

## ÁREA DE TRATAMIENTO

# Predictores de respuesta al tratamiento con naltrexona en dependientes de alcohol

## *Predictors of response to treatment with naltrexone in alcoholism*

ARIAS HORCAJADAS, F.\* OCHOA MANGADO, E.\*\* y TORRES HERNÁNDEZ, M. A.\*\*\* Y GRUPO DE ESTUDIO OBSERVACIONAL DE LA DEPENDENCIA ALCOHÓLICA (GEODA)

\*Psiquiatra. Fundación Hospital de Alcorcón. Madrid. \*\*Servicio de Psiquiatría. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. \*\*\*Unidad de Alcoholismo y Toxicomanías. Salud Mental Área 8. Valencia.

**RESUMEN:** *Objetivo:* buscar factores predictores de respuesta al tratamiento con naltrexona en la dependencia alcohólica.

*Materiales y métodos:* se realizó un estudio multicéntrico a escala nacional, de tipo observacional, prospectivo y no controlado, en condiciones naturalistas. Se valoraron características sociodemográficas, de consumo, y se aplicaron las siguientes entrevistas y escalas: EuropASI, Escala de la Intensidad de la Dependencia al Alcohol (EIDA), Ciwa-Ar y la Escala de depresión de Hamilton. Fueron evaluados 173 pacientes en tratamiento con 50 mg diarios de naltrexona y diversas modalidades psicoterapéuticas. Los pacientes fueron seguidos durante seis meses. Se realizó un modelo de regresión logística con objetivo predictivo de la presencia de recaídas en el consumo durante el seguimiento.

*Resultados:* la menor severidad de la dependencia alcohólica valorada por el área de alcohol del EuropASI, el uso de medidas psicoterapéuticas complementarias y el consumo diario de alcohol fueron predictores de respuesta favorable.

*Conclusiones:* se necesitan nuevos estudios que identifiquen subgrupos de alcohólicos con respuesta favorable a la naltrexona y delimiten los predictores de respuesta a las distintas alternativas terapéuticas para el alcoholismo.

**PALABRAS CLAVE:** Dependencia de alcohol. Naltrexona. Predictores de respuesta. Estudio naturalista.

**ABSTRACT:** *Objective:* evaluate predictors of response to naltrexone in alcoholism.

*Material and methods:* a national, multicentric, observational, prospective, and naturalistic study was developed. We evaluated sociodemographical and toxicological characteristics and we applied next scales and interviews: EuropASI, EIDA, Ciwa-Ar and Hamilton Depression Rating Scale. We evaluated 173 outpatients in treatment with 50 mg by day of naltrexone and different psychotherapeutic modalities. Follow-up of six months was carried out. A logistic regression model with predictive objective of relapse was developed.

*Results:* alcohol dependence severity from EuropASI, use of psychotherapy and daily use of alcohol were predictors of response.

*Conclusions:* it's necessary more studies that delimited alcoholics subgroups with favourable response to naltrexone and predictors of response to different therapeutic alternatives to alcoholism.

**KEY WORDS:** Alcohol dependence. Naltrexone. Predictors of response. Naturalistic study.

### Correspondencia:

FRANCISCO ARIAS HORCAJADAS.  
Unidad de Psiquiatría.  
Fundación Hospital de Alcorcón.  
Avda. de Budapest, s/n.  
28922 Alcorcón (Madrid).  
e-mail: farias@fhacorcon.es

### Introducción

La naltrexona se sintetizó en 1963 cumpliendo los requerimientos de un antagonista opiode potente y activo por vía oral y su posible utilidad para el trata-

miento de los adictos a opiáceos se sugirió a partir de la descripción del síndrome de abstinencia condicionado y de los primeros trabajos con ciclazocina<sup>1-3</sup>. Posteriormente se ha sugerido un papel del sistema opioide endógeno en la vulnerabilidad al alcoholismo<sup>4-6</sup>. Así, la mayor activación opioide y mayor refuerzo obtenido por el consumo de alcohol en personas de riesgo incrementa la probabilidad del desarrollo de alcoholismo<sup>7</sup>.

