

G. Ponce  
J. Sánchez-García  
G. Rubio  
R. Rodríguez-Jiménez  
M. Á. Jiménez-Arriero  
T. Palomo

# Eficacia de la naltrexona en el tratamiento de mujeres con trastorno por dependencia del alcohol

Servicio de Psiquiatría  
Hospital Doce de Octubre  
Madrid

El alcoholismo constituye un importante problema de salud pública. Aunque su prevalencia es mayor en varones, son también de extraordinaria relevancia las repercusiones clínicas y sociales del alcoholismo femenino por poseer características diferenciales en la distinta vulnerabilidad y consiguientemente implicaciones terapéuticas. En los últimos años se está constatando en España un aumento en la proporción de mujeres con trastornos asociados al consumo de alcohol. Diversos tratamientos farmacológicos, como el realizado con el antagonista de los receptores opioides naltrexona, han demostrado eficacia en el tratamiento de deshabituación del alcoholismo en varones, pero no existen estudios en población femenina. Este trabajo es el primer estudio aleatorizado sobre la eficacia de la naltrexona para el tratamiento de deshabituación en mujeres con trastorno por dependencia del alcohol.

**Métodos.** Estudio aleatorizado en 100 mujeres con trastorno por dependencia del alcohol (DSM-IV), simple ciego a 12 semanas, en el cual se evalúa la eficacia de añadir naltrexona al tratamiento de deshabituación.

**Resultados.** En el grupo que recibe tratamiento coadyuvante con naltrexona es mayor la tasa de pacientes que no presentan recaídas durante el periodo de seguimiento (76 frente a 46%;  $\chi^2=8.239$ ;  $p=0,004$ ) y menor la tasa de abandonos (16 frente a 38%;  $\chi^2=5.074$ ;  $p=0,024$ ). Es también menor el número de días de embriaguez (2,88 frente a 14,64;  $t=2.732$ ;  $p=0,011$ ).

**Conclusiones.** La naltrexona resulta eficaz como tratamiento coadyuvante para mantener la abstinencia en mujeres con trastorno por dependencia del alcohol. Son necesarios nuevos estudios para confirmar la eficacia de este y otros tratamientos y encontrar potenciales predictores de respuesta específicos en población femenina.

**Palabras clave:**  
Alcoholismo en mujeres. Naltrexona. Deshabituación alcohólica. Tratamiento coadyuvante.

*Actas Esp Psiquiatr* 2005;33(1):13-18

## Efficacy of naltrexone in the treatment of alcohol dependence disorder in women

Alcoholism is a major public health problem. Although its prevalence is higher in men, the clinical and social repercussions of alcoholism in women are also of great concern, as they have differential characteristics in different vulnerability, and thus therapeutic implications. In recent years, we have seen an increase of the percentages of women with problems related to alcohol consumption in Spain. Several pharmacological treatments as the antagonist of the opioid receptors naltrexone have demonstrated efficacy in the treatment of dehabituación of alcoholism in males, however, there are no studies in the female population. This report is the first randomized study about the efficacy of naltrexone in the treatment of dehabituación in women with alcohol dependence disorder.

**Methods.** In a 12 week, single-blind, randomized trial, we studied 100 women with alcohol dependence disorder (DSM-IV), evaluating the efficacy of adding naltrexone as adjunctive treatment to the dehabituación treatment.

**Results.** The naltrexone group showed a lower rate of alcohol relapse during the follow-up period (76% vs. 46%;  $\chi^2=8.239$ ;  $p=0.004$ ), and significantly lower dropout rates (16% vs. 38%;  $\chi^2=5.074$ ;  $p=0.024$ ). We also found a lower number of days of intoxication (2.88 vs. 14.64;  $t=2.732$ ;  $p=0.011$ ).

**Conclusions.** Naltrexone shows efficacy as adjunctive treatment to maintain abstinence in women with alcohol dependence disorder. Further studies are needed to confirm the efficacy of this treatment and to find specific predictors of good outcome in women.

