

11241

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

C. S. A. M.

FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA Y SALUD MENTAL

INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL CITALOPRAM EN PACIENTES CON
DEPENDENCIA DE ALCOHOL

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN PSIQUIATRÍA

PRESENTA
VICTORIA MARGARITA CÁRDENAS ZEPEDA

TUTOR TEÓRICO


DRA. MARIA DEL CARMEN
LARA MUÑOZ

ASESOR METODOLÓGICO


DRA. DANELIA MENDIETA
CABRERA

2004

CAJERO DE REGISTRO DE LA EN PSQUIATRIA
AUTORIZACION PARA LA EMISION
DE TITULOS DE ESPECIALIDAD
EN PSQUIATRIA
C. S. A. M.





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TESIS

NOMBRE: VICTORIA MARJARITA
CARDENAS ZEPEDA
FECHA: 27 - Abril 2004


INTRODUCCIÓN

El abuso y la dependencia de alcohol han sido definidos en diferentes contextos de acuerdo a los criterios que definen el abuso de todas las sustancias psicoactivas, los criterios diagnósticos han sido apegados a varios tipos de patrones, un primer consumo estaría dado por aquellos individuos con largos periodos del consumo de la sustancia en forma cotidiana, otro patrón de consumo ha sido llamado de "fin de semana" y el cual se caracteriza por la abstinencia durante la semana y el consumo de grandes cantidades de alcohol durante dicho periodo, otro patrón consistiría en individuos que presentan largos periodos de abstinencia pero que ingieren alcohol por periodos de semanas o meses, siendo éstas un número de formas potenciales de dependencia al alcohol para la heterogeneidad de éste trastorno, si bien el consumo de alcohol en la población mexicana su ingesta es cantidades grandes y semanales pudiendo llegar a ser de uso cotidiano cuando el trastorno llega a ser mayor.

El tratamiento de los trastornos relacionados con el consumo de alcohol puede ser complicado sobre todo en aquellos episodios de intoxicación y abstinencia. Ellos siguen un curso variable frecuentemente caracterizados por periodos de remisión y recaída, el primer episodio de intoxicación y la edad para el establecimiento de la dependencia oscila en picos de la segunda y tercera década. Las relaciones entre el consumo de alcohol y el establecimiento de la dependencia son también variables. En un estudio solo el 30% de los sujetos con abuso al alcohol desarrollaron dependencia en los siguientes cuatro años del inicio del consumo; el otro 70% reunió criterios para uso de alcohol solamente. Los éxitos a largo tiempo para pacientes con uso de alcohol son los mismos que para otro tipo de sustancia e incluyen la abstinencia, prevención de recaída, y rehabilitación (12).

1.ANTECEDENTES

1.1. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL CONSUMO EXCESIVO Y A LA DEPENDENCIA AL ALCOHOL.

Existen un número de factores sociales, biológicos, genéticos y medioambientales que han sido presentados y a su vez tratados de relacionar con el desarrollo de alcoholismo en cualquiera de sus modalidades ya sea abuso ó dependencia. El bajo estatus socioeconómico, afiliaciones étnicas, y de tipo religioso (por ejemplo católicos, indios americanos, y eskimos) estado marital (divorcio), y nacionalidad han sido reportados en algunos estudios como factores de riesgo sociodemográfico. El sexo masculino, el trastorno de personalidad antisocial, la presencia de edad temprana, alteraciones de la conducta, y dificultades escolares han sido también implicadas con el incremento del abuso y la dependencia del alcohol. Evidencias recientes han demostrado índices de dependencia y abuso mas altos en poblaciones rurales que en las urbanas (2,3).

Dentro de los factores genéticos, existen datos muy consolidados que señalan la existencia de un componente genético al menos en alguno de los trastornos relacionados con el alcohol. Los datos sobre la posible transmisión hereditaria de este trastorno son más firmes en el caso de los hombres que en el de las mujeres.

El diseño de estos estudios y la interpretación de sus resultados son tareas difíciles debido a la heterogeneidad del trastorno y a la posible herencia poligénica del mismo. Muchos estudios muestran como es tres o cuatro veces más probable que las personas con parientes de primer grado con este trastorno lo presenten que las personas cuyos parientes no estén en esta situación. Además los pacientes con un trastorno relacionado con el alcohol, cuyos familiares tenían antecedentes de abuso alcohólico, es más probable que presenten formas graves del trastornos, que tengan mayores índices de consumo y presenten más problemas que los pacientes sin

antecedentes familiares. Estos hallazgos se basan en estudios llevados a cabo con gemelos monocigóticos y dicigóticos, los cuales muestran mayor concordancia entre monocigóticos que entre los dicigóticos, quienes no presentan mayor concordancia para estos trastornos que los hermanos no gemelos.

El efecto de los factores ambientales se ha estudiado a partir de investigaciones con personas adoptadas; estos estudios muestran claramente que los hijos de padres con trastornos relacionados con el alcohol están en situación de riesgo, incluso en el caso de ser criados por familias cuyas figuras parentales no tienen trastorno relacionado con el alcohol. Es más, los niños cuyos padres biológicos no presentan estos trastornos no aumentan el riesgo de padecerlos, ni siquiera en el caso de crecer en un ambiente donde alguna de las figuras parentales lo padece (27).

De los factores biológicos, algunos de estos estudios describen una asociación entre estos trastornos y los receptores dopaminérgicos tipo 2 (D2); de todas formas, estos resultados no han sido aun replicados. Este hallazgo es muy atractivo desde el punto de vista teórico, ya que implicaría la existencia de patología en los mecanismos cerebrales de recompensa relacionados con el area tegmental ventral y el núcleo accumbens en la patofisiología de los trastornos relacionados con el alcohol. Receptores de neurotransmisores como los D2 pueden ser elementos a tener en cuenta en la herencia de este trastorno. En algunos estudios se han hallado concentraciones anormales de neurotransmisores y de algunos de sus metabolitos en el LCR de estos pacientes. Muchos estudios demuestran una disminución en las concentraciones de serotonina, dopamina y GABA, o bien de sus metabolitos.

Los efectos bioquímicos sobre el cerebro, la máxima atención se ha centrado en los efectos del alcohol sobre los canales iónicos, estudios específicos han hallado que la actividad en el canal iónico asociado a los receptores nicotínicos de la acetilcolina, a los receptores tipo 3 de la serotonina (5HT₃) y a los receptores gabaérgicos tipo A (GABA A) se ve aumentada con el alcohol;

mientras que la actividad del canal iónico asociada a los receptores de glutamato y de los canales de calcio dependientes de voltaje , se inhibe.

Las hipótesis moleculares recientes involucradas en los fenómenos de consumo crónico de alcohol apuntan hacia 2 neurotransmisores. Una corriente de estudios ha descrito que el alcohol libera dopamina en el estriado ventral mediante la inversión de la acción de recaptura de dopamina; es decir los transportadores de dopamina empiezan a liberar dicha sustancia desde el espacio intracelular. El consumo crónico de alcohol, por otra parte, ha sido asociado con un recambio incrementado de dopamina y una disminución de los sitios de recaptura y de la sensibilidad de los receptores postsinápticos. Otra serie de estudios sugieren que la "recompensa" inducida por el alcohol puede ser independiente de la activación de los receptores D2 y esta mediada por los receptores de serotonina 5HT1B y 5HT2. La hipersensibilidad de los receptores de serotonina postsinápticos puede deberse al recambio disminuido de dicha amina, lo que al menos en primates se ha asociado con ingestiones impulsivas de alcohol y aumento en el consumo total del mismo. En los seres humanos la mayor densidad de transportadores de serotonina se encuentra en los núcleos del raquí. Se sabe que una disfunción en el sistema del raquí interfiere con las proyecciones corticales y subcorticales serotoninérgicas y esto tiene impacto secundario sobre la transmisión dopaminérgica. La disponibilidad reducida de los transportadores de serotonina se ha correlacionado con niveles elevados de depresión y ansiedad durante la abstinencia alcohólica. Se podría entonces suponer que la intoxicación crónica de alcohol reduce la densidad de transportadores de serotonina, que a su vez induce estados de ansiedad y la depresión, incrementando así el riesgo de recaída en los alcohólicos y reforzando así el círculo vicioso de la dependencia . Generando en el paciente el deseo por el alcohol, generando pensamientos repetitivos acerca del consumo, llevándolo nuevamente al estado de intoxicación (28).

1.2. APETENCIA POR EL ALCOHOL.

Se ha utilizado el termino "craving" o "apetencia compulsiva" por el alcohol. Un reporte de la Organización Mundial de la Salud del año 1955, sugirió que el término no debería ser utilizado en la literatura científica, dado que no se había podido obtener un consenso general en su definición, aun así el termino ha persistido, comprendiendo que en el intervienen aspectos fisiológicos, psicológicos y conductuales. Dentro de esto se incluye el fenómeno obsesivo – compulsivo, y los individuos refieren pensamientos reincidentes, ansiogénicos, y absurdos (idea obsesiva) mismos que impulsan a la realización de conductas recurrentes, ansiolíticas y reconocidas como destructivas (compulsión).