Los ensayos clínicos disponibles sobre el uso de naltrexona en la dependencia de alcohol son concordantes entre ellos y consistentes con los estudios en animales, apoyando la implicación del sistema opioide en la dependencia de alcohol y la eficacia de la naltrexona en ésta<sup>8,9</sup>. Estos autores recomiendan su uso como tratamiento complementario a otras modalidades psicoterapéuticas, resultando especialmente efectivo en aquellos sujetos que tenían algún consumo de alcohol durante el tratamiento, pues disminuía el deseo de sucesivas ingestas. Por lo tanto, estos estudios que llevaron a la aprobación por la FDA norteamericana en 1994 del uso de naltrexona en la dependencia de alcohol, dan sustento a su eficacia, pero los estrictos criterios de selección, la alta estructuración de los programas terapéuticos y los elevados niveles de motivación y cumplimiento del tratamiento limitan la extrapolación de los resultados a las situaciones clínicas habituales. De esta forma, el estudio de Volpicelli et al<sup>10</sup> en condiciones más similares a la clínica habitual, con sujetos más heterogéneos y una menor estructuración del programa terapéutico obtuvo resultados inferiores.

Se ha referido que el agente ideal para el tratamiento farmacológico del alcoholismo debe: 1) Disminuir el «craving» para el alcohol. 2) Reducir la motivación a beber por disminuir las sensaciones placenteras asociadas al consumo. 3) Carecer de efectos adversos físicos relevantes o potencial adictivo. 4) Evitar interacciones con el alcohol<sup>8,11</sup>. El uso de naltrexona parece adecuarse mejor que otros fármacos a estas exigencias.

De cualquier forma, el tratamiento con naltrexona podría ser más eficaz para un subgrupo de alcohólicos de características aún por delimitar. Volpicelli et al<sup>8</sup> refieren que el alcoholismo es un trastorno heterogéneo y no es probable que un solo agente sea efectivo para todos los sujetos, y esta heterogeneidad puede resultar en una amplia variabilidad de la respuesta a la naltrexona<sup>11</sup>. Los escasos trabajos disponibles sobre el tema, sugieren que la respuesta es mejor cuando existe un elevado «craving» inicial, mientras que con bajo «craving» puede ser suficiente el uso de psicoterapia<sup>12,13</sup>.

Por lo tanto, la escasez de estudios sobre el uso de naltrexona en dependientes de alcohol en las condicio-

nes clínicas habituales y en nuestro medio y, por otro lado, la falta de predictores de respuesta que permita asignar un paciente a la modalidad terapéutica más adecuada para él, justifica el presente trabajo cuyo objetivo fue buscar factores predictores de buena respuesta al tratamiento con naltrexona en dependientes de alcohol.

## Material y métodos

Se trata de un estudio observacional, no controlado, prospectivo y multicéntrico realizado en una muestra de pacientes procedentes de 42 centros de tratamiento para el alcoholismo en España (Anexo 1). Se incluyeron 234 pacientes, de los cuales se disponen de datos de evaluación final en 173 pacientes. El 47% procedían de centros específicos de alcoholismo, el resto de Unidades de Salud Mental, consultas ambulatorias de hospital y otros. Los distintos investigadores incluían a los pacientes en el programa de tratamiento que habitualmente desarrollaban en su centro. La inclusión de pacientes se llevó a cabo desde mayo de 1998 hasta marzo de 1999.

Como criterios de inclusión se usaron los siguientes: pacientes mayores de 18 años con criterios de dependencia de alcohol según la CIE-10<sup>14</sup>, que no estuvieran en tratamiento de deshabituación, dieran su consentimiento informado y no fuera esperable la pérdida de seguimiento por causas ajenas a su dependencia. Como criterios de exclusión se consideraron los siguientes: embarazo, lactancia, mujeres en edad fértil sin métodos anticonceptivos adecuados, alteraciones significativas en las cifras de transaminasas, sujetos en tratamiento para la deshabituación alcohólica o con más de un mes de abstinencia de alcohol, en tratamiento psicofarmacológico por otros trastornos y que éste no pudiera suprimirse, enfermedades orgánicas graves (hepatopatías o nefropatías severas) y dependencia de opiáceos o cocaína.

