

Tratamiento psicofarmacológico de la dependencia alcohólica (III): Naltrexona y acamprosato.

Teresa Rueda-Villar*, Sergio Ruiz-Doblado**, Antonio Baena-Baldomero***

* Facultativo Especialista de Área Psiquiatría. Centro Salud Mental Écija (Sevilla). ** Director Unidad de Gestión Clínica Psiquiatría. Hospital de la Merced. Osuna (Sevilla). *** Facultativo Especialista de Área Psiquiatría. Centro Salud Mental Osuna (Sevilla).

Dirección postal: Dra. Teresa Rueda-Villar. Servicio de Psiquiatría. Hospital de la Merced. Avda. Constitución, 2. 41640 Osuna (Sevilla). Tfno-fax: 955 077257. E-mail: teresarueda77@hotmail.com

Declaración de intereses: Teresa Rueda-Villar y Antonio Baena-Baldomero no comunican conflictos de intereses. Sergio Ruiz-Doblado ha realizado tareas de consultoría para HealthCare Advisory Board (Montreal, Canadá) y LeadPhysician (Londres, UK), ha actuado como speaker para Janssen-Cilag, Lilly y Otsuka Pharmaceuticals, ha percibido derechos de autor de Doyma-Elsevier, y ha actuado como revisor para la Revista Española de Salud Pública, JEADV, BioMed Central y Clinical Drugs Investigation. Este trabajo ha sido realizado sin ayuda económica, becas o financiación alguna por parte de los laboratorios comercializadores de naltrexona o acamprosato en España.

Resumen.

La adicción a sustancias se contempla en la actualidad como una enfermedad crónica que requiere tratamiento durante la mayor parte de la vida del paciente. También se acepta, a día de hoy, que la fase más importante en la farmacoterapia de la dependencia es la que corresponde a la prevención de las recaídas. En este sentido, los antagonistas de los receptores opiáceos, en especial la naltrexona, constituyen el avance más importante en esta fase preventiva. Su utilidad se ha demostrado en la prevención de la recaída al alcohol. De hecho, reduce en un 50% la tasa de recaídas y los pacientes permanecen más tiempo abstinentes.

Acamprosato es otro fármaco de acción central, desarrollado para el mantenimiento de la abstinencia, dentro del marco del tratamiento multidisciplinar del paciente alcohólico. Actúa sobre los mecanismos fundamentales implicados en la instauración de la dependencia al alcohol modificando la neurotransmisión del ácido gamma-aminobutírico (GABA) y el glutamato. En los ensayos clínicos realizados en pacientes se ha demostrado que la asociación de acamprosato a psicoterapia permite doblar la tasa de abstinencia respecto a placebo.

Palabras-clave: Naltrexone. Acamprosate. Alcohol-dependence. Craving.

Abstract.

Currently, the addiction to abuse substances is seen as a chronic disease which requires treatment during the patient's lifetime. At present, it is accepted that the most important phase in the dependence therapy is the one corresponding to relapse prevention. In this sense, the opioid receptors antagonists, specially naltrexone, constitute the most important advance in the preventive phase of treatment. Its

efficacy has been demonstrated in prevention of the alcohol relapse. In fact, naltrexone reduces in a 50% the relapses, and the patients remain abstinent for a longer time.

Acamprosate is a drug with central action developed for maintaining abstinence within the multidisciplinary therapeutic framework for alcoholics patients. It acts on the basic mechanism implicated in the alcohol dependence modifying the neurotransmission of gamma-aminobutyric acid (GABA) and glutamate. Clinical trials carried out in patients have demonstrated that acamprosate associated with psychotherapy allowed to double the rate of abstinence as compared with placebo.

Key-words: Naltrexone. Acamprosate. Dependencia-alcohólica. Craving.

1. Introducción.

Los nuevos tratamientos para el consumo y dependencia del alcohol se apoyan en la valoración de la dependencia como un trastorno médico crónico. El deseo principal que se plantea conseguir la mayoría de los pacientes es la abstinencia completa, pero esta resulta difícil de alcanzar; las recaídas suelen ser frecuentes, por lo que se ha de valorar la duración de las remisiones, el descenso del consumo y la mejoría en las áreas sociofamiliar y médica para demostrar la eficacia de los tratamientos disponibles actualmente.