**Key words:**  
Alcoholism in women. Naltrexone. Alcoholic dehabituación. Adjunctive treatment.

Correspondencia:  
Javier Sánchez García  
Pabellón de Medicina Comunitaria  
Servicio de Psiquiatría  
Hospital Doce de Octubre  
Av. Córdoba, km 5,400  
28041 Madrid

Correo electrónico: javisangarcia@yahoo.com

## INTRODUCCIÓN

El alcoholismo constituye un importante problema de salud pública con repercusión biológica individual y psicoso-

cial<sup>1</sup>. En el pasado los tratamientos farmacológicos del alcoholismo se habían circunscrito principalmente a la fase de desintoxicación, disponiéndose para la deshabituación de los interdictores o aversivos como opción terapéutica<sup>2</sup>. Durante los últimos 15 años se ha alcanzado un importante avance en el conocimiento de las bases neurobiológicas que subyacen a la dependencia alcohólica. Este conocimiento ha permitido que pudieran surgir nuevas estrategias farmacológicas para el tratamiento de la dependencia alcohólica. Entre estas nuevas alternativas destacan los conocidos como fármacos *anticraving*, principalmente la naltrexona y el acamprosato<sup>1,3-12</sup>. El principal mecanismo de acción de estos fármacos se centra en el sistema cerebral de recompensa, y consiste en bloquear los mecanismos biológicos que subyacen al refuerzo positivo o negativo que generan y mantienen el ansia por el consumo<sup>2</sup>.

La naltrexona es un antagonista de los receptores opioides, con probada eficacia en la reducción del consumo de alcohol<sup>3,13-15</sup>, de la euforia asociada al mismo<sup>16</sup> y en la tendencia a la recaída<sup>17,21</sup> en pacientes con diagnósticos de dependencia o abuso de alcohol. Pese a algunos hallazgos controvertidos que cuestionaron inicialmente su utilidad<sup>22</sup>, la eficacia de la naltrexona ha sido demostrada en diversos paradigmas: estudios doble ciego frente a placebo a 12 semanas en combinación con diversas formas de psicoterapia, e incluso en estudios simple ciego frente a acamprosato<sup>3,15-23</sup>. Sin embargo, no se han realizado estudios sobre su eficacia en mujeres. Es ésta una circunstancia habitual en el estudio de la eficacia de diversas medidas terapéuticas en este terreno, ya que las mujeres en tratamiento son una minoría en los dispositivos de atención al alcoholismo. A pesar de que consideraciones logísticas y organizativas aconsejan realizar determinados estudios sobre alcoholismo en varones, no debe pasarse por alto la importancia del alcoholismo femenino<sup>24-27</sup>. En nuestro ámbito, entre un 50 y un 80% de mujeres beben alcohol y el 5,9% de las mujeres presentan un consumo de etanol por encima de los niveles de riesgo<sup>28,29</sup>. En los últimos años se ha producido un notable incremento del consumo de alcohol en mujeres, con una progresiva tendencia a igualar la relación hombre-mujer: hace dos décadas esta relación era de 10:1, estimándose en la actualidad próxima a 3:1 (según regiones y países). En la encuesta domiciliaria de 1997 se evidencia por primera vez en España, y con carácter de fenómeno emergente, que las mujeres jóvenes de entre 15 y 18 años presentan mayores consumos de alcohol en el último año que los varones de su mismo grupo etario (73,6 frente a 72,5%)<sup>30,31</sup>.

En la mujer existen factores genéticos que condicionan una mayor sensibilidad biometabólica al alcohol (mayor tasa de absorción, menor cantidad de agua, mayor porcentaje de tejido graso, menor actividad de la enzima alcoholdehidrogenasa gástrica y disminución del metabolismo del «primer paso»)<sup>32-35</sup>. Además existen factores socioculturales que explicarían el incremento de los problemas relacionados con el alcohol en las mujeres. Entre ellos se encontrarían la aproximación de la mujer a patrones de conducta tradicio-

nalmente masculinos y a la liberación de tabúes en relación con el consumo etílico. Por último, los factores psicológicos más frecuentemente implicados en la aparición de consumos problemáticos de alcohol o procesos de dependencia alcohólica en la mujer son los conflictos en el rol sexual, la baja autoestima y el estrés de la vida adulta, así como la depresión.

