

Nuevas asociaciones medicamentosas para el tratamiento del alcoholismo

Prof. Dr. Eduardo Kalina*

* Presidente del Capítulo de Psiquiatría Biológica de APSA (1998-2002)

* Miembro de la Sección de Psiquiatría Biológica de la APAL.

RESUMEN

La presente revisión expone nuevos recursos farmacológicos auxiliares para el tratamiento del alcoholismo, entre los que destaca el acamprosato (acetil homotaurinato), un derivado del aminoácido taurina. Se describe, además, en modelo neurofarmacológico para abordar al paciente alcohólico utilizando acamprosato en asociación con otros fármacos como tianeptina, amineptina, trazodona, clorhidrato de clonidina y clometiazol, además de parches de nicotina en los casos en que el paciente acepte tratar también simultáneamente el tabaquismo, manejo de elección que asegura un mayor éxito al tratamiento del alcoholismo.

Palabras clave: Alcoholismo, tabaquismo, acamprosato, acetilhomotaurinato, amineptina, trazodona, clometiazol, tianeptina.

INTRODUCCIÓN

Esta es una versión ampliada y corregida de nuestro trabajo: "Acamprosato: un nuevo recurso para el tratamiento del alcoholismo".¹ Al igual que en la anterior ocasión, comenzaremos destacando que felizmente nuestro medio está empezando a reconocer al alcoholismo como una enfermedad -adicción- de etiología bio-psico-social.

Este logro, sin duda alguna, es consecuencia directa de los notables avances que se están realizando en el cuerpo de las neurociencias, hecho que nos ha permitido comenzar a conocer la neurobiología del alcoholismo, y como un correlato lógico, a desarrollar nuevos recursos en el campo de la neuropsicofarmacología para tratarlo, tema en el cual nos centraremos, con especial énfasis en la indicación de la asociación clometiazol-tianeptina-acamprosato. Pero antes de entrar en el tema nos parece necesario dejar explicitado que, a nuestro criterio, todo

New drugs association to the treatment of alcoholism

ABSTRACT

This review shows new auxiliaries drug resources for the treatment of alcoholism, in which acamprosate (acetylhomotaurinate), a derivate compound from taurinate, is highlighted. A neuropharmacological model for the approach to alcoholic patient using acamprosate associated with another drugs such as tianeptine, amineptine, trazodone, clonidine chlorhydrate and clometiazole is also described, besides nicotine patches to simultaneous treatment of tobacco addiction which improves the success of alcoholism treatment.

Key words: Alcoholism, tobaccoism, acamprosate, acetylhomotaurinate, amineptine, trazodone, clometiazole, tianeptine.

tratamiento del paciente alcohólico preferentemente debe estar a cargo de equipos especializados e interdisciplinarios.

Nuestro modelo neurofarmacológico de abordaje al paciente alcohólico

Lo dividimos en dos líneas de trabajo: A) Si el paciente acepta nuestra indicación de llevar a cabo la cesación tabáquica simultáneamente con la supresión de la ingesta alcohólica, enfoque que consideramos es de elección, ya que tenemos la convicción que asegura un mayor éxito al tratamiento del alcoholismo. B) Si solamente abordamos la abstinencia alcohólica.

PRIMERA PARTE

A) Alcoholismo y tabaquismo simultáneos[†]

Requiere:

1. De preferencia llevarlo a cabo en un "setting" de

Correspondencia: Dr. Eduardo Kalina
Presa Santa Teresa #124, Depto. 2, Col. Irrigación, Del. Miguel Hidalgo
C.P. 11500. México, D.F. Tels.: 5395-8625 y 5580-2991.

[†] Recomendamos leer el número especial de la Rev. Alcohol Research and Health, Vol. 24, No. 4, 2000, órgano oficial del National Institute of Alcohol Abuse and Alcoholism, Titulado: "Alcohol and Tobacco".

- internación y por periodos de 15 a 30 días o más si es necesario.
2. Es fundamental el apoyo psicológico y psicoeducacional, tanto al paciente como a su familia o medio social más cercano.
 3. Nuestro modelo son los tratamientos de abordaje múltiple, que se llevan a cabo con equipos interdisciplinarios y lo que vamos a exponer es solamente el modelo medicamentoso.

