

Literatura Internacional Comentada

Farmacoterapia de adultos con trastornos por consumo de alcohol

Eduardo López Briz* y Belén López Salvador**

* Servicio de Farmacia. HUP La Fe, Valencia. CASP España.

** Lda. en Medicina y Cirugía

Recibido: 06/09/2014 · Aceptado: 15/09/2014

REFERENCIA

Jonas DE, Amick HR, Feltner C, Bobashev G, Thomas K, Wines R et al. "Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings. A systematic review and meta-analysis". *JAMA* 2014; 311(18):1889-900 (doi: 10.1001/jama.2014.3628).

RESUMEN

Los trastornos relacionados con el uso del alcohol (TRUA) son una importante fuente de morbimortalidad. Multiplican por tres la mortalidad temprana global y son responsables del 6,5% de las muertes totales en la Unión Europea (Rehm et al., 2009). Se estima que en este mismo ámbito geográfico, 15 millones de personas son dependientes del alcohol (Rehm et al., 2009) y un número sin duda mayor abusarán del mismo, pero sólo un 10% reciben tratamiento (Alonso et al., 2004).

En un contexto como este, no es de extrañar que los organismos estatales dediquen fondos y esfuerzos a la investigación sobre las mejores formas de tratamiento de TRUA, y en este marco se inscribe la revisión sistemática (RS) encargada por la prestigiosa *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)* norteamericana sobre la farmacoterapia de los TRUA en régimen externo, un resumen de la cual ha sido publicada en *JAMA* por el grupo de Jonas (Jonas et al., 2014).

Para llevar a cabo la RS, Jonas et al. buscaron en las bases de datos más habituales (PubMed, Embase, PsycINFO, Cochrane Library y CINAHL) y completaron la búsqueda con seguimiento de las referencias encontradas. Para detectar estudios no publicados se investigaron también los metaregistros de ensayos clínicos. Se incluyeron estudios de tratamiento de adultos con TRUA (con medicamentos aprobados para la indicación por la FDA o no), en régimen externo, con seguimiento de al

— Correspondencia a: _____
Eduardo López Briz
Email: lopez_edubri@gva.es



menos 12 semanas y en los que los resultados se midieran en términos de consumo de bebidas alcohólicas (vuelta a cualquier consumo o a consumo elevado de alcohol, días de ingesta de alcohol o de ingesta elevada, bebidas por día de ingesta alcohólica), de resultados en salud (accidentes, calidad de vida, mortalidad) o de efectos adversos. La inclusión no se restringió exclusivamente a ensayos clínicos, y se aceptaron también estudios de cohortes prospectivos que compararan dos medicamentos, y otros diseños no experimentales para los efectos adversos. El riesgo de sesgo se analizó de acuerdo con los criterios habituales (aleatorización, ocultación de la secuencia de aleatorización, cegado, manejo de pérdidas, análisis por intención de tratar, etc.) y no se incluyeron en el análisis los estudios con riesgo de sesgo alto. Se exploró también, cuando fue posible por el número de estudios, el sesgo de publicación. Como resultado final de la revisión, se clasificó la fuerza de la evidencia de los distintos tratamientos como alta, moderada, baja o insuficiente de acuerdo con el riesgo de sesgo, la consistencia de los resultados, su rectitud y su precisión.

Se recuperaron para incluir en el metaanálisis 95 estudios, de los cuales 22 eran sobre acamprosato, 4 sobre disulfiram y 44 sobre naltrexona, todos ellos comparados con placebo. El resto (25) tuvieron como protagonistas a una variada serie de agentes entre los que se encontraron antipsicóticos (aripiprazol, olanzapina, quetiapina), antidepresivos (desipramina, fluvoxamina, paroxetina, fluoxetina, etc.), anticomiciales (topiramato, valproato) y otros (baclofeno, vareniciclina, ondansetrón), o bien fueron ensayos comparativos con control activo.

Los resultados sobre el consumo de alcohol mostraron que tanto acamprosato como naltrexona se asociaron con una reducción significativa del mismo. Los NNT¹ para la vuelta a cualquier consumo fueron de 12 para acamprosato y de 20 para naltrexona 50 mg/día respectivamente. Para la recaída a consumo elevado, acamprosato no mostró beneficios mientras que naltrexona a dosis de 50 mg/día proporcionó un NNT de 12. La naltrexona inyectable sólo mostró beneficios significativos en la reducción del número de días de consumo intenso, con una disminución media de 4,6% en una muestra de 2 ensayos clínicos. El disulfiram, por su parte, no mostró efecto significativo sobre la recaída a cualquier consumo de alcohol ni sobre otros resultados relacionados. En la tabla 1 se resumen los principales hallazgos comentados.

El metaanálisis de los ensayos en los que se comparó frente a frente acamprosato y naltrexona (n=4) no puso de manifiesto diferencias significativas entre ellos. Por su parte, los medicamentos que carecen de la indicación de tratamiento de TRUA en EEUU disponen en general de escasa evidencia como para poder demostrar eficacia. Únicamente topiramato, nalmefeno y valproato se salieron de la tónica general y se asociaron en distintos grados con efectos positivos sobre el consumo de alcohol.