Existen dos tipos de "craving" por alcohol, el primero llamado no simbólico, es determinado fisiológicamente y manifestado en alcohólicos que presentan un consumo excesivo de alcohol por periodos largos de tiempo y experimentan los síntomas físicos del síndrome de abstinencia al suspender el consumo de alcohol, el segundo tipo es llamado simbólico que esta determinado por el aspecto psicológico, relacionado con rasgos de personalidad como bajo control de impulsos, baja tolerancia a la frustración, llevando al paciente a recaídas frecuentes.

La experiencia del "craving": fisiológicamente el paciente presenta un aumento en la salivación al exponerse a ciertos estímulos como el ver y oler el alcohol, estar en un grupo de personas que estén consumiendo alcohol, en si el "craving" nos ayuda a reconocer si el paciente continua con el deseo de consumir alcohol, siendo este un factor de riesgo para recaída. De los factores de riesgo para una recaída, el 50% lo ocupan los factores cognitivos, estado de animo disfórico, estrés ambiental, el 20% esta dado por el "craving" . Por lo que en los pacientes se debe hacer un abordaje completo donde reconozcamos que factores son los que pueden influir en la recaída y así dar el manejo adecuado (29).

1.3. DATOS EPIDEMIOLOGICOS

En la mayoría de las culturas el alcohol es el depresor del sistema nervioso que se usa con mayor frecuencia y responsable de una morbilidad y una mortalidad considerables. En algún momento de la vida 90% de los adultos en E.U.A. han tenido alguna experiencia con el alcohol, y hasta el 30-60% han tenido uno o más acontecimientos (conducir en exceso, bajas laborales, o escolares debido al consumo excesivo de alcohol o sus efectos de la resaca). Por fortuna, a partir de estas experiencias la mayoría de los sujetos aprenden a beber o moderar la bebida y a no desarrollar dependencia o abuso de alcohol.

Las tradiciones culturales que fomentan el consumo de alcohol en la familia, en la religión, en la vida social especialmente durante la infancia, afectan tanto a los patrones de consumo de alcohol, como de problemas relacionados con él. Los patrones de consumo en los diferentes países se caracterizan por las acusadas diferencias en la cantidad y en la frecuencia de su consumo. En muchas culturas asiáticas la prevalencia global de trastornos relacionados con el consumo de alcohol es relativamente baja, en cambio, la proporción de varones a mujeres es alta. Estos hallazgos parecen estar relacionados con la ausencia en casi el 50% de los chinos, japoneses, y coreanos de la enzima aldehído deshidrogenasa responsable del metabolismo del alcohol hacia acetaldehído (3,4,6). Cuando éstos sujetos consumen alcohol experimentan rubefacción facial y palpitaciones lo que disminuye la posibilidad de consumo excesivo. En E.U.A. los blancos y afroamericanos presentan la misma proporción de abuso y dependencia, los latinos presentan una proporción aún mas alta siendo la prevalencia menor en las mujeres latinas que entre las mujeres de otros grupos étnicos. Aunque es difícil separar causa y efecto, el bajo nivel educacional, la falta de empleo, y un bajo estatus socioeconómico se asocian a problemas relacionados con el alcohol. Los años de escolaridad no son importantes en la determinación del riesgo del desarrollo de alcoholismo, pero si el hecho de que la escolaridad no se culmine (quienes abandonan la escuela presentan una mayor proporción de trastornos asociados al alcohol) (7,8).

Entre los adolescentes, el trastorno disocial y el comportamiento antisocial reiterativamente coexisten con el abuso y dependencia alcohol y con otros trastornos relacionados con sustancias. Los cambios físicos de la vejez producen un aumento en la susceptibilidad cerebral a los efectos depresores del alcohol, disminuyen el metabolismo hepático de algunas sustancias, entre las que se incluye el alcohol, y reduce la concentración de agua en el organismo. Estos cambios pueden provocar que la gente mayor presente intoxicaciones más fácilmente y por consiguiente problemas relacionados con menores cantidades de la sustancia. En los ancianos, los problemas relacionados con el alcohol tienen mayor probabilidad de presentar complicaciones médicas (3,4,5).

El abuso y dependencia del alcohol son más frecuentes en varones que en mujeres en una proporción de 5 a 1. Sin embargo, ésta proporción varía mucho con la edad. Las mujeres tienden a empezar más tarde el consumo excesivo en comparación con los varones y por lo tanto también presentan más tarde trastornos relacionados con él. Una vez establecido un patrón de consumo en la mujer ya sea abuso o dependencia éstos tienden a progresar con mayor rapidez, y en la edad media de la vida éstas pueden tener los mismos problemas y en la misma proporción de los varones (Problemas de salud, laborales e interpersonales) (11). Con la misma cantidad de alcohol ingerida por kg de peso tienden a presentar concentraciones de alcohol en sangre mayores a la de los varones debido a menor porcentaje de agua en el organismo, a la mayor cantidad de ácidos grasos y al hecho de que tienden a metabolizar el alcohol más lentamente, a consecuencia de ello su salud corre un riesgo mayor que la de los varones cuando el consumo de alcohol es abundante (4,7).

En nuestro país, contamos con estudios que nos permiten identificar y establecer los diferentes patrones de consumo típico de alcohol en la población mexicana (9). Estos estudios señalan, que el 77% de los hombres bebe alcohol mientras que las mujeres el 57.7% lo hace. Los episodios de embriaguez son comunes: alrededor de 25% de los bebedores los presentan, dando lugar a que nuestro país cuente con un gran número de problemas relacionados con el consumo excesivo. De los varones cerca del 40% tiene problemas con el alcohol y de las mujeres alrededor del 5%. La

frecuencia total de dependientes en México hasta 1993 fue de 9.4% , de ellos la dependencia masculina fue de 19.5% y del 1.2% para el sexo femenino en éste mismo año mas del 40% de los bebedores ingirieron 5 copas o mas por ocasión, tuvieron 1 o mas problemas que se relacionaron con la violencia, entre los que se incluyen: problemas de familia, problemas con la policia, problemas de salud y de trabajo, accidentes y muertes violentas. Al comparar éstas cifras con las obtenidas en estudios previos (10). Se observa que los problemas están aumentando de manera alarmante, y que de no modificar ésta tendencia, el problema será cada vez mayor, por lo que deben tomarse las medidas preventivas adecuadas, con el fin de evitar consecuencias que en diferentes áreas el consumo excesivo de alcohol genera (30).

1.4. PSICOFARMACOLOGIA DEL ALCOHOL.

El término alcohol hace referencia a un amplio grupo de moléculas orgánicas que contiene un grupo hidroxilo (-OH) unido a un átomo de carbono saturado. El alcohol etílico, también llamado etanol, es la forma más frecuente de alcohol; cuando se hace referencia al alcohol como una bebida, se trata de etanol.

Los diferentes aromas y sabores de las distintas bebidas alcohólicas son el resultado de sus métodos de producción, que determinan diversos congéneres en el producto final. Dichas sustancias son entre otras metanol, butanol, aldehídos, fenoles, taninos, y pequeñas cantidades de grandes metales. Un solo "trago" o copa alcohólica suele contener unos 12 gramos de etanol, es lo que contienen 12 onzas de cerveza (3.6% de etanol en los Estados Unidos) o un vaso de vino de 4 onzas o entre 1 y 1.5 onzas de bebidas de 80° (40% de etanol) como el whisky o la ginebra. No obstante cuando se calcula la ingesta de alcohol de un paciente hay que tener en cuenta que por ejemplo las cervezas varían en su contenido de alcohol que hay latas, jarras grandes o pequeñas, que los vasos de vino varían de 2 a 6 onzas, y que las bebidas se mezclan en algunos bares y en algunos casos contienen 2 a 3 onzas de licor. Sin embargo, utilizando medidas estándar para las bebidas, se estima que una única copa incrementa el nivel de alcohol en sangre de 15 a 20mg/dl

en un hombre de 70kg de peso, lo cual supone aproximadamente la concentración de alcohol que como promedio puede metabolizar una persona normal en una hora.

El alcohol en cualquiera de sus formas es rápidamente absorbido en el tracto gastrointestinal, sin embargo el grado de la absorción es modificado por la presencia de alimento, el volumen de líquido ingerido, así como la concentración de la sustancia. Las altas concentraciones limitan la absorción intestinal debido al pilorospasmo (reflejo pilorospasmo), lo cuál a su vez resultará en grandes cantidades de alcohol absorbidas en el estómago antes de su paso gradual al intestino corto pudiendo fluctuar los niveles de intoxicación. El alcohol una vez absorbido se distribuye de modo uniforme en todos los tejidos corporales incluyendo el cerebral y hepático. El alcohol una vez absorbido es convertido en el hígado vía del sistema enzimático (alcohol deshidrogenasa) en acetaldehído, a su vez éste producto se degrada hacia acetil coenzima A por medio de la acción oxidante en el ciclo del ácido cítrico ó bien es usado en otras reacciones metabólicas (3,4).

