

Tratamiento farmacológico del alcoholismo: revisión del litio y consideración de la bupropiona

Jan Fawcett, Howard M. Kravitz, Marcella McGuire, Michael Easton, Jeffrey Ross, Vicenent Pisani, Louis F. Fogg, David Clark, Michael Whitney, Glenda Kravitz, Javaid Javaid, and Gregory Teas

Objetivo: Investigaciones previas han sugerido que tanto el litio como la bupropiona podrían disminuir el deseo de beber de los alcohólicos así como reducir las cantidades de alcohol consumido. El propósito de este estudio era comparar el litio y la bupropiona en monoterapia con placebo en los resultados de abstinencia, la cantidad de alcohol consumida, la retención en el tratamiento y la cumplimentación y los efectos secundarios de la medicación.

Métodos: Realizamos un ensayo clínico aleatorizado, doble-ciego, con un grupo paralelo de tres brazos que comparaba litio y bupropiona con placebo en 156 hombres dependientes del alcohol.

Resultados: Las tasas de retención en el estudio para los tres grupos de tratamiento a los 3 y 6 meses fueron respectivamente de un 61% y un 46% para el litio, de un 44% y un 27% para la bupropiona y de un 52% y un 38% para el placebo ($p = \text{NS}$ para 3 y 6 meses). En total, las tasas de abstinencia fueron del 28% y del 19% a los 3 y 6 meses respectivamente. Sin embargo, las cantidades medias de alcohol consumido y el porcentaje de días de bebida decrecieron significativamente ($p < 0.0001$) a lo largo del tiempo en todos los grupo de tratamiento. Solo se vio una mejora diferencial en el decremento de la cantidad consumida en el grupo de bupropiona, comparado con el grupo placebo, pero solo a nivel de tendencia ($p = 0.07$). Según el recuento de pastillas la cumplimentación no difirió significativamente entre los grupo de tratamiento.

Conclusión: Estos resultados no apoyan la hipótesis de que tanto el litio como la bupropiona comparados con placebo, producen reducciones diferenciales en el consumo de alcohol. Los resultados sugieren la necesidad de mejorar la retención en el tratamiento para maximizar los resultados.

Palabras clave: Alcoholismo, Psicofarmacoterapia, Litio, Bupropiona Depresión.

Un objetivo principal de la investigación farmacológica en el tratamiento del alcoholismo es desarrollar intervenciones eficaces y seguras para incrementar la abstinencia prolongada durante y tras el tratamiento y disminuir la recaída en la bebida. Un número creciente de agentes parecen prometedores en relación con su capacidad para afectar el consumo de alcohol, tal como evidencia la incremental cantidad de literatura sobre farmacoterapias para la dependencia del alcohol publicados particularmente en los últimos 5 años (Anton, 1996; Garbutt y col., 1999; Gorelick 1993; Litten y Allen, 1993) Moncrieff y Drummond, 1997; Sass y col., 1996; Schaffer y Naranjo, 1998).

Sin embargo, se habían publicado pocos ensayos clínicos controlados del litio y ninguno con el agente serotoninérgico bupropiona, en el momento que empeza-

mos el estudio que reportamos aquí. Nuestro grupo ha estado involucrado en la evaluación del carbonato de litio par el tratamiento de pacientes con dependencia del alcohol desde el inicio de los años 80 e iniciamos el estudio actual con litio y bupropiona en 1990.

Los dos estudios del litio más amplios, doble-ciego controlados con placebo fueron dirigidos por Fawcett y col. (1987) y Dorus y col. (1989). Fawcett y col. (1987) evaluaron a 122 hombres alcohólicos tras tratamiento del alcoholismo en régimen de internado. Los sujetos que mantuvieron unos niveles mínimos de litio en sangre de 0,4 mmol/litro o más, se compararon con sujetos tratados con placebo y aquellos que fallaron en la retención de esos niveles mínimos, tenían tasas de abstinencia

significativamente más altas (Fawcett y col., 1984, 1987). Los síntomas depresivos o un diagnóstico de depresión no afectaron los resultados.