En los tratamientos de deshabituación y prevención de recaídas en la dependencia de alcohol resultan útiles los fármacos que atenúan el deseo imperioso de beber ("craving") y reducen los efectos reforzadores positivos asociados a la ingesta de alcohol, presentando pocos efectos adversos y escasa capacidad adictiva.

En la última década, el mejor conocimiento de la neurofisiología del alcoholismo (implicando los sistemas de neurotransmisión de noradrenalina, serotonina, ácido gamma amino butírico y opioides), el desarrollo de nuevos modelos de experimentación animal y los ensayos clínicos han aportado avances sustanciales en el tratamiento farmacológico del alcoholismo, entre los que se encuentran la utilización de antagonistas opioides (naltrexona) y antagonistas glutamatérgicos como el acamprosato.

2. Antagonistas opiáceos: naltrexona.

Dado que no se conocen receptores específicos para el alcohol en el SNC y el etanol inicia procesos opiopeptidérgicos, se comienza hace unos años a hipotetizar que la actividad del sistema opioide interviene en el deseo de beber ("craving") y en la capacidad de control de la ingesta (1). Los opioides endógenos se encuentran implicados en los procesos de extinción de los impulsos a través de la experimentación de fenómenos de refuerzo o gratificación (2).

Los efectos de la bebida (euforia, relajación, sensación de bienestar) coinciden en el tiempo, unos 30 minutos tras el consumo, con un aumento hipotalámico en la concentración de betaendorfinas (precursor opioide) y se sabe que los pacientes alcohólicos presentan bajos niveles plasmáticos de betaendorfinas cuando se encuentran en proceso de desintoxicación, que se normalizan a las 6 semanas de abstinencia (3). Parece también que los pacientes no alcohólicos pero con antecedentes de alcoholismo muestran unos niveles plasmáticos basales menores de betaendorfinas, pero que se incrementan en mayor medida tras la ingesta de alcohol en relación a los enfermos sin antecedentes (3), lo que podría indicar que una mayor

reactividad o sensibilidad del sistema opioide puede constituir un marcador biológico de vulnerabilidad al alcoholismo.

Por último, la unión del acetaldehído (producto metabólico intermedio en la degradación del etanol) a algunas aminas (serotonina, dopamina) da lugar a tetraisoquinolinas, compuestos químicamente relacionados con la morfina. A estas tetraisoquinolinas se han atribuido algunos efectos euforizantes del etanol (4), con lo que la utilización de antagonistas opioides como la naltrexona contribuiría a modular algunas consecuencias neurobiológicas y psicológicas de la ingesta, y permitiría el restablecimiento de la homeostasis en los sistemas de neuropéptidos opioides.

La naltrexona es un antagonista opioide puro y competitivo que actúa bloqueando los receptores opioides, impidiendo que el alcohol o los opiáceos exógenos se ligan a ellos y contrarrestando así los efectos placenteros del consumo de alcohol u opiáceos.

Puede empezar a actuar en unos pocos días, pero puede necesitar de varias semanas para conseguir los efectos máximos. En España disponemos de presentaciones en comprimidos de 25, 50 y 100 mgs, existiendo en otros países (EEUU) la presentación intramuscular depot de 380 mgs de administración mensual. Para el tratamiento de la dependencia alcohólica (oral), la dosis recomendada es de 50 mgs al día, no precisando aumento gradual. El paciente debe estar abstinentes de opiáceos durante 7-10 días antes de iniciar el tratamiento, confirmado por un análisis de orina y/o prueba de provocación con naloxona. Como reacciones adversas del fármaco pueden producirse alteraciones dermatológicas como rash cutáneo y alopecia, gastrointestinales como náuseas, vómitos o elevación transitoria benigna de las transaminasas, así como astenia y pérdida de energía, aunque en general es bien tolerada a las dosis recomendadas, sin secundarismos relevantes ni hepatotoxicidad incluso a dosis más altas.

La vida media de la naltrexona oral es de aproximadamente 13 horas. Se metaboliza hepáticamente por la dihidrodioldehidrogenasa y no por el sistema enzimático del CYP450, y de ese modo es improbable que se afecte por fármacos que induzcan o inhiban las enzimas de dicho sistema. Puede bloquear los efectos de medicamentos que contengan opiáceos (p. ej. algunos remedios antitusígenos y antigripales, preparaciones antidiarreicas o analgésicos opiáceos). La administración concomitante de acamprosato puede aumentar los niveles plasmáticos de naltrexona, pero esto no parece ser clínicamente significativo y no se recomienda un ajuste de dosis.