Dado que su proporción en las muestras suele ser minoritaria, y, en general, su número es insuficiente para estudiarlas como grupo independiente, con frecuencia se opta por excluirlas de los estudios<sup>2,20,36,37</sup>. Por tanto, unido a la menor frecuencia de llegada a las unidades de tratamiento, existen otros factores que explican la escasez de investigación sobre la eficacia terapéutica en este grupo poblacional. Uno de ellos es que los motivos de exclusión en diferentes paradigmas de investigación pueden ser más comunes en el sexo femenino (posibilidad de embarazo, frecuente comorbilidad con patología depresiva)<sup>38</sup>. En conjunto, los aspectos mencionados harían necesario que se prolongasen los estudios durante largos períodos para reunir muestras representativas. No obstante, las mismas consideraciones que aconsejan no incluirlas en las muestras generales junto a los varones determinan que no sea adecuado extrapolar a ellas los resultados obtenidos en ellos. De esta forma existe el convencimiento de que se precisaría realizar estudios específicos sobre los problemas relacionados con el alcohol y los posibles abordajes terapéuticos en población femenina.

Nuestro objetivo en el presente trabajo es estudiar la mejoría asociada a la implementación con naltrexona en el tratamiento de deshabituación de mujeres con trastorno por dependencia del alcohol.

## MÉTODOS

### Diseño

Se trata de un estudio aleatorizado simple ciego, de 12 semanas de duración, en el que se compara la eficacia de añadir o no naltrexona al tratamiento habitual empleado para la deshabituación alcohólica y la prevención de recaídas. Las condiciones de tratamiento fueron lo más parecidas posible a la práctica clínica habitual.

Las participantes eran mujeres con trastorno por dependencia del alcohol (DSM-IV) que habían realizado desintoxicación en la Unidad de Conductas Adictivas del Hospital Doce de Octubre de Madrid. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: *a)* sexo femenino, y *b)* ambiente familiar estable que apoyara el cumplimiento del tratamiento y proporcionara información sobre la evolución. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: *a)* presencia de otro trastorno por uso de sustancias, excepto nicotina; *b)* presencia de otro trastorno psiquiátrico que cumpliera criterios DSM-III-R; *c)* presencia de trastornos médicos que contraindicaran el tratamiento; *d)* presencia de disfunción hepática (valores de aspartato aminotransferasa (AST) o alanino aminotransferasa (ALT) ma-

yores del triple de los valores normales); e) tratamiento previo con naltrexona o acamprosato, y f) embarazo o no utilización de medidas anticonceptivas eficaces durante el estudio.

Después de completar la desintoxicación hospitalaria o ambulatoria, las pacientes fueron informadas de la naturaleza y los objetivos del estudio. Fueron informadas de los datos de la eficacia y seguridad de la naltrexona en el tratamiento de varones alcohólicos y de la ausencia de datos en mujeres. Se informó también acerca de la eficacia y seguridad de los tratamientos habituales, tanto psicofarmacológicos como psicoterapéuticos a los que tendrían acceso. Se les indicó que la posibilidad de que se añadiera o no naltrexona a su tratamiento se determinaría de forma aleatoria y que ellas sabrían que estaban tomando dicha sustancia. Fueron informadas de que la existencia de recaídas o el incumplimiento de la medicación no haría que fueran excluidas del estudio, pero sí la interrupción del contacto con los terapeutas durante un período mayor de 15 días (dos visitas consecutivas). Se indicó que podían abandonar el estudio en cualquier momento que lo desearan.

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Bioética del Hospital Doce de Octubre.

## Medidas de evaluación de las pacientes

Después de firmar el consentimiento informado, las participantes fueron evaluadas con los siguientes instrumentos:

- Entrevista clínica estructurada para DSM-III-R (SCID)<sup>31</sup>.
- *Addiction Severity Index* (ASI)<sup>32</sup>.
- Escala de Intensidad de la Dependencia Alcohólica (EIDA)<sup>33</sup>.
- Calendario semanal para el autorregistro de los consumos de alcohol por parte de las pacientes.

Determinación de los siguientes parámetros séricos en la evaluación basal: aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), gamma-glutamilttransferasa (GGT), bilirrubina y transferrina deficiente en carbohidratos (CDT).