Dado que en este estudio no se usó un placebo medible, no fue posible separar, con certeza, el efecto del litio del efecto de la cumplimentación.

En contraste, Dorus y col. (1989) evaluaron a 457 hombres alcohólicos en tratamiento ambulatorio en un estudio multicéntrico Cooperativo de Asuntos de Veteranos. No reportaron diferencias en las tasas de abstinencia, en las reducciones en el número de días gastados bebiendo o en la reducción de la severidad de los síntomas depresivos entre el litio y los grupos placebo tanto para los sujetos deprimidos como para los no deprimidos. La controversia que generaron estos dos grandes estudios en relación con la eficacia del litio fue un argumento racional suficientemente poderoso para iniciar este estudio de réplica.

No se ha publicado ningún estudio controlado incluyendo al litio desde la finalización de estos dos importantes estudios hace más de una década.

La buspirona, un compuesto azapirona con actividad serotoninérgica (agonista parcial 5-HT_{1A}) se comercializa como un ansiolítico y ha demostrado tener efectos antidepresivos (Robinson y col., 1990). Datos preliminares indicaron que la buspirona redujo el deseo de beber así como las cantidades verdaderas de alcohol consumido (Sussman, 1994). Recientes esfuerzos para examinar la eficacia de la buspirona en el tratamiento del alcoholismo se basaban inicialmente en sus efectos clínicos y en su falta de tolerancia cruzada con el alcohol. Los estudios en animales han demostrado que la buspirona disminuye el consumo de etanol, y estudios preliminares de investigación sugieren que la buspirona se asocia con una disminución de los parámetros de bebida en los alcohólicos crónicos (Bruno, 1989; Sellers y col., 1985). Estudios en sujetos dependientes del alcohol, particularmente en aquellos con trastornos de ansiedad, son de alguna manera contradictorios pero sugieren que la buspirona tiene alguna ventaja respecto a placebo (Bruno, 1989; Kranzler y col., 1994; Tollefson y col., 1992).

Malec y col., (1996b) y Garbutt y col., (1999) han revisado cinco publicaciones de ensayos controlados

(Bruno, 1989; Kranzler y col., 1994), Malcolm y col., 1996a; Malec y col., 1996a; Tollefson y col., 1992) que valoran la eficacia de buspirona en el tratamiento de la dependencia del alcohol. El estado de humor y los trastornos de ansiedad comórbidos han complicado la interpretación de los resultados de estos estudios. Malec y col., (1996b) que el efecto principal de la buspirona lo producía sobre los síntomas psicopatológicos asociados y la retención en el tratamiento más que sobre el consumo de alcohol. Más recientemente, George y col., no encontraron diferencias en los días de recaída entre sujetos tratados con buspirona o con placebo.

En este estudio examinamos la efectividad del carbonato de litio y la buspirona en el tratamiento del alcoholismo en un ensayo con diseño aleatorizado, doble-ciego y controlado con placebo. Intentamos resolver la cuestión de si los sujetos tratados con litio o con buspirona comparados con los sujetos tratados con una píldora placebo, pueden demostrar una tasa de abstinencia más alta., menores cantidades de alcohol consumido, o mayor retención en programas de menor intensidad de apoyo. Nuestra hipótesis es que los sujetos asignados a uno de los dos tratamientos activos (1) mantendrían la abstinencia con más éxito y (2) consumirían menos alcohol que los sujetos que habían recibido placebo. Debido a que unas tasas de abandono de aproximadamente el 50% o más (Bolotova y col., 1977; Florenzano y col., 1982; Kline y col., 1974; Ferry y col., 1976) y la no cumplimentación (Gordis y col., 1989) han sido preocupaciones principales, nosotros consideramos la retención en el estudio como un resultado primario.

Métodos

Sujetos

Incluimos hombres voluntarios alcohol dependientes entre 1991 y 1995 para este ensayo clínico de 6 meses, doble-ciego y controlado con placebo de litio y buspirona. Todos los sujetos dieron su consentimiento verbal y escrito después de que el personal del estudio les hubiera explicado con detalle los procedimientos del estudio. Los procedimientos del estudio seguían las

guías institucionales y fueron aprobados por el Comité de Investigación Humanan del Centro Médico Presbiteriano de St. Luke.