Diversos ensayos clínicos avalan la utilización de la naltrexona, como los ya clásicos de Volpicelli et al. (5) y O'Malley et al. (6). Volpicelli et al. (5) estudiaron una muestra de 70 alcohólicos varones, ya desintoxicados, en los que administraron en un estudio aleatorio a doble ciego, 50 mgs de naltrexona ó placebo durante 12 semanas, junto con terapia individual y grupal. El tratamiento fue bien tolerado por los pacientes y no se produjo aumento de transaminasas ni alteración del estado de ánimo. Los resultados encontraron recaídas en 19 de 35 pacientes (54%) del grupo placebo, frente a los 8 de 35 (23%) del grupo de naltrexona. Las puntuaciones en las escalas de craving fueron menores en el grupo de naltrexona.

Un número similar de pacientes de ambos grupos reconocieron beber alcohol, pero los que recibían naltrexona consumían menor cantidad y lo hacían durante menor número de días. Además, refirieron menos euforia respecto a su experiencia 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 (7,8) se comprobó que los pacientes tratados con naltrexona bebían menos que los tratados con

placebo. Al estudiar los predictores de respuesta al tratamiento, ésta fue mejor en los pacientes que presentaban valores basales elevados de malestar psicológico y de síntomas somáticos.

Otros estudios encontraron que el hecho de que al inicio del tratamiento disminuyera de forma inmediata la necesidad de beber constituía un predictor de buena respuesta (9).

Volpicelli et al. (10) diseñaron posteriormente un nuevo estudio a doble ciego controlado con placebo, en condiciones más similares a la práctica clínica habitual, con sujetos más heterogéneos y una menor estructuración del programa terapéutico, empleando tan sólo el consejo individual sin otras medidas psicoterapéuticas. Los pacientes que completaron el tratamiento se beneficiaron de un mayor efecto terapéutico de la naltrexona, y presentaron diferencias significativas respecto a placebo en el porcentaje de recaídas y de días de consumo. O'Malley et al. (6) estudiaron durante 12 semanas, siguiendo una metodología a doble ciego y aleatorizada, a 104 pacientes divididos en cuatro grupos según recibieran naltrexona o placebo junto con terapia de apoyo o "coping skills" (entrenamiento en estrategias de afrontamiento para la prevención de recaídas). El 65% completaron el tratamiento.

Todos los pacientes que recibieron naltrexona tomaron menos bebidas, bebieron menos días y presentaron menor riesgo de recaída que los del grupo placebo. A los 6 meses de finalizar el estudio (11), aquellos que habían recibido naltrexona presentaron menores tasas de recaída y menor consumo de alcohol que los que recibieron placebo. Un estudio posterior señaló que el efecto principal de la naltrexona es la modificación del deseo subjetivo de beber o "craving" (12).

Estos ensayos clínicos apoyan que la naltrexona junto con la psicoterapia, puede ser beneficiosa para reducir el consumo de alcohol y prevenir las recaídas en sujetos dependientes. Dado que la naltrexona actúa deteniendo el proceso de recaída que en muchos casos se observa, resulta de mayor utilidad en el subgrupo de alcohólicos que refieren grandes dificultades para conseguir controlarse una vez iniciado el consumo (13). Estos resultados han sido replicados en numerosos estudios que muestran como la naltrexona es bien tolerada a las dosis recomendadas y no presenta hepatotoxicidad(14).

Posteriormente se han realizado estudios mas extensos que permiten resolver las dudas que todavía plantea este tratamiento, como su grado exacto de utilidad, su duración o qué alcohólicos son los que más se van a beneficiar. En lo que sí hay unanimidad es en la necesidad de integrar técnicas farmacológicas, psicológicas y sociales en el tratamiento de los pacientes alcohólicos, por lo que el tratamiento farmacológico siempre debe asociarse a diversas terapias psicosociales, entre ellas técnicas de orientación cognitivo-conductual (15), las más documentadas.

En los ensayos clínicos realizados, el inicio del tratamiento con naltrexona se realizó tras un periodo de desintoxicación, sugiriéndose que el inicio durante el ingreso para desintoxicación puede disminuir el riesgo de recaída tras el alta, sobre todo cuando existe un elevado impulso para beber. No está establecido el tiempo óptimo de duración del tratamiento con naltrexona en dependientes de alcohol. No existen seguimientos prolongados de alcohólicos que estén tomando naltrexona, por lo que se desconoce su eficacia y tolerancia a largo plazo.