Para la desintoxicación de alcohol se usó el tratamiento que habitualmente empleaba el investigador, tanto en medio ambulatorio como hospitalario. Se consideró inicio del tratamiento con naltrexona y del estudio cuando el sujeto tomaba el primer comprimido tras un período de abstinencia de alcohol superior a 5 días. En ese momento se realizaba la entrevista basal. Se administró 50 mg diarios de naltrexona en una sola toma, preferentemente bajo supervisión de su pareja o algún familiar. Durante el estudio se permitió el uso de hipnóticos, vitaminas y cualquier otra medicación para alguna patología orgánica de base sin efectos psicoactivos. No se emplearon durante el seguimiento

benzodiazepinas usadas sin fines hipnóticos, neurolépticos, antidepresivos, aversivos del alcohol, acamprosato, litio o carbamacepina. En caso de que alguno de estos fármacos estuviera indicado durante el estudio, el paciente era excluido del mismo.

Se evaluaron cuatro visitas por paciente durante seis meses de seguimiento. En la visita basal se valoraron los criterios de dependencia según la CIE-10, se recogieron variables sociodemográficas y de consumo, se realizaba una entrevista con el EuropASI<sup>15</sup>, la Escala de la Intensidad de la Dependencia al Alcohol (EIDA)<sup>16</sup>, la Clinical Institute Assessment for Alcohol Scale revisada (Ciwa-Ar)<sup>17</sup>, la Escala de Evaluación de la Actividad Global (EEAG)<sup>18</sup> y la Escala de Hamilton para la depresión (HDRS)<sup>19</sup> y se realizaba una analítica sanguínea. Las visitas segunda y tercera se realizaban al primer y tercer mes de tratamiento, valorando consumo de alcohol, cumplimiento y tolerancia con el tratamiento. Al sexto mes se realizó una valoración global de la eficacia del tratamiento. Los efectos adversos ocurridos durante el tratamiento se recogieron mediante la escala UKU modificada<sup>20</sup>. Como variable dependiente se usó la recaída en el consumo según los criterios especificados por Volpicelli et al<sup>8</sup>: cinco días o más de consumo continuado, cinco unidades de bebida estándar (UBE) o más al día o por ocasión o abandono por causas desconocidas. De forma secundaria se usó la variable consumo durante el tratamiento, según hubiera bebido o no en alguna ocasión durante el seguimiento.

Se realizó un estudio descriptivo de las características de la muestra y de los resultados del tratamiento. Se usó la prueba de Kolmogorov Smirnov para valorar la normalidad de las variables cuantitativas. Se compararon mediante un análisis bivalente el grupo de dependientes de alcohol abstinentes a los seis meses con el grupo de los que recayeron, mediante la prueba exacta de Fisher para las variables dicotómicas y mediante la «t» de Student o la prueba de Mann-Whitney para las variables cuantitativas. Las variables que resultaron estadísticamente significativas en este análisis y aquellas que eran clínicamente relevantes se incluyeron en un análisis de regresión logística siguiendo una estrategia por pasos, con la recaída como variable dependiente, para determinar factores predictores de buena respuesta al tratamiento.

## Resultados

En 61 pacientes de los 234 incluidos no se disponía de evaluación final, por lo que se desconoce su estado

final, así 173 pacientes se consideraron válidos para el análisis (73,9%). De estos 173 sujetos, cinco pacientes abandonaron por efectos adversos, dos por ineficacia, cinco por no aceptación por parte del paciente, 15 por incumplimiento y 20 por causas desconocidas. Las características sociodemográficas y de consumo se recogen en la tabla I.

Como tratamientos de desintoxicación se usaron clorometiazol en 44 pacientes (25,4%), benzodiazepinas en 42 (24,3%), tiapride en 26 (15,0%) y otros en 27 (15,6%). En la deshabitación se usaron como tratamientos complementarios a la naltrexona el apoyo psicológico en 123 sujetos (71,1%), los grupos de autoayuda en 46 pacientes (26,6%), terapias conductuales en 35 (20,2%) y terapia familiar en 41 (23,7%). Estas tres últimas se agruparon dentro de la categoría uso de psicoterapia concomitante. Los hipnóticos se emplearon en nueve sujetos (5,2%). Se valoró la implicación familiar en el tratamiento considerando el número de consultas acompañado de familiar o pareja, siendo alta (más de dos tercios de las visitas acompañado) en 84 pacientes (57,1%), media en 26 (17,7%) y baja (menos de un tercio) en 37 pacientes (25,2%). El cumplimiento del tratamiento se consideró completa en 94 pacientes (63,1%), casi toda (más del 80% de tomas) en 40 (26,8%), poco cumplimiento en nueve (6%) y errática (menos del 20%) en seis (4%).