Todos los candidatos se incluyeron como voluntarios externos que respondieron a información pública, a anuncios directos, a información del hospital y a los programas en régimen de internado y ambulatorios de rehabilitación del alcoholismo. El reclutamiento y las actividades de seguimiento se realizaron en tres centros, esto es, en dos hospitales generales y en un centro terciario de atención médica. Los candidatos fueron cribados en un proceso de dos pasos que incluía el teléfono seguido por entrevistas cara a cara. Las mujeres fueron excluidas del estudio por los posibles efectos perjudiciales del carbonato de litio en las mujeres embarazadas y dado la relativamente baja tasa de prevalencia de mujeres alcohol dependientes disponibles en los centros de reclutamiento.

Los criterios de exclusión fueron: condiciones médicas inestables, síntomas psiquiátricos que requirieran tratamiento inmediato (por ejemplo, psicosis, y comportamiento suicida u homicida) diagnóstico de dependencia de sustancias no alcohólicas (excepto dependencia a nicotina) en los 6 meses precedentes a la entrada en el estudio, abuso clínicamente significativo de drogas en los 4 meses precedentes a la inclusión en el estudio y uso actual de disulfiram. (No excluimos un sujeto diagnosticado de dependencia comórbida de cocaína que dio negativo en el resto de test para otras drogas en el momento del cribaje de inclusión y durante el tratamiento). Se excluyeron los candidatos al estudio que usaban naltrexona u otras medicaciones que se conoce que afectan al consumo de alcohol y que no se utilizaban en general con esta indicación en el momento de empezar el estudio.

Se requirió también a los candidatos al estudio que completaran satisfactoriamente al menos dos de los tres test pretratamiento de una batería de cribaje sobre el funcionamiento neurocognitivo. La función neurocognitiva se valoró con la Escala de Vida del Instituto Shipley (Shipley, 1940), la prueba de las modalidades digitales simbólicas (Symbol Digit Modalities Test, Smith, 1973) y el Trail making test Partes A y B, coordinación visuomotriz y flexibilidad cognitiva respecti-

vamente; Leckliter y Matarazzo, 1989; Reitan 1958). Las estimaciones del CI (cociente intelectual) se derivaron de la tabla de conversión de desarrollada por Paulson y Lin (1970) para la transformación de las puntuaciones groseros totales de Shipley en estimaciones de puntuaciones de la Escala de Inteligencia de Weschsler para Adultos (Wechsler, 1981). Los candidatos que fallaron en dos o más de estos tests fueron excluidos de participar en el estudio.

En total, se excluyeron 373 de los 549 candidatos. Las tres categorías más largas de no participantes fueron hombres que no se presentaron a la entrevista cara a cara ($n = 116$; 31%) o los que decidieron que no estaban interesados en el estudio ($n = 109$; 29%) o los que no superaron la batería de pruebas neurocognitivas ($n = 85$; 23%). Nueve por ciento ($n = 32$) fueron excluidos debido a problemas médicos comórbidos y un 8% ($n = 31$) fueron excluidos por un misceláneo de razones. Un sujeto que no cumplía los criterios de dependencia actual del alcohol se incluyó erróneamente; sus datos se excluyeron de todos los análisis.

A todos los sujetos se les hizo una historia completa y una revisión física, un electrocardiograma, pruebas de laboratorio (incluido análisis de orina, toxicología de orina, recuento y fórmula, batería tiroidea, enzimas hepáticos, función renal y electrolitos). Los candidatos que no fueron elegibles se remitieron a servicios adecuados para su tratamiento.