El principal papel (paso de metabolismo) es llevado a cabo en el sistema microsomal oxidativo enzimático, el rango de oxidación hepática es de aproximadamente de 10mg por hora con un máximo de 45mg por hora (3,4).

1.5. ASPECTOS CLINICOS DEL CONSUMO EXCESIVO DE ALCOHOL.

1.5.1. TOLERANCIA AL ALCOHOL.

El grado de tolerancia para los efectos del alcohol son variables considerablemente. Individuos con niveles de alcohol en sangre idénticos pueden exhibir macadamamente diferentes grados de intoxicación, y con ello respuestas conductuales inadecuadas, en adición, la ingesta crónica de alcohol resulta en el desarrollo de ambos tolerancia farmacológica y farmacodinámica (2,3,4).

La tolerancia metabólica implica el aumento de la actividad de las enzimas que oxidan el alcohol en el hígado, en éstos individuos la capacidad metabólica provoca que los signos de intoxicación en

ocasiones no aparezcan, sin embargo el incremento de alcohol en la sangre en una forma rápida resultan en intoxicación. Después de varias semanas de discontinuar la bebida la tolerancia metabólica se reduce grandemente aún en aquellos individuos con historias largas de consumo. La tolerancia farmacodinámica implica cambios adaptativos a nivel celular, particularmente en sistema nervioso central como resultado de la exposición prolongada de alcohol. Consecuentemente altos niveles de alcohol en sangre serán necesarias para producir un grado de intoxicación que previamente se obtenía con cantidades menores. La tolerancia cruzada entre el alcohol y otros depresores del sistema nervioso central resultan de ambos factores metabólico y farmacodinámico. La ingestión crónica de alcohol provoca dependencia física, el tiempo requerido para el desarrollo de ésta dependerá de factores que no se encuentran completamente definidos, en muchos pacientes la presencia de dependencia física es confirmada por el desarrollo de síntomas de abstinencia (3,11).

En el DSM – IV se utilizan para todos los trastornos relacionados con sustancias los mismos criterios de dependencia y abuso. Teniendo como característica un patrón desadaptativo de consumo de la sustancia que conlleva a un deterioro o malestar clínicamente significativos, expresado por tres o más de los items siguientes en algún momento de un periodo continuado de 12 meses:

- 1) Tolerancia (definida por cualquiera de los siguientes items)
 - a) una necesidad de cantidades marcadamente crecientes de la sustancia para conseguir la intoxicación o el efecto deseado.

- 2) Abstinencia, definida por cualquiera de los siguientes items.
 - a) el síndrome de abstinencia característico para cada sustancia.
 - b) Se toma la misma sustancia (o una muy parecida)para aliviar o evitar los síntomas de abstinencia.

- 3) La sustancia es tomada con frecuencia en cantidades mayores o durante un periodo más largo de lo que inicialmente se pretendía.
- 4) Existe un deseo persistente o esfuerzos infructuosos para controlar o interrumpir el consumo de la sustancia.
- 5) Se emplea mucho tiempo en actividades relacionadas con la obtención de la sustancia (por ejemplo visitar varios médicos o desplazarse largas distancias)en el consumo de la sustancia (por ejemplo fumar un cigarrillo tras otro) o en la recuperación de los efectos de la sustancia.
- 6) Reducción importante de actividades sociales, laborales o recreativas debido al consumo de la sustancia.
- 7) Se continua tomando la sustancia a pesar de tener conciencia de los problemas psicológicos o físicos recidivantes o persistentes que parecen causados o exacerbados por el consumo de la sustancia (por ejemplo, consumo de cocaína a pesar de que provoca depresión, o continuada ingesta de alcohol a pesar de que empeora una úlcera).

1.5.2. INTOXICACIÓN AGUDA

Aunque los efectos del alcohol etílico se observan en todos los órganos y sistemas corporales, el mas marcado e importante es en el sistema nervioso central. Los signos de intoxicación incluyen: disartria, ataxia, incoordinación psicomotriz, nistagmus, enrojecimiento facial, cambios conductuales maladaptativos, desinhibición, agresividad, pobre juicio, disminución de la atención, y de la memoria de hechos recientes, irritabilidad, euforia, depresión, así como labilidad emocional. El alcohol a su vez induce inhibición de la corteza cerebral, y con ello de centros cerebrales que se encuentran en interconexión con ésta, la memoria reciente, la habilidad para la concentración y el registro se encuentran disminuidos. Es claro observar que la mayoría de las manifestaciones son por los efectos del alcohol en sistema nervioso central (3,6). En la mayoría de los individuos una concentración baja de alcohol en sangre 50mg/cc producirá una intoxicación mínima, concentraciones de 50-100mg/cc usualmente interfieren en los individuos para la ejecución de

vehículos de motor, sobre los 200mg/cc la sintomatología de la intoxicación suele ser gruesa, manifestando ataxia, disartria, niveles de alcohol arriba de los 400mg/cc son potencialmente letales. El 55% de todos los accidentes de automóvil se producen en estado de intoxicación, y aproximadamente el 25% de todos los suicidios consumados ocurren en dicho periodo. Ello sin incluir secuelas médicas serias como fracturas, hematoma subdural, y otros traumas cerebrales a consecuencia del abuso de la sustancia (3,4,6,7).

1.5.3. SÍNDROME DE ABSTINENCIA AL ALCOHOL.

Manifestaciones clínicas menores: Los estados iniciales del síndrome de abstinencia al alcohol usualmente aparecen varias horas después de disminuir la bebida ó de suspenderla en forma total, temblor, tensión muscular, diaforésis, y una vaga sensación de ansiedad pueden ser seguidos de vómitos, anorexia y dolor abdominal. Los pacientes se encuentran agitados, y con signos de irritación generalizada, del sistema nervioso que incluyen hiperreflexia entre otros. Si el síndrome de abstinencia progresa el paciente desarrolla temblor marcado, y la posibilidad de alucinaciones tanto visuales como auditivas acompañados de delirios con contenido persecutorio. En una minoría de individuos dependientes al alcohol desarrollan crisis generalizadas típicamente en las 7-48 hrs después de la interrupción de la bebida, 60% de éstas crisis ocurren en las primeras 24 horas y un 2% de los pacientes desarrolla estado epiléptico particularmente aquellos pacientes con anormalidades persistentes de crisis. Un tercio de los pacientes con crisis son seguidas del desarrollo de delirium (2,3,4,6,7).

Los síntomas de abstinencia menores se resuelven en el transcurso de 3-4 días y se manifiestan además por irritabilidad, hostilidad, ansiedad, insomnio, fatiga, cefalea, algunos bebedores durante éste periodo llevan a cabo la ingesta de alcohol con el fin de atenuar la sintomatología anteriormente descrita, se ha demostrado que las benzodiazepinas son útiles en el manejo de el cuadro de los síntomas del síndrome de abstinencia (3,31).

1.6. TRATAMIENTO DE LA DEPENDENCIA AL ALCOHOL.

1.6.1. ALTERNATIVAS FARMACOLÓGICAS.

La dependencia al alcohol o alcoholismo es con frecuencia un trastorno progresivo crónico, que tanto la Asociación Médica Americana como la Asociación Psiquiátrica Americana la reconocen como una Enfermedad. El tratamiento del alcoholismo se da en varias etapas, en la etapa inicial se trata la abstinencia y la intoxicación, en la etapa más tardía se trata de mantener al paciente en remisión y el desarrollo de un estilo de vida compatible con un periodo de abstinencia largo, dentro de esta etapa el manejo incluye una intervención psicosocial, incluyendo al grupo Alcohólicos Anónimos así como también modalidades farmacológicas, aunque muchos de los individuos logran mantener la sobriedad con el tratamiento, otros evolucionan hacia el deterioro y recaídas frecuentes a pesar de los múltiples tratamientos.

El tratamiento debe ser multidisciplinario y orientado a las características propias de cada individuo. Básicamente se cuentan diversos tipos de psicoterapia y de fármacos que son un elemento coadyuvante de vital importancia. Existen por lo menos cuatro familias de agentes farmacológicos utilizados para el tratamiento de los problemas relacionados con el alcohol, las cuales se clasifican de la siguiente manera:

- a) Agentes para tratamiento de la intoxicación (aquellos que inducen la sobriedad), como por ejemplo la naloxona y la metadoxina.
- b) Agentes para el tratamiento del síndrome de supresión, entre los que se encuentran las benzodiazepinas.
- c) Agentes que inhiben las conductas de beber: los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) un antagonista opioide (naltrexona), un agonista dopaminérgico (bromocriptina) y un derivado aminoacídico (acamprosato).

- d) Agentes que promueven aversión por la sustancia: el medicamento prototipo de este grupo es el disulfiram.

Se revisaron las investigaciones realizadas con los medicamentos del tercer y cuarto grupo. Todos estos estudios midieron el impacto de algunos fármacos sobre el consumo de etanol en pacientes con el diagnóstico de dependencia de dicha sustancia.