Síndrome de abstinencia agudo

- a) Diversas maniobras médicas de emergencia como hidratación, procurar restaurar el equilibrio electrolítico, cuidar la función hepática, alimentación hipograsa e hiperhidrocarbhidratada (energizante), etc.
 - b) Administrar vitaminas, en especial B1 y complejo B, antioxidantes, y fundamentalmente magnesio, por vía oral, o si el criterio médico lo indica, por vía intravenosa, junto con solución fisiológica y 100 a 300 mg diarios de SAME (S-adenosil-I-metionina), por su acción transmitilante y anti-depresiva.
 - c) Si comienza en forma programada le aplicamos el primer parche transdérmico de nicotina de 20 a 30 cm², dependiendo de la intensidad del tabaquismo del paciente, antes de dormir, la noche anterior al día del comienzo del tratamiento. Si no, indicamos colocarlo como primera maniobra terapéutica, a primera hora de la mañana, en el momento de comenzar el tratamiento, inmediatamente después del desayuno.
 - d) Clometiazol:* Ocho a 12 comprimidos diarios, repartidos en varias tomas, y desde el primer día cuatro comprimidos por la noche. Durante este periodo no suministrar benzodiazepinas, pero si las usamos en lugar de clometiazol preferimos clonazepam² y bromazepam.³
 - e) Tianeptina:† Tres a cuatro comprimidos diarios de 12.5 mg cada uno, el último antes de dormir, excepto si existen antecedentes de bipolaridad. En tal caso el valproato de sodio^{5,6} o de magnesio, o carbamazepina, son los fármacos de elección.
- La triple acción de tianeptina: antidepresiva, ansiolítica y antiestrés, su alto grado de tolerabilidad, seguridad y escaso riesgo de presentar asociaciones medicamentosas, la vuelven una molécula de elección para estos tratamientos, en los cuales los tres componentes están siempre presentes.
- f) Amineptina: 100 a 300 mg diarios, en dos dosis: una con el desayuno y otra con el almuerzo (luego nos referimos a esta indicación).⁷
 - g) Trazodona:‡ 25 a 50 mg nocturnos como hipnosedante, que no produce tolerancia ni dependencia. Es otro recurso fundamental, pues asegura un buen dormir.
 - h) Clorhidrato de clonidina, si el paciente se muestra excitado o tenso, en dosis de 0.025 mg, tres a cinco veces por día.⁸
 - i) Acamprosato: En una dosis de seis comprimidos diarios de 333 mg cada uno, en dos o tres tomas diarias, según criterio médico, desde el primer o segundo día de tratamiento, para ir preparando al paciente para su comienzo de acción terapéutica al 7° día, aproximadamente, aprovechando el periodo de internación y la acción de los otros fármacos durante los primeros días. Luego nos extenderemos sobre este tema, por ser el más novedoso recurso para este tipo de tratamiento.
- Los parches transdérmicos de nicotina se aplicarán disminuyendo las dosis de nicotina lentamente, y dependiendo de la reacción del paciente se suprimirán entre los 20 y 40 días después, dejando la acción terapéutica antitabáquica a cargo de amineptina^{||} y tianeptina.
- Clometiazol: Insistimos, sólo ocho a 12 días¹⁰ y al suprimirlo indicamos clonazepam (fase subaguda), tres a cinco comprimidos diarios de 0.5 mg, en especial si como es habitual en nuestro medio, los alcohólicos estaban tomando benzodiazepinas por indicación médica o por automedicación en la mayor parte de los casos, en especial para "poder dormir". Con clometiazol y tianeptina, prácticamente no se registra síndrome de abstinencia a las benzodiazepinas[¶].

* En la República Argentina se lo conoce con el nombre comercial de DALBOS (Laboratorios Elvetium, S.A.). Clometiazol es una molécula con la cual trabajamos hace muchos años, pero estuvo discontinuada durante un periodo muy prolongado y en la actualidad nuevamente disponemos de ella. Es indudablemente el fármaco más efectivo para tratar la abstinencia aguda del alcohol.

† Respecto a tianeptina, conocida con el nombre comercial de STABLON (Laboratorio Servier) como indicación para el tratamiento del alcoholismo, existe en la bibliografía una serie de trabajos europeos a los que remitimos a los colegas interesados en este tema. Por nuestra parte, ya tenemos algunos años de experiencia en su uso polivalente y la indicamos tanto para el alcoholismo como para el tabaquismo, como lo hemos desarrollado en nuestros trabajos sobre estos temas,³ razón por la cual la destacamos como uno de los tres pilares del tratamiento.