Durante el seguimiento 79 pacientes de los 173

**Tabla I.** Características de la muestra y severidad de la dependencia.

Edad (años): media (d.e.) [rango]	43,6 (10,96) [22-71]
Varones	149 (86,1%)
Ausencia de patología médica	108 (62,4%)
EEAG	Mediana: 63,5
Duración consumo (años)	Mediana: 19,5
Frecuencia de consumo: diario	134 (77,5%)
Patrón consumo: solitario	44 (25,4%)
Social	45 (26%)
Mixto	84 (48,6%)
Dosis promedio (UBE)	Mediana: 15
Sujetos con períodos de abstinencia previos (> 1 mes)	103 (61,3%)
Craving (0-9)	Mediana: 7
EuropASI: Área Médica	Mediana: 3
Laboral	Mediana: 5
Alcohol	Mediana: 7
Drogas	Mediana: 0
Legal	Mediana: 0
Familiar	Mediana: 6
Psiquiátrica	Mediana: 2
EIDA Total: media (d.e.) [rango]	40,0 (19,3) [9-99]
CIWA-Ar	Mediana: 9,5
HDRS: media (d.e.) [rango]	14,5 (8,0) [0-40]

**Tabla II.** Predictores de algún consumo de alcohol durante el seguimiento.

		Consumen (n = 101)	No consumen (n = 69)
EEAG*		Mediana: 60	Mediana: 70
Psicoterapia**	Sí	49 (52%)	46 (48%)
	No	52 (67%)	26 (33%)
Implicación familiar**	Alta	39 (47%)	43 (52%)
	Resto	40 (63%)	22 (37%)
EuropASI:			
Area alcohol**		Mediana: 7	Mediana: 6
Cumplimiento*	Completo	37 (39%)	57 (61%)
	Resto	41 (75%)	14 (25%)

\*p < 0,001; \*\*p < 0,05. Prueba de Mann-Whitney para variables cuantitativas y Prueba exacta de Fisher para variables cualitativas.

cumplieron criterios de recaída, un 45,7% (IC al 95%: 38,1-53,4%) y 101 pacientes de 170 tuvieron algún consumo de alcohol durante el tratamiento con naltrexona (59,4%). En la tabla II y tabla III se recogen las variables asociadas con la presencia de consumo y de recaída durante el tratamiento. En la tabla IV se presenta el mejor modelo de regresión logística predictivo de la recaída. La mayor severidad de la dependencia alcohólica valorada por el EuropASI, el menor recurso a medidas psicoterapéuticas complementarias y el patrón no diario de consumo de alcohol fueron predictores negativos de recaída.

## Discusión

Este es uno de los estudios naturalistas más amplio valorando el uso de naltrexona en la dependencia al-

**Tabla III.** Predictores de recaída durante el seguimiento.

		Recaída (n = 79)	No recaída (n = 94)
EEAG*		Mediana = 60	Mediana = 65
EuropASI-alcohol**		Mediana: 7	Mediana: 6
Cumplimiento*	Completo	28 (30%)	66 (70%)
	Resto	29 (53%)	26 (47%)
Craving***		Mediana = 7 (U:2499,6)	Mediana = 7 (U:3494,5)
Psicoterapia****	Sí	37 (39%)	58 (61%)
	No	42 (54%)	36 (46%)
Patrón consumo*	Diario	54 (40%)	80 (60%)
	Resto	25 (64%)	14 (36%)

\*p < 0,01; \*\*p < 0,001; \*\*\*p < 0,1; \*\*\*\*p < 0,05. Prueba de Mann-Whitney para variables cuantitativas y Prueba exacta de Fisher para variables cualitativas.