Aunque los resultados en salud eran uno de los objetivos de la RS, la ausencia casi total

1 El NNT (number needed to treat o número necesario a tratar) es el número de unidades de beneficio adicional que se obtienen con una intervención determinada frente a la comparación. Por ejemplo, si el fármaco A comparado con el fármaco B tiene un NNT de 10 para mortalidad significa que por cada 10 pacientes que tratamos con el fármaco A evitaremos una muerte más que si tratamos con el fármaco B.



Tabla I. Resumen de resultados de los principales fármacos para el tratamiento de los trastornos relacionados con el uso de alcohol

FÁRMACO	RESULTADO ESTUDIADO	Nº ESTUDIOS	Nº PACIENTES	EFECTO	NNT	FUERZA DE LA EVIDENCIA
Acamprosato	Recaída a cualquier consumo	16	4847	SI	12	Moderada
	Recaída a consumo elevado	7	2496	∅	-	Moderada
	Reducción del nº de días de consumo	13	4485	SI (media -8,8 días)	-	Moderada
	Reducción del nº de días de consumo elevado	1	100	∅	-	Insuficiente
	Reducción del nº de bebidas por día	1	116	∅	-	Insuficiente
Naltrexona oral 50 mg/día	Recaída a cualquier consumo	16	2347	SI	20	Moderada
	Recaída a consumo elevado	19	2875	SI	12	Moderada
	Reducción del nº de días de consumo	15	1992	SI (media -5,4 días)	-	Moderada
	Reducción del nº de días de consumo elevado	6	521	SI (media -3,1 días)	-	Moderada
	Reducción del nº de bebidas por día	9	1018	SI (media -0,49)	-	Baja
Naltrexona oral 100 mg/día	Recaída a cualquier consumo	3	946	∅	-	Baja
	Recaída a consumo elevado	2	858	∅	-	Baja
	Reducción del nº de días de consumo	2	858	SI (media -0,9 días)	-	Baja
	Reducción del nº de días de consumo elevado	2	423	SI (media -3,1 días)	-	Baja
	Reducción del nº de bebidas por día	1	240	-	-	Insuficiente
Naltrexona inyectable	Recaída a cualquier consumo	2	939	∅	-	Baja
	Recaída a consumo elevado	2	615	∅	-	Baja
	Reducción del nº de días de consumo	1	315	SI (media -8,6 días)	-	Insuficiente
	Reducción del nº de días de consumo elevado	2	926	SI (media -4,6 días)	-	Baja
	Reducción del nº de bebidas por día	-	-	-	-	Insuficiente
Disulfiram	Recaída a cualquier consumo	2	492	∅	-	Baja
	Recaída a consumo elevado	0	-	-	-	-
	Reducción del nº de días de consumo	2	290	∅	-	Insuficiente
	Reducción del nº de días de consumo elevado	0	-	-	-	-
	Reducción del nº de bebidas por día	0	-	-	-	-



de datos en tal sentido impidió sacar conclusiones definitivas. Con respecto al análisis de los efectos adversos, los resultados fueron predecibles y vinieron a demostrar que los fármacos activos soportaron más abandonos por tal causa que el placebo.

Los autores acaban concluyendo que la mejor evidencia disponible avala el uso de acamprosato y naltrexona 50 mg/día en el tratamiento ambulatorio de TRUA, y que los ensayos de comparación directa entre ellos no han establecido superioridad de uno frente a otro.

COMENTARIO

La RS comentada tiene el sello de calidad que caracteriza a los productos de la AHRQ. Pocos inconvenientes pueden ponerse a la metodología, por lo que este comentario se centrará sobre todo en los hallazgos y su relevancia.

Una cuestión importante a considerar, pero que probablemente no afecte a los resultados de la revisión, tiene que ver con el diagnóstico. La casi totalidad de los pacientes incluidos en los estudios revisados cumplía criterios de dependencia de alcohol de acuerdo con DSM-III y DSM-IV. Sin embargo, DSM-V ha creado la nueva categoría de "Trastornos por uso de sustancias" en la que ha unido lo que en ediciones anteriores eran el abuso de drogas y la dependencia (Hasin et al., 2013). Utilizando esta terminología, la mayor parte de los participantes en los estudios se encuadrarían dentro de TRUA moderados o graves, por lo que la aplicabilidad a pacientes con cuadros de gravedad media es incierta.