Procedimiento

Un total de 175 hombres entre 21 y 60 años de edad que cumplían los criterios del DSM-III-R (Asociación Americana de Psiquiatría, 1987) para la dependencia del alcohol en los 6 meses precedentes a la entrada en el estudio y que habían cumplido la desintoxicación fueron aleatorizados o a placebo o a uno de los dos tratamientos activos, o litio o buspirona. Las valoraciones basales se hicieron antes de la asignación aleatoria a un tratamiento con fármaco y se completaron entre 1 y 4 semanas. Los sujetos que requerían desintoxicación fueron remitidos a tratamiento y entonces reevaluados para su entrada en el estudio tras la que no fue necesaria una actuación médica aguda. Los sujetos

podían empezar la medicación del estudio tras 5 días de abstinencia, que se determinaban según un auto-informe y los resultados del test de aliento alcohólico (Breathalyzer). A los sujetos se les realizó un test de aliento para alcohol al menos una vez durante el periodo de cribaje.

Valoración Diagnóstica. La historia vital y los diagnósticos recientes de dependencia al alcohol y trastornos por abuso de otras sustancias no alcohólicas (incluyendo duración y severidad) y otros trastornos psiquiátricos del eje I actuales se hicieron usando la Entrevista Clínica Estructurada para DSM-III-R (SCID) (Spitzer y col., 1991, 1992). Se valoró también a los sujetos mediante la Escala de Evaluación de Actuación Global (Goldmann y col., 1992; Jones y col., 1995) una versión modificada de la Escala de Evaluación Global (Endicott y col., 1976).

Enfermeras expertas en psiquiatría que completaron un extenso entrenamiento sobre el uso de los instrumentos del estudio dirigieron todas las evaluaciones clínicas. Los entrevistadores del SCID fueron entrenados por clínicos experimentados, quienes a su vez, fueron entrenados según los estándares establecidos por el Estudio de Depresión Común de Psicobiología del Instituto Nacional de Salud Mental. Se reunieron con los formadores en intervalos de dos semanas para revisar entrevistas grabadas y los informes del SCID. En las entrevistas, se discutieron los casos y se hicieron valoraciones en grupo sobre los diagnósticos y las puntuaciones de la Escala de Evaluación de Actuación Global. En relación con las medidas sensitivas tales como el ítem de suicidio del SCID, todos los que valoraban debían demostrar un acuerdo total. No están disponibles puntuaciones oficiales de inter fiabilidad.

Otras medidas de Psicopatología. El Cuestionario sobre la Depresión de Beck (Beck y col., 1961) y el Cuestionario sobre la Ansiedad de Beck (Beck y col., 1988) se administraron en la visita inicial y en las visitas de seguimiento a lo largo del estudio. El daño social y ocupacional se valoró en la visita basal con la autovaloración de la Escala de Ajuste Social (Weissman y Bothwell, 1976; Weissman y col., 1981).

Medición de la Bebida. Se preguntó a los sujetos acerca de la bebida y el uso de drogas durante los 30

días previos a la valoración basal, y en el periodo entre cada visita clínica. Si un sujeto no acudía a una visita de seguimiento, la enfermera intentaba ponerse en contacto con él mediante el teléfono. Los que estaban disponibles eran entrevistados para confirmar los datos del auto informe. Se registraron los datos de bebida en cualquier momento en que bien el sujeto, bien su informante reportaban acerca de bebida. Dado que esta información se recogía en las visitas de seguimiento más que en un formato de diario día a día, estos datos no son directamente comparables con los derivados del Time-Line Follow-Back (Sobell y col., 1980) y puede estar sujeta a sesgo de retiradas y de información. Time-Line Follow-Back no era el método estándar de registro de datos de bebida cuando empezamos la admisión en el estudio.

Los indicadores medidos incluyeron frecuencia de días de bebida, cantidad de bebida consumida los días de bebida y uso de drogas desde la última visita. El consumo de alcohol se cuantificó como unidades estándar de etanol (SEUs) según una fórmula estándar ($1 \text{ SEU} = 1 \text{ onza de licores} = 4 \text{ onzas de vino} = 12 \text{ onzas de cerveza}$) (Sobell y col., 1980).