‡ No nos extendemos en fundamentar esta indicación, porque ya lo hemos hecho en diferentes trabajos en estos últimos años, entre los que se destaca: "El trazodone como hipnótico; un recurso neurofarmacológico a tener en cuenta".⁸

§ Respecto a la indicación de naltrexone⁹ nos referiremos posteriormente.

|| Es un fármaco tricíclico dopaminérgico, que en una serie de trabajos^{5,7} indicamos como una opción válida a bupropion, molécula contraindicada en la patología del alcoholismo por el riesgo de inducir convulsiones.

¶ Esta aclaración es necesaria, pues en nuestro medio es casi la norma que los pacientes alcohólicos utilicen por indicación médica (internistas) y/o por automedicación, benzodiazepinas en forma inadecuada y en exceso; razón por la cual es necesario contrarrestar este factor que se suma al síndrome de abstinencia del alcohol (y tabaco), complicándolo porque indudablemente lo agrava cuando se trata de moléculas de alta potencia y tiempo de vida media corto, como alprazolam, lorazepam, etc.

La medicación antitabáquica y antidepresiva simultáneamente recomendamos mantenerla como mínimo seis meses y luego queda a criterio del médico el tiempo que debe ser tomada por el paciente, pero acamprosato debe continuar por un año.

- j) En el menor número de casos, utilizamos haloperidol, sólo si el paciente presenta reacciones psicóticas y/o de excitación psicomotriz.

B) Síndrome de abstinencia agudo sólo de alcohol

Todo el procedimiento es similar, excepto los parches de nicotina y la administración de aminoptina. En ambos procedimientos indicamos dieta hipograsa y rica en hidratos de carbono, con la mayor cantidad posible de jugos de fruta y con una especial insistencia en un buen desayuno, siguiendo consejos de Aizpiri Díaz.¹¹

SEGUNDA PARTE

Síndrome de abstinencia subaguda. Plan para el primer año de abstinencia.

En ambas opciones debemos tomar la decisión en función del monitoreo minucioso del cuadro clínico, acerca de si debemos agregar disulfiram como molécula aversiva o no, y por un cierto tiempo. Clometiazol por norma es reemplazada por clonazepam y acamprosato, ya está instalado desde el comienzo del tratamiento.

La otra opción, ya sea agregada o reemplazando acamprosato, es el clorhidrato de naltrexona,⁹ que se administra en dosis de 50 a 100 mg diarios por un periodo que tratamos que no sea menor a seis meses.

Aquí entran en juego factores a evaluar como: Estado de la glándula hepática, farmacoeconómicos y respuesta del paciente.

Los otros fármacos los regulamos en función de la evolución clínica que, como ya expusimos al principio del trabajo, es monitoreada por un equipo interdisciplinario.

En los casos de exfumadores insistimos en las medidas psicoeducativas que deben seguir por largos periodos de tiempo, para evitar recaídas, y en los que dejaron de beber, las correspondientes a esta adicción, y la ayuda de Alcohólicos Anónimos si se lo considera necesario, además de los tratamientos psicoterapéuticos y psicoeducacionales.

Características de acamprosato*

Acamprosato (A): Es el acetilhomotaurinato, un derivado del aminoácido taurina[†], presente en el cerebro como supresor de la actividad neuronal.

(A): Tiene analogías estructurales tanto como GABA como con NMDA, también aminoácidos, lo que explica su actividad en los respectivos receptores, reduciendo la hiperexcitabilidad del sistema nervioso central por el abandono del alcohol.

(A): Disminuye la eficacia excitante de los transmisores aminoácidos, y parece ejercer esta acción a través de su efecto sobre los canales del calcio, pues reduce la entrada del mismo causada por la despolarización inducida por los iones potasio.