Después de aleatorizar a las pacientes utilizando una tabla de números aleatorios, se añadió naltrexona en un comprimido diario de 50 mg. Las pacientes visitaban a su psiquiatra cada 7 días el primer mes y posteriormente cada 15 días. En caso de recaída, la frecuencia de visitas aumentaba para cortar la recaída y ofrecer el apoyo necesario. En cada visita se revisaba el diario de consumos de alcohol y se recogía información adicional de los familiares.

Se ofreció a ambos grupos terapia grupal de apoyo durante todo el período. Dado que el ritmo de inclusión de pacientes era demasiado lento para formar grupos cerrados en el que entraran todas las pacientes a la vez, se incluía a éstas en grupos «abiertos» de terapia menos estructurada que

los programas clásicos de prevención de recaídas. No obstante, se abordaban los aspectos característicos de dichos programas (manejo de situaciones de riesgo y estados emocionales negativos, asertividad, entrenamiento en habilidades, etc.).

Todo el tratamiento estaba explícitamente dirigido a conseguir la abstinencia absoluta. Las pacientes recibían también tratamiento farmacológico sintomático de la clínica ansiosa, depresiva, etc., en caso de aparecer. Bajo este supuesto se usaba sertralina en dosis de 100-200 mg/día. Se indicaba a todas las pacientes la recomendación de utilizar interdictores en caso de que se produjese consumo de alcohol durante el tratamiento.

## Los investigadores «ciegos»

Los datos de la evolución de las pacientes fueron recogidos a las 4, 8 y 12 semanas por investigadores que eran ciegos respecto al tratamiento que recibían las pacientes. Utilizaron las siguientes fuentes de información: a) la propia paciente, que estaba avisada de que no debía decir qué tratamiento estaba tomando; b) el psiquiatra encargado de su tratamiento, informado igualmente de que no debía decir el tratamiento empleado; c) la familia, pues se esperaba que los familiares tuvieran menos sesgos respecto a la evaluación de los resultados en función del tratamiento empleado, y d) los registros de consumo y los resultados analíticos.

## Datos de evolución

Las variables de evolución estudiadas fueron: días acumulados de abstinencia, días acumulados de consumo, días acumulados de embriaguez o consumo en el patrón previo al inicio del tratamiento, abandono del tratamiento, abstinencia mantenida de al menos 1 mes previo al final del estudio y evolución general positiva o negativa. Una evolución positiva implicaba continuidad en el tratamiento y consumo de alcohol menor de 3 días consecutivos y menor de tres unidades por ocasión.

## Análisis estadístico

Se utilizó la prueba de chi cuadrado con corrección de continuidad de Yates y t-tests para la comparación de las medidas de evolución entre ambos grupos.

## RESULTADOS

La tabla 1 ilustra las características de las pacientes de ambos grupos de tratamiento. No existía diferencia significativa para ninguna de éstas.

En la tabla 2 puede apreciarse la diferencia en la evolución entre los grupos tratados con naltrexona o sin ella. La

Tabla 1	Características de los grupos de tratamiento	
	Naltrexona (n = 50)	Sin naltrexona (n = 50)
Edad al inicio del tratamiento	37,37 (DE: 9,67)	36,28 (DE: 10,62)
Edad de primer contacto con el alcohol	15,91 (DE: 6,17)	16,13 (DE: 6,23)
Edad de inicio de consumo habitual	23,58 (DE: 10,48)	22,93 (DE: 11,44)
Edad en que se cumplen criterios de abuso	29,46 (DE: 12,32)	29,12 (DE: 14,01)
Edad en que se cumplen criterios de dependencia	35,68 (DE: 11,02)	34,27 (DE: 13,32)
Consumo diario	81,63 %	77,1 %
Consumo solitario	87,5 %	84,1 %
	51,6 %	52,9 %
Problemas de conducta	30,6 %	33,89 %
Antecedentes familiares psiquiátricos	33,7 %	31,9 %
Antecedentes familiares alcohólicos	64,8 %	62,4 %

DE: desviación estándar.

tasa de abandonos fue significativamente menor entre las mujeres tratadas con naltrexona. En este grupo era mayor el porcentaje de mujeres que llevaban al menos 1 mes de abstinencia continuada al final de los 3 meses y las que habían seguido buena evolución por haber permanecido abstenientes todo el período o haber consumido sólo en forma esporádica y cantidades bajas.