La evidencia disponible hasta el momento califica a la naltrexona y al acamprosato como sustancias con cierta eficacia para disminuir la ingestión de alcohol, al compararlas con placebo. En cambio la certidumbre hasta la fecha es apenas suficiente para concluir que el disulfiram posea esta misma acción

Existen 5 clases o tipos de tratamiento farmacológico para la dependencia alcohol, encontrándose los ya bien conocidos y estudiados disulfiram y litio, y los utilizados más recientemente como los antagonistas a opiáceos : naltrexona y nalmefeme, acamprosato y varios agentes serotoninérgicos. De estos últimos , se realizaron varios estudios de eficacia, determinada por la reducción de copas estándar de alcohol, reducción en el numero de copas por día (incremento del numero de días sin ingesta de alcohol), numero de episodios de consumo fuerte, reducción en el numero de recaídas, y craving, efectos adversos al tratamiento farmacológico y cumplimiento con el tratamiento.

Disulfiram :

Su mecanismo de acción consiste en Inhibir la enzima aldehido deshidrogenasa, por lo que hay una elevación de los niveles de acetaldehído posterior al consumo de alcohol, provocando en el paciente una variedad de síntomas fisiológicos, incluyendo nauseas, hipotensión, ruborización. Aunque de acuerdo a la literatura, donde se refiere al disulfiram como un eficaz tratamiento, el numero de estudios clínicos controlados es muy limitado, la dosis de mantenimiento es de 200-250mg/d.

Naltrexona /nalmefene:

Es un antagonista de opioides endógenos, como beta endorfinas y encefalinas. Se han realizado varios estudios placebo controlados, además de estudios comparativos con varios tipos de psicoterapia (apoyo, cognitivo conductual, grupal), resultando eficaz en cuanto al tiempo de abstinencia. La dosis de mantenimiento de naltrexona es de 50mg/día

Acamprosato:

El mecanismo de acción es desconocido, parece interactuar con receptores de glutamato y canales de calcio. Los estudios existentes reportan una disminución en la frecuencia del consumo, así como aumento del número de días sin consumo, la dosis de mantenimiento es de 1300 a 2000mg/día.

Litio:

El mecanismo de acción no está bien establecido, al parecer afecta vía de fosfoinositol y acción sobre serotonina. Los resultados han sido muy variados encontrándose en algunos sin respuesta al tratamiento, en otros donde se encontró disminución del consumo de alcohol aunque en estos no se estudió comorbilidad con depresión o trastorno bipolar.

Existe una revisión de ensayos clínicos controlados de 1966- 1997, se clasificaron en 4 niveles, considerando:

- A) Rigor en el diseño metodológico
- B) Medición de las variables de resultado.
- C) Rigor estadístico

I. Clasificación A:

Datos suficientes

"n" adecuado

Resultados consistentes que indican que el fármaco es superior al placebo.

NALTREXONA y ACAMPROSATO

II. Clasificación B:

Datos suficientes

"n" adecuado

Resultados inconsistentes para definir si el fármaco es superior al placebo.

DISULFIRAM

III. Clasificación C :

Datos suficientes

"n" adecuado

Resultados consistentes que indican que el fármaco no es superior al placebo

LITIO

IV. Clasificación I (indeterminable):

Datos insuficientes

"n" inadecuado

Metodología pobre

ISRS

1.6.2. EFICACIA DE LOS INHIBIDORES DE LA RECAPTURA DE SEROTONINA Y AGENTES SEROTONINÉRGICOS.

Los Inhibidores de la recaptura de serotonina (citalopram, fluoxetina, fluvoxamina), agonistas serotoninérgicos (5HT_{1a}—buspirona), antagonistas serotoninérgicos (5HT₃--- Ondansetron). Estos fármacos están aprobados para trastornos de ansiedad y depresivos, también se han evaluado para pacientes que presentan un nivel de dependencia alcohol que a su vez presentan comorbilidad con trastornos ansiosos o depresivos. Los estudios existentes han incluido en sus muestras a pacientes con o sin comorbilidad ansiosa o depresiva.

Los estudios llevados a cabo en pacientes con el diagnóstico comórbido de trastorno depresivo mayor y dependencia de alcohol sugirieron que la fluoxetina reduce en ciertas condiciones el consumo de esta sustancia. En comparación con el placebo la dosis de 60 a 80mg de fluoxetina /día durante 8 a 12 semanas, disminuyeron el promedio diario de ingesta de alcohol (medido en número de bebidas por día) entre un 20-40%. Este efecto fue sostenido a lo largo de los siguientes 3 a 6 meses después de haber suspendido la administración del fármaco (13,14,15,16,17). Ninguno de estos estudios define con precisión el aspecto del “craving” (apetencia compulsiva) ni mucho menos el alcance que tiene el mismo sobre la fluoxetina. Aunque deben tomarse con mucha reserva estos datos, las dosis más efectivas son similares a las que se utilizan para el tratamiento del Trastorno obsesivo-compulsivo. Cuando se utilizaron las dosis más bajas de fluoxetina 20-40mg no se encuentran efectos tan marcados sobre la conducta del beber.

En otros dos estudios realizados con pacientes dependientes de alcohol y sin trastorno depresivo mayor, la dosis de 60mg/día de fluoxetina durante 12 semanas de tratamiento no redujo de manera significativa el consumo de la sustancia en comparación con el placebo. Es importante resaltar que todos los sujetos tenían al mismo tiempo terapia cognitivo-conductual orientada para la dependencia y no presentaban comorbilidad psiquiátrica aparente, ya que estas situaciones

pueden modificar de algún modo aun no precisado el efecto farmacológico (20), en estas variables no se toma al "craving" como variable de estudio.

Existe un trabajo reportado con pacientes con dependencia alcohol y abuso de cocaína. En este, se administró fluoxetina a dosis de 20-40mg/día por espacio de 12 semanas. No se encontró un cambio significativo para el decremento del consumo de alcohol en comparación con el placebo (16). Se ha propuesto que la cocaína disminuye los efectos de la fluoxetina, aunque el mecanismo todavía es desconocido (18).

Otro estudio comparó la eficiencia del citalopram (20mg/día) contra fluvoxamina (150mg/día) y la eficacia de ambos comparados con placebo durante 16 semanas de duración, en él, se muestra que ambos fármacos tienen un porcentaje mayor de pacientes abstinentes al final del estudio (63.6% y 60.7% respectivamente versus 30.9% del grupo placebo). El "craving" valorado en una escala análoga visual y definido sólo mediante las anclas "no tengo ningún apetito por alcohol" y "estoy en un momento en el que más he deseado alcohol en toda mi vida", solo fue menor en el grupo con citalopram a lo largo de todas las semanas en que se evaluó (placebo 4.0+- 3.1 versus citalopram 0.0 +- 0.4 en la semana 8 por ejemplo). Este trabajo de investigación promueve además el cálculo de los gramos absolutos de alcohol consumidos por día. (1).

El clorhidrato de buspirona (agonista de 5HT_{1a}) que ha demostrado un perfil diferente de acción sobre el consumo de alcohol en humanos al compararse con los perfiles de los ISRS, un estudio demostró que no es superior al placebo en la proporción de días que se bebe/ días que no se bebe, en el tiempo de recaída, en el alcohol ingerido por unidad de tiempo ni en la intensidad del craving (19).

En cambio el clorhidrato de ondansetron (antagonista 5HT₃) si demostró superioridad con respecto al placebo en solo una de estas 4 variables (reducción de la cantidad de alcohol ingerida por unidad de tiempo) en sujetos con abuso leve del mismo (21). Los estudios de experimentación con

sertralina apenas se han iniciado por lo que los resultados aun no se encuentran disponibles. No existen reportes con paroxetina . Un trabajo previo con citalopram en dependientes de alcohol sin depresión mayor en el momento del estudio y con maniobra de 4 semanas de duración sugiere que la dosis de 20mg/día no tiene efecto aparente al compararse con placebo. Sin embargo la dosis de 40mg/día disminuyó el numero de bebidas consumidas y aumento el numero de días de abstinencia comparado con el placebo. (22) (Ver cuadro 1)

Cuadro 1. Estudios de eficacia con otros ISRS y agentes serotoninérgicos.

| Autor | Año | Pacientes | Medicamento | Dosis/día | Tiempo | Resultados |
|-----------|------|-----------|---------------------------|---------------|--------------|---|
| Gorelic | 1992 | 20 | Fluoxetina & | 60 a 80mg | 8-12 semanas | Disminución de la ingesta de alcohol 20-40%.* |
| Kranzler | 1995 | 101 | Fluoxetina & | 60 mg | 12 semanas | Misma disminución de la ingesta de alcohol con placebo y con fluoxetina. ♦ |
| Cornelius | 1998 | 60 | Fluoxetina & | 20 a 40mg | 12 semanas | La disminución de la ingesta de alcohol no fue significativa |
| Angelone | 1998 | 81 | Citalopram vs fluvoxamina | 20mg 150mg | 16 semanas | Citalopram: 63% de abstinentes. Fluvox : 60% de abstinentes |
| Malec | 1996 | 57 | Buspirona | 10-20mg | 4 sem | Sin eficacia |
| Sellers | 1994 | 71 | Ondansetron | 0.25-2.0mg | 6 semanas | Disminución de la cantidad ingerida por unidad de tiempo. ♦ |
| Naranjo | 1987 | 26 | Citalopram | 40mg | 4 semanas | Disminución del numero de bebidas al día y aumento en el numero de días de abstinencia. ♦ |

&=Ensayo clinico controlado con placebo * =Calculado por número de bebidas al día. ♦ =p<.05.