En teoría, el mecanismo resulta análogo en ambos complejos multiproteicos VOCC (canales del calcio operados por voltajes) y receptores NMDA, lo cual resulta factible una vez observado el efecto similar que sobre ellos ejercen las poliaminas. Esta actividad atribuida a acamprosato, resulta potencialmente importante, habida cuenta que de esta manera podría actuar sobre la hiperexcitación asociada con el exceso de activación por el glutamato, fenómeno observado durante el síndrome de abstinencia, así como sobre los efectos del consumo voluntario de alcohol en animales de experimentación.¹²

En otras palabras, el efecto inhibitorio de (A) se lleva a cabo sobre los receptores NMDA del glutamato, modificando el *binding site* de las poliaminas. Esto se lleva a cabo sobre la mitad de dichos *binding sites*, razón por la cual se piensa que la actividad de (A) no queda restringida a este único tipo de receptores NMDA, sino que debe, además, tener efecto sobre los mecanismos de entrada del anión cálcico en los nervios, más concretamente sobre los VOCC. Además produce una leve potenciación del GABA.

Por todas estas razones (A) reduce las recaídas y si ocurren disminuyen la duración y severidad de las mismas.

Respecto a la regulación de la transmisión entre neuronas del tipo GABA, ésta se restaura prácticamente a su estado normal. El acamprosato no se suele suministrar durante la etapa de desintoxicación aguda porque su actividad no es lo bastante potente ni rápida como para afrontar la gravedad de los síntomas propios de esta fase.

Su tiempo medio de absorción, por vía digestiva, es limitada y con notables variaciones individuales, es de 5.2 horas, alcanzando una concentración máxima en sangre de 206 mg/mL (Cmax) en este tiempo. La biodisponibilidad es de alrededor de 11%. Cuando se lo administra en tres dosis diarias de 333 mg cada comprimido y seis por día, se alcanza el "steady state" al séptimo día. Luego de ese día la vida media es de 20.8 horas. El acamprosato no tiene efectos significativos sobre los sistemas:

* En la República Argentina este producto lleva el nombre comercial CAM-PRAL y está fabricado por los Laboratorios Merck Química, S.A. y es sobre el que más nos extenderemos por ser el más novedoso en nuestro medio.

† Aminoácido neuroinhibidor.

Cuadro 1. Similitudes y diferencias entre acamprosato y clorhidrato de naltrexona (N) en el alcoholismo crónico.

A	N
<ul style="list-style-type: none"> Mecanismos de acción: restablece el equilibrio entre los sistemas GABA y glutamatergico Seguridad: bien tolerado. Leves molestias gastrointestinales Interacciones: ninguna Limitaciones: niños y pacientes mayores de 65 años. Embarazo Contraindicaciones: insuficiencia renal. Hipersensibilidad a acamprosato. Renopatías 	<ul style="list-style-type: none"> Bloquea los efectos de los opioides endógenos Bien tolerado. Riesgo de hepatotoxicidad Opioides: incrementa la toxicidad alcohólica Niños y pacientes mayores de 65 años. Embarazo Insuficiencia hepática. Hipersensibilidad a naltrexona. Hepatopatías
Conclusión: se pueden administrar asociadas	

cardiovascular, hemodinámico, respiratorio, gastrointestinal y renal y no presenta efectos espasmolíticos ni anticolinérgicos.

(A): El 90% se excreta por los riñones, por lo tanto está contraindicado en la insuficiencia renal, pero sí puede ser indicado en pacientes alcohólicos con disfunción hepática concomitante.

(A): No altera la saciedad que producen las moléculas bloqueadoras de la recaptura de 5HT y se puede asociarlas en los tratamientos si lo considera útil el médico, ya que por sí misma no ofrece acción alguna como antidepresivo.

Otras características fundamentales

(A): No es sedante ni crea dependencia. Presenta un alto nivel de tolerabilidad. No ofrece riesgos de sobredosis. No produce tolerancia.

Carece de interacciones. Es apta para administrar la asociada a los otros fármacos que utilizamos en el tratamiento neurofarmacológico del alcoholismo, en especial clorhidrato de naltrexona (N). (Cuadro 1).

Tratamiento

El paciente debe recibirlo durante los 12 meses que se considera es el periodo de tiempo que el organismo requiere para recuperar un funcionamiento más cercano a lo normal.

Reiteramos en la dosis de seis comprimidos diarios de 333 mg de acamprosato cada uno y en pacientes de un peso menor a 60 kg cuatro por día.

Se recomienda dividirlos en dos o tres tomas diarias.