Tabla 2	Evolución clínica según administración o no de naltrexona		
	Naltrexona (n = 50)	Sin naltrexona (n = 50)	
Abandono	19	8	$\chi^2 = 5,074$ ; $p = 0,024$
Abstinencia al final del período	21	38	$\chi^2 = 10,583$ ; $p = 0,001$
Pacientes con buena evolución	23	38	$\chi^2 = 8,239$ ; $p = 0,004$
Uso concomitante de ISRS	25	23	$\chi^2 = 0,04$ ; $p = 0,841$
Uso concomitante de interdictores	16	11	$\chi^2 = 0,812$ ; $p = 0,368$

ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Tabla 3	Evolución clínica de las pacientes que presentaron consumos de alcohol		
	Sin naltrexona	Naltrexona	
Pacientes que refieren consumo	11	17	$\chi^2 = 1,24$ ; $p = 0,265$
Número de días de consumo en las que consumen	30,18 (DE: 27,71) n = 11	21,58 (DE: 26,87) n = 17	t = 0,817; $p = 0,422$
Número de días de embriaguez en los que consumen	14,64 (DE: 16,72) n = 11	2,88 (DE: 5,12) n = 17	t = 2,732; $p = 0,011$

DE: desviación estándar.

Si bien no había diferencias en el número de días de consumo (tabla 3), sí había diferencia significativa en el número de días de embriaguez. En cuanto al hecho de que el porcentaje de mujeres que han consumido alcohol pareciera similar, hay que tener en consideración que entre las que no han recibido naltrexona hay más abandonos, por lo que podría haber más consumos entre las que abandonaron.

## DISCUSIÓN

En nuestro estudio la naltrexona mejora claramente la evolución de las mujeres en tratamiento de deshabitación alcohólica, disminuyendo la tasa de abandonos y la intensidad de los consumos y, por otra parte, aumentando la probabilidad de que mantengan una abstinencia continuada. Al igual que se ha comunicado en varones, la naltrexona parece mejorar el pronóstico de las mujeres que consumen alcohol en algún momento durante el tratamiento, probablemente cortando los mecanismos de refuerzo y pérdida de control. Nuestros datos apoyan, por tanto, la utilización de naltrexona también en población femenina.

La naltrexona ha demostrado una eficacia variable en los estudios realizados en población masculina, y ha sido una preocupación constante la identificación de variables predictoras de respuesta a este tratamiento. En estudios doble ciego a 12 meses en pacientes varones se han obtenido tasas de buena evolución (abstinencia o consumo sin criterios de recaída entre 62,2 y 77%)<sup>1,34</sup>, aunque los resultados han variado de forma importante en función del cumplimiento del tratamiento. En un estudio simple ciego durante 1 año, comparado con acamprosato, también en varones, la tasa de pacientes que seguían buena evolución fue del 41%, significativamente superior al 17% de los que recibieron acamprosato<sup>20</sup>. En nuestra población de mujeres con trastorno por dependencia del alcohol, a los 3 meses el 76% de las tratadas con naltrexona

xona mantienen la abstinencia o han tenido pequeños consumos sin criterios de recaída, por lo que se trata de cifras similares a lo encontrado en varones. Al tratarse de un estudio simple ciego pueden existir sesgos evidentes, por lo que no pueden extraerse las mismas conclusiones que si se tratara de un ensayo doble ciego frente a placebo. En lo que respecta a la forma de seguimiento propuesta en la metodología, resulta lógico que los sujetos con consumos de alcohol presentarán unos peores resultados, por lo que la mayor frecuencia de seguimiento secundaria al consumo no favorecería los resultados de este grupo. Por otra parte, el análisis de las ramas de tratamiento con naltrexona o sin naltrexona no arroja diferencias en la aplicación de sertralina o interdictores, lo que sugiere que estos últimos factores no afectaron tampoco a los resultados. Pese a estas limitaciones, algunas dictadas por el diseño naturalístico del estudio, consideramos que este trabajo aporta una evidencia razonable, por cuanto que los resultados son similares a lo encontrado en alcohólicos varones, en ausencia de datos en población femenina. Además, se trata de un estudio realizado en condiciones más similares a la práctica clínica real, con criterios de inclusión más laxos que permiten una observación del tratamiento en una gama de circunstancias más amplias.