1.6.3 CITALOPRAM : INHIBIDOR SELECTIVO DE LA RECAPTURA DE SEROTONINA.

1.6.4. CARACTERÍSTICAS DEL CITALOPRAM.

El clorhidrato de citalopram es un Inhibidor Selectivo de la Recaptura de Serotonina (ISRS), para administración por vía oral. Es un derivado fentanólico (+-) – 1 (3-dimetilaminopropil) – 1 – (4-fluorofenil)- 1,3-dihidroisobenzofurano-5 – carbonitrilo. Su fórmula empírica es C₂₀ H₂₂ ClFN₂O y su peso molecular es de 405.35. El citalopram es metabolizado a desmetilcitalopram, didesmetilcitalopram y oxi- N – citalopram. Sin embargo en los humanos, el citalopram intacto es el compuesto plasmático predominante. Los estudios in vitro han demostrado que los microsomas hepáticos CYP3A4 y CYP2C19 son las isoenzimas involucradas en su metabolismo.

La depuración hepática está disminuida en un 37 % en personas con daño hepático, en comparación con controles sanos, por lo que se recomienda utilizar la dosis de 20mg por día en pacientes con insuficiencia hepatocelular. Los pacientes con daño renal leve y moderado y tuvieron una reducción del 17% en su depuración, por lo que no se recomienda realizar ajustes en su dosificación. No se dispone de datos sobre la farmacocinética en pacientes con daño renal severo (depuración de creatinina < 20ml/min). Aunque el citalopram no potencia los efectos cognitivos y motores del alcohol, no se recomienda el uso concomitante de ambas sustancias. La biodisponibilidad oral del citalopram es del 80%. Los niveles máximos del medicamento se alcanzan entre las 2 y 4 horas después de su administración. Las concentraciones estables se alcanzan después de su administración repetida entre las semanas 1 y 2. La vida media biológica es de aproximadamente 24 – 36 horas.

Los efectos colaterales más frecuentes del citalopram son: ansiedad, parestesias, insomnio, diaforesis, cefalea y diarrea. Los de incidencia menor son: deterioro cognoscitivo inducido por fármacos, apetito sexual disminuido, pesadillas, visión borrosa, arritmias, congestión nasal, xerostomía, estreñimiento, dismenorrea, fotosensibilidad, prurito, alopecia, artralgias, mialgias, sensación de vacío en la cabeza, vértigo, fiebre, astenia, escalofríos, temblor, disgeusias, "rash" cutáneo, taquicardia, hiperfagia, disnea, tos, precordialgia, vomito, meteorismo, poliaquiuria,

hipoglucemia, hiponatremia, hipomanía /manía, linfadenopatía y síndrome de la enfermedad del suero.

2. JUSTIFICACIÓN.

Si bien los estudios realizados en la actualidad sobre el tratamiento ideal para el manejo de los pacientes con dependencia alcohol, enfocados principalmente en la disminución del consumo de alcohol y aumentar el numero de días de abstinencia, como se ha mencionado anteriormente existen varias alternativas de tratamiento farmacológico, en este estudio se determino la eficacia y seguridad del Citalopram, el cual pertenece al grupo de los Inhibidores Selectivos de la Recaptura de Serotonina, esto debido a que en cuanto a este grupo de fármacos no existen aun datos suficientes que demuestren su eficacia para disminuir el consumo de alcohol.

3. OBJETIVOS:

3.1 GENERAL:

Determinar la eficacia y seguridad del citalopram en pacientes con dependencia alcohol.

3.2 ESPECIFICOS:

3.2.1. Comparar el consumo de alcohol cuantificado en gramos absolutos por unidad de tiempo entre el grupo con citalopram y el grupo placebo.

3.2.2. Comparar días de abstinencia total entre el grupo con citalopram y el grupo placebo.

3.2.3. Comparar los efectos colaterales que presentaron los pacientes que recibieron citalopram con los que recibieron placebo.

3.2.4. Comparar el grado de apetencia o "craving" por el alcohol en ambos grupos.

4. MATERIAL Y METODO.

4.1 TIPO DE ESTUDIO : Ensayo clínico doble ciego controlado con placebo.

4.2 PACIENTES :

Todos los individuos tuvieron el diagnóstico de dependencia de alcohol "activa" según los criterios del DSM –IV, con cualquier nivel de Dependencia, con y sin uso de otras sustancias, con o sin comorbilidad médica y psiquiátrica.

4.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- a) Edad igual o mayor de 18 años.
- b) Consentimiento voluntario para participar en el estudio.
- c) Que supieran leer y escribir.
- d) Que acudieran al instituto Nacional de Psiquiatría para solicitar atención para problemas relacionados con el alcohol.
- e) Que residieran en el Distrito Federal o área metropolitana.
- f) Que hubieran bebido cualquier cantidad de alcohol en el ultimo mes antes de ingresar.

4.4 CALCULO DE LA MUESTRA:

Este proyecto derivó del protocolo " Factores que predicen la respuesta al tratamiento en pacientes con dependencia de alcohol", dado que estuvo basado en la investigación de variables predictoras de respuesta, se necesitaron 10 pacientes para cada variable propuesta; teniendo 6 variables queda una $n=60$.

Considerando una deserción del 50% por lo que se aumento la "n" a 90 individuos.

4.5 VARIABLES E INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN:

- a) Variable dependiente : Cantidad de alcohol ingerida expresada en gramos absolutos de alcohol y apetencia por el alcohol.
- b) Variable independiente : tratamiento farmacológico (citalopram)
- c) Variable de seguridad : efectos colaterales del citalopram.

1. Respuesta al tratamiento : cantidad de alcohol ingerida por día y por semana expresada en gramos absolutos de alcohol. Mediante entrevista semiestructurada basada en los lineamientos del ATLFB se estableció el consumo por tipo y cantidad de bebida y la conversión en gramos absolutos de alcohol.

Eficacia

Para evaluar la eficacia del citalopram , se utilizó la escala ATLFB (Alcohol Time – Line Follow Back) , la cual determinó la cuantificación del consumo de alcohol en los últimos 12, 6, 3 y 1 mes previo a su administración. Se utilizó un calendario y una serie de lineamientos de ayuda para recordar.

Medición de la cantidad de alcohol.

La literatura especializada en el estudio del abuso y la dependencia generalmente presenta los resultados de la ingestión de alcohol a través del número de bebidas o número de copas consumidas por unidad de tiempo (día o semana generalmente), lo que se conoce como "copa estándar". Existen tablas de conversión bien definidas para conocer la equivalencia de la cantidad de alcohol contenida en los diferentes productos diseñados o no para el uso humano, mismas que permiten la expresión uniformada en número de "copas", "tragos", o simplemente "bebidas" estándar. La variable "cantidad de alcohol ingerida" es de suma importancia, ya que sobre ella se

suele calificar la efectividad de cualquier tratamiento (sea farmacológico o psicoterapéutico) y esta manera de expresarla la reduce a una escala ordinal.

Se ha diseñado una manera de estimar la cantidad de alcohol en gramos absolutos, y ya algunos estudios comienzan a utilizar esta escala dimensional, en un intento de aumentar la precisión de la medida.

La propuesta consiste en convertir el contenido de las “bebidas estandar” en términos de etanol absoluto; considerando que una copa estándar contiene 13.6 gramos de alcohol. En el caso del hombre, el contenido de agua es de 58.3% y en la mujer 48.5%, la sangre contiene 80% de agua. Tomando en cuenta estas constantes, es posible estimar el nivel de alcohol en la sangre (NAS) despejando la siguiente formula :

$$(G/PxF) \times 100 \times 0.8 = \text{mg} / 100\text{ml (NAS)}$$

G= cantidad de alcohol consumida en gramos.

P= peso del individuo en gramos.

F= factor de conversión para calcular el nivel de agua en el organismo.

(F= 0.583 para hombres , 0.485 para mujeres).

Esta fórmula puede despejarse para obtener la cantidad absoluta de alcohol expresada en gramos que ingiere el individuo, por lo que no se requiere tomar en cuenta el peso del individuo, el factor de conversión para calcular el agua corporal, quedando del siguiente modo :

$$\text{Gramos de alcohol (gr)} = \frac{\text{Mililitros ingeridos} \times \text{graduación de la bebida} \times 0.8}{100}$$

100

2. Efectos colaterales del citalopram : Escala de efectos colaterales de la Sociedad Escandinávica de Psicofarmacología (UKU).

