostrow DG, Anton R, et al, Lithium treatment of depressed and nondepressed alcoholics JAMA, 1989;262:1646-1652

59- Pisani VD, Fawcett J, Clark DC, McGuire M, The relative contributions of medication adherence and AA meeting attendance to abstient outcome for chronic alcoholics, J Stud Alcohol, 1993;54:115-119

60- Croop RSM, Faulkner EB, Labriola DFP, for the Naltrexone Usage Study Group, The safety profile of naltrexone in the treatment of alcoholism, Arch Gen Psychiatry, 1997;54:1130-1135

61- Brewer C, Recent developments in disufram treatment, Alcohol Alcohol, 1993;28:383-395

Con la colaboración de:

CMBB & Asociados

CMBB & ASOCIADOS, Corredores de Seguros, S.L.

Londres, 27, Est. A 2ª
08029 BARCELONA

Teléfono 93 410 73 26
Fax 93 419 32 96