Se definió la no abstinencia como el primer episodio de bebida, ya fuera breve o limitado, tras el comienzo del tratamiento. La no abstinencia se determinó por la presencia de alcohol en sangre o por un cribaje de alcohol en orina o por cualquier auto información o del informante (por ejemplo, otro importante) de comportamiento de bebida. Combinamos todas las fuentes disponibles en un único indicador variable por si un sujeto bebió con la asunción de que el informe más negativo era el más preciso para maximizar la probabilidad de detectar un comportamiento de bebida (Fuller y col., 1988). El beber durante la fase de tratamiento no ocasionó la exclusión automática del estudio.

Cribajes de alcohol y drogas. Se testó sobre la presencia de alcohol y drogas rutinaria y aleatoriamente a los sujetos con y sin historia de abuso de drogas. En la visita basal y en las visitas de revisión a los 6 meses se obtuvieron pruebas estándares de niveles de alcohol en sangre y una batería de toxicología en orina. Durante el eguimiento (semanalmente durante el primer mes y cada dos semanas en los siguientes 5 meses), las enfermeras investigadoras obtuvieron análisis de aliento y

muestras de sangre para valorar el uso de alcohol. Se realizó un seguimiento de alcohol y monitorización de drogas mediante el uso de los kits de toxicología de orina Ontrack® Abuscreen (Roche, Nutley, NJ) y Breathalyzer.

Dosis de medicación. La medicación del estudio se dispensó en cápsulas conteniendo o 300mg de carbonato de litio o 10mg de bupiriona o placebo. Inicialmente, a los sujetos se les prescribió una cápsula al día que se incrementó a una cápsula dos veces al día después de 3 días. Posteriormente, se incrementaron las dosis cada cuarto día en una cápsula hasta que se alcanzaron dos cápsulas dos veces al día. Nuestra dosis máxima de bupiriona, 40mg/día, igualó la dosis media máxima diaria que Kranzler y Meyer (1989) prescribieron en sus estudios anteriores que incluyeron un subgrupo de pacientes internos con ansiedad elevada y alcohol dependientes.

El manejo de los efectos adversos se realizó por medio de protocolos estándares. Si un sujeto experimentaba efectos adversos clínicamente significativos, se reducía la dosis; la dosis mínima aceptable para permanecer en el estudio era de dos cápsulas al día. Si los efectos secundarios no remitían, el médico del estudio evaluaba al sujeto y, si estaba indicado, se discontinuaba la medicación del estudio. Los cambios de dosis en respuesta a los efectos adversos eran hechos por el investigador ciego (M.E.).

Monitorización de la Cumplimentación. Los sujetos mantenían una medicación diaria que se revisaba en cada visita con el conteo de píldoras. Se consideraba que los sujetos eran cumplidores si había evidencia de que tomaban por lo menos el 80% de las dosis prescritas desde la visita previa.

Se recogieron en cada visita muestras de sangre para litio y bupiriona, empezando tras una semana de medicación. Un investigador no ciego (J.R.) monitorizó todos los niveles de litio y ajustó las dosis según las necesidades para prevenir la toxicidad y para alcanzar un óptimo nivel plasmático de 0.4 a 1.0 mmol/litro acorde con los resultados de nuestro estudio previo (Fawcett y col., 1987). La cumplimentación del tratamiento con bupiriona se siguió mediante la medición en sangre de su metabolito principal 1-(2-pirimidi-

nil)piperazina, usando cromatografía líquida de alta resolución con detección ultravioleta tal como describen Diaz-Marot y col., (1989). Los sujetos que recibieron bupiriona no se sometieron a ajustes de dosis una vez se alcanzaba la dosis objetivo de 20mg dos veces al día, excepto que fuera preciso para controlar los efectos adversos. Para preservar el doble ciego, el médico no ciego aconsejaba ajuste de dosis aleatoriamente a los sujetos que recibían placebo.

El médico no ciego no reveló las asignaciones de grupo al personal del estudio y no tenía responsabilidades clínicas durante el curso del estudio. No preguntamos rutinariamente al final del tratamiento de cada sujeto si el sujeto o el evaluador clínico tenían idea de la asignación aleatoria a bupiriona, litio o placebo.