Para evaluar la seguridad: el instrumento que se utilizó es el UKU, el cual evaluó los efectos colaterales del fármaco, y consta de 48 ítems y 4 subescalas (efectos psicológicos, neurológicos, autonómicos y otros.) Considerando la relación causal del síntoma con el fármaco es improbable, posible y probable.

3. Apetencia por el alcohol: Se determinó por el componente obsesivo – compulsivo mediante: La Escala de Yale – Brown para obsesiones y compulsiones modificada (Y-BOCS-hd)

Existen múltiples instrumentos desarrollados para la evaluación del fenómeno "craving". De todos ellos, solo algunos consideran de manera extensa la dimensión obsesiva –compulsiva para cuantificarse específicamente. La escala de Yale – Brown para obsesiones y compulsiones fue modificada para bebedores "fuertes". Dado que el "craving" es un fenómeno más "cognitivo" que "conductual" se puede esperar que se obtengan siempre mayores puntuaciones en la subescala obsesiva que en la subescala compulsiva.

Para medir o cuantificar de una manera objetiva el grado de apetencia por el alcohol, en este estudio se utilizó la escala mencionada anteriormente.

4.6 PROCEDIMIENTO :

Los pacientes fueron captados en el servicio de preconsulta del Instituto Nacional de Psiquiatría. Se aplicó el listado de criterios diagnósticos para Dependencia alcohol según el DSM-IV, y posteriormente el medico de preconsulta determinó de acuerdo a la lista de criterios de inclusión y exclusión si el paciente era candidato para el protocolo de investigación, si el paciente era candidato se canalizaba con el medico de consulta externa encargado de dicho protocolo, en la primera visita se le invitó al paciente a participar, ya aceptado firmaba el documento "consentimiento informado" dándole aviso al monitor para que de manera aleatoria y doble ciego (el medico entrevistador desconocía a que maniobra pertenecería) le asignara al paciente el tipo de maniobra (citalopram o placebo).

En el día 1 se le dio al paciente un calendario autoaplicable (ATLFB), el cual consistía en hacer un registro de los días así como la cantidad de alcohol consumida en los tres meses previos al estudio, terminando esta escala se le aplicaron la escala de efectos colaterales (UKU) y la escala de obsesiones y compulsiones (YBOCS-hd), posteriormente la monitora le proporcionaba un frasco con 7 cápsulas y se le citaba en una semana.

El día 7 únicamente se le aplicaba la escala de efectos colaterales y se le proporcionaban 7 cápsulas y se citaba en una semana.

El día 14 se aplicaban las escalas UKU, YBOCS-hd, así como el registro de los días de consumo y la cantidad de alcohol consumida desde la ultima visita, esto anotándolo en el calendario se le proporcionaban 14 cápsulas y se le citaba en 2 semanas, continuando el mismo procedimiento los días 28, 42, 57.

Al terminar las 8 semanas de acuerdo a la mejoría o no de los síntomas se canalizaba a la clinica de adicciones del Instituto Nacional de Psiquiatría donde se decidía el manejo subsecuente del paciente.

4.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizaron promedios, desviación estándar, prueba t, ji cuadrada.

5. RESULTADOS

5.1 SOCIODEMOGRÁFICOS

En este estudio se ingresaron un total de 84 pacientes, de éstos solo 61 pacientes terminaron el estudio. El rango de edad para el total de la muestra fue de igual o mayor de 18 años, la media de edad para el grupo de citalopram (n=30) fue de 32.2 y para el grupo placebo (n=31) fue de 35.8, ($t = -1.73$, $gl = 82$, $p = 0.08$) la media de escolaridad para el grupo de citalopram fue de 11.1 años de estudio y para el grupo placebo fue de 11.5 años, ($t = -0.73$, $gl = 82$, $p = 0.46$).

El promedio de la edad de inicio de consumo de alcohol fue para el grupo de citalopram de 19.78 años y para el grupo placebo de 21.02 años ($t = 1.67$, $gl = 82$, $p = 0.09$) (ver cuadro 2).

Cuadro 2

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES

| | | promedio | de | t | p |
|---------------------------------------|------------|----------|-------|-------|------|
| Edad | Citalopram | 32.23 | 8.36 | -1.73 | 0.08 |
| | Placebo | 35.88 | 10.77 | | |
| Escolaridad | Citalopram | 11.19 | 2.4 | -0.73 | 0.46 |
| | Placebo | 11.59 | 2.66 | | |
| Edad de inicio del consumo de alcohol | Citalopram | 19.78 | 2.79 | 1.67 | 0.09 |
| | Placebo | 21.02 | 3.87 | | |

En cuanto al estado civil: la mayoría eran casados :47.6% del grupo placebo y 40.4% del grupo de citalopram. Solteros: 21.4% del grupo placebo y 38.1% del grupo de citalopram (ver cuadro 3).

Cuadro 3
ESTADO CIVIL

| | PLACEBO | | CITALOPRAM | |
|----------------|---------|------|------------|------|
| | N | % | n | % |
| Soltero | 9 | 21.4 | 16 | 38.1 |
| Casado | 20 | 47.6 | 17 | 40.4 |
| Separado | 9 | 21.4 | 6 | 14.2 |
| Divorciado | 2 | 4.7 | 1 | 2.3 |
| Viudo | 1 | 2.3 | 0 | 0 |
| Vive en pareja | 1 | 2.3 | 2 | 4.7 |

En cuanto a la ocupación: La mayoría era empleado y recibía un salario fijo: 40.5% para el grupo placebo y 38.1% para el grupo con citalopram y en segundo lugar de frecuencia: Los pacientes laboraban de manera autónoma(negocio propio): 30.9% para el grupo placebo y 35.7% para el grupo de citalopram. (ver cuadro 4).

Cuadro 4
OCUPACIÓN

| | PLACEBO | | CITALOPRAM | |
|-------------------------------|---------|------|------------|------|
| | n | % | n | % |
| Asalariado | 9 | 21.4 | 16 | 38.1 |
| Autonomo | 20 | 47.6 | 17 | 40.4 |
| Trabajo no remunerado | 9 | 21.4 | 6 | 14.2 |
| Estudiante | 2 | 4.7 | 1 | 2.3 |
| Desempleado por salud | 1 | 2.3 | 0 | 0 |
| Desempleado por otras razones | 1 | 2.3 | 2 | 4.7 |

5.2 MEDICIÓN DEL CONSUMO DE ALCOHOL.

El promedio de la cantidad de alcohol consumida en gramos absolutos de alcohol antes de haber ingresado al estudio (en los últimos 90 días) fue para el grupo de citalopram de 4210.21 gramos y para el grupo placebo fue de 4369.83 gramos, ($t = -0.19$, $gl = 82$, $p = 0.84$) (ver cuadro 5)

El promedio de la cantidad de alcohol consumida en gramos absolutos de alcohol durante los 57 días del estudio, fue para el grupo de citalopram de 1890.01 y para el grupo placebo fue de 1812.14, ($t = 0.14$, $gl = 59$, $p = 0.88$)

Del grupo de citalopram ($n=30$): 14 pacientes disminuyeron el consumo de alcohol (46%)

Del grupo placebo ($n=31$): 8 pacientes disminuyeron el consumo de alcohol (25%)

Sin embargo esta diferencia no es estadísticamente significativa (se utilizó ji cuadrada).

Cuadro 5

MEDICIONES BASALES DE LOS PACIENTES

| | promedio | de | t | p |
|---|----------|---------|-------|------|
| Cantidad de alcohol consumida (gramos) previa al estudio. | | | | |
| citalopram | 4210.21 | 4006.51 | -0.19 | 0.84 |
| placebo | 4369.83 | 3284.61 | | |
| Promedio de alcohol consumido previo. | | | | |
| citalopram | 145.75 | 111.87 | -0.09 | 0.92 |
| placebo | 147.93 | 105.11 | | |

De acuerdo al número de días de abstinencia, el promedio para el grupo de citalopram fue de 40.6 días y para el grupo placebo de 37.9 días, ($t = 0.76$, $gl = 59$, $p = 0.44$) (ver cuadro 6)

El promedio de los efectos colaterales fue para el grupo de citalopram de 1.23 y para el grupo placebo de 3.16 ($t = 2.44$, $gl = 59$, $p = 0.01$) (ver cuadro 6)

Para determinar el grado de apetencia por el alcohol, el promedio la subescala para obsesiones en el grupo de citalopram fue de 10.14 y para el grupo placebo 10, ($t = 0.17$, $gl = 82$, $p = 0.85$) y para

la subescala de compulsiones el grupo de citalopram tuvo un promedio de 12.42 y el grupo placebo de 12.95 ($t = 0.59$, $gl = 82$, $p = 0.55$) (cuadro 6)

Cuadro 6
MEDICIONES DURANTE LOS 57 DIAS DEL ESTUDIO

| | | Promedio | de | t | p |
|---|------------|----------|---------|------|------|
| Cantidad de alcohol consumida (gramos) durante los 57 días. | citalopram | 1890.01 | 2581.69 | 0.14 | 0.88 |
| | placebo | 1812.14 | 1437.27 | | |
| Promedio de alcohol consumido durante los 57 días | citalopram | 33.15 | 45.29 | 0.14 | 0.88 |
| | placebo | 31.79 | 25.21 | | |
| Días de abstinencia | citalopram | 40.6 | 14.49 | 0.76 | 0.44 |
| | placebo | 37.9 | 13.02 | | |
| Efectos colaterales (UKU) | citalopram | 1.23 | 1.19 | 2.44 | 0.01 |
| | placebo | 3.16 | 4.14 | | |
| Obsesiones (Y-BOCS-hd) | citalopram | 10.14 | 3.94 | 0.17 | 0.85 |
| | placebo | 10 | 3.34 | | |
| Compulsiones (Y-BOCS-hd) | citalopram | 12.42 | 4.22 | 0.59 | 0.55 |
| | placebo | 12.95 | 3.85 | | |

Es importante recordar que los resultados antes descritos todos se refieren al promedio que presentó cada grupo (citalopram vs placebo) , pero no el promedio general de ambos grupos.