Con estos datos puede concluirse que, aunque con moderado sustento en cuanto al número de ensayos clínicos controlados en humanos y de número de pacientes incluidos, la naltrexona resulta eficaz en disminuir el consumo de alcohol y prevenir las recaídas, pero siempre como coadyuvante de otras modalidades terapéuticas de índole psicosocial (16). Estos estudios, debido a su consistencia y calidad

metodológica, han conseguido una evidencia de grado A en cuanto a la eficacia de la naltrexona en la dependencia de alcohol (17).

Finalmente, estudios más recientes abren una nueva y prometedora línea de investigación en base a endofenotipos que podrían servir como predictores de respuesta, pareciendo mostrar mayor efectividad la naltrexona en pacientes portadores de una variante específica del receptor opioide mu (18).

3. Antagonistas glutamatérgicos: acamprosato.

Múltiples estudios farmacológicos han demostrado que la administración aguda de alcohol aumenta las acciones GABA (neurotransmisor inhibitorio) sobre sus receptores, y disminuye las de los aminoácidos excitatorios, como el glutamato, sobre los receptores NMDA. Ello se traduce en una reducción de la frecuencia de los impulsos eléctricos y la consiguiente depresión de la actividad del SNC. Cuando la exposición al alcohol es crónica, el organismo se adapta disminuyendo la actividad del sistema GABAérgico y aumentando la actividad glutamatérgica, con el resultado final de un aumento de la excitabilidad neuronal que contrarresta los efectos depresores del alcohol. Al suprimir el consumo de alcohol, su efecto depresor desaparece, persistiendo la hiperexcitabilidad neuronal. Esta hiperexcitabilidad, que requiere tiempo para su retorno a la normalidad, es considerada responsable de la aparición de síntomas como la ansiedad, el insomnio y el craving.

El acamprosato (ácido acetil homotaurinato de calcio) presenta complejas acciones farmacológicas. Por un lado, actúa como agonista de receptores GABA y antagonista de los receptores NMDA de glutamato, atribuyéndose fundamentalmente a este último efecto sus acciones anticraving; por otra parte, el acamprosato disminuye el flujo de iones calcio a través de canales sensibles al voltaje, y no se descarta una actividad adicional sobre sistemas de recompensa opioides (19). El acamprosato podría realizar así su efecto preventivo de las recaídas reduciendo la hiperexcitabilidad neuronal que acompaña al uso crónico y a la abstinencia.

Se administra por vía oral y su absorción presenta una acusada variabilidad interindividual. Alcanza los niveles plasmáticos recomendados (entre 350 y 450 ng/ml) a los siete días de tratamiento. Cruza la barrera hematoencefálica. No se une a proteínas plasmáticas ni se metaboliza y tiene una semivida de unas 30 horas. Se excreta sin metabolizar por vía renal. No interacciona con alcohol, ni presenta interacciones farmacológicas significativas, por lo que se puede utilizar con fármacos usados habitualmente en pacientes alcohólicos: anticonvulsivantes, ansiolíticos, neurolépticos, antidepresivos, aversivos, etc. Se presenta en comprimidos de 333 mgs. La dosis recomendada es de 666 mgs tres veces al día; no se requiere una escalada progresiva.

Su perfil de seguridad y efectos indeseables en los ensayos clínicos controlados apenas difiere del perfil del placebo (20-22), salvo por la aparición de diarrea, habitualmente bien tolerada y que podría relacionarse con el calcio (23), y en ocasiones también de cefalea leve o trastornos dermatológicos o sexuales. Su efecto indeseable potencialmente más grave y su riesgo de sobredosificación se deriva de la hipercalcemia aguda, con diarrea y trastornos gastrointestinales, cardiotoxicidad, nefrotoxicidad y calcificación de tejidos blandos (19). Únicamente está contraindicado en mujeres embarazadas o lactantes, insuficiencia renal, litiasis renal o hipercalcemias.

La revisión de Wilde (19) considera los 11 ensayos clínicos controlados realizados hasta entonces, con un total de 3338 pacientes, concluyéndose a favor de la eficacia del fármaco y su buena tolerancia. El tiempo de tratamiento de los ensayos osciló entre 90 y 365 días, utilizándose como criterio de evaluación la tasa de abstinencia/recaída, el tiempo hasta la primera recaída, la duración acumulada de la abstinencia y el porcentaje de días en abstinencia.