cohólica, a excepción del de Croop et al<sup>21</sup> dirigido a estudiar la tolerancia. El interés del presente trabajo radica en la escasez de datos sobre los predictores de respuesta al tratamiento con naltrexona en el alcoholismo en las condiciones clínicas habituales. Los ensayos clínicos aleatorios presentan gran validez interna, pero se producen en unas condiciones muy controladas y existe una estricta selección de pacientes no habituales en la clínica habitual. Así de esta forma, en el proyecto MATCH sólo un 39% de la muestra inicial tomó parte de él<sup>22</sup>. Cuando la situación clínica está menos controlada, los porcentajes de buena respuesta suelen disminuir. Así el trabajo de Volpicelli et al<sup>10</sup> con un diseño más naturalista obtuvo resultados inferiores con el tratamiento con naltrexona que su ensayo clínico anterior con un control de los pacientes más estricto y un programa terapéutico altamente estructurado<sup>8</sup>. Hay autores que consideran útiles los estudios naturalistas con diseño «antes-después» como complemento de los ensayos clínicos aleatorios, estudios estos últimos que tienen la gran ventaja de controlar variables no evaluadas que pueden repercutir en los resultados<sup>23</sup>.

Otro aspecto de interés del presente trabajo es el seguimiento de seis meses, ya que los datos de los ensayos clínicos se centran en la valoración a las 12 semanas (8, 9), de esta forma no está establecido el tiempo óptimo de duración del tratamiento con naltrexona en dependientes de alcohol. El trabajo que más información aporta al respecto es el de O'Malley et al<sup>24</sup>, en cuyo seguimiento de seis meses tras la interrupción del tratamiento, observan que la eficacia se iba perdiendo con el tiempo y recomiendan prolongar el tratamiento en algunos sujetos.

Teniendo en cuenta la heterogeneidad de los sujetos alcohólicos hay que suponer diferencias en la respuesta a los distintos tratamientos disponibles, siendo necesaria la identificación de subtipos de alcohólicos en los cuáles sean más efectivos un determinado tratamiento<sup>25-27</sup>. En el tratamiento con naltrexona del alcoholismo existen pocos trabajos que investiguen este tema. Se ha descrito que la respuesta es mejor cuando existe un elevado «craving» inicial<sup>28</sup>, presentando en este caso mayores diferencias respecto al placebo mientras que con bajo «craving» puede ser suficiente el uso de psicoterapia<sup>13</sup>. Nosotros observamos, por el contrario, que la mayor intensidad del «craving» tiende a asociarse con mayor riesgo de recaída, pero al no existir un grupo control no podemos extraer conclusiones sobre el comportamiento respecto al placebo. Esta variable se excluyó en el análisis multivariante debido a su correlación con la severidad del área de

**Tabla IV.** Modelo de regresión logística predictivo de recaída.

	Nivel de referencia	OR	IC (95%) de OR	p <
Area alcohol-EuropASI		1,46	1,17-1,81	0,001
Psicoterapia	No	0,32	0,13-0,79	0,05
Patrón de consumo	Diario	3,34	1,11-9,98	0,05

Razón de verosimilitud = 25,1; g1 = 3; p < 0,0001.

alcohol del EuropASI.

La severidad de la dependencia alcohólica valorada por el EuropASI se comporta como un factor predictor, así pacientes más severos pueden requerir de un tratamiento más intensivo psicoterapéutico y psicofarmacológico. Este criterio de severidad resulta de mayor interés pronóstico que otros usados como la puntuación del EIDA total o la medida por la suma de los ítems diagnósticos de la CIE-10. En la dependencia de opiáceos, la mayor severidad de ésta, valorada por una serie de factores toxicológicos, predice igualmente una peor evolución<sup>29</sup>.

Nuestros datos apoyan la utilidad de otras medidas psicoterapéuticas complementarias a la naltrexona, los grupos de autoayuda, las técnicas conductuales o la terapia familiar resultan beneficiosos para conseguir la abstinencia de alcohol. Los distintos investigadores incluían a los pacientes en el programa de tratamiento que habitualmente desarrollaban en su centro, siendo heterogéneas las técnicas usadas. Los ensayos clínicos realizados apoyan el uso de la naltrexona en el contexto de un programa de tratamiento lo más estructurado posible<sup>8,9</sup>, sin embargo, no hay datos sobre qué tipo de técnica psicoterapéutica puede ser más conveniente asociar ni de la eficacia de la naltrexona sin técnicas psicoterapéuticas complementarias. Los autores recomiendan que el uso de naltrexona se realice en el contexto de un programa de tratamiento multimodal, en donde se incida en la importancia primordial del cumplimiento del tratamiento<sup>27</sup>. De igual forma, en los programas de mantenimiento con naltrexona para dependientes de opiáceos, los resultados mejoraban cuando se asociaba con técnicas conductuales o terapia familiar<sup>30-32</sup>.