Si el paciente toma simultáneamente alcohol no afecta las propiedades farmacocinéticas del fármaco, y si se da fuera de las comidas la biodisponibilidad es mayor, aunque a nuestro entender este tipo de indicaciones debe quedar a criterio del médico tratante porque es quien conoce el estado de salud

del paciente; si padece gastritis o gastroduodenitis, úlceras gástricas o duodenales, etc. Nuestras observaciones hasta el presente, registradas en estos últimos tres años con el fármaco que traíamos de España, ratifica las experiencias publicadas hasta el presente*^{10,13} y no queremos cerrar esta primera contribución sin reiterar que la suministramos como parte de un tratamiento de abordaje múltiple en un centro especializado^{†,11} lo cual constituye un modelo ideal para el tratamiento, tanto del alcoholismo como así también de otras adicciones.

Nuestra contribución

Consideramos que acamprosato puede llegar a ser el complemento ideal para el tratamiento de cocainómanos, pues como ya lo hemos desarrollado en otros trabajos¹⁴ nuestro modelo de abordaje a estos adictos exige una abstinencia total y definitiva, tanto de cocaína como de alcohol.

Son escasos los cocainómanos que no recurren al alcohol, tanto para descontracturarse ("bajar" en el léxico de ellos), como para salir de los estados de embriaguez, cuando se exceden bebiendo, debido a que cocaína y alcohol se asocian constituyendo un nuevo compuesto fuertemente dopaminérgico: cocaetileno^{‡,15-17} pero mucho más tóxico a niveles cerebrales, cardíacos y hepáticos.

La ingesta de alcohol es tal vez la causa más frecuente de recaídas en los tratamientos de estos pacientes, y acamprosato puede cooperar con las otras terapias para ayudarlos a no reincidir. El suministro de una terapia antidepresiva, fundamentalmente basada en la indicación de venlafaxina¹⁸ en lugar de tianeptina, es una elección neurofarmacológica que utilizamos de rutina, pues la depresión postcocaína es la causa principal por la que se procura alcohol, ya que no aguanta la anhedonia, síntoma que por excelencia delata la acción depresivante de cocaína,

* Gual A. "Se demostró de manera inequívoca la mayor eficacia de acamprosato frente al placebo, pues la duración media de la abstinencia acumulada desde la supresión inicial de consumo de alcohol fue de 93 días en el caso de administración del fármaco y de sólo 74 en el caso del placebo". De su presentación en Buenos Aires, Argentina, en ocasión del Simposio sobre Acamprosato: 26/4/2000. Ver más detalles en la parte final del trabajo.

† Se trata de Brain Centar, de Buenos Aires, Argentina.

‡ A los lectores interesados en este tema los remitimos a nuestras anteriores contribuciones a este tema.¹⁵⁻¹⁷

pues agota y daña las neuronas productoras de catecolaminas y serotonina, etc.

Otra alternativa válida es la indicación de moclobemida, 300 a 600 mg diarios asociada a 10 o 20 mg de fluoxetina, que es segura, bien tolerada y eficaz, contraindicada en casos de comorbilidad con bipolaridad. Clometiazol, molécula por todos conocida, razón por la cual no nos extendemos en su desarrollo, también cumple con eficacia su acción anticraving en la abstinencia cocaónica.*

En síntesis, y conscientes de que estamos hablando de predicciones, consideramos que acamprosato puede también llegar a ser el complemento ideal para el tratamiento de las deshabituciones de las amfetaminas y metanfetaminas,¹⁹ pues la prohibición de ingerir alcohol, “de por vida o hasta que se demuestre lo contrario” que es como lo formulamos en nuestra labor clínica, es también recomendable para este tipo de pacientes.

Comentarios finales

Considerando que el día 26 de abril del año 2000 se realizó en el Hotel Crown Plaza Panamericano una conferencia vía satélite sobre el tema “Acamprosato, nuevo agente farmacológico para favorecer la deshabitación alcohólica”, con la participación de los Drs. Camilo Verruno, Eduardo Kalina y Antonio Gual, de Barcelona, España, siguiendo el orden que tuvieron como expositores, y que sirvió para presentar acamprosato a los colegas argentinos, vamos a exponer como un complemento de este trabajo, algunos de los conceptos expuestos por Gual†, pues amplían lo ya dicho.