Los resultados globales de estos ensayos muestran una tasa de abstinencia significativamente superior en los pacientes que recibieron acamprosato (35% después de 180 días de tratamiento) que en los grupos control (25%). En cuanto a la tasa de abandonos del tratamiento, un 50 % de los pacientes del grupo acamprosato seguían con el tratamiento al cabo de un año de estudio, mientras que sólo un 40% de los pacientes del grupo control continuaban en el ensayo. El efecto del acamprosato se mantuvo durante el periodo total de tratamiento de 12 meses, pero en la mayoría de los estudios, el efecto máximo fue apreciable al cabo de 60-90 días tras el inicio del tratamiento. El cumplimiento fue bueno, y más del 95 % de los pacientes que acudieron a las visitas se ajustaron a las pautas de tratamiento.

Según el metanálisis de Garbutt y cols. (24), acamprosato produce una reducción de la frecuencia de beber y por este motivo se considera igual de eficaz que naltrexona. También produce un aumento del número de días sin consumo de alcohol del 30 al 50% y un aumento al doble de la tasa de abstinencia del alcohol, aunque la mayoría de pacientes retornaron al consumo de alcohol mientras tomaban acamprosato. Además consigue un descenso de la gammaGT.

Otro metanálisis de 20 ensayos clínicos (25) que incluyó 4087 pacientes, mostró tasas de abstinencia superiores en los pacientes tratados con acamprosato a los 3, 6 y 12 meses. Se realizó también un estudio multicéntrico en España (26) con resultados muy similares a los descritos en el metanálisis antes citado. El estudio ADISA demostró con una muestra de 288 pacientes y un seguimiento de 6 meses que una dosis de 2 gr/día de acamprosato fue más eficaz que placebo para mantener la abstinencia en pacientes alcohol dependientes. El análisis de supervivencia basado en la abstinencia durante todo el estudio obtuvo un porcentaje de éxito del 35% con acamprosato frente al 26% con placebo.

A pesar de que acamprosato puede ejercer efectos beneficiosos sobre los síntomas típicos del síndrome de abstinencia, no se recomienda su administración durante esta fase aguda. La administración de acamprosato va a resultar clínicamente efectiva cuando éste se administre en la fase post-abandono después de haber sometido al paciente a una fase de desintoxicación de su dependencia alcohólica, siendo muy importante que la medicación se administre como parte de un enfoque multidisciplinario: psicoterapia, consejo médico y apoyo social.

Acamprosato puede combinarse con otros fármacos utilizados en el tratamiento del alcoholismo. Concretamente su efectividad puede aumentar al combinarlo con naltrexona (27) y con disulfiram (28). En comparación con acamprosato, tanto naltrexona como la asociación de ambos fármacos obtienen un efecto superior al placebo. Además la asociación de naltrexona con acamprosato consigue un efecto superior al acamprosato sólo, pero no superior a naltrexona (29). En otro estudio abierto, efectuado con 157 pacientes alcohólicos, naltrexona consigue mayor reducción del craving, mayor número de días sin beber hasta la primera recaída y menor tasas de recaídas que acamprosato (30).

Bibliografía.