La diferencia entre el consumo de alcohol en gramos absolutos al inicio, y el consumo de alcohol al final, fue para el grupo de citalopram de 2783.52 y para el grupo placebo de 2090.61 ($t = 0.94$, $gl = 59$, $p = 0.34$) (ver cuadro 7)

Cuadro 7

DIFERENCIAS ENTRE LA MEDICION BASAL Y LA FINAL

| | | promedio | de | t | p |
|---|------------|----------|---------|-------|------|
| Diferencia entre la cantidad de alcohol consumida (gramos) al inicio y final. | citalopram | 2783.52 | 3476.07 | 0.94 | 0.34 |
| | Placebo | 2090.61 | 2092.11 | | |
| Promedio de la diferencia del consumo al inicio y al final. | citalopram | 109.33 | 92.76 | -0.03 | 0.97 |
| | Placebo | 110.25 | 109.75 | | |

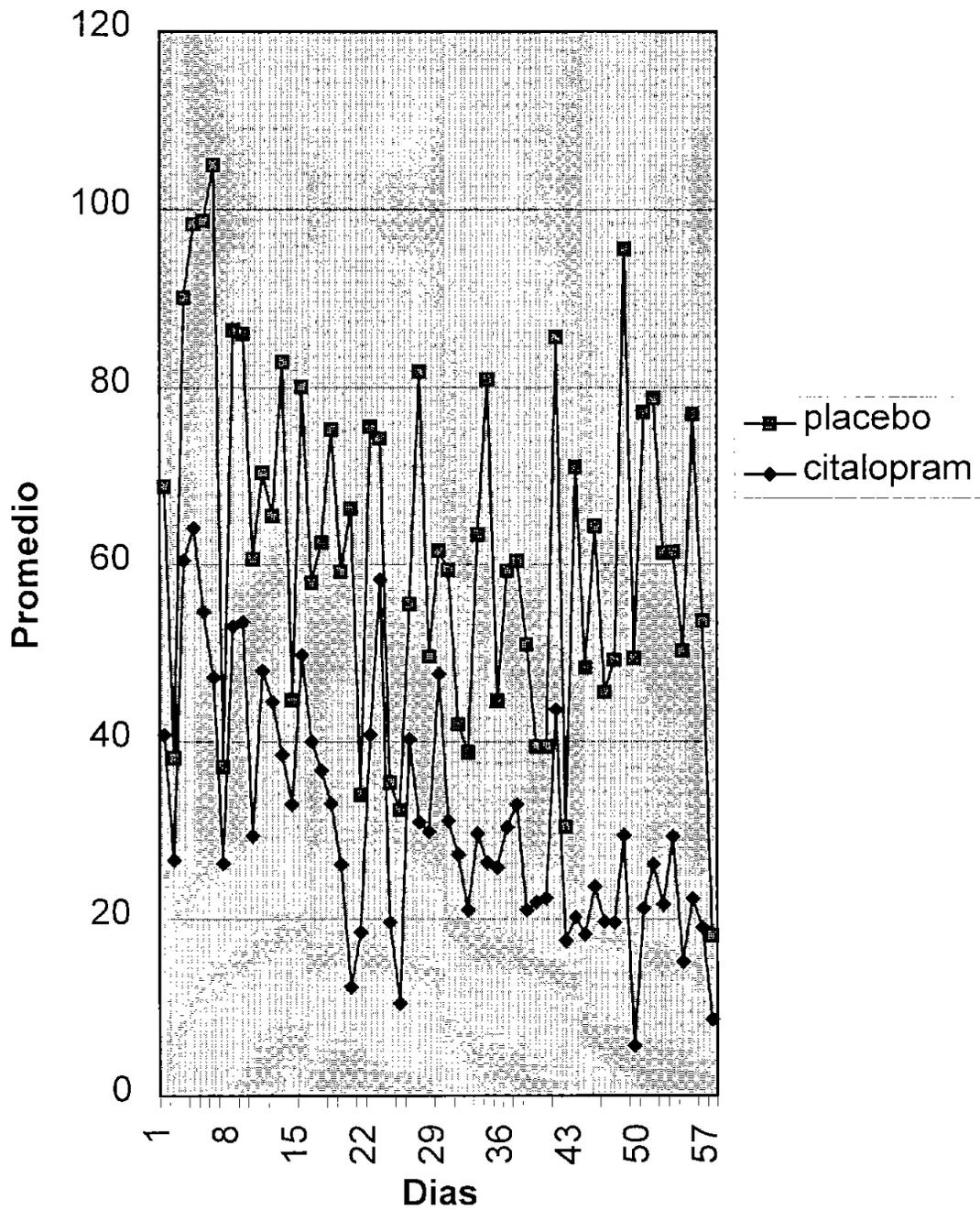
En cuanto a la diferencia de la cantidad de alcohol consumida en gramos absolutos de alcohol, del inicio comparada con el final del estudio, el promedio para los 61 pacientes fue de 2431.39 ($p = 0.0001$) (cuadro 8).

Cuadro 8

DIFERENCIAS ENTRE LA MEDICION BASAL Y LA FINAL (N=61)

| | promedio | de | p |
|--|----------|---------|--------|
| Diferencia entre la cantidad de alcohol al inicio y al final | 2431.39 | 2854.93 | 0.0001 |
| Promedio de la diferencia del consumo de inicio y al final | 109.8 | 100.9 | 0.0001 |

Promedio de la cantidad de alcohol consumida por día N=61



6. DISCUSIÓN

En los sujetos incluidos en este estudio, los que lograron terminar las 8 semanas fueron 61, de estos: 30 del grupo citalopram y 31 del grupo placebo, la edad promedio fue ligeramente mayor en el grupo placebo que para el grupo de citalopram 35.8 y 32.2 años respectivamente, aunque la diferencia no fue significativa, en cuanto al nivel de educación, la mayoría se encontró con una escolaridad media, ambos grupos el promedio de años de estudio fue de 11 años.

En cuanto a la edad de inicio del consumo de alcohol, fue ligeramente mayor en el grupo placebo que para el grupo de citalopram 21.02 y 19.7 años respectivamente, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Los resultados presentados en este estudio, nos permiten observar que el rango de la edad de inicio del consumo de alcohol estuvo entre los 19 – 20 años, esto significa que el inicio fue a una edad temprana, y si recordamos la clasificación que realizó Babor en 1992, agrupando a los pacientes en tipo A y tipo B, el tipo B tenía peor pronóstico, teniendo como características: inicio del consumo antes de los 25 años, abuso o dependencia severa, problemas familiares y sociales entre otras, como sabemos todos los pacientes incluidos en este estudio presentaron diagnóstico de dependencia alcohol, descartando a los que presentaran solo abuso, esto significa que al agregar el antecedente de edad de inicio, la mayoría tenía mal pronóstico, esto es importante ya que es posible que estos pacientes hayan recibido tratamientos para alcoholismo sin respuesta.

Respecto al consumo de alcohol que presentaban los pacientes antes de ingresar al estudio, medido en gramos absolutos de alcohol, el promedio para el grupo placebo fue ligeramente mayor que el grupo de citalopram 4369.83 gramos y 4210.21 gramos respectivamente, aunque tampoco existió diferencia significativa.

El consumo de alcohol previo al estudio, fue igual para ambos grupos. Esto es importante ya que en estudios previos, el antecedente de un consumo menor previo al estudio era factor de buena respuesta al fármaco, lo cual no sucedió en este estudio.