Conceptos principales

- a) Prefiere suministrarlo en dos tomas de tres comprimidos cada una, por la mañana y por la noche.
- b) “Definitivamente no existe ningún tipo de pacientes que respondan mejor que otros a este fármaco”. Gual afirmó esto después de evaluar los 11 estudios multicéntricos realizados en Europa y que involucraron a 3,338 pacientes.
En consecuencia, no podemos establecer a priori a quiénes beneficiará más esta molécula, pero sí afirmó que “sabemos que los beneficia a todos”.
- c) Su experiencia lo llevó a suministrarlo desde el primer día en que comienza a tratar a los pacientes, es decir, en pleno proceso agudo; debido a que aunque no cumple ninguna función en el tratamiento de esta fase de desintoxicación con este recurso, vamos ganando tiempo, pues a los siete

u ocho días de tratarlo, prácticamente estamos retirando el clometiazol, y acamprosato ya está en un nivel de concentración plasmática que le permite tener un efecto farmacológico útil en un momento en el que el paciente lo necesita con mayor urgencia.

- d) Lo ha experimentado con buenos resultados, asociándolo tanto a neurolépticos típicos como a los atípicos y lo mismo ocurrió con diferentes benzodiazepinas y con los más variados antidepressivos.
- e) Recomendó suspenderlo si el paciente prosigue bebiendo, no porque se produzca una interacción, sino porque se anula su efectividad y carece de sentido seguir indicándolo.
- f) Prefiere la asociación con la molécula aversiva disulfiram en las primeras etapas y expuso que tiene amplia experiencia en utilizarla asociada a naltrexona.
- g) No se presenta ninguna alteración en la actividad psicomotora durante el periodo en que se recibe acamprosato, razón por la cual las personas pueden dirigir medios de locomoción, trabajar en tareas que requieren altos niveles de concentración y atención, etc.
- h) Finalmente, comentó que, según los estudios de los alemanes, después de un año de recibirla, las tasas de abstinencia conseguidas persistían al suprimir el fármaco, lo cual, concluyó, no se puede atribuir a una acción residual de acamprosato, sino a que por todo el tratamiento recibido el paciente cambió su actitud frente al alcohol.

REFERENCIAS

1. Kalina E. Acamprosato: un nuevo recurso para el tratamiento del alcoholismo. *Rev de Neurofarmacología Clínica* 2000; 5(4).
2. Aizpiri Díaz J. Bromazepam: 20 años de experiencia en el tratamiento de la enfermedad alcohólica. En: R. Fernández Labriola. *Neuropsicofarmacología IV*. Cangrejal Editores, Buenos Aires, Argentina 2000.
3. Kalina E. Clonazepam en el tratamiento de pacientes adictos. En: Fernández Labriola R. y Kalina E. *Psiquiatría Biológica. 25 años- Aportes Argentinos*. Buenos Aires, Argentina: Cangrejal/Psi.; 1999.
4. Kalina E. Adicciones. Aportes para la clínica y la terapéutica. Buenos Aires, Argentina: Ed. Paidós; 2000.
5. Kalina E. Divalproato de sodio: su indicación en las adicciones. *Rev. Arg de Psiquiatría Biológica* 1998; 5(42): 4-8.
6. Kalina E. Nuevas consideraciones sobre el uso de divalproato de sodio en las adicciones. *Rev. Neuropsicofarmacología Clínica* 1999; 4(29): 12-7.
7. Kalina E. Farmacoterapéutica de adicción tabáquica. Experiencias clínicas con la asociación aminoptina-tianeptina. *Rev Neurofarmacología Clin* 1998; 4(28).
8. Kalina E. El trazodone como hipnótico: un recurso neurofarmacológico a tener en cuenta. *Rev Arg Psiq Biol* 1996; 3(14).
9. Kalina E. Farmacoterapéutica de la adicción a los opiáceos y el alcohol. Clorhidrato de naltrexona. En: Fernández Labriola R., *Neuropsicofarmacología IV*. Buenos Aires, Argentina: Cangrejal Edt; 2000.
10. Aizpiri Díaz J. Clometiazol. 25 años de experiencia en el tratamiento del enfermo alcohólico. Cap. 6 del libro: *Actualización*

* Recientemente Aizpiri Díaz nos refirió que está trabajando con buenos resultados con un enfoque similar (comunicación personal, 2001).