Dada la heterogeneidad del alcoholismo y de los factores tanto biológicos como psicosociales que influyen en su génesis, mantenimiento y en la tendencia a las recaídas, se ha propuesto que determinados grupos de pacientes podrían beneficiarse especialmente del tratamiento con antagonistas opioides<sup>38</sup>, aunque hasta la fecha no se han identificado predictores válidos. Estas características pueden ser muy diferentes en las mujeres, dado que los factores farmacocinéticos y farmacodinámicos del alcohol y también los condicionantes psicológicos y patrones de consumo son claramente distintos de los masculinos.

Por todo ello, el estudio de potenciales predictores de respuesta en las mujeres debería realizarse independientemente. Las dificultades para conseguir muestras amplias en cortos espacios de tiempo aconsejan la realización de estudios multicéntricos, combinando los esfuerzos de varios dispositivos. Sin embargo, consideramos que la importancia de realizar más estudios sobre alcoholismo en mujeres justificará sobradamente dichos esfuerzos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Martínez R, Martín L. Patrones de consumo de alcohol en la Comunidad de Madrid. *Comunidad y Drogas* 1987;5(6):39-62.
- Chick J, Gough K, Falkowski W. Disulfiram treatment of alcoholism. *Br J Psychiatry* 1992;161:84-90.
- Volpicelli JR, Alterman AI, Hayashida M, O'Brien CP. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:876-80.
- O'Malley SS, Jaffe AJ, Chang G, Schottenfeld RS, Meyer RE, Rounsaville B. Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:881-7.
- Pelc Y, Le Bon O, Verbanck P, Leheret PH, Opsomer L. Calcium acetyl homotaurinate for maintaining abstinence in weaned alcoholic patients; a placebo controlled double-blind multicentre study. En: Naranjo C, Sellers EM, editores. *Novel pharmacological interventions for alcoholism*. New York: Springer-Verlag, 1992; p. 348-52.
- Paille FM, Guelfi JD, Perkins AC, Royer RJ, Steru L, Parot P. Randomised multicentre trial of acamprosate in a maintenance programme of abstinence after alcohol detoxification. *Alcohol Alcohol* 1995;30:239-47.
- Geerlings PJ, Ansoms C, Van den Brink W. Acamprosate and prevention of relapse in alcoholics. *Eur J Addiction Res* 1997;3:129-37.
- Sass H, Soyka M, Mann K, Zieglgansberger W. Relapse prevention by acamprosate: results from a placebo controlled study on alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:673-80.
- Poldrugo F. Acamprosate treatment in a long-term community based alcohol rehabilitation programme. *Addiction* 1997;92:1537-47.
- Besson J, Aeby F, Kasas A, Leheret P, Potgieter A. Combined efficacy of acamprosate and disulfiram in the treatment of alcoholism: a controlled study. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22:573-9.
- Tempesta E, Janiri L, Bignamini A, Chabac S, Potgieter A. Acamprosate and relapse prevention in the treatment of alcohol dependence: a placebo-controlled study. *Alcohol Alcohol* 2000;35:202-9.
- Chick J, Howlett H, Morgan MY, Ritson B, UKMAS investigators. United Kingdom Multicentre Acamprosate Study (UKMAS). A 6-month prospective study of acamprosate versus placebo in preventing relapse after withdrawal from alcohol. *Alcohol Alcohol* 2000;35:176-87.
- Kiefer F, Jahn H, Tarnaske T, Helwig H, Briken P, Holzbach R, et al. Comparing and combining naltrexone and acamprosate in relapse prevention of alcoholism: a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(1):92-9.
- O'Malley SS, Jaffe AJ, Rode S, Rounsaville B. Experience of a «slip» among alcoholics treated with naltrexone or placebo. *Am J Psychiatry* 1996;153:281-3.
- O'Malley SS, Jaffe AJ, Chang G, Rode S, Schottenfeld RS, Meyer RE, et al. Six-month follow-up of naltrexone and psychotherapy for alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53: 217-24.
- Volpicelli JP, Clay KL, Watson NT, O'Brien CP. Naltrexone in the treatment of alcoholism: predicting response to naltrexone. *J Clin Psychiatry* 1995;56:39-44.
- 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.
- 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.
- Jiménez-Arriero MA, Ponce G, Huidobro A, Rubio G, Palomo T. A clinical evidence of naltrexone efficacy in the treatment of alcohol dependence. En: Archer T, Beninger RJ, Palomo T, editores. *Interactive monoaminergic basis of brain disorders*. Madrid: CYM, 1999; p. 275-90.
- Anton RF, Moak DH, Waid LR, Latham PK, Malcolm RJ, Dias JK. Naltrexone and cognitive behavioral therapy for the treatment of outpatient alcoholics: results of a placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 1999;156:1758-64.
- Chick J, Anton R, Checinski K, Croop R, Drummond C, Farmer R, et al. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-con-