Los estudios llevados a cabo hasta el momento concuerdan en señalar la importancia del cumplimiento con el tratamiento con naltrexona. Los sujetos menos cumplidores con el tratamiento tienen más recaídas en el consumo y en éstos las diferencias en eficacia del uso de naltrexona respecto al placebo son poco evidentes<sup>10</sup>. Esto ha llevado a sugerir el diseño de medidas que favorezcan el cumplimiento<sup>23</sup>. De hecho, desde el inicio del uso de la naltrexona para el trata-

miento de dependientes de opiáceos se refirió el escaso cumplimiento con el tratamiento como una de sus mayores dificultades<sup>34</sup>, a pesar de una elevada efectividad farmacológica en el bloqueo de los efectos reforzantes positivos de los opiáceos. En el análisis bivariante, observamos que el peor cumplimiento con el tratamiento se asocia con las recaídas y con el consumo ocasional de alcohol durante el seguimiento. Esta variable se excluye del análisis multivariante por su correlación con el uso de psicoterapia concomitante.

El patrón de consumo caracterizado por ingestas excesivas de forma ocasional alternando con días de abstinencia, como el consumo de fines de semana, se comporta como un factor predictor negativo. Aunque no conocemos de otros hallazgos en este sentido para contrastar nuestros datos.

No observamos que la psicopatología concomitante valorada por el área psicopatológica del EuropASI sea un factor predictor. En una revisión sobre factores predictores del tratamiento en alcohólicos se refiere que cuando las variables psicopatológicas son investigadas éstas son las más influyentes en los criterios evolutivos, sobre todo, cuando las características socioeconómicas de la muestra son homogéneas<sup>35</sup>. De esta forma, se observa que la escala de severidad psicopatológica del ASI es uno de los mejores predictores de la retención en el tratamiento de los dependientes de opiáceos<sup>29,36</sup>. Los ensayos clínicos han usado la presencia de trastornos psiquiátricos comórbidos como criterio de exclusión, por lo que no es posible conocer la eficacia de la naltrexona en estos sujetos. La naltrexona tiene escasos efectos sobre la psicopatología subyacente, por lo que, posiblemente, aquellos alcohólicos con síntomas depresivos o ansiosos persistentes requieran de otros tratamientos psicofarmacológicos complementarios para mejorar los resultados. La diferenciación de subgrupos de alcohólicos, uno de mayor psicopatología y otro, más amplio, con mayor relevancia de factores socioculturales<sup>37-40</sup>, puede ser relevante para la predicción de la respuesta a los antagonistas opioides. Posiblemente en aquellos alcohólicos donde resulta más influyente el refuerzo positivo

del alcohol para el mantenimiento de la conducta adictiva, el tratamiento con naltrexona resulte más efectivo. Por el contrario, en aquellos alcohólicos con más psicopatología de base sería menos efectiva. La falta de poder predictivo de la psicopatología en esta muestra puede deberse al bajo nivel de psicopatología observada en la muestra (mediana de dos en área psicológica del EuropASI), donde posiblemente el alto porcentaje de centros específicos de alcoholismo haya influido en que sea una muestra con escasa comorbilidad psiquiátrica, además de los criterios de selección que excluían alcohólicos que requerían tratamiento psicofarmacológico para no interferir en la valoración de la respuesta terapéutica y, por otro lado, ha podido influir una falta de consistencia entre los investigadores a la hora de evaluar este aspecto. Por lo tanto, son necesarios estudios para delimitar la importancia pronóstica de esta variable, incluyendo alcohólicos con trastornos psiquiátricos comórbidos que constituyen un subgrupo importante de pacientes.

Entre las limitaciones de nuestro estudio hay que

destacar la heterogeneidad de nuestra muestra, procedente de centros muy diversos, y de los tratamientos complementarios a la naltrexona usados, esa variedad de investigadores ha podido influir en una menor fiabilidad interexaminador de las pruebas usadas, la falta de información de bastantes pacientes, la ausencia de aleatorización y la falta de grupo control que impide valorar si los factores predictores de respuesta son generales para el tratamiento del alcoholismo o más específicos del tratamiento con naltrexona. Son necesarios más estudios centrados en la búsqueda de predictores para tratamientos específicos del alcoholismo dada la presencia de nuevas alternativas terapéuticas con perfiles de acción distintos, lo que repercutiría en una administración más racional de estos tratamientos.

