



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**Título: Abordaje terapéutico del alcoholismo**

Autor: Cecilia María García Oliva

D.N.I.: 02709214-K

Tutor: Sagrario Martín-Aragón

Convocatoria: Junio 2015

# ÍNDICE

1. RESUMEN .....	2
2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES .....	2
Dependencia alcohólica .....	3
Impacto socioeconómico .....	4
3. OBJETIVOS .....	6
4. METODOLOGÍA .....	6
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	6
5.1. Metabolismo del alcohol .....	6
5.2. Alteraciones bioquímicas .....	7
5.3. Fisiopatología .....	9
5.4. Impacto de la genética en el alcoholismo .....	9
5.5. Farmacoterapia .....	10
5.5.1. Tratamiento del síndrome de abstinencia .....	10
5.5.2. Tratamiento de la dependencia alcohólica .....	11
DISULFIRAM .....	11
NALTREXONA .....	12
ACAMPROSATO .....	13
ONDANSETRÓN .....	14
BACLOFENO .....	15
TOPIRAMATO .....	16
NALMEFENO .....	16
6. CONCLUSIONES .....	18
7. BIBLIOGRAFÍA .....	19

## *1. RESUMEN*

El consumo de alcohol es una práctica muy extendida y socialmente aceptada en nuestro entorno; sin embargo, se trata del tercer factor de riesgo más importante para la salud. Las consecuencias derivadas del abuso del alcohol van más allá de la aparición de enfermedades, ya que conlleva una gran carga social y económica.

El metabolismo del etanol ocasiona un exceso de NADH, por lo que disminuye la cantidad de cofactor oxidado disponible para otras reacciones, alterando numerosas rutas bioquímicas. Un consumo crónico ocasiona la desregulación del sistema nervioso central, adaptándose a la presencia de alcohol en el organismo. Si se cesa el consumo aparece un síndrome de abstinencia como consecuencia del desequilibrio entre los distintos neurotransmisores ante la falta de alcohol.

La terapia psicológica es indispensable antes, durante y después del tratamiento farmacológico, ya que el paciente es el que debe tomar la decisión de dejar la bebida, ser consciente de su enfermedad y responsabilizarse de la adherencia al tratamiento. El primer paso en la terapia farmacológica es prevenir de la aparición del síndrome de abstinencia o disminuir sus síntomas, fundamentalmente se emplean fármacos sedantes. Una vez superada esta fase aún se mantiene el recuerdo de la sensación placentera asociada al consumo, por lo que los fármacos empleados se dirigen a prolongar la abstinencia y evitar recaídas. Un nuevo fármaco, llamado nalmefeno, permite la disminución gradual del consumo evitando la completa pérdida de control.

La eficacia del tratamiento no siempre es elevada, debido fundamentalmente a las numerosas variaciones genéticas entre individuos; determinan tanto la predisposición al alcoholismo como la respuesta ante los distintos fármacos. El tratamiento ideal estaría fundamentado en la elección individualizada de los fármacos en función de las características genéticas y situación personal del paciente.

## *2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES*

El alcohol o etanol es una molécula derivada de la descomposición espontánea de hidratos de carbono o por la acción de levaduras, añadidas con el fin de obtener bebidas alcohólicas. En el organismo humano se producen cantidades mínimas de etanol debido a la flora intestinal. Al ingerir elevados volúmenes se genera un desequilibrio metabólico, ya que se deben destinar los recursos disponibles a su metabolismo y eliminación. El etanol aporta 7,2 calorías vacías, sin utilidad plástica.

El etanol es completamente hidrosoluble y lo suficientemente liposoluble como para atravesar membranas, es capaz de acceder y distribuirse por todos los compartimentos del organismo. Su principal metabolito, el acetaldehído, presenta elevada toxicidad por su gran reactividad química, dañando principalmente el hígado. <sup>(1)</sup>

## Dependencia alcohólica

El consumo excesivo de alcohol y la dependencia alcohólica son dos conceptos diferentes. En ciertos países el consumo de alcohol en grandes cantidades es un rasgo socialmente aceptado e incluido en la cultura y tradiciones; el problema surge cuando ese consumo es incontrolado. En numerosas ocasiones el denominado “bebedor social” esconde una verdadera dependencia. <sup>(2)</sup>

El alcoholismo es considerado una enfermedad por diferentes organismos como la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Asociación Británica de Medicina, el Instituto Nacional de Abuso de Alcohol y Alcoholismo (NIAAA) y la Asociación Americana de Medicina. Esta última define el alcoholismo como: “Una enfermedad primaria, crónica con factores genéticos, psicosociales y ambientales que influyen en su desarrollo y manifestaciones. La enfermedad es a menudo progresiva y fatal. Se caracteriza por: un deterioro del control sobre la bebida, consumo de alcohol a pesar de sus consecuencias, distorsión en el pensamiento mayoritariamente negación. Cada uno de esos síntomas puede ser continuo o periódico.” A pesar del conocimiento de los efectos del alcohol desde hace miles de años, no fue hasta el siglo XIX cuando un médico sueco lo definió como enfermedad y caracterizó sus aspectos físicos y psicosociales.

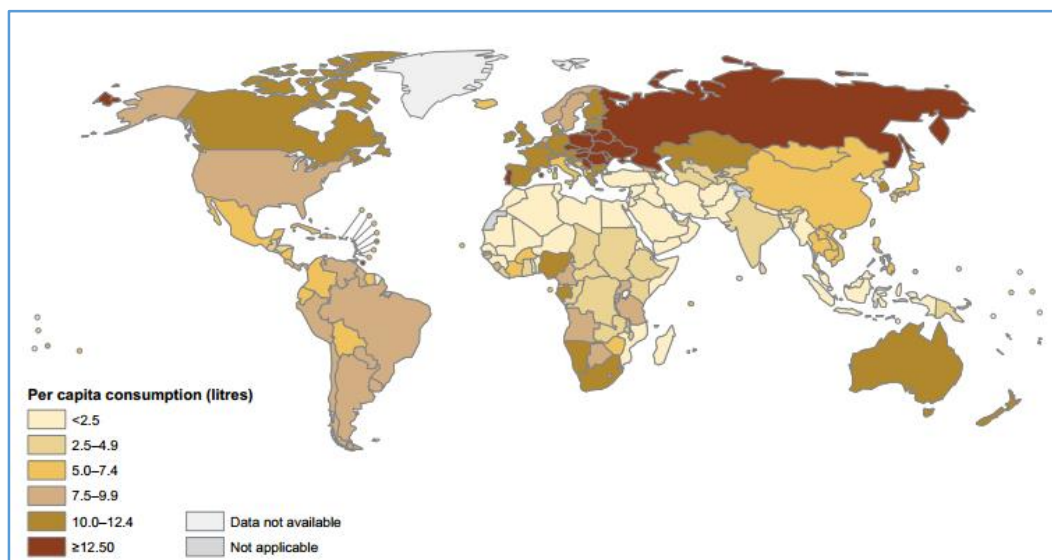
El ICD-10 (International Classification of Diseases and Related Health Problems) es el criterio diagnóstico establecido por la OMS para determinar el síndrome de dependencia a ciertas sustancias; existe otro criterio semejante establecido por la NIAAA. Un diagnóstico definitivo de dependencia debe hacerse solo si tres o más de las siguientes características se han presentado simultáneamente por algún tiempo durante el año anterior:

- Un fuerte deseo o sensación compulsiva de tomar la sustancia.
- Dificultades para controlar el consumo de la sustancia en términos de inicio, terminación o frecuencia de uso.
- Estado físico de síndrome de retirada cuando se elimina la sustancia o se reduce la dosis, evidenciado por síndrome de abstinencia característico por la sustancia, uso de la misma sustancia o sustancias parecidas con la intención de aliviar o evitar los síntomas del síndrome de abstinencia.
- Evidencia de tolerancia, como incremento de la dosis de la sustancia psicoactiva para conseguir los mismos efectos producidos por menores dosis.
- Abandono progresivo de placeres alternativos o intereses a causa del uso de la sustancia psicoactiva, incremento de la cantidad o tiempo necesario para obtener o tomar la sustancia o recuperarse de sus efectos.
- Continuar consumiendo la sustancia a pesar de las evidentes consecuencias perjudiciales, tales como daño hepático tras un consumo excesivo de alcohol. <sup>(3)</sup><sup>(4)</sup>

## Impacto socioeconómico

El consumo de alcohol es el tercer factor de riesgo causante de enfermedad en el mundo, después del tabaco y la hipertensión. Su ingesta contribuye de forma clara a más de 200 enfermedades, existiendo una relación dosis-respuesta evidente. Su consumo es el responsable de 3,3 millones de muertes en el mundo, más que las causadas por VIH, violencia y tuberculosis en conjunto. <sup>(5)</sup>

### Consumo de alcohol puro per cápita (litros/año)



(OMS, 2014)

La cultura juega un papel muy importante en el consumo de alcohol. Por ejemplo, mientras que en Marruecos se consumen 0,9 litros de alcohol puro al año por persona, en Rusia se consumen 15,1. España tiene un consumo de alcohol elevado, con 11,2 litros/año por persona, sin embargo, tiene a su favor patrones de consumo saludables ya que la mayor parte de las ingestas se hacen durante las comidas y de forma moderada. En nuestro país se estima que un 65% de la población consume bebidas alcohólicas de forma regular, de los cuales un 4,5% son bebedores de riesgo; además un 10% de los bebedores de riesgo cumple criterios de dependencia. <sup>(6)</sup>

Para analizar los efectos y el impacto del alcohol debemos tener en cuenta tanto la cantidad ingerida como los patrones de consumo. En cada país, existen diferencias de tradición, cultura y legislación. Un consumo puntual y excesivo se ha asociado a un mayor riesgo de enfermedades crónicas que un consumo diario y moderado. Incluso numerosos estudios señalan que el consumo moderado podría tener un efecto cardiovascular protector. <sup>(7)</sup>

En este estudio nos hemos centrado en la problemática de la dependencia alcohólica en Europa, donde supone un elevado gasto económico y social. El consumo medio de alcohol en Europa es de 12,5 litros de alcohol puro por persona al año, suponiendo un coste estimado de 155,8 mil millones de euros al año además de los costes intangibles. En Europa se consume el doble de alcohol que la

media global, sin embargo se ha observado una disminución del consumo desde 1990. Se estima que las muertes atribuibles al alcohol son de 120.000 al año; las personas que sufren dependencia alcohólica son 11 millones, sin embargo, solo un 10% está en tratamiento.

Existen grandes diferencias entre los patrones de consumo de cada país. Los países mediterráneos consumen alcohol principalmente en las comidas, con una gran presencia del vino. En cambio, los países de Europa del Este y Rusia presentan un consumo de bebidas con mayor graduación y en ocasiones puntuales, pero en gran cantidad. Estas diferencias se reflejan tanto en el incremento de la mortalidad como en los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD o DALYs) debido al alcohol. <sup>(8)</sup>

Respecto a las muertes atribuibles al alcohol, se observa una disminución en la mortalidad por isquemia cardiaca debido al efecto beneficioso de éste en cantidades moderadas. Esta tendencia no tiene lugar en países como Rusia debido a las elevadas cantidades consumidas. El alcohol participa de forma clara en la mortalidad de otras patologías, contribuyendo en un 77% a las muertes por cirrosis y en un 7% a las muertes totales por cáncer. <sup>(9)</sup>

El impacto económico del alcohol se puede abordar desde diferentes perspectivas, pudiendo cuantificar los gastos directos y/o indirectos derivados de su consumo. Por cada nación el coste directo varía entre mil millones y 7,8 mil millones de euros, suponiendo entre un 0,04 y un 0,31% del PIB anual del país. La mayor parte de estos costes son debidos a la hospitalización de los pacientes. Se estima que el coste en Europa del tratamiento de esta enfermedad es de 17 mil millones de euros y el del absentismo laboral entre 9 y 19 mil millones de euros.

Los costes indirectos de la dependencia alcohólica suponen hasta un 0,64% del total del PIB en Europa, suponiendo 68 mil millones de euros. También se ha visto que los costes derivados de la dependencia al alcohol son superiores a los del abuso de mismo. Se estima que los costes directos solo suponen entre un 9 y un 24% de los costes totales atribuibles al alcohol. Los costes indirectos resultan de la pérdida de productividad debida al absentismo, desempleo, disminución de las ganancias y años de trabajo por la incapacidad o muerte prematura, reduciendo la cotización disponible para pensiones. <sup>(10)</sup>

Existen otros tipos de costes difícilmente medibles, denominados costes intangibles. Se trata del dolor y sufrimiento, con disminución de la calidad de vida, tanto del alcohólico como de sus familiares.

### 3. OBJETIVOS

1. Conocer y describir la enfermedad de dependencia alcohólica, su diagnóstico, patología, mecanismos, evolución e impacto con el fin de obtener una visión global que permita comprender la aplicación de las distintas terapias en su tratamiento.
2. Describir los fármacos empleados en la actualidad para el tratamiento del alcoholismo.
3. Reunir evidencias que apoyen el uso de fármacos frente a la dependencia alcohólica ya aprobados para otras indicaciones.
4. Analizar el peso que tiene la genética tanto en la predisposición a la enfermedad como en la efectividad del tratamiento en función de la terapia seleccionada.
5. Proponer mejoras o nuevas líneas de investigación para el tratamiento y/o prevención de la enfermedad.

### 4. METODOLOGÍA

- Se realizó una revisión bibliográfica fundamentalmente a través de distintas plataformas de bases de datos como Pubmed, Web of Science y la biblioteca electrónica SciELO. La búsqueda de artículos se centró en estudios y revisiones realizadas preferiblemente en los últimos 5 años, tanto en español como en inglés.
- Se recopilaron documentos e informes de páginas web de sociedades científicas y organismos oficiales como la OMS, la Asociación Americana de Psiquiatría y el Ministerio de Sanidad - Servicios Sociales e Igualdad de España.
- Se consultaron fuentes en formato papel de libros académicos y revistas de divulgación tales como “Panorama Actual del Medicamento”.
- Programa “Bot Plus” para extraer datos de fichas técnicas e informes y estudios complementarios.

### 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 5.1. Metabolismo del alcohol

Existen tres vías en el proceso de metabolización del etanol:

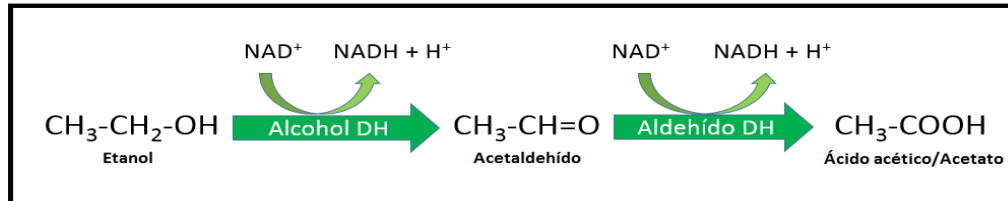
##### 1. Vía de la alcohol deshidrogenasa (ADH)

Es la vía principal en personas no alcohólicas, metabolizando hasta un 90-95% del etanol ingerido. Tiene lugar en el hígado, donde la ADH se encuentra mayoritariamente en el citoplasma de los hepatocitos, convirtiendo el etanol en acetaldehído.

Esta reacción es la limitante del metabolismo ya que la ADH se satura rápidamente dando lugar a curvas de orden 0. Se metaboliza un promedio de 8-10 gramos de etanol por hora, acumulándose el resto si la ingesta ha sido excesiva. En los seres humanos existe gran variabilidad en esta enzima

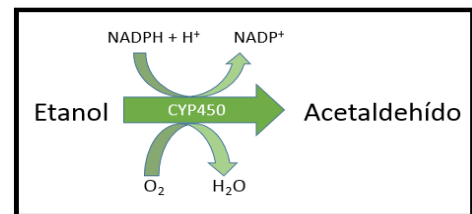
dividiéndose en distintos tipos según su  $K_m$ . Estas diferencias son las responsables de la distinta susceptibilidad interindividual al alcohol y la posible predisposición genética al alcoholismo.

El siguiente paso de esta vía está catalizado por la aldehído deshidrogenasa, localizada fundamentalmente en la mitocondria de los hepatocitos. En ciertos países del sudeste asiático presentan una variante polimórfica que les caracteriza como metabolizadores lentos del acetaldehído, incrementando la susceptibilidad a la intoxicación debida al consumo de alcohol.



## 2. Sistema oxidativo microsomal del etanol

Esta vía también se localiza en el hígado, en este caso el responsable de la oxidación es el citocromo P450 CYP2E1. Posee una mayor  $K_m$  que la ADH, actuando cuando existen mayores niveles de etanol, aunque también se satura fácilmente.

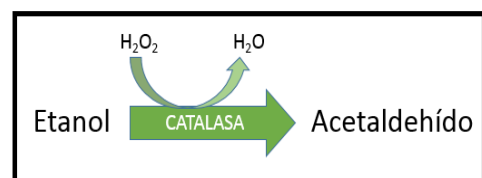


En bebedores ocasionales apenas supone un 5% del metabolismo del etanol, sin embargo, en adictos puede suponer hasta el 25%. Esto se debe a la inducción postranscripcional del sistema producido por la administración crónica de alcohol.

Este sistema también es el encargado de metabolizar numerosos tóxicos y fármacos, interfiriendo en el metabolismo del etanol, por ello se considera uno de los factores que dan lugar a la hepatotoxicidad.

## 3. Peroxidación

Es la vía en la que interviene la catalasa degradando peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Esta reacción tiene muy poca importancia en el metabolismo del alcohol, sin embargo es el principal mecanismo de degradación de éste en el cerebro.



(11) (12)

## 5.2. Alteraciones bioquímicas

- **Desnutrición:** debido a la sustitución del aporte calórico por el consumo de alcohol (puede llegar a suponer un 60% del total de calorías diarias ingeridas) se produce una desnutrición que puede llegar a ser extrema, ya que la utilización de estas calorías es muy poco eficaz.

- **Alteración relación NADH/NAD<sup>+</sup>:** las reacciones catalizadas por la alcohol deshidrogenasa y por la aldehído deshidrogenada producen NADH, quedando menos cantidad de NAD<sup>+</sup> disponible para otras reacciones.
- **Hipoglucemia:** debido a la escasez de NAD<sup>+</sup> la lactato deshidrogenasa reduce su actividad, disminuyendo el paso de lactato a piruvato, sustrato de la gluconeogénesis.
- **Acidosis:** como consecuencia del acúmulo de lactato en plasma se produce acidosis láctica.
- **Cetoacidosis:** el acetato resultante de la oxidación del acetaldehído pasa a acetil-CoA, éste no se incorpora al ciclo de Krebs ya que la malato DH requiere NAD<sup>+</sup> para formar el oxaloacetato necesario para unirse al acetil-CoA. Por tanto, el acetil-CoA se une entre sí formando acetoacetil-CoA, primer paso en la síntesis de cuerpos cetónicos.
- **Hígado graso:** el exceso de NADH estimula la síntesis de ácidos grasos a partir del citrato del ciclo de Krebs y disminuye su oxidación, además se altera la movilización de triglicéridos en los hepatocitos debido al daño estructural. La alteración de múltiples parámetros bioquímicos produce una modificación en los niveles de distintas hormonas, como el incremento de glucagón e hidrocortisona, favoreciendo la entrada de glicerol y ácidos grasos en el hígado para la formación de triglicéridos.
- **Transaminasas AST/ALT > 2:** la alteración en los niveles de transaminasas indica daño hepático, el cociente AST/ALT > 2 sugiere que este daño tiene etiología alcohólica.
- **Déficit de tiamina (B1), cobalamina (B12) y ácido fólico (B9):** la presencia de alcohol dificulta la absorción y depósito de tiamina; además, debido a la sustitución de los alimentos por el consumo de alcohol la ingestión de vitaminas está disminuída. El síndrome de Wernicke-Korsakoff es un cuadro de encefalopatía común en alcohólicos debido a la falta de cobalamina. La cobalamina y ácido fólico son cofactores de distintas enzimas implicadas en la síntesis de DNA y maduración celular. La ausencia de cobalamina (B12) o de ácido fólico (B9) puede desencadenar en anemia megaloblástica. <sup>(1) (2)</sup>
- **Niveles elevados de GGT:** la gamma glutamil transpeptidasa es una enzima situada predominantemente en los hepatocitos, pudiéndose medir sus niveles también en plasma y otros tejidos. Su incremento desproporcionado indica alteración hepática, sirviendo como marcador para el diagnóstico del consumo crónico de alcohol. En ocasiones es poco específica ya que su elevación también puede deberse a obesidad, diabetes o enfermedades pancreáticas. Es muy útil para determinar los periodos de abstinencia ya que sus niveles vuelven a la normalidad tras 2-3 semanas sin consumir alcohol y si el paciente sufre una recaída se produce una elevación. <sup>(13)</sup>

### 5.3. Fisiopatología

- **Incremento de la acción gabaérgica** al interactuar el etanol con el receptor GABA<sub>A</sub>, favoreciendo el flujo de cloro por el canal. Produce un efecto sedante-hipnótico al inhibir la transmisión postsináptica de los impulsos nerviosos, esta acción se potencia en presencia de barbitúricos. Un consumo crónico de alcohol produce una regulación a la baja de estos receptores para contrarrestar el efecto, generando ansiedad y excitación cuando cesa su consumo.
- **Disminución de la actividad glutamatérgica.** El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio, uno de sus receptores es el denominado NMDA, acoplado a un canal catiónico. El etanol actúa antagonizando las acciones mediadas por este receptor, siendo responsable de efectos de intoxicación etílica como los blackouts (pérdida de memoria). Al contrario de lo que ocurría con los receptores GABA<sub>A</sub>, un consumo prolongado de alcohol genera una regulación al alza de estos receptores, desencadenando hiperexcitabilidad, crisis convulsivas, hipertensión y alucinaciones en los periodos de abstinencia.
- La **serotonina** es otro de los neurotransmisores afectados por el consumo de alcohol al actuar sobre los receptores 5-HT<sub>3</sub> incrementando su actividad. La serotonina, a su vez, estimula la liberación de dopamina, principal neurotransmisor asociado a los circuitos cerebrales de recompensa. De esta forma se produce una sensación de bienestar tras el consumo de esta sustancia, motivando al individuo a repetir la práctica.
- El **sistema opioide** también participa en la respuesta al consumo de alcohol. Éste sensibiliza receptores del área tegumental ventral, estimulando la frecuencia de liberación de dopamina por las neuronas dopaminérgicas, contribuyendo así a la sensación de bienestar asociada al consumo.
- **Acción del acetaldehído:** metabolito del catabolismo del etanol, se cree que es el responsable de los efectos eufóricos de dicho consumo. Debido a que más del 90% del acetaldehído se metaboliza en el hígado es el principal órgano dañado, por tanto la cantidad causante de los efectos sistémicos es menor del 10%. El acetaldehído es una molécula muy reactiva que forma complejos con proteínas, lípidos y ácidos nucleicos, además es una fuente importante de radicales libres. Se ha visto que estimula la producción de colágeno en el hígado, lo que contribuye a la fibrosis de éste.
- **Alteración de la secreción de hormona antidiurética y aldosterona:** genera retención de sodio, potasio y cloro; se dificulta la reabsorción tubular de agua. <sup>(2) (14)</sup>

### 5.4. Impacto de la genética en el alcoholismo

Se han intentado descifrar desde numerosas perspectivas los diversos factores que determinan al individuo al alcoholismo. Se ha visto que la predisposición genética es uno de los factores más importantes, incrementando la probabilidad de ser alcohólico entorno al 35-60%.

Para llegar a estos resultados se recopilaron datos de diversos estudios basados en casos y controles. Los estudios que llegaban a conclusiones más sólidas estaban realizados a familias de padres no alcohólicos con niños adoptados de los que se conocía si los padres biológicos eran alcohólicos o no. Las tasas de alcoholismo entre los varones fueron un 23% para los casos (padres biológicos alcohólicos) y un 15% para los controles (padres biológicos no alcohólicos), entre las mujeres los datos fueron de un 5% en los casos y un 3% en los controles. <sup>(2)</sup>

En otros estudios realizados a finales de los años 90 se concluyó que el componente genético podría llegar a suponer hasta un 60% del riesgo de padecer alcoholismo <sup>(15)</sup>. Se ha estimado que los riesgos que confieren los genes y el entorno familiar para el alcoholismo son, respectivamente, del 54 y del 14%. Estos datos se fundamentan en suposiciones, ya que no se ha analizado el genoma de los progenitores ni de los descendientes, ni se sabe si han heredado la dependencia. Se han encontrado numerosas alteraciones genéticas que pueden estar ligadas a la predisposición al alcoholismo, como variaciones en el receptor D2 de dopamina, en receptores opioides, en isoformas de enzimas del metabolismo de etanol o mutaciones en el cromosoma 7.

## 5.5. Farmacoterapia

En todo tratamiento contra la dependencia alcohólica es imprescindible la intervención psicosocial, ya que el paciente debe tener la voluntad de desintoxicarse. En los bebedores habituales se da un fenómeno denominado tolerancia que aparece debido a la desregulación de los neurotransmisores y sus receptores, adaptándose al consumo de alcohol. De esta forma cada vez se requieren mayores cantidades de sustancia para lograr los mismos efectos. <sup>(2) (16)</sup>

Tras suprimir súbitamente el consumo de alcohol aparece una hiperexcitabilidad del SNC, conocido como síndrome de abstinencia; debido al desequilibrio entre los distintos neurotransmisores. Los síntomas más comunes de este síndrome son: ansiedad, temblores, hipertensión, convulsiones, sudoración, náuseas, episodios de cansancio y confusión. Una vez superado el síndrome de abstinencia el objetivo de la farmacoterapia es la disminución del ansia o craving y la eliminación del recuerdo del efecto placentero del alcohol. El gran avance en la farmacoterapia del alcoholismo lo ha supuesto el nalmefeno, debido a que permite la reducción paulatina del consumo y su posología es a demanda. <sup>(17)</sup>

### 5.5.1. Tratamiento del síndrome de abstinencia

- **Benzodiacepinas:** considerada la terapia más eficaz y segura. Disminuyen la intensidad del cuadro de abstinencia, previniendo los ataques denominados *delirium tremens* (psicosis, alucinaciones, convulsiones). Se usan preferiblemente benzodiacepinas de vida media larga, excepto

si hay daño hepático, prefiriéndose las de vida media corta o intermedia. El tratamiento dura de 1 a 3 semanas, reduciendo paulatinamente la dosis.

- **Óxido nítrico:** causa analgesia psicotrópica. Se administra por vía inhalatoria. Se han obtenido resultados satisfactorios en el tratamiento de la abstinencia leve y moderada (Revisión Cochrane).

- **Clometiazol:** Es un derivado de la vitamina B1 con acción hipnótica, ansiolítica y antiepiléptica. Actúa incrementando la acción del GABA y disminuye la actividad eléctrica cerebral mediada por glicina. Se emplea preferiblemente la vía oral, aunque en casos graves hay que usar la intravenosa. Desencadena tolerancia cruzada con el etanol y en ocasiones produce dependencia.

- **Tiapride:** neuroléptico atípico y antagonista dopaminérgico D2. No es recomendable para casos graves ni cuando existen alucinaciones.

- **Haloperidol:** neuroléptico clásico, antagonista dopaminérgico. Puede administrarse por vía oral o intravenosa a pacientes con alucinaciones y muy agitados. Produce numerosos efectos adversos extrapiramidales.

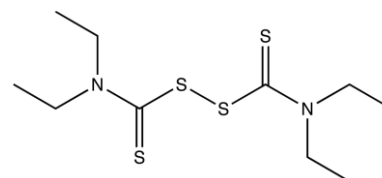
- **β-bloqueantes:** nunca se usan solos, siempre como coadyuvantes. Su función es reducir los temblores, sudoración y taquicardia asociados al síndrome de abstinencia. <sup>(2)</sup>

### 5.5.2. Tratamiento de la dependencia alcohólica

#### ❖ Aversivos

##### *DISULFIRAM*

Usado durante años como única opción en el tratamiento del alcoholismo, aunque el descubrimiento de esta acción surgió en 1948 mientras se estaba estudiando como antiprotozoario; la FDA aprobó



su uso en 1951. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición irreversible (6 días) de la aldehído deshidrogenasa (ALDH), originando una acumulación de aldehído tras el consumo de alcohol. Los síntomas de esta acumulación son el denominado efecto antabus: enrojecimiento, náuseas, taquicardia, dolor de cabeza. La finalidad de este cuadro es causar aversión ante la ingesta de alcohol, sin embargo, no ocurre en todos los pacientes, ya que muchos continúan bebiendo pese a los efectos adversos. Estas últimas personas no son candidatas para continuar el tratamiento con disulfiram, ya que existe un alto riesgo médico debido a la acumulación masiva de acetaldehído en el organismo.

El tratamiento puede reducir el número de recaídas, incrementa el tiempo de abstinencia y disminuye la frecuencia de consumo. Se administra por vía oral, su absorción es rápida pero sus efectos tardan entre 3 y 12 h en aparecer. Su excreción se da por orina, heces y nivel pulmonar, mayoritariamente en forma de metabolitos.

El periodo de tratamiento puede durar de meses a años. Hay que advertir al paciente de los efectos secundarios y asegurarse de que no ha bebido alcohol al menos en las últimas 12 horas. Puede alterar el metabolismo de otros fármacos y sustancias al modificar la actividad del citocromo P450. Se recomienda administrar solo en pacientes muy motivados y comprometidos ya que la adherencia al tratamiento es baja. Existe un fármaco con acción semejante al disulfiram, la cianamida cálcica, que actúa inhibiendo de forma reversible la ALDH reduciendo la duración de las reacciones adversas, por el contrario, su experiencia clínica y número de estudios no es tan elevado.

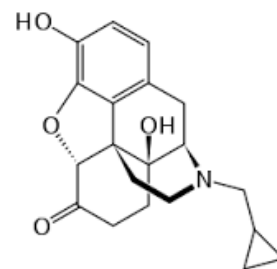
Actualmente es menos usado con el fin de tratar el alcoholismo, pero se está incrementando su empleo para reducir la adicción a la cocaína debido a su interferencia con los circuitos mesolímbicos alterados por la cocaína, ya que uno de sus metabolitos inhibe la dopamina-beta-hidroxilasa, incrementando la dopamina y reduciendo su conversión a norepinefrina. Se están estudiando sus posibles usos como citostático en la terapia contra el cáncer debido a su actividad inhibidora de la subunidad 26S del proteasoma y de las topoisomerasas.

Como se ha comentado anteriormente existe una variante atípica de la ALDH, denominada “ineficiente”, ya que el acetaldehído se oxida lentamente. Como consecuencia se produce una acumulación de este metabolito originando síntomas de intoxicación etílica (nauseas, sofocos, dolor de cabeza), semejante al efecto aversivo del disulfiram. La prevalencia de este polimorfismo entre la población caucásica apenas llega al 10%, pero entre la oriental es del 40% <sup>(12)</sup>. La población japonesa homocigota para la ALDH ineficiente es aproximadamente un 8%, su abuso de alcohol es prácticamente nulo debido a la rápida intoxicación. <sup>(18)</sup>

#### ❖ Anti-craving

##### *NALTREXONA*

Antagonista puro de los receptores opiáceos, con relativa selectividad frente al receptor  $\mu$  a bajas dosis. Regula la acción de la dopamina de forma indirecta, actuando en el sistema límbico y en el núcleo accumbens. Se empezó a usar en la década de los 90, primero frente a dependencia a opiáceos, pero sus resultados no fueron los esperados.



Se emplea en pacientes desintoxicados de opiáceos o de alcohol para reducir el riesgo de recaída y mantener la abstinencia. Concretamente, en el caso de la dependencia alcohólica se ha visto que previene la recaída completa tras un consumo esporádico y limitado de alcohol, además disminuye la sensación de bienestar asociada a ese consumo. Actúa disminuyendo los efectos placenteros asociados al consumo de alcohol, por lo que disminuye el craving o ansia. Se consigue por tanto una reducción del consumo y se incrementa el tiempo de abstinencia. En un meta-análisis sobre 50

ensayos clínicos se evidenció que la naltrexona reduce el riesgo de consumo excesivo en un 17% respecto al placebo. <sup>(19) (20)</sup>

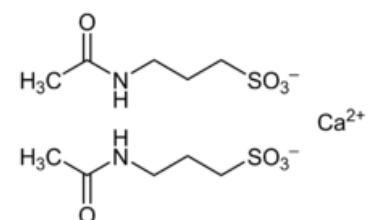
Uno de los puntos a favor de este fármaco es su mayor adherencia al tratamiento respecto a otros fármacos empleados para tratar adicciones. La duración del tratamiento puede ir desde los 3 meses hasta 1 año. Se ha visto que la eficacia es mayor en aquellos pacientes cuya adicción se caracteriza por el craving o ansia.

La vía de administración de la naltrexona es oral, prácticamente la totalidad del fármaco es absorbido (96%), sin embargo produce hepatotoxicidad debido a su intenso metabolismo de primer paso hepático. La aclaración de la naltrexona y sus metabolitos se da mayoritariamente por vía renal, en un 98% conjugados con ácido glucurónico.

Existen varias alteraciones genéticas que afectan a los receptores opioides, influyen tanto en la predisposición al alcoholismo como en las diferentes respuestas al tratamiento con naltrexona. En un análisis retrospectivo doble ciego desarrollado en Estados Unidos con descendientes europeos se vio que aquellos individuos tratados con naltrexona que poseían una o dos copias del alelo Asp 40 en el receptor opioide  $\mu$  eran menos propensos a volver a volver a consumir grandes cantidades de alcohol y tardaban más tiempo en hacerlo. El cambio de la Asn por el Asp se da en un sitio de glucosilación del extremo N-terminal del receptor  $\mu$ , incrementando hasta tres veces la afinidad ligando-receptor. <sup>(21) (22)</sup>

### ACAMPROSATO

Aprobado en 2004, el acamprosato es un antagonista glutamatérgico que actúa en los canales NMDA a través de un agonismo parcial en el sitio de unión de la espermidina. Además se cree que también actúa incrementando la actividad del GABA, debido a su semejanza con el neurotransmisor. De esta forma se restaura el equilibrio entre ambos sistemas, disminuyendo el *craving*. La acetilación le confiere la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica con mayor facilidad.



La biodisponibilidad oral del acamprosato es baja, no se suele absorber más de un 10% y una vez en el torrente sanguíneo no se une a proteínas plasmáticas. El 50% del total absorbido se excreta sin metabolizarse a través de la orina. La ingesta de alimentos reduce la absorción oral de acamprosato pero las disfunciones hepáticas no afectan a su metabolismo.

Diversos meta-análisis han confirmado la eficacia del acamprosato, en ellos se han estudiado a más de 4000 individuos, encontrando diferencias significativas con los tratados con placebo,

obteniendo un OR de 1,47 a los 6 meses. Al igual que la naltrexona, la adherencia al tratamiento es significativamente mayor que con otros fármacos usados para tratar adicciones. <sup>(23)</sup>

El acamprosato ayuda a disminuir el craving o ansia, facilitando la abstinencia tras dejar de beber grandes cantidades de alcohol y reduciendo las tasas de recaída. No se ha demostrado eficacia en personas que continúan bebiendo en exceso o consumen otro tipo de drogas; para estos casos los antagonistas opiáceos se consideran más eficaces. <sup>(24)</sup>

Una de las limitaciones de este medicamento es su posología, se debe tomar 3 veces al día, por lo que puede en tratamientos crónicos puede disminuir la adherencia.

- ESTUDIO COMBINE: NALTREXONA + ACAMPROSATO

La combinación de fármacos más estudiada en el tratamiento del alcoholismo es la naltrexona con acamprosato; mientras que el acamprosato es más eficaz en el mantenimiento de la abstinencia la naltrexona disminuye la probabilidad de recaída completa tras un primer consumo. El estudio COMBINE tuvo lugar entre el 2001 y el 2004 en 11 centros distintos de Estados Unidos de manera aleatoria. Su objetivo era evaluar la eficacia de los tratamientos farmacológicos e intervenciones conductuales en pacientes con dependencia alcohólica. Se estudiaron la naltrexona y el acamprosato por separado y juntos. Además en ciertos grupos se dieron intervenciones médicas (mejorar cumplimiento y adherencia) y terapia conductual combinada.

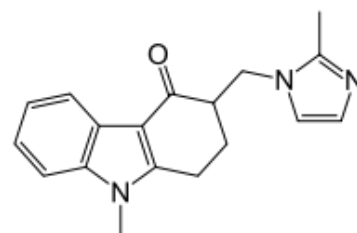
Los resultados del estudio generaron gran controversia con lo descrito por estudios europeos, ya que en el estudio COMBINE el acamprosato nunca se asoció a una mayor eficacia que el placebo, ni siquiera con intervención conductual. <sup>(25)</sup>

La naltrexona obtuvo buenos resultados tanto sola como combinada, equiparándose a la intervención exclusiva de la terapia conductual. Es decir, el tratamiento con naltrexona con terapia conductual tuvo un similar resultado a la intervención conductual sin tratamiento farmacológico. Además se concluyó que la combinación de naltrexona y acamprosato lograba unos mejores resultados con suficiente significancia estadística que la de ambos por separado. <sup>(26)</sup>

❖ Uso off label

*ONDANSETRÓN*

Durante los años 80 y 90 se aíslan nuevos receptores del sistema serotoninérgico y se comienzan a desarrollar nuevos fármacos que actúen a ese nivel. Los IRSS disminuían la ingesta de alcohol, pero originaban efectos secundarios como pérdida de peso y reducción de la ingesta de líquidos. Además se probó un antagonista 5HT3 usado



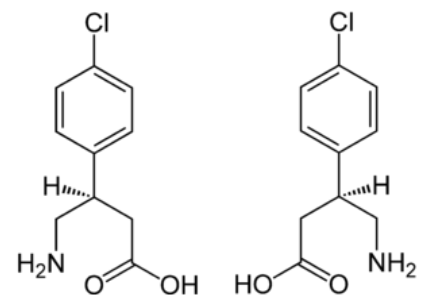
contra las náuseas, el ondansetrón,<sup>(27)</sup> siendo más selectivo en sus efectos que los IRSS. En los primeros estudios sobre esta nueva indicación del ondansetrón se observó que el pretratamiento con este fármaco atenúa significativamente los efectos placenteros subjetivos del alcohol, además de reducir el deseo de beber y el ansia. Sucesivos estudios corroboraron estos datos, ya que en animales tratados con ondansetrón se incrementaban los efectos aversivos del alcohol y la sensación subjetiva de intoxicación.

También se ha estudiado su combinación con naltrexona, ya que también actúa reduciendo el craving, dando resultados positivos al compararlos con placebo, pero no comparándolos con cada fármaco aislado. El tipo de paciente adecuado para el tratamiento con ondansetrón es semejante al de la naltrexona, siendo más eficaz en personas con alcoholismo reciente, ya que su afectación serotoninérgica es mayor.<sup>(28)</sup>

Además la efectividad del ondansetrón se ha visto modificada por ciertos polimorfismos en el transportador de serotonina SERT o 5-HTT, encargado de la recaptación de serotonina en la hendidura sináptica. El gen de este transportador está localizado en el cromosoma 17q11.1–q12, además posee un promotor que regula su expresión. Es en la zona del promotor donde existe un polimorfismo que consiste en la inserción o delección de 44 pares de bases que determinan dos variantes alélicas, un alelo corto (S) que es el dominante y un alelo largo (L) recesivo. Existen diferencias sustanciales en las tasas de transcripción del transportador, asociándose el genotipo LL a sufrir mayor craving o ansia, pero obteniendo mejor respuesta a la acción del ondansetrón.<sup>(29)</sup>

### BACLOFENO

Es un agonista del receptor metabotrópico GABA-B, es comúnmente conocido como tratamiento de la espasticidad, actuando a nivel espinal. Los primeros indicios de eficacia del baclofeno en el tratamiento del alcoholismo se dieron en la década de los 70, al disminuir el consumo voluntario de alcohol y la sensación de recompensa ligada a éste, pero no se corroboraron hasta una década más tarde.



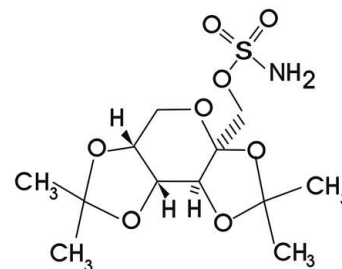
La mayor limitación de esta molécula es su corta semivida plasmática (3-4 h) por lo que su posología es bastante incómoda, reduciendo el cumplimiento y adherencia al tratamiento.<sup>(30)</sup>

En los años 2000 se hicieron numerosos estudios que avalaban la eficacia de este fármaco al suprimir la motivación para adquirir alcohol y al disminuir los síntomas del síndrome de abstinencia. Sin embargo, la respuesta no era igual en todos los sujetos, ya que se observó que existían diferencias entre genotipos.

Actualmente se considera que el baclofeno incrementa la proporción de sujetos completamente abstinentes, así como los días de abstinencia y disminuye la cantidad de alcohol ingerido. Se ha demostrado mayor eficacia en alcohólicos de inicio precoz; además disminuye los días de ansia o craving, pero no influye en los días depresivos. <sup>(31)</sup>

### TOPIRAMATO

Conocido por su actividad antiepiléptica, estabilizador del ánimo y profilaxis de ataques de migraña. No se conoce de forma exacta su mecanismo de acción, se cree que tiene acción antagonista sobre los receptores no NMDA de glutamato, potencia la actividad del GABA y bloquea los canales de sodio voltaje-dependiente en las neuronas. El topiramato se une en un 13-17% proteínas plasmáticas, en monoterapia se metaboliza un 20% y la excreción es renal (81% de la dosis). <sup>(32)</sup>

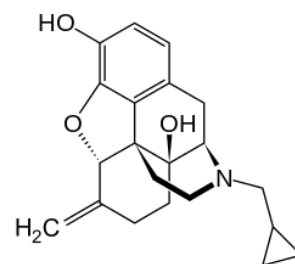


Numerosos estudios realizados en Estados Unidos y Europa señalan la eficacia de este fármaco, reduciendo tantos los días de consumo excesivo como la cantidad de alcohol ingerido. Se ha visto que este fármaco reduce la tasa de recaídas, el craving y mejora la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, no se han logrado replicar los resultados en todos los estudios. La respuesta a estas variaciones puede ser un determinado genotipo presente en aproximadamente el 40% de la población europea, que hace que respondan en mayor medida al fármaco. Se trata polimorfismo del gen GRIK1 (rs2832407) que codifica una región de la subunidad GluK1 del receptor de kainato, su presencia incrementa la respuesta al tratamiento con topiramato e influye en la gravedad de los efectos adversos producidos. <sup>(33)</sup>

### ❖ Reducción del consumo

#### NALMEFENO

El nalmefeno es un fármaco opioide con actividad antagonista en los receptores  $\mu$  y  $\delta$  y presenta un agonismo parcial en el receptor  $\kappa$ . La función sobre estos receptores se da en la zona corticomesolímbica, logrando una disminución del consumo de alcohol y un mayor control sobre su consumo. Estructuralmente es muy parecido a la naltrexona, únicamente se da la sustitución del carbonilo por un grupo metilideno, obteniendo la ventaja de eliminar la toxicidad hepática.



Último fármaco lanzado al mercado para el tratamiento del alcoholismo, aprobado en 2013 por la Agencia Europea del Medicamento (EMA), se considera una auténtica revolución debido, en gran parte, a su posología y a que es el único fármaco aprobado actualmente para reducir el consumo de

alcohol. La población a la que va dirigida este fármaco es a personas con un consumo de alcohol elevado al menos 6 días al mes (hombres > 60g alcohol/día y mujeres > 40g alcohol/día) que no logran su disminución en dos semanas. Sin embargo no deben existir síntomas físicos de abstinencia ni se puede administrar a pacientes que requieran una desintoxicación inmediata. Para determinar la idoneidad del tratamiento con este fármaco hay que pedir al paciente que anote el consumo de alcohol durante las dos semanas siguientes tras acudir a consulta. Si el consumo no se reduce se puede comenzar con la terapia con Selincro, siempre que no se presente sintomatología de abstinencia; y debe acompañarse de una intervención psicosocial con el objeto de disminuir el consumo e incrementar la adherencia (programa BRENDA).<sup>(34)</sup>

La posología del tratamiento es lo más novedoso, el paciente debe tomar un comprimido solamente cuando perciba un riesgo anticipado de consumo elevado de alcohol, lo ideal son 1-2 horas previas a dicho consumo, pero si ya se ha empezado a beber hay que tomarlo lo más pronto posible. Esta nueva forma de administración ha demostrado un cumplimiento superior al 80% en ocho de cada diez pacientes tratados<sup>(35)</sup>. Los estudios se realizaron sobre una población con un consumo de alcohol alto o muy alto, al final de éstos se demostró una disminución significativa en el número de días de consumo excesivo de alcohol y del consumo de alcohol total diario<sup>(36)</sup>. Además se cree que esta nueva forma de tratamiento incrementará el número de alcohólicos que soliciten intervención médica, ya que más del 40% no lo hacen porque no se creen capacitados para dejar de beber totalmente.

Cabe destacar que el número de abandonos en distintos estudios siempre fue superior en el grupo tratado con Selincro (45-64%) que en el tratado con placebo (28-32%). Pese a esto, el porcentaje de respondedores al Nalmefeno frente al placebo siempre fue significativamente favorable.<sup>(37)</sup>

#### ❖ Nuevas terapias

Actualmente no se ha encontrado ningún fármaco prometedor en estudio; la auténtica revolución ha sido gracias al nalmefeno. La mayoría de investigaciones se están centrando en los nuevos usos de medicamentos ya comercializados, sobre todo los que actúan sobre el sistema nervioso central y alguno contra frente a la obesidad (Rimonabant, ya retirado por ocasionar problemas psiquiátricos).<sup>(2)</sup>

Un ensayo clínico sobre el oxibato sódico finalizado en 2014 demostró una eficacia semejante a las benzodiazeponas en la supresión del síndrome de abstinencia, logrando además la disminución del *craving*<sup>(38)</sup>. Desde 1992 este fármaco está autorizado en Italia y Austria para el tratamiento del alcoholismo, si bien en España solo está permitido su uso para tratar la cataplejía asociada a narcolepsia. El gran inconveniente de este fármaco es su riesgo de abuso (se le conoce como éxtasis

líquido o droga de la violación), por lo que requiere de una persona cercana al enfermo que controle su medicación.

## 6. CONCLUSIONES

El alcoholismo y sus consecuencias, tanto económicas como sociales, constituyen un problema de primera magnitud en nuestro entorno. Sin embargo, el carácter hereditario de numerosos casos nos hace pensar que por mucho que se invierta en prevención y políticas sociales siempre existirá un porcentaje de personas alcohólicas debido a la genética. En este último caso sería de gran utilidad la detección precoz para evitar en la medida de lo posible la enfermedad.

Como hemos visto, la genética no solo juega un papel importante en la predisposición al alcoholismo sino en la respuesta al tratamiento. Las conclusiones dispares entre distintos estudios de un mismo fármaco son debidas, en numerosas ocasiones, a la diferente condición genética. Por todo esto se propone que antes de iniciar un tratamiento para la dependencia alcohólica se analicen los principales alelos que intervienen en la distinta respuesta a cada uno de los fármacos y de este modo ajustar e individualizar el tratamiento.

El primer paso para la elección de la terapia más adecuada es establecer el objetivo de consumo, ya que se puede perseguir la completa abstinencia o simplemente reducir el consumo a niveles de menor riesgo. Lo ideal es dirigir el tratamiento hacia la abstinencia total, pero se requiere una elevada colaboración por parte del paciente; por ello el nalmefeno es de gran utilidad como paso intermedio en la reducción del consumo de alcohol, con el fin de mejorar el pronóstico y la confianza de la persona. En casos de elevado riesgo para la salud se recomienda la desintoxicación inmediata debido a las consecuencias que podrían derivarse del mantenimiento en el consumo. Sin embargo, hay ocasiones en las que la reducción del consumo es el fin en sí mismo, llegando a niveles menos dañinos para la salud.

Con el nalmefeno se ha dado un importante paso adelante en el tratamiento de la dependencia alcohólica, sin embargo queda mucho que recorrer. En primer lugar hay que lograr motivar a los afectados para que pidan ayuda profesional y, una vez lo hagan, se consiga una alta adherencia al tratamiento. Para ello, lo adecuado sería detectar las variaciones interindividuales que determinan la distinta respuesta a los fármacos y así poder ofrecer a cada paciente un tratamiento personalizado que disminuya los fracasos para garantizar el cumplimiento del mismo.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Gil-Hernández A. Tratado de nutrición: Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición humana. Volumen 1. 2ª ed. Madrid: Ed. Medica Panamericana; 2010.
2. Lorenzo P, Ladero JM, Leza JC, Lizasoain I. Drogodependencias: Farmacología Patología Psicología Legislación. 3ª ed. Madrid: Ed. Médica Panamericana; 2009.
3. World Health Organization. [Online]. [citado Enero 2015]. Disponible en: [http://www.who.int/substance\\_abuse/terminology/definition1/en/](http://www.who.int/substance_abuse/terminology/definition1/en/).
4. Segal G. Alcoholism, Disease and Insanity. *Philosophy, Psychiatry & Psychology*. 2013; 30(4): p. 297-315.
5. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. [Online]. [citado Febrero 2015]. Disponible en: <http://www.niaaa.nih.gov/alcohol-health/>.
6. Encuesta sobre alcohol y drogas en España. Madrid: Gobierno de España, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2015.
7. Global status report on alcohol and health 2014. Suiza: World Health Organization; 2015.
8. Status Report on Alcohol and Health in 35 European Countries 2013. Copenhague: World Health Organization; 2014.
9. Alcohol consumption, alcohol dependence and attributable burden of disease in Europe. Amphora Project; 2012.
10. Laramée P. The economic burden of alcohol dependence in Europe. *Alcohol and Alcoholism*. 2013; 48(3): p. 259-269.
11. Zakhari S. Alcohol metabolism and epigenetic changes. *Alcohol Research*. NIAAA. 2014; 35(1).
12. Lieber C. Ethanol metabolism, cirrhosis and alcoholism. *Clin Chim Acta*. 1997; 257(1): p. 59-84.
13. Minna L, Marja K. Biochemical markers of alcoholism. *Clin Chem Lab Med*. 2007; 45(8): p. 953-961.
14. Arias R. Reacciones fisiológicas y neuroquímicas del alcoholismo. *Perspectivas en psicología*. 2005; 1(2).
15. Danielle M, Agrawal A. The genetics of alcohol and other drug dependence. NIAAA. [Online]; 2013. Disponible en: <http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/arh312/111-118.htm>.
16. Chesa D, Elías M, Fernández E. El craving, un componente esencial en la abstinencia. *Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq*. 2004;(89): p. 93-112.
17. Johnson BA. Medication treatment of different types of alcoholism. *The American Journal of Psychiatry*. 2010; 167(6): p. 630-639.
18. Ficha técnica Antabus. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2014.
19. Gual A. Evolución clínica del alcoholismo tratado con naltrexona. Eficacia y seguridad en una muestra de 198 pacientes. *Medicina Clínica*. 2001; 16(14).
20. Rösner S. Opioid antagonist for alcohol dependence. *The Cochrane Library*. 2005;(12).
21. Oroszi GAR, O'Malley S. OPRM1 Asn40Asp Predicts response to naltrexone treatment; a haplotype-based approach. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2009; 33(3): p. 383-393.
22. Ficha técnica Naltrexona 50mg. AEMPS; 2013.
23. Bouza C, Magro A, Muñoz A. Efficacy and safety of naltrexone and acamprosate in the treatment of alcohol dependence: a systematic review. *Addiction*. 2004; 99(7): p. 811-828.
24. Ficha técnica Zulex 333mg. AEMPS; 2008.
25. Mann K, Lemenager T, Hoffmann S, Reinhard I. Results of a double-blind, placebo-controlled pharmacotherapy trial in alcoholism conducted in Germany and comparison with the US COMBINE study. *Addiction Biology*. 2013; 18(6): p. 937-943.
26. Anton R, SS O. Combined Pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence. The COMBINED study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2014; 295(17).
27. Ficha técnica Zofran. AEMPS; 2006.
28. Ait-Daoud N, Johnson B, Javors M, Roache J. Combining ondansetron and naltrexone treats biological alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2001; 25: p. 847-849.
29. Kenna G, Zywiak W, Swift R. Ondansetron reduces naturalistic drinking in nontreatment-seeking alcohol-dependent individuals with the LL 5'-HTTLPR genotype: a laboratory study. *Alcoholic Clin Exp Res*. 2014; 38(6): p. 1567-1574.
30. Ficha técnica Baclofeno. AEMPS; 2014.
31. Colombo G, Agabio R, Carai M. Ability of baclofen in reducing alcohol intake and withdrawal severity: I--Preclinical evidence. *Alcohol Clin Exp Res*. 2000; 24(1): p. 58-66.
32. Ficha técnica Topiramato. AEMPS; 2008.
33. Kranzler H, Covault J, Feinn , R. Topiramate treatment for heavy drinkers: moderation by a GRIK1 polymorphism. *Am J Psychiatry*. 2014; 171(4): p. 445-452.
34. European Medicines Agency (EMA). European public assessment report (EPAR) for Selincro. Londres: EMA; 2013.
35. Sinclair J, Chick J, Sorensen P, Gual A. Can alcohol dependents patients adhere to 'as-needed' medication regimen? *Eur Addict Res*. 2014; 20: p. 209-217.
36. Van der Brink W, Aubin HBA, Gual A. Efficacy of 'as-needed' nalmefene in alcohol-dependents patients with at least a high drinking risk level: results of a subgroup analysis of two randomized controlled 6-month studies. *Alcohol Alcohol*. 2013; 48(5): p. 570-578.
37. Panorama Actual del Medicamento (PAM). Nalmefeno (Selincro). PAM. 2014; 378(38): p. 964-968.
38. Caputo F, Skala K, Mirijello A, Ferrulli A, Walter H, Lesch O. Sodium Oxybate in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a randomized double-blind comparative study versus oxazepam. The GATE 1 trial. *CNS Drugs*. 2014; 28(8): p. 743-752.