Tratamiento Psicosocial y Apoyo. Las intervenciones de apoyo se administraron a todos los sujetos en el momento de sus visitas de seguimiento (descritas más adelante) por las enfermeras investigadoras que fueron entrenadas para dar la intervención de apoyo de una manera estándar. La intervención terapéutica individual consistía en animar a mantener la abstinencia y en dar apoyo a los esfuerzos de los sujetos para alcanzarla. La enfermera investigadora requería, en general, acerca de cómo iba el sujeto, y más específicamente, centrado en el comportamiento de bebida. Aunque no era directiva, la enfermera aconsejaba cuando era necesario. La recaída se manejaba con apoyo y con ánimo al sujeto para reanudar la abstinencia. También se animaba a los sujetos a acudir a las reuniones de Alcohólicos Anónimos (AA).

Recogida de Datos del Seguimiento. Las enfermeras investigadoras clínicas entrevistaban a los sujetos acerca de la cumplimentación de la medicación y los efectos adversos, la bebida y el estatus de drogas, las visitas médicas, la adherencia a otros tratamientos prescritos y la asistencia a reuniones de autoayuda y el humor en cada visita de seguimiento. Las visitas fueron semanales durante las dos primeras semanas, bisemanales durante el tercer mes y entonces mensuales durante los 3 últimos meses del estudio. Cuando los sujetos fallaban en su vuelta a una cita de seguimiento, recibían tres llamadas telefónicas seguidas de una carta. Si no había contacto el sujeto era eliminado del estudio.

Análisis de Datos

Nuestro conjunto de datos de intención de tratar consiste en 156 sujetos quienes (1) completaron los módulos SCID de depresión y de trastornos de uso de alcohol, (2) fueron aleatorizados a tratamiento (3) recibieron al menos una dosis de tratamiento y (4) volvieron al menos a una valoración de seguimiento tras la visita basal. Nuestros criterios requerían que los sujetos permanecieran en tratamiento al menos 1 semana para ser incluidos en estos análisis, dado que nosotros presu- míamos que los efectos terapéuticos de la medica- ción del estudio estarían retrasados.

Se compararon en la basal los tres grupos de trata- miento en las variables sociodemográficas y clínicas usando los test de χ^2 y exacto de Fischer para variables categóricas, análisis de de varianza de variables conti- nuas y test no paramétricos para variables continuas no normalmente distribuidas (Agresti y Finlay, 1986) Se hicieron comparaciones post hoc si los análisis explo- ratorios indicaban una necesidad de determinar que grupos diferían y hasta que extremo diferían.

Los efectos del tratamiento sobre el tiempo hasta la primera bebida y el tiempo hasta el momento del abando- no se analizaron usando el método de Kaplan-Meier y las curvas de supervivencia se compararon con el test log- rango (log rank test). El tiempo hasta la primera bebida se analizó usando la regresión de Cox. Contamos a los suje- tos como abstinentes para la cantidad de tiempo que ellos habían participado si eran retirados del tratamiento del estudio debido a la violación del protocolo o si ellos dis- continuaban el tratamiento antes de beber de nuevo. No fueron excluidos del análisis a pesar del abandono antes del final del estudio (Fuller, 1991). Otros investigadores han considerado los abandonos de abstinentes como fra- casos del tratamiento en el momento de terminar, con la asunción, como el peor caso escenario, que su fecha de primera vuelta a la bebida era la fecha de la retirada (Dorus y col., 1989; O'Malley y col., 1996); nosotros con- sideramos esta opción como demasiado conservadora.

Empleamos modelos de regresión de efectos-alea- torios para examinar los efectos del tratamiento sobre la cantidad de alcohol consumida y el porcentaje de días bebido (Hedeker y Gibbons, 1997). Este método

permite el análisis de datos en sujetos que no son medi- dos en el mismo número de puntos de tiempo prome- diando sobre sus patrones de datos perdidos. Se cons- truyeron tres variables de puntos de tiempo (efectos aleatorios) para estos análisis de medidas-repetidas, esto es, tiempo 0, el final del primer mes del periodo basal de pretratamiento (n = 156); tiempo 1, meses 1 a 3 (n = 155); y tiempo 2, meses 4 a 6 (n = 79).