### Agradecimientos

Soporte financiero: este trabajo está subvencionado

### Bibliografía

1. Blumberg H, Dayton HB. Naloxone, naltrexone and related noroxymorphones. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1974;8:33-43.
2. Martin WR, Jasinski DR, Mansky PA. Naltrexone, an antagonist for the treatment of heroin dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1973;28:784-91.
3. Wickler A. Conditioning factors in opiate addiction relapse. En: Wilner DM, Kassebaum GG (eds). *Narcotics*. New York: McGraw-Hill; 1965.
4. Aguirre JC, Del Arbol JL, Raya J, et al. Plasma beta-endorphin levels in chronic alcoholics. *Alcohol* 1990;7:409-12.
5. Gianoulakis C. Endogenous opioids and excessive alcohol consumption. *J Psychiatry Neurosci* 1993;18:148-56.
6. Gianoulakis C, Krishnan B, Thavundayil J. Enhanced sensitivity of pituitary beta-endorphin to ethanol in subjects at high risk of alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:250-7.
7. Froehlich JC. Genetic factors in alcohol self-administration. *J Clin Psychiatry* 1995;56(Supl 7):15-23.
8. Volpicelli JR, Alterman AI, Hayashida M, O'Brien CP. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:876-80.
9. O'Malley SS, Jaffe AJ, Chang G, Schottenfeld RS, Meyer RE, Rounsaville B. Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence. A controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:881-7.
10. Volpicelli JR, Rhines KC, Rhines JS, Volpicelli LA, Alterman AI, O'Brien CP. Naltrexone and alcohol dependence. Role of subject compliance. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:737-42.
11. O'Mara NB, Wesley LC. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Ann Pharmacother* 1994;28:210-1.
12. O'Malley SS. Integration of opioid antagonists and psychosocial therapy in the treatment of narcotic and alcohol dependence. *J Clin Psychiatry* 1995;56(Supl 7):30-8.
13. Volpicelli JR, Clay KL, Watson NT, O'Brien CP. Naltrexone in the treatment of alcoholism: Predicting response to naltrexone. *J Clin Psychiatry* 1995;56(Supl 7):39-44.
14. Organización Mundial de la Salud. CIE 10. Décima revisión de la clasificación internacional de las enfermedades. Trastornos mentales y del comportamiento. Madrid: Meditor; 1992.
15. Kokkevi A, Hartgers C. EuropASI: European adaptation of a multidimensional assessment instrument for drug and alcohol dependence. *Eur Addict Res* 1995;1:208-10.
16. Rubio G, Urosa B, Santo-Domingo J. Validación de la escala de la intensidad de la dependencia al alcohol (EIDA). *Psiquiatría Biológica* 1998;5(Supl 1):44-7.
17. Sullivan JT, Sykora K, Schneiderman J, et al. Assessment of alcohol withdrawal: the revised clinical institute assessment for alcohol scale (CIWA-Ar). *Br J Addict* 1989;84:1353-7.
18. American Psychiatric Association. DSM-IV. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Barcelona: Masson; 1995.
19. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;26:56-62.

20. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand* 1987;76(Supl):334.
21. Croop RS, Faulkner EB, Labriola DF. The safety profile of naltrexone in the treatment of alcoholism. Results from a multicenter usage study. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:1130-5.
22. Project MATCH Research Group. Matching alcoholism treatments to client group heterogeneity: Project MATCH post-treatment drinking outcomes. *J Stud Alcohol* 1997;58:7-29.
23. Chick J. Estudios naturalísticos *versus* estudios controlados en las recientes investigaciones sobre el tratamiento de la dependencia del alcohol. *Adicciones* 1999;11:257-60.
24. O'Malley SS, Jaffe AJ, Chang G, et al. Six-month follow-up of naltrexone and psychotherapy for alcohol dependence. *Arch. Gen. Psychiatry* 1996;53:217-24.
25. Anton RF, Kranzler HR, Meyer RE. Neurobehavioral aspects of the pharmacotherapy of alcohol dependence. *Clin Neurosci* 1995;3:145-54.
26. Gerra G, Fertonani G, Zaimovic A, et al. Hostility in heroin abusers subtypes: fluoxetine and naltrexone treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1995;19:1225-37.
27. Guardia J. Naltrexona en el tratamiento de la dependencia de alcohol. *Psiquiatría Biológica* 1998;5:35-44.
28. Jaffe AJ, Rounsaville B, Chang G, Schottenfeld RS, Meyer RE, O'Malley SS. Naltrexone, relapse prevention, and supportive therapy with alcoholics: an analysis of patient treatment matching. *J Consult Clin Psychol* 1996;64:1044-53.
29. Arias F, López-Ibor JJ, Ochoa E. Predictores evolutivos en un programa de mantenimiento con Naltrexona. *Adicciones* 1996;8:479-500.
30. Anton RF, Hogan I, Jalali B, Riordan CE, Kleber HD. Multiple family therapy and naltrexone in the treatment of opiate dependence. *Drug Alcohol Depend* 1981;8:157-68.
31. Callahan EJ, Rawson RA, McCleave B, Arias R, Glazer M, Liberman RP. The treatment of heroin addiction: Naltrexone alone and with behavior therapy. *Int J Addict* 1980;15:795-807.
32. Kosten TR, Hogan I, Jalali B, Steidl J, Kleber HD. The effect of multiple family therapy on addict family functioning: a pilot study. *Adv Alcohol Subst Abuse* 1986;5:51-62.
33. O'Brien CP, Volpicelli LA, Volpicelli JR. Naltrexone in the treatment of alcoholism: A clinical review. *Alcohol* 1996;13:35-9.
34. Hollister LE, Bearman JE, Duster TS, et al. Clinical evaluation of naltrexone treatment of opiate-dependent individuals. Report of the National Research Council Committee on Clinical Evaluation of Narcotic Antagonists. *Arch Gen Psychiatry* 1978;35:335-40.
35. Ogborne A. Patient characteristics as predictors of treatment outcome for alcohol and drug abusers. *Res Adv Alcohol Drug Problems* 1978;4:177-223.
36. McLellan AT, Luborsky L, Woody GE, O'Brien CP, Druley KA. Predicting response to alcohol and drug abuse treatments. Role of psychiatric severity. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:620-5.
37. Babor TF, Hofmann M, DelBoca FK, et al. Types of alcoholics, I Evidence for an empirically derived typology based on indicators of vulnerability and severity. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:599-608.
38. Buydens-Branchey L, Branchey MH, Noumair D. Age of alcoholism onset. I. Relationship to psychopathology. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:225-30.
39. Cloninger CR, Bohman M, Sigvardsson S. Inheritance of alcohol abuse. Cross-fostering analysis of adopted men. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:861-8.
40. Roy A, DeJong J, Lamparski D, et al. Mental disorders among alcoholics. Relationship to age of onset and cerebrospinal fluid neuropeptides. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:423-7.

### Anexo 1. Lista de participantes

Abad Vila, Miguel.	Espí Martínez, Fernando Luis.	Martínez de Moretín Bara,
Alvarez Díaz, César.	Fernández Valdivieso, Elvira.	Juan José.
Barcells Olivero, M. <sup>a</sup> Mercè.	Fernández Alepuz, Román.	Mosquera Nogueira, Jacinto.
Beltrán Viciano, M. Angel.	Ferré Amigo, Jordi.	Querejeta Ayerdi, Imanol.
Blanco Gregorín, Santa.	García Gómez, José Antonio.	Rabadán, José Luis.
Blanco Miró-Granada, Javier.	García López, Aurelio.	Rojano, Pilar.
Calle Fano, Ricardo	Guardia Serecigni, Josep.	Sánchez Peña, Jorge.
Canellas, Joan.	Guerola Tadeo, Jorge.	Sanz, Juan.
Cañuelo, Bartolomé.	García Usieto, Esther.	Silva García, Amelia.
Castro Alvarez, Francisco José.	Hernández Santana,	Verjano, Francisco.
Claro Torres, Evangelina.	Juan Francisco.	Vilches Gutiérrez, Gonzalo.
Cuadrado, Pedro.	Marcos Navarro, Ana Isabel.	
Díez Bouzas, Juan.	Markez Alonso, Juan Ignacio.	