† Asesor de la OMS, Presidente de Socidrogalcohol de España, Jefe del Servicio de Alcoholología del Hosp. Universitario de Barcelona.

- del tratamiento del alcoholismo de Aizpiri Díaz J. y Marcos Frías J.F. Barcelona, España: Ed. Masson; 1996.
11. Aizpiri Díaz J. Factores ergonómicos en el tratamiento del alcoholismo. Cap. 3 (loc. cit.).
 12. Littiston J. Interacciones entre acamprosato, receptores NMDA y canales de calcio en la dependencia alcohólica. Publicado en el Diario del Congreso Médico y representado en el III Simposio Europeo Campral (Acamprosato), Lisboa, Portugal, 2-3 de octubre 1998, España, 1999.
 13. Gual A. Acamprosato en España: resultados del análisis adicional del estudio ADISA. Actas del III Simposio Europeo Campral (acamprosato), Lisboa, 2-3 de octubre de 1998. (loc. cit.).
 14. Kalina E. Cocaína. En: Fernández Labriola R, Touriz HP, Esquivel GC. *Psiquiatría Biológica Latinoamericana*. Tomo I, Buenos Aires, Argentina: Ed. Cangrejal/Psi. 1994.
 15. Kalina E. Correlaciones psiconeurobiológicas entre cocaína y alcohol. En: Fernández Labriola R, Touriz HP, Esquivel GC. *Psiquiatría Biológica Latinoamericana*. Tomo II, Buenos Aires, Argentina: Ed. Cangrejal/Psi (op. cit.); 1995.
 16. Kalina E. Correlaciones psiconeurobiológicas entre cocaína y alcohol. *Desarrollos complementarios*. Rev Arg de Psiquiatría Biológica, Buenos Aires, Argentina.
 17. Kalina E. Cocaetileno. Actualizaciones. Trabajo presentado en el II Congreso Latinoamericano de Neuropsicofarmacología, Buenos Aires, Argentina, 1998 (inédito).
 18. Fernández Labriola R, Kalina E. Farmacoterapéutica de la adicción a la cocaína. En: Fernández Labriola R. *Neuropsicofarmacología I*. Buenos Aires, Argentina: Cangrejal Editores; 1996.
 19. Kalina E. Depresiones post-cocaínicas y post-anfetamínicas. En: Fernández Labriola R y Kalina E. *Psiquiatría Biológica*. Aportes Argentinos. Buenos Aires, Argentina: Cangrejal/Psi.; 1997.
 20. Favre JD, Guelfi-Sozzi C, Delalleau H, Loo H. Tianeptina y alcoholismo (Tianeptine and alcohol dependence). *European Neuropsychopharmacologie* 1997; 7: 347-51.
 21. File SE, Andrews N, Al Farhan M. Respuestas ansiosas en ratas expuestas a la supresión del tratamiento crónico con alcohol (Anxiogenic responses of rats on withdrawal from chronic ethanol treatment: Effects of tianeptine). *Alcohol and alcoholism (Great Britain)* 1993; 28(3): 281-6.
 22. Loo HP, Defrance R, Kamoun A, Deniker P. Tratamiento de los síntomas depresivos de los toxicómanos abstinentes por la tianeptina. Apreciación de la eficacia e investigación de una dependencia (Traitement par la tianeptine des syndromes dépressifs des toxicomanes sevrés. Appréciation de l'efficacité et recherche de dépendance). *L'Encéphale (Francia)* 1987; XIII: 295-9.
 23. Roger RJ, Royer-Morrot MJ, Barrucand D, Schmitt J, Defrance R, Salvadori C. Tianeptina y su metabolito principal. Farmacocinética en alcoholismo crónico y cirrosis (Tianeptine and its Main Metabolite Pharmacokinetics in Chronic Alcoholism and Cirrhosis). *Clinical Pharmacokinetics (Francia)* 1989; 16: 186-91.
 24. Salvadori C, Ward C, Defrance R. La farmacocinética del anti-depresor tianeptina y de su metabolito principal en el hombre sano - influencia de la coadministración de alcohol (The pharmacokinetics of the antidepressant healthy humans influence of alcohol co-administration. *Fundam Clin Pharmacol (Francia)* 1990; 4: 115-25.

Recibido: Abril 8, 2002.
Aceptado: Junio 5, 2002.