- 1- Gianoulaskis C, de la Waele JP, Thavundayil J : Implications of the endogenous opioid system in excessive ethanol consumption. *Alcohol* 1996; 13:19-23.
- 2- Ochoa-Mangado E : Naltrexona en el tratamiento de la dependencia del alcohol. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr.* 1998; 26:51-57.
- 3- Volpicelli JR, O'Brien CP : Opioid involvement in alcohol dependence. *J Clin Psychiatry* 1995; 56:3-5.
- 4- Chamorro-García L : Tratamiento del alcoholismo. En Valbuena Briones A, Álamo Gonzalez C: *Avances en toxicomanías y alcoholismo: aspectos conceptuales, farmacológicos, clínico-terapéuticos y médico-legales.* Madrid: Servicio publicaciones Univ Alcalá; 1996. p. 151-166.
- 5- Volpicelli JR, Alterman AL, Hayashida M, O'Brien CP: Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:876-880.
- 6- O'Malley SS, Jaffe AJ, Chang G, Schottenfeld RS, Meyer RE, Rousanville B: Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence: a controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:881-887.
- 7- Volpicelli JR, Watson NT, King AC, Sherman CE, O'Brien CP: Effect of naltrexone on alcohol "high" in alcoholics. *Am J Psychiatry* 1995; 152:613-615.
- 8- 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.
- 9- Perez-Cruet JF, Iricanin T: Immediate naltrexone decreases in alcohol intake urges as predictor of a good outcome. APA annual meeting San Diego, may 1997.
- 10- Volpicelli JR, Rhines KC, Rhines JS, Volpicelli LA, Alterman AI, O'Brien CP: Naltrexone and alcohol dependence. Role of subject compliance. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:737-742.
- 11- O'Malley SS, Jaffe AJ, Chang G, Rode S, Schottenfeld R, Meyer RE et al: six-month follow up of naltrexone and psychotherapy for alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53:217-224.
- 12- O'Malley SS, Jaffe AJ, Rode S, Rousanville BJ: Experience of a "slip" among alcoholics treated with naltrexone or placebo. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 281-283.
- 13- O'Malley SS: Strategies to maximize the efficacy of naltrexone for alcohol dependence. *NIDA Res Monogr* 1995; 150: 53-64.
- 14- Berg BJ, Pettinati HM, Volpicelli JR: A risk- benefit assessment of naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Drug Saf* 1996; 15:274-282.
- 15- Anton RF, Moak DH, Waid LR, Latham PK, Malcolm RJ, Dias JK: Naltrexone and cognitive behavioural therapy for the treatment of outpatient alcoholics: Results of a placebo controlled trial. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1758-1764.
- 16- Cuevas J. Tratamiento integral de la enfermedad alcohólica. En: Cuevas J, Sanchos M, eds. *Tratado de alcoholología.* Barcelona: Dupont Pharma; 2000. p. 211-234.

17- Soyka M, Rosner S: Opioid antagonist for pharmacological treatment of alcohol dependence; a critical review. *Curr Drug Abuse Rev.* 2008; 1:280-91.

18- Mann K, Hermann D: Individualised treatment in alcohol-dependence patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2010 (Supp 2).S1116-20.

19- Wilde MI; Wagstaff AJ: Acamprosate: A review of its pharmacology and clinical potential in the management of alcohol dependence after detoxification. *Drugs* 1997; 53:1038-1053.

20- Paille FM, Guelfi JD, Perkins AC, Royer RJ, Steru L, Parot P: Double-blind randomized multicentre trial of acamprosate in maintaining abstinence from alcohol. *Alcohol Alcohol* 1995; 30:239-247.

21- Whithworth AB, Fischer F : Comparison of acamprosate and placebo in long-term treatment of alcohol dependence. *Lancet* 1996; 20: 1438-1442.

22- Pelc I, Verbanck P, Le-Bon O, Gavriolic M, Lion K, Lehert P: Efficacy and safety of acamprosate in the treatment of detoxified alcohol-dependence patients. A 90-days placebo-controlled dose-finding study. *Br J Psychiatry* 1997; 171:73-77.

23- Boothby LA, Doering PL: Acamprosate for the treatment of alcohol dependence. *Clin Ther.* 2005. 27:695-714.

24- Garbutt JC, West SL, Carey TS, Lohr KR, Crews FT: Pharmacological treatment of alcohol dependence. A review of the evidence. *JAMA* 1999; 281:1318-1325.

25- Mann K, Lehert P, Morgan MY. The efficacy of acamprosate in the maintenance of abstinence in alcohol dependent individuals: results of a meta-analysis. *Alcohol Clin Exp Res.* 2004;. 28:51-53.

26- Gual A, Lehert P: Acamprosate during after acute alcohol withdrawal: a double blind placebo-controlled study in Spain. *Alcohol Alcohol.* 2001; 36:413-8.

27- Kiefer F, Wiedemann K. Combined therapy: what does acamprosate and naltrexone combination tell us? *Alcohol Alcohol.* 2004; 39:542-7.

28- Besson J, Aeby F, Kasas A, Lehert 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.

29- Kiefer F, Holger J, Tarnaske T, Brken H, Holzbach R, Kampf P, et al. Comparing and combining naltrexone and acamprosate in relapse prevention of alcoholism: a double-blind placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:92-9.

30- Rubio G, Jimenez-Arriero MA, Ponce G, Palomo T. Naltrexone versus acamprosate: one year follow-up of alcohol dependence treatment. *Alcohol & Alcoholism* 2001; 36:419-25.