La depresión comórbida puede predecir recaída en la bebida y confundir la valoración de la eficacia del tratamiento del alcoholismo (Greenfield y col., 1998; Hasin y Nunes, 1998; Mason y col., 1996). Por tanto, realizamos análisis secundarios sobre la retención en el estudio por estratificación, sobre el SCID, del estatus actual de la depresión en el análisis de Kaplan-Meier y sobre las variables de los resultados de bebida añadiendo el estatus de depresión como covariante en los modelos de efectos-aleatorios y de regresión de Cox.

Los análisis estadísticos se realizaron usando el Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales (SPSS para Windows, Versión 6.0; SPSS, Chicago, IL) y MIXREG (Hedeker y Gibbons, 1996). El tamaño de las muestras para estos análisis varió a causa de los datos perdidos. El nivel alfa se fijó a 0.05 para la significan- cia estadística y los resultados se reportaron como tests de hipótesis de dos colas a menos que se especifique de otra manera. Los niveles de tendencia para la signifi- cancia ($0.05 < p < 0.1$) también se han reportado en el caso de hallazgos clínicos relevantes. Los datos se pre- sentan como los valores de la media \pm 1 DE a menos que se especifique de otra manera.

Resultados

Diferencias Basales de los Grupos

Los 156 hombres que formaban la muestra de la intención de tratar no diferían significativamente de los 19 hombres que o abandonaron el tratamiento antes de completar al menos una valoración post basal (n = 14) o no completaron el módulo de trastornos del humor del SCID (n = 5) en ninguna de las comparaciones sociodemográficas, de bebida, u otras características clínicas del pretratamiento (todas $p > 0.10$).

Tabla 1. Características demográficas y clínicas basales de 156 sujetos alcohol dependientes

	Litio (li)		Buspirona (B)		Placebo (P)		p
No. de sujetos	56		48		52		
Sociodemográficos							
Edad media (± DE) y	41.0	(8.0)	38.8	8.3)	40.0	(7.8)	NS
Raza/etnia, n (%)							NS
Blanca	48	(86)	41	(85)	42	(81)	
Afroamericano	5	(9)	4	(8)	2	(4)	
Hispano	3	(5)	2	(4)	8	(15)	
Asiático	0		1	(2)	0		
Estado civil							
Casado	26	(46)	16	(33)	23	(44)	
Separado/divorciado/viudo	12	(21)	12	(25)	17	(33)	
Nunca casado	12	(21)	14	(29)	8	(15)	
Cohabitante	6	(11)	6	(13)	4	(8)	
Educación media (± DE) y	13.9	(2.2)	14.0	(2.1)	13.7	(2.1)	NS
CI ^a (± DE)	116.4	(4.6)	114.9	(5.7)	116.4	(5.3)	NS
Empleados, n (%)	46	(82)	38	(79)	40	(77)	NS
Rango de ingresos medios anuales ^b	\$40-49,000		\$30-39,000		\$40-49,000		NS
Bebida							
Edad media (± DE) en que se cumplen por primera vez los criterios de dependencia del alcohol, años	20.5	(6.5)	19.5	(4.8)	20.0	(3.6)	NS
Media (± DE) de bebida pretratamiento, 30 días antes de la entrada en el estudio							
Porcentaje de días de bebida en los 30 días preestudio	75	(28)	67	(30)	72	(30)	NS
SEUs (unidades estándar de etanol) al día	10.9	(6.1)	13.5	(10.4)	11.2	(8.1)	NS
SEUs por día de bebida	16.0	(9.4)	20.4	(11.8)	15.1	(7.7)	0.05°
Tasas de síntomas							
Media (± DE) del Cuestionario Basal sobre Depresión de Beck ^d	10.7	(8.5)	14.5	(9.5)	11.6	(6.9)	<0.07°
Media (± DE) del Cuestionario Basal sobre Ansiedad de Beck ^f	7.8	(7.7)	11.9	(9.2)	9.0	(6.9)	0.03°
Media (± DE) de la Escala de Evaluación de Actuación Global Global ^h	50.1	(11.2)	48.2	(9.7)	52.2	(11.2)	NS
Media (± DE) de la puntuación general de la Escala de Ajuste Social ^a	0.93	(0.43)	0.93	(0.34)	0.95	(0.33)	NS
Diagnósticos actuales de trastornos del humorⁱ y de ansiedad^j de DSM-III-R, n (%)							
Depresión grave	15	(26.8)	12	(25.0)	16	(30.8)	
Distimia	1	(1.8)	2	(4.2)	2	(3.8)	
Depresión doble ^k	2	(3.6)	3	(6.3)	3	(5.8)	
Depresión NE ^l	5	(8.9)	6	(12.5)	9	(17.3)	
Trastorno de pánico	0		1	(2.1)	0		
Fobias (social o simple)	5	(8.9)	0		0		
Trastorno obsesivo-compulsivo	1	(1.8)	0		0		
Trastorno de ansiedad generalizado	3	(5.4)	0		0		
Trastorno de estrés postraumático	2	(3.6)	0		0		
Ansiedad NE ^l	1	(1.8)	1	(2.1)	1	(1.9)	