Durante los 57 días del estudio, se midió la cantidad de alcohol consumida en gramos absolutos de alcohol por día, el número de días de abstinencia, los efectos colaterales al fármaco, así como la puntuación en la escala de obsesiones y compulsiones para determinar la apetencia por el alcohol. Pudimos observar que en cuanto a la cantidad de alcohol consumida en gramos para el grupo de citalopram y el grupo placebo no fue significativa, aunque visto a manera de porcentaje el 46% de los pacientes que pertenecían al grupo de citalopram fueron respondedores a diferencia de un 25% de los pacientes que pertenecían al grupo placebo.

En cuanto al consumo de alcohol durante los 57 días del estudio, como se muestra en los resultados los 61 pacientes presentaron una disminución significativa de la cantidad de consumo de alcohol comparando el consumo basal con el final, probablemente los pacientes con dependencia alcohol al percibir un apoyo, recibir un tratamiento enfocado a su problema de beber, les genera una buena respuesta, una disposición al cambio, siendo el aspecto psicológico sumamente importante en estos pacientes.

En cuanto al promedio del número de días de abstinencia fue ligeramente mayor para el grupo de citalopram que para el grupo placebo 40.6 y 37.9 días respectivamente, aunque la diferencia no fue significativa.

Ahora no podemos olvidar que el número de días de abstinencia, el promedio fue ligeramente mayor en el grupo que recibió citalopram, aunque esto no fue una diferencia estadística, es importante reconocer que el fármaco probablemente sí generó una disminución en la apetencia por el alcohol.

En cuanto a los efectos colaterales, el promedio fue mayor para el grupo placebo que para el grupo de citalopram 3.16 y 1.23 respectivamente, con significancia estadística, esto probablemente este explicando los síntomas de abstinencia que presentaban los pacientes durante las entrevistas, ya que la puntuación mayor fue para el grupo placebo.

La apetencia por el alcohol o "craving", se obtuvo con la escala de obsesiones y compulsiones, como sabemos este tipo de pacientes presentan un mayor puntaje en la escala de obsesiones, en este estudio no existió diferencia significativa entre ambos grupos, de hecho la puntuación fue ligeramente mayor para la escala de compulsiones en ambos grupos, también sin diferencia significativa.

La dosis utilizada en este estudio fueron 20mg al día de citalopram, el grupo que recibió citalopram fue el más respondedor (mayor disminución del consumo de alcohol). Esto es importante ya que en la mayoría de los estudios previos la dosis efectiva se encuentra entre 60-80mg al día, solo existe un estudio donde el citalopram con 20mg al día es superior a la fluvoxamina 150mg al día y al placebo en cuanto al número de días de abstinencia.

7. CONCLUSIONES

Todos los pacientes disminuyeron el consumo de alcohol al final del estudio.

Existió una mayor respuesta en la disminución de la cantidad de consumo de alcohol, así como en el número de días de abstinencia en el grupo que recibió citalopram.

En la gráfica se nota claramente como existió una mayor disminución del consumo de alcohol a lo largo del estudio en el grupo que recibió citalopram en comparación con el grupo placebo

Los pacientes con dependencia al alcohol si responden ante un tratamiento clínico, y por lo tanto no esta justificado el pensamiento generalizado de que este tipo de pacientes no responden al tratamiento, de hecho sería sugerible que la atención fuera más personalizada pensando en un mejor apego al tratamiento y por lo tanto una mejor respuesta.

Los síntomas reportados como parte de los efectos colaterales del tratamiento, pudimos notar que tanto para el grupo de citalopram como para el placebo los presentaron, lo que nos hace pensar que probablemente los síntomas eran parte de la abstinencia por la que estaban cursando los pacientes.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- 1) Angelone SM, Bellini L, Di Bella D, Catalano M: Effects of fluvoxamine and citalopram in maintaining abstinence in a sample of italian detoxified alcoholics. *Alcohol and Alcohol* 33(2): 151-156.1998.
- 2) Gelenberg AJ. *The Practitioner Guide to Psychoactive Drugs*. Pp. 215. 1991.
- 3) Berstein JG. *Hand Book of Drug Therapy in Psychiatry*. Second edition, pp.420. 1998.
- 4) Wingarden JB, Smith LH. *Cecil. Tratado de Medicina Interna*. 17ª. Edición. pp 1114. 1993.
- 5) Semler, G; Witchen, H. and cools. *European Arch of Psychiatry and Neurological Sciences*, 236 (4): 214-222. 1989.
- 6) Smith JR: Treatment of alcoholism. *Alcohol and Health* 40 (2): 106 – 110. 1993.
- 7) Shoeder E, Krupp MA: Trastornos relacionados con sustancias. Diagnóstico y tratamiento clínico pp 445-450. 1998.
- 8) Ninth Special report to the U.S. Congression Alcohol Health NIA, 1997.
- 9) Medina Mora ME. El consumo de alcohol en México y sus problemas asociados. *Salud Mental* 10 (14): 22-30. 1987.
- 10) Medina Mora M.E., De la Parra A: El consumo de alcohol en el Distrito Federal. *Salud Publica* 3: 281-288. 1981.
- 11) Mason. *Diagnostic and Statistical Manual of mental Disorders*. American Psychiatry Association. 4th edition. 1994.
- 12) Somer GR. Treatment of patients with substance use disorders: alcohol, cocaine, opioids. *Am J Psychiatry*. 152 (11): 14-21. 1995.
- 13) Borup C, Undèn M: Combined fluoxetine and disulfiram treatment of alcoholism with comorbid affective disorders. A naturalistic outcome study, including quality of life measurements. *Eur Psych*. 9: 83-89.1994.

- 14) Cornelius JR, Salloum IM, Cornelius MD, Perel JM, Ehler JG, Jarret PJ, Levin RL, Black A, Mann JJ: Preliminary report: Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Fluoxetine in Depressed Alcoholics. *Psychopharmacol Bull.* 31 (2): 297-303. 1995.
- 15) Cornelius JR, Salloum IM, Cornelius MD, Perel JM, Thase ME, Ehler JG, Mann JJ: Fluoxetine Trial in Suicidal Depressed Alcoholics . *Psychopharmacol Bull.* 29: 195-199. 1993.
- 16) Cornelius JR, Salloum IM, Ehler JG, Jarret PJ, Cornelius MD, Perel JM, Thase ME, Black A: Fluoxetine in Depressed Alcoholics. *Arch Gen Psychiat.* 54: 700-705. 1997.
- 17) Gorelick DA, Paredes A: Effect of Fluoxetine on Alcohol Consumption in Male Alcoholics. *Alc Clin Exp Res.* 16(2): 261-265. 1992.
- 18) Griffit HW. Complete Guide to Prescription and Nonprescription drugs. The Berkley Publishing Group. Second Edition. pp 1078. 1998.
- 19) Malec E, Malec T, Gagne MA, Dgier M: Buspirone in treatment of alcohol dependence. *Alc Clin Exp Res.* 20: 307-312. 1996.
- 20) Kranzler HR, Burleson JA, Korner P, Del Boca FK, Bohn MJ, Brown J, Liebowitz N: Placebo-Controlled Trial of Fluoxetine as an Adjunct to Relapse Prevention in Alcoholics. *Am J Psychiat.* 152: 391-397. 1995.
- 21) Sellers EM, Toneatto T, Romach MK, Somer GR, Sobell LC, Clinical efficacy of the 5 HT3 antagonist ondansetron in alcohol abuse and dependence. *Alc Clin Exp Res.* 18: 879-885. 1994.
- 22) Naranjo CA, Sellers EM, Sullivan JT, Woodley DV, Kadlec K, Sykora K: The serotonin reuptake inhibitor citalopram attenuates ethanol intake. *Clin Pharmacol Ther* 41, 266-274. 1987.
- 23) Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU side effect rating scale. *Acta Psychiatr Scand:* 76 (suppl 334): 1-100. 1897.
- 24) Solis L. Validación de la Escala de Dependencia de Alcohol. CAAF. 2000. (reporte verbal del autor).

- 25) Solís L. Validación de la Escala de Yale Brown para obsesiones y Compulsiones relacionadas con el consumo excesivo de alcohol. CAAF. 2000 – 2001. (reporte verbal del autor).
- 26) Tapia Conyer R. Las Adicciones . Dimensión, impacto y perspectivas. Segunda Edición. El manual Moderno. México. pp 412. 1992.
- 27) Cloninger RC, Bohman M, Inheritance of Alcohol Abuse. Arch Gen Psychiatry , 38, 861-868. 1981.
- 28) Anton B, Calva JC, Valdéz A, Neurobiology of addiction. Salud Mental, 23, 38-44. 2000.
- 29) Lowinson JH, Ruiz P, Millman RB, Substance Abuse, A comprehensive textbook, 2da edición. 1992.
- 30) De la Fuente Ramón. Alcoholismo. Visión de conjunto. Presentada en el IV congreso Iberoamericano sobre alcohol, tabaco y drogas. 1992.
- 31) Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA. Trastornos relacionados con sustancias. En : Sinopsis de Psiquiatría. Ciencias de la conducta. Psiquiatría Clínica. Séptima Edición. Editorial Panamericana. Argentina. pp 1272. 1996.

UNIVERSIDAD NACIONAL
DE LA BIBLIOTECA