Fuera de toda duda ya el relevante papel de **acamprosato** y **naltrexona** en el tratamiento del TRUA, la gran sorpresa de la RS de Jonas et al. ha venido dada por el **disulfiram oral**. Este fármaco, primero de los usados con éxito en el tratamiento del alcoholismo y piedra angular del mismo durante muchos años, queda en un deslucido tercer plano. Desde los primeros ensayos clínicos en la década de los 40 (Suh et al., 2006) y tras un zigzagueante y poco exitoso recorrido por formas de administración distintas a la oral (implantes subcutáneos, inyectables), disulfiram continúa buscando su lugar en el escasamente surtido arsenal contra los TRUA. Aunque alguna RS intenta posicionarlo dentro de las terapias supervisadas (Petrov et al., 2011; Jørgensen et al., 2011), es difícil negar su potencial psicoterapéutico que, sin embargo, no ha sido nunca puesto de manifiesto en un ensayo clínico adecuadamente diseñado (Krampe et al., 2011). La revisión de Jonas et al. que se comenta deja a disulfiram con escaso espacio de maniobra y lo aleja, tal vez de manera definitiva, de su utilización en clínica.

Topiramato carece de indicación aprobada para el tratamiento del alcoholismo tanto en Europa como en Estados Unidos, pero tres ensayos clínicos han resaltado su eficacia frente a placebo en la disminución del número de días de consumo de alcohol (media -6,5%), disminución del número de días de consumo elevado de alcohol (media -9%) y del número de bebidas por día de consumo (media -1). Aunque carece del peso de la evidencia que sustenta el uso de acamprosato o de naltrexona, estos datos obligan al menos a tenerlo en cuenta como posibilidad alternativa.



La última de las incorporaciones al campo de la farmacoterapia de los TRUA ha sido el **nalmefeno**, un antagonista de los receptores μ y δ de opiáceos con actividad agonista parcial sobre los receptores κ (Bart et al., 2005) que en tres ensayos clínicos en fase III también ha demostrado eficacia en la reducción de los días de consumo elevado por mes (media -2 días) y del número de bebidas por día de consumo (media -1,02 bebidas) (Jonas et al., 2014). La peculiaridad del nalmefeno reside en que la administración de la dosis se produce cuando el paciente percibe un riesgo de consumo de alcohol, no de manera pautada (Scottish Medicines Consortium, 2013). A pesar de que diversos organismos oficiales, como la European Medicines Agency (EMA) o el Scottish Medicines Consortium, han recomendado el registro, comercialización y financiación de nalmefeno, algunas voces críticas han señalado que los beneficios terapéuticos se extrajeron de un análisis de subgrupos que comprendía únicamente una cuarta parte de los pacientes reclutados, justamente los que tenían un consumo mayor (superior a 13,5 unidades/día), y en el que se obvió el análisis por intención de tratar (Spence, 2014; Braillon, 2014), y no dudan en calificar la evaluación del nalmefeno por parte de la EMA de "evaluación basura". Veremos que nos depara la investigación futura.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alonso, J.; Angermeyer, M.C., Bernert, S., et al. (2004). Use of mental health services in Europe: results from the European Study of Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand*, Suppl 109:47-54.
- Bart, G.; Schluger, J.H.; Borg, L.; et al. (2005): Nalmefene induced elevation in serum prolactin in normal human volunteers: Partial kappa opioid agonist activity? *Neuropsychopharmacology*, 30:2254-62.
- Braillon, A. (2014). Nalmefene in alcohol misuse: junk evaluation by the European Medicines Agency. *BMJ*, 348:g2017 (doi: 10.1136/bmj.g2017).
- Hasin, D.S.; O'Brien, C.P.; Auriacombe, M. et al. (2013). DSM-5 criteria for substance use disorders: recommendations and rationale. *Am J Psychiatry*, 170(8):834-51.
- Jonas, D.E.; Amick, H.R.; Feltner, C. et al. (2014). Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings. A systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 311(18):1889-900.
- Jørgensen, C.H.; Pedersen, B; Tønnesen, H. (2011). The efficacy of disulfiram for the treatment of alcohol use disorder. *Alcohol Clin Exp Res*, 35(10):1749-58.
- Krampe, H.; Spies, C.D.; Ehrenreich, H. (2011). Supervised disulfiram in the treatment of alcohol use disorder: a commentary. *Alcohol Clin Exp Res*, 35(10):1732-6.
- Petrov, I.; Krogh, J.; Nordentoft, M. (2011). [Meta-analysis of pharmacological therapy with acamprosate, naltrexone, and disulfiram. A systematic review]. *Ugeskr Laeger*, 173(48):3103-9.
- Rehm, J.; Mathers, C.; Popova, S. et al. (2009). Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. *Lancet*, 373: 2223-33.



Scottish Medicines Consortium (2013). Nalmefene (Selincro). Disponible en http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/nalmefene_Selincro_FINAL_September_2013_website.pdf (acceso agosto de 2014).

Spence, D. (2014). Bad medicine: nalmefene in alcohol misuse. *BMJ*, 348:g1531 (doi: 10.1136/bmj.g1531).

Suh, J.J.; Pettinati, H.M.; Kampman, K.M.; O'Brien, C.P. (2006). The status of disulfiram. A half of a century later. *J Clin Psychopharmacol*, 26:290-302.