^aDatos perdidos de 2 sujetos

^bDatos perdidos de 4 sujetos

^cKruskal-Wallis $\chi^2 = 5.94$; $df = 2$, $P = 0.051$; [B >P]

^dDatos perdidos de 2 sujetos

^e $F = 2.77$; $df = 2, 151$; $p < 0.07$

^fDatos perdidos de 3 sujetos

^g $F = 3.47$; $df = 2, 150$; $p = 0.03$; [B >L; $p = 0.05$]

^hDatos perdidos de 1 sujeto

ⁱTrastornos depresivos [n (%): litio 23 (41%); buspirona 23 (48%); placebo = 30 (58%); $\chi^2 = 3.00$; $df = 2$, $P = 0.22$]

^jTrastornos de ansiedad [n (%): litio 10 (18%); buspirona 2 (4%); placebo = 1 (2%); dos sujetos tratados con litio tenían dos trastornos de ansiedad]; $\chi^2 = 10.41$; $df = 2$, $P = 0.005$

^kDepresión grave más distimia

^lNo especificado

La Tabla 1 muestra que los tres grupos de tratamiento no difieren significativamente en las características socio-demográficas o en la función cognitiva basal. El grupo de bupirona bebió mayores cantidades no significativas en un pequeño porcentaje de días en los 30 días antes de la entrada en el estudio, por tanto bebiendo más en los días de bebida (Kruskal-Wallis $\chi^2 = 5,94$; $df = 2$, $P = 0.051$).

Se diagnosticó un trastorno actual SCID de humor en el 49% (76 de 156); pero los tres grupos no difirieron significativamente. Los trastornos de ansiedad SCID se diagnosticaron en el 8% ($n = 13$); 5 de 13 tenían depresión comórbida y trastornos de ansiedad. Aunque los trastornos de ansiedad actuales eran más prevalentes en el grupo tratado con litio ($\chi^2 = 10,54$; $df = 2$, $P = 0.005$), los sujetos tratados con bupirona tenían las puntuaciones medias basales más altas en el Cuestionario sobre Depresión de Beck ($F = 2,77$; $df = 2$, 151 ; $p < 0.007$) y en el Cuestionario sobre Ansiedad de Beck ($F = 3,47$; $df = 2,150$; $p = 0.03$).

Retención en el tratamiento y agotamiento

De los 156 sujetos, 82 (53%) completaron los 3 primeros meses y 59 (38%) completaron el ensayo terapéutico de 6 meses. Diez sujetos fueron retirados por razones administrativas (es decir, protocolo), nueve en los tres primeros meses. La razón más frecuente fue la violación del doble-ciego (por ejemplo abrir la cápsula de medicación para comprobar su contenido) ($n = 5$); cuatro de estos cinco sujetos bebieron antes de abandonar el ensayo. