

Naltrexona en el tratamiento de la dependencia del alcohol

E. OCHOA MANGADO

Servicio de Psiquiatría. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Resumen

Se realiza una revisión de los estudios preclínicos que muestran la interrelación entre el consumo de alcohol y el sistema opioide endógeno. Se revisa el efecto de la naltrexona, antagonista opiáceo no selectivo sobre la reducción del consumo de alcohol. Disminuye las recaídas por bloquear el efecto positivo del alcohol a dosis de 50 mg/día. Los efectos secundarios más frecuentes son náuseas y vómitos, y no presenta hepatotoxicidad a las dosis recomendadas. Así, la naltrexona se muestra útil en el tratamiento del alcoholismo, junto con terapias psicosociales.

Palabras clave: Naltrexona. Opiáceos endógenos. Dependencia alcohólica.

Summary

This paper reviews preclinical research which demonstrates the involvement of the opioid system in the reinforcing effects of alcohol, and the effects of naltrexone, a long-acting, nonselective opioid receptor antagonist to reduce alcohol intake. Naltrexone (50 mg/day) may prevent the return to drinking by blocking the pleasurable effects or «high» associated with alcohol drinking, and relapse rates were reduced. The most common adverse effects reported include nausea and vomiting and it does not appear to be hepatotoxic in dosages recommend. Thus, naltrexone appears to offer significant therapeutic benefits, when used with behavioural treatment for alcohol dependent patients.

Key words: Naltrexone. Endogenous opioid system. Alcohol dependence.

El abuso de alcohol constituye un importante problema de salud pública, con implicaciones médicas, psicosociales, laborales y económicas. El diagnóstico de la patología relacionada con el consumo de alcohol debe cumplir una serie de criterios bien determinados (1). En la práctica clínica existen diferentes modelos teóricos de acercamiento al consumo de alcohol que implican diversos modelos de tratamiento. Existen dos tendencias básicas en el tratamiento de la dependencia alcohólica: identificar subgrupos específicos, o bien abordar globalmente a los sujetos con dependencia alcohólica. Aquí el tratamiento gira en torno a la conducta de la bebida e implica la aceptación de que el alcoholismo debe ser abordado en sí mismo, y que por tanto los objetivos del tratamiento son facilitar la adquisición de la abstinencia y el mantenimiento de la misma. La abstinencia, absoluta y definitiva, ha sido en general el único resultado considerado como aceptable en los programas clásicos (2, 3). Sin embargo el consumo controlado de alcohol

puede representar un objetivo en algunas personas con dependencia, abuso o con problemas relacionados con el alcohol.

La controversia entre abstinencia absoluta y bebida controlada iniciada hace tiempo y retomada en modelos psicológicos de orientación cognitivo-conductual (4) no está zanjada en la actualidad (5, 6). Los objetivos de bebida controlada han sido referidos a pacientes con un grado de dependencia ligero y con un buen nivel de funcionamiento psicosocial, y aunque no existen datos precisos que permitan predecir al inicio de tratamiento que pacientes pueden mantener una bebida controlada, se considera que a mayor severidad de la adicción más dificultad para beber de forma controlada (7).

Los tratamientos de deshabituación y prevención de recaídas en la dependencia del alcohol pueden beneficiarse de fármacos que atenúen el deseo imperioso de beber («craving»), reduzcan los efectos reforzadores positivos asociados con la ingesta, a la vez que presenten

pocos efectos adversos, escasa capacidad adictiva y evitan las interacciones con el consumo de alcohol (8, 9).

En la última década el mejor conocimiento de la neurofisiopatología del alcoholismo (implicando los sistemas de neurotransmisión de noradrenalina, serotonina, GABA, y opiáceos), el desarrollo de nuevos modelos de experimentación animal y los ensayos clínicos han aportado avances en el tratamiento farmacológico del alcoholismo, entre los que se encuentra la utilización de los antagonistas opiáceos (10-12).

Las hipótesis de la relación entre el consumo de alcohol y los opiáceos endógenos se basan en:

1. No se conocen receptores específicos para el etanol en el SNC, por lo que debe interactuar por medio de otros neuroreceptores.
2. El sistema opioide endógeno se asocia con la emoción y la motivación.
3. El etanol inicia procesos opiodérgicos en relación con la emoción y la motivación (13, 14).

Ya que los opioides endógenos están implicados en los procesos de extinción de los impulsos a través de la experimentación de fenómenos de gratificación, puede pensarse que la actividad del sistema opioide interviene en el deseo de beber y en la capacidad de control (15), y que en el alcohólico o en personas de alto riesgo de presentar dependencia alcohólica estos procesos de extinción están alterados, determinando la continuación de la ingesta (16). Por ello el empleo de antagonistas opiáceos podría ser útil en las dependencias de sustancias no opioides.

Se ha postulado que existiese en los alcohólicos o en personas de alto riesgo de desarrollar alcoholismo algún tipo de alteración del sistema opioide, ya por

- a) Un exceso de actividad opioide, que aumenta el deseo de beber en quien bebe, y favorece la pérdida de control.
- b) Una deficiencia del sistema opioide basal, que produce deseo de alcohol al producirse tras la bebida un incremento de este sistema.
- c) Los niveles basales no están alterados, sino que aumentan de forma patológica en algunas personas tras la ingesta etílica.

En estas tres hipótesis se considera que la actividad aumentada del sistema opioide endógeno contribuye al deseo de alcohol, ya que su ingesta incrementa la actividad del sistema opioide endógeno reforzando así el consumo, principalmente en alcohólicos o en personas que presentan una predisposición genética al abuso de alcohol (14, 17).

La participación de los receptores opiáceos en la dependencia alcohólica fue postulada como hipótesis hace más de 20 años. Se basó en el hecho de que el acetaldehído es capaz de reaccionar «in vitro» con diferentes aminas biógenas, dando lugar a compuestos endotóxicos altamente adictivos y con estructura similar a la morfina. Aunque esto no se ha demostrado «in vivo», se ha segui-

do estudiando la participación del sistema opioide endógeno en la regulación del consumo de etanol (18). La evidencia clínica también sugiere importantes nexos entre el alcohol y los opiáceos, encontrándose en los adictos a opiáceos una relación inversa entre el consumo de alcohol y de opiáceos. Así, en los períodos de desintoxicación, o de menor dosis del opiáceo (ya sea por tomar metadona o por reducción de la cantidad) se produce en los adictos a opiáceos un importante y significativo aumento del consumo de alcohol (19-22).

Los estudios realizados en experimentación animal apoyan la relación entre el consumo de alcohol y los opiáceos, dado que:

- La administración de morfina a bajas dosis en ratas aumenta el consumo de alcohol, pero no lo aumenta si se administra a altas dosis (23-25).
- Bajas dosis de morfina aumentan los niveles de metencefalinas en estriado e hipotálamo en ratas, pero altas dosis los suprimen (26).
- La naltrexona y la naloxona disminuyen el consumo de alcohol en roedores (27-32) y en monos (33-35).
- La naltrexona bloquea la ingesta post-estrés en ratas (36, 37), bien por bloqueo de receptores opiáceos delta (38), o receptores mu (39), u otros receptores (40, 41) y la respuesta inmune tras el consumo de alcohol (42).
- El consumo crónico de alcohol disminuye los niveles basales de beta-endorfinas y metencefalinas en hipófisis y cerebro (43, 44).
- Se produce un aumento de los niveles basales de beta-endorfinas y metencefalinas tras el consumo agudo de alcohol en ratas (45).
- Los opiáceos refuerzan el sistema límbico dopaminérgico, relacionándose la dopamina (46), y la serotonina (47) con la ingesta de alcohol.
- El antagonista opiáceo naltrindole disminuye la ingesta alcohólica en ratas (48).

Estos y otros estudios (18, 49-51) de experimentación animal apoyan que ya sea por diversos mecanismos (combinación del acetaldehído con catecolaminas para formar agonistas opiáceos que estimulen directamente los receptores opiáceos, activación del sistema opioide endógeno por estimular la liberación de endorfinas y encefalinas o por estimular directamente los receptores opiáceos, alteración directa de la sensibilidad de los receptores opioides a los opiáceos endógenos), el alcohol está relacionado con el sistema opioide endógeno y que la naltrexona por bloqueo del receptor opiáceo puede producir una disminución del deseo de alcohol en alcohol-dependientes. Además, en la autoadministración de alcohol probablemente intervienen factores genéticos por lo que quizá algunos individuos tengan un mayor riesgo de abuso de alcohol.

Se han realizado diversos estudios para valorar estos resultados en el hombre. Así aparece que:

- Los efectos de la bebida (euforia, relajación, encontrarse bien) se relacionan en el tiempo (alrededor

de 30 minutos tras el consumo), con el aumento de beta-endorfinas que se produce en hipotálamo tras la ingesta (52).

- Las cantidades muy elevadas de etanol, producen depresión, y no aumentan las endorfinas (52).
- Al comparar no-alcohólicos con antecedentes de alcoholismo (alto riesgo) con no-alcohólicos sin antecedentes (bajo riesgo), aparece que los niveles basales plasmáticos de beta-endorfinas eran menores en la muestra de alto riesgo, pero tras la ingesta de alcohol se produce un aumento de beta-endorfinas plasmáticas significativamente mayor en este grupo de alto riesgo (53).
- Aparece activación del cortex derecho prefrontal y del sistema opiáceo endógeno durante la intoxicación etílica (54).
- Los alcohólicos presentan niveles bajos de beta-endorfinas en plasma al dejar de beber, que se normalizan a las seis semanas de abstinencia (55).
- La naltrexona aumenta algunos aspectos sedativos del alcohol, y reduce el refuerzo positivo sin afectar los aspectos psicomotores ni la farmacocinética de etanol (56).
- La naltrexona aumenta los efectos sedativos del loracepam, posiblemente mediados por mecanismos gabaérgicos (57).
- La naltrexona reduce el deseo de alcohol, la frecuencia de la bebida y el consumo total de la misma en un pequeño estudio randomizado que se realiza en bebedores no dependientes (58).
- Estos efectos aparecen también en estudios realizados con otros antagonistas opiáceos, como el nalmeferene (59).

Todos estos trabajos apoyan la hipótesis de que dado que los niveles plasmáticos de beta-endorfinas reflejan la actividad cerebral, el sistema opioide endógeno media algunos aspectos del consumo de alcohol, y es más sensible al alcohol en personas con alto riesgo de convertirse en alcohólicos. Al igual que bajas dosis de opiáceos estimulan la ingesta de alcohol en ratas y altas dosis la reducen o anulan, la alteración del sistema opioide endógeno en el hombre modificaría la ingesta de alcohol. La naltrexona, por bloquear el sistema opioide endógeno bloquea los mecanismos de refuerzo y reduce la preferencia por el alcohol (60).

Estas hipótesis han motivado la realización de diversos ensayos clínicos (61, 62):

- Volpicelli y cols. (61) estudian una muestra de 70 alcohólicos varones, ya desintoxicados, a los que administra con una metodología doble ciego, randomizada, durante 12 semanas 50 mg de naltrexona o placebo, junto con terapia individual y grupal. El tratamiento fue bien tolerado y no se produjo aumento de transaminasas ni alteración del estado de ánimo. Los resultados muestran que 19 de 35 (54%) del grupo placebo recaen frente a 8 de 35 (23%) del grupo de naltrexona. Las escalas de craving eran

menores en el grupo de naltrexona. Un número similar de pacientes de ambos grupos admiten beber alcohol, pero los que reciben naltrexona consumen menor cantidad y lo hacen durante menor número de días. Además refieren menos euforia respecto a su experiencia previa tras la ingesta. Tras un consumo puntual de alcohol, el grupo control recayó en el 95% de los casos, frente al 58% de los que recibían naltrexona. En fases posteriores del estudio (63, 64) encuentran que los pacientes tratados con naltrexona beben menos que los tratados con placebo, y refieren que el «high» producido por el alcohol durante el estudio era menor que el habitual. Al estudiar los predictores de respuesta al tratamiento, aparece que ésta es mejor en los pacientes que presentan niveles basales elevados de malestar psicológico y de síntomas somáticos. Otros estudios encuentran que es predictor de buena respuesta que al inicio del tratamiento se disminuya de forma inmediata la necesidad de beber (65).

- O'Malley y cols. (62) estudian con metodología doble ciego, y randomizado, durante 12 semanas a 104 pacientes divididos en cuatro grupos según reciban naltrexona o placebo junto terapia de apoyo o «coping skills» (entrenamiento en estrategias de afrontamiento para la prevención de recaídas). El 65% completan tratamiento. Todos los pacientes que recibieron naltrexona tomaron menos bebidas, bebieron menos días, y presentaron menor riesgo de recaída que los del grupo placebo. El craving por alcohol fue menor en los que reciben naltrexona frente a placebo. A los seis meses de finalizado el estudio (66), los que recibieron naltrexona presentan menores tasas de recaída y menor consumo de alcohol que los que recibieron placebo. El subgrupo que llevó a cabo prevención de recaídas y naltrexona tendió a experimentar con el alcohol más frecuentemente que el que recibió naltrexona más terapia de apoyo, pero una vez iniciada la ingesta de alcohol los que realizaban prevención de recaídas y naltrexona tuvieron una tasa acumulada de recaídas menor que el otro grupo. Un estudio posterior señala que el efecto principal de la naltrexona es la modificación del deseo subjetivo de beber o «craving» (67).

Estos ensayos clínicos presentan limitaciones a la hora de extraer conclusiones manifiestas, ya que evalúan la naltrexona junto con alguna forma de terapia, son de corta duración (12 semanas) y cuentan con un escaso número de pacientes (68-70), e incluso algunos señalan errores metodológicos (71). A pesar de ello apoyan que la naltrexona junto con psicoterapia, puede ser beneficiosa para reducir el consumo de alcohol y prevenir las recaídas en sujetos alcohol-dependientes (72-79). Dado que la naltrexona no actúa previniendo el consumo aislado de alcohol sino deteniendo el proceso de recaída que muchas veces se observa a continuación, es de mayor utilidad en el subgrupo de alcohólicos que refieren grandes

problemas para controlarse tras la realización de un consumo (80-83).

Estos resultados están siendo replicados en numerosos estudios (84-86) que muestran por otra parte cómo la naltrexona es bien tolerada a las dosis recomendadas, y no presenta hepatotoxicidad (87-90).

A pesar de las limitaciones de los estudios, los primeros resultados son tan esperanzadores, que la FDA (Food and Drug Administration) ha aprobado la naltrexona como medicación para el tratamiento de la dependencia alcohólica (91, 92), lo que posibilita la realización de estudios más extensos que nos permitan resolver las dudas que todavía plantea este tratamiento, como su grado exacto de utilidad, el tiempo que debe mantenerse el tratamiento o que alcohólicos son los que más se van a beneficiar de ella (93-95). En lo que si hay unanimidad es en la necesidad de integrar técnicas farmacológicas, psicológicas y sociales en el tratamiento de los pacientes alcohólicos, por lo que siempre el tratamiento farmacológico debe asociarse a diversas terapias psicosociales (61, 62, 96-99).

BIBLIOGRAFÍA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed Washington DC: American Psychiatric Association 1995: 200-10.
2. Sobell MB, Sobell LC. Second year treatment outcome of alcoholics treated by individualized behavior therapy: results. *Behav Res Ther* 1976;14:195-214.
3. Galanter M, Talbott D, Gallegos K, Rubenstone E. Combined Alcoholics Anonymous and professional care for addicted physicians. *Am J Psychiatry* 1990; 147:64-8.
4. Galanter M. Network therapy for addiction: a model for office practice. *Am J Psychiatry* 1993;150:28-36.
5. Robertson I, Spencer J, Blume S. Is controlled drinking possible for the person who has been severely alcohol dependent? *Br J Addict* 1987;82:237-55.
6. Stockell T. Can severely dependent drinkers learn controlled drinking? Summing up the debate. *Brit J Addict* 1988;83:149-52.
7. Orford S, Keddle A. Abstinence or controlled drinking in clinical practice: indications at initial assessment. *Addict Behav* 1986;11:71-86.
8. Ludwig AM, Bendfeldt F, Wikler A, Cain RB. Loss of control in alcoholics. *Arch Gen Psychiatry* 1978;35: 370-3.
9. Meyer RE. Prospects for a rational pharmacotherapy of alcoholism. *J Clin Psychiatry* 1989;50:403-12.
10. McKay JR, Maisto SA. An overview and critique of advances in the treatment of alcohol use disorders. *Drugs Soc* 1993;8:1-29.
11. Bohn MJ. Alcoholism. *Psychiatr Clin North Am* 1993;16:679-92.
12. O'Brien CP. Treatment of alcoholism as a chronic disorder. Toward a molecular basis of alcohol use and abuse. En: Jansson B, Jorvall H, Rydberg U, Terenius L, Vallee BL, editores. Switzerland: Birkhauser Verlag Basel 1994:349-59.
13. Reid LD, Hunter GA. Morphine and naloxone modulate intake of ethanol. *Alcohol* 1984;1:33-7.
14. Gianoulakis C. Endogenous opioids and excessive alcohol consumption. *J Psychiatr Neurosci* 1993;18: 148-56.
15. Volpicelli JR, O'Brien CP. Opioid involvement in alcohol dependence. *J Clin Psychiatry* 1995;56, Suppl 7:3-5.
16. Froehlich JC. Genetic factors in alcohol self-administration. *J Clin Psychiatry* 1995;56, Suppl 7:15-23.
17. Froehlich JC, Li TK. Recent developments in alcoholism: opioid peptides. *Recent Dev Alcohol* 1993;11: 187-205.
18. Ulm RR, Volpicelli JR, Volpicelli RA. Opiates and alcohol self-administration in animals. *J Clin Psychiatry* 1995;56 Suppl 7:5-14.
19. Goodwin DW, Davis DH, Robins LN. Drinking amid abundant illicit drugs. *Arch Gen Psychiatry* 1975; 32:230-3.
20. Freedman LZ. Methadone and alcohol. *Ann N Y Acad Sci* 1976;273:624-8.
21. Anglin MD, Almog U, Fisher DG, Peters KR. Alcohol use by heroin addicts: evidence for an inverse relationship: a study of methadone maintenance and drug-free treatment samples. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1989;15:191-207.
22. Ochoa E, López-Ibor Aliño JJ, Pérez de los Cobos JC, Cebollada A. Tratamiento de deshabituación con naltrexona en la dependencia de opiáceos. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiat* 1992;20:215-29.
23. Sinclair JD, Adkins J, Walker S. Morphine-induced suppression of voluntary alcohol drinking in rats. *Nature* 1973;246:425-7.
24. Hubbell CL, Abelson ML, Burkhardt CA, Herlands SE, Reid LD. Constant infusions of morphine and intakes of sweetened ethanol solutions among rats. *Alcohol* 1988;5:409-15.
25. Bhargava HN, Rapaka RS, Renugopalakrishnan V. Effect of ethanol on the binding of conformationally rigid and labile ligands of opioid receptors to rat brain membranes. *Biochem-Pharmacol* 1988;37(11): 2279-83.
26. Seizinger BR, Bovermann K, Maysinger D, Holtt V, Herz A. Differential effects of acute and chronic ethanol treatment on particular opioid peptide systems in discrete regions of rat brain and pituitary. *Pharmacol Biochem Behav* 1993;18:361-9.
27. Froehlich JC, Harts J, Lumeng L, Li TK. Naloxone attenuates voluntary ethanol intake in rats selectively bred for high ethanol preference. *Pharmacol Biochem Behav* 1980;35:385-90.
28. Marfaing-Jallet P, Miceli D, Le Magnen J. Decrease in ethanol consumption by naloxone in naive and de-

- pendent rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1983;18:537-9.
29. Samson HH, Doyle TF. Oral ethanol self-administration in the rat: effect of naltrexone. *Pharmacol Biochem Behav* 1985;22:91-9.
 30. McMillen BA, Williams HL. Volitional consumption of ethanol by fawn-hooded rats: effects of alternative solutions and drug treatments. *Alcohol* 1995;12(4):345-50.
 31. Gardell LR, Hubbell CL, Reid LD. Naltrexone persistently reduces rats' intake of a palatable alcoholic beverage. *Alcohol Clin Exp Res* 1996;20(3):584-8.
 32. Reid LD, Gardell LR, Chattopadhyay S, Hubbell CL. Periodic naltrexone and propensity to take alcoholic beverage. *Alcohol Clin Exp Res* 1996;20(8):1329-34.
 33. Altshuler HL, Phillips PE, Feinhandler DA. Alteration of ethanol self-administration by naltrexone. *Life Sci* 1980;26:679-88.
 34. Myers RS, Borg S, Mossberg R. Antagonism by naltrexone of voluntary alcohol selection in the chronically drinking macaque monkey. *Alcohol* 1986;3:383-8.
 35. Kornet M, Goosen C, Van Ree JM. Effect of naltrexone on alcohol consumption during chronic alcohol drinking and after a period of imposed abstinence in free-choice drinking rhesus monkeys. *Psychopharmacology Berl* 1991;104:367-76.
 36. Volpicelli JR, Davis MA, Olin JE. Naltrexone blocks the post-shock increase of ethanol consumption. *Life Sci* 1986;38:841-7.
 37. Budec M, Koko V, Asani R. The effects of selective blockade of delta and mu opiate receptors on ethanol consumption by C57BL/6 mice in a restricted access paradigm. *Brain Res* 1993;630:330-2.
 38. Le AD, Poulos CX, Quan B, Chow S. Reduction of ethanol intake in mice by opiate receptor antagonist. *Alcohol Clin Exp Res* 1992;16:609.
 39. Honkanen A, Vilamo L, Wegelius K, Sarviharju M, Hyytia P, Korpi ER. Alcohol drinking is reduced by a mu 1- but not by a delta-opioid receptor antagonist in alcohol-preferring rats. *Eur J Pharmacol* 1996;304(1-3):7-13.
 40. Spanagel R. The influence of opioid antagonists on the discriminative stimulus effects of ethanol. *Pharmacol Biochem Behav* 1996;54:645-9.
 41. Lankford MF, Myers RD. Opiate and 5-HT_{2A} receptors in alcohol drinking: preference in HAD rats is inhibited by combination treatment with naltrexone and amperozide. *Alcohol* 1996;13(1):53-7.
 42. Budec M, Leposavic G, Karapetrovic B, Kosec D. Naltrexone prevents ethanol-induced changes in rat thymus. *Alcohol* 1996;13(6):533-7.
 43. Schulz R, Woster M, Duka T, Hert A. Acute and chronic ethanol treatment changes endorphin levels in brain and pituitary. *Psychopharmacology* 1980;68:221-7.
 44. Blum K, Briggs AH, Elston SF, Delallo L, Sheridan PJ. Reduced leucine enkephalin-like immunoreactivity substance in hamster basal ganglia after long-term ethanol exposure. *Science* 1982;216:1425-7.
 45. Gianoulakis C. Characterization of the effects of short-term ethanol administration on the release of beta-endorphin peptides by the rat hypothalamus. *Eur J Pharmacol* 1990;180:21-9.
 46. Widdowson PS, Holman RB. Ethanol-induced increase in endogenous dopamine release may involve endogenous opiates. *J Neurochem* 1992;59:157-62.
 47. Naranjo CA, Sellers EM, Laurin MO. Modulation of ethanol intake by serotonin uptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 1986;47(suppl):16-22.
 48. Krishnan-Sarin S, Portoghesi PS, Li TK, Froehlich JC. The delta 2-opioid receptor antagonist naltriben selectively attenuates alcohol intake in rats bred for alcohol preference. *Pharmacol Biochem Behav* 1995;52(1):153-9.
 49. Reid LD. Endogenous opioids and alcohol dependence: opioid alkaloids and the propensity to drink alcoholic beverages. *Alcohol* 1996;13(1):5-11.
 50. Van-Ree JM. Endorphins and experimental addiction. *Alcohol* 1996;13(1):25-30.
 51. Gianoulakis C, de Waele JP, Thavundayil J. Implication of the endogenous opioid system in excessive ethanol consumption. *Alcohol* 1996;13(1):19-23.
 52. McGuire MT, Mendelson JH, Stein S. Comparative psychosocial studies of alcoholic and non-alcoholic subjects undergoing experimentally induced ethanol intoxication. *Psychosom Med* 1966;28:13-21.
 53. Gianoulakis C, Angelogianni P, Meaney M, Thavundayil J, Tawar V. Endorphines in individuals with high and low risk for development of alcoholism. In: Reid, LD (Opioids, bulimia and alcohol abuse) New York: Springer-Verlag 1990:229-46.
 54. Tiitonen J, Kuikka J, Hakola P. Acute ethanol-induced changes in cerebral blood flow. *Am J Psychiatry* 1994;151:1505-8.
 55. Vescovi PP, Coiro V, Volpi R, Giannini A, Passeri M. Plasma beta-endorphin but not met-enkephalin levels are abnormal in chronic alcoholics. *Alcohol Alcoholism* 1992;27:471-5.
 56. Swift RM, Whelihan W, Kuznetsov O, Buongiorno G, Hsuing H. Naltrexone-induced alterations in human ethanol intoxication. *Am J Psychiatry* 1994;151:1463-7.
 57. Frecka E, Hitzemann R, Taylor M, Cervený P, Piscani K, Weissman L. Naltrexone effects of lorazepam challenge in alcoholics. American Psychiatric Association Annual Meeting. May 1997. San Diego, California.
 58. Bohn MJ, Kranzler HR, Beazoglou D, Staehler BA. Naltrexone and brief counseling to reduce heavy drinking. *Am J Addict* 1994;3:91-9.
 59. Mason BJ, Ritvo EC, Morgan RO, Salvato FR, Goldberg B, Welch B, Montero-Aienza E. A double-blind, placebo controlled pilot study to evaluate the efficacy and safety of oral nalmefene HCl for alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 1994;18(5):1162-7.

60. Swift RM. Effect of naltrexone on human alcohol consumption. *J Clin Psychiatry* 1995;56 Suppl 7:24-9.
61. Volpicelli JR, Alterman AL, Hayashida M, O'Brien CP. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:876-80.
62. 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.
63. Volpicelli JR, Watson NT, King AC, Sherman CE, O'Brien CP. Effect of naltrexone on alcohol «high» in alcoholics. *Am J Psychiatry* 1995;152:613-5.
64. Volpicelli JR, Clay KL, Watson NT, O'Brien CP. Naltrexone in the treatment of alcoholism: predicting response to naltrexone. *J Clin Psychiatry* 1995;56 Suppl 7:39-44.
65. Perez-Cruet JF, Iricanin T. Immediate naltrexone decreases in alcohol intake urges as predictor of a good outcome. American Psychiatric Association Annual Meeting. May 1997. San Diego, California.
66. O'Malley SS, Jaffe AJ, Chang G, Rode S, Schottenfeld R, Meyer RE, Rounsaville B. Six-month follow-up of naltrexone and psychotherapy for alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53(3):217-24.
67. 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(2):281-3.
68. O'Mara NB, Wesley LC. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Ann Pharmacotherapy* 1994;28:210-1.
69. Volpicelli JR, Volpicelli LA, O'Brien CP. Medical management of alcohol dependence: clinical use and limitations of naltrexone treatment. *Alcohol-Alcohol* 1995;30(6):789-98.
70. Schuckit MA. Recent developments in the pharmacotherapy of alcohol dependence. *J Consult Clin Psychol* 1996;64(4):669-76.
71. Andrade C, Rao NS. Naltrexone and alcohol dependence: some methodological issues. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:335.
72. Volpicelli JR. Naltrexone in alcohol dependence. *Lancet* 1995;346:456.
73. O'Malley SS. Current strategies for the treatment of alcohol dependence in the United States. *Drug Alcohol Depend* 1995;39 Suppl 1:S3-7.
74. Anton RF, Kranzler HR, Meyer RE. Neurobehavioral aspects of the pharmacotherapy of alcohol dependence. *Clin Neurosci* 1995;3(3):145-54.
75. Batel P. The treatment of alcoholism in France. *Drug Alcohol Depend* 1995;39 Suppl 1:15-21.
76. Brewer C. Naltrexone in alcohol dependence [letter]. *Lancet* 1995;346(8986):1374.
77. Arias F. Tratamiento del alcoholismo con naltrexona. *Farmacología del SNC* 1996;40(2):45-51.
78. Litten RZ. International update: new findings on promising medications. *Alcohol Clin Exp Res* 1996;20:216-8.
79. Swift RM. The pharmacological treatment of alcohol dependence. *Med Health R I* 1997;80(3):91-3.
80. O'Malley SS. Strategies to maximize the efficacy of naltrexone for alcohol dependence. *NIDA Res Monogr* 1995;150:53-64.
81. O'Malley SS. Opioid antagonists in the treatment of alcohol dependence: clinical efficacy and prevention of relapse. *Alcohol Alcohol* 1996;31 Suppl 1:77-81.
82. Anton RF. Neurobehavioural basis for the pharmacotherapy of alcoholism: current and future directions. *Alcohol Alcohol* 1996;31 Suppl 1:43-53.
83. Davidson D, Swift R, Fitz E. Naltrexone increases the latency to drink alcohol in social drinkers. *Alcohol Clin Exp Res* 1996;20:732-9.
84. Martínez-Ruiz M, Llobell G, Peralba JL, Toral JR. Evaluación de la eficacia de la naltrexona en la dependencia alcohólica mediante determinación sérica de transferina deficiente en carbohidratos. *An Med Inter* 1995;12:589-92.
85. Croop RS, Labriola DF, Wroblenski JM, Nibbelink DW. A multicenter safety study of naltrexone administration to individuals with alcoholism. *European Neuropsychopharmacol* 1995;5:400.
86. King AC, Volpicelli JR, Frazer A, O'Brien CP. Effect of naltrexone on subjective alcohol response in subjects at high and low risk for future alcohol dependence. *Psychopharmacology Berl* 1997;129(1):15-22.
87. Brahen LS, Capone TJ, Capone DM. Naltrexone: lack of effect on hepatic enzymes. *J Clin Pharmacol* 1988;28(1):64-70.
88. Pini LA, Ferretti C, Trenti T, Ferrari A, Sternieri E. Effects of long-term treatment with naltrexone on hepatic enzyme activity. *Drug Metabol Drug Interact* 1991;9(2):161-74.
89. Berg BJ, Pettinati HM, Volpicelli JR. A risk-benefit assessment of naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Drug Saf* 1996;15(4):274-82.
90. Ochoa E, Vega M, Cebollada A, Chinchilla A. S-adenosil-metionina en la abstinencia de opiáceos. *Rev Esp Drogod* 1996;21:291-300.
91. Franklin JE. Addiction medicine. *JAMA* 1995;1656-7.
92. Naltrexone for alcohol dependence. *Med Lett Drugs Ther* 1995;21, 37(953):64-6.
93. Anton RF. Pharmacotherapy of alcoholism-10 years of progress. *Alcohol Clin Exp Res* 1996;20(8 Suppl):172-5.
94. Mason-BJ. Dosing issues in the pharmacotherapy of alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 1996;20(7 Suppl):10A-16A.
95. Wold M, Kaminer Y. Naltrexone for alcohol abuse [letter]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36(1):6-7.
96. Agosti V. The efficacy of controlled trials of alcohol misuse treatments in maintaining abstinence: a meta-analysis. *Int J Addict* 1994;29(6):759-69.
97. Allen JP, Litten RZ, Fertig JB. NIDA-NIAAA workshop: efficacy of therapies in drug and alcohol addiction.

Strategies for treatment of alcohol problems. Psychopharmacol Bull 1995;31:665-9.

98. O'Brien CP, Volpicelli LA, Volpicelli JR. Naltrexone in the treatment of alcoholism: a clinical review. Alcohol 1996;13(1):35-9.
99. 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.

Correspondencia:

Enriqueta Ochoa

Servicio de Psiquiatría

Hospital Ramón y Cajal

28034 Madrid