- trolled trial of naltrexone in the treatment of alcohol dependence or abuse. *Alcohol Alcohol* 2000;35:587-93.
22. Rubio G, Jiménez-Arriero MA, Ponce G, Palomo T. Naltrexone versus acamprosate: one year follow-up of alcohol dependence treatment. *Alcohol Alcohol* 2001;36(5):419-25.
  23. Smith EM, Cloninger R, Bradford S. Predictors of mortality in alcoholic women: a prospective follow-up study. *Alcohol Clin Exp Res* 1983;7:237-41.
  24. Krystal JH, Cramer JA, Krol WF, Kirk GF, Rosenheck RA. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *N Engl J Med* 2001;345:1734-9.
  25. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Arby RA, Hennekens CH, et al. A prospective study of moderate alcohol consumption and the risk of coronary disease and stroke in women. *N Engl J Med* 1988;312:267-73.
  26. Vega WA, Bohdan K, Hwang J, Noble A. Prevalence and magnitude of perinatal substance exposures in California. *N Engl J Med* 1993; 329:852-7.
  27. Wilsnack RW, Wilsnack SC, Klassen AD. Retrospective analysis of lifetime changes in women's drinking behavior. *Adv Alcohol Subst Abuse* 1986;5:9-28.
  28. Wilsnack SC, Klassen AD, Schur BE, Wilsnack RW. Predicting onset and chronicity of women's problem drinking: a five year longitudinal analysis. *Am J Public Health* 1991;81:305-17.
  29. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (DGPNSD). Observatorio Español, Informe 1. Madrid, 1998.
  30. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (DGPNSD). Observatorio Español, Informe 2. Madrid, 1999.
  31. Rubio Valladolid G, Espi Martínez F, Sanchis Fortea M, Bravo García de Laguna JL. Naltrexone use in the treatment of alcoholism in Spain. *Rev Clin Esp* 2002;202(8):435-9.
  32. Spitzer RL, Williams JBW, Gibbon M, First MB. The Structures Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). I: History, rationale and description. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:624-9.
  33. McLellan AT, Luborsky L, Woody GE, O'Brien CP. An improved diagnostic evaluation instrument for substance abuse patients: the addiction severity Index. *J Nerv Ment Dis* 1980;168:26-33.
  34. Rubio G, Urosa B, Santo-Domingo J. Validación de la escala de la intensidad de la dependencia alcohólica (EIDA). *Psiquiatría Biológica* 1998;10(Suppl. 1):44-7.
  35. Schuckit MA, Smith TL, Anthenelli R, Irwin M. Clinical course of alcoholism in 636 male inpatients. *Am J Psychiatry* 1993; 150:786.
  36. Vaillant GE. A long-term follow-up of male alcohol abuse. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:246.
  37. Monterosso JR, Flannery BA, Pettinati HM, Oslin DW, Rukstalis M, O'Brien CP, et al. Predicting treatment response to naltrexone: the influence of craving and family history. *Am J Addict* 2001; 10:258-68.
  38. Blow FC, Barry KL. Use and misuse of alcohol among older women. *Alcohol Res Health* 2002;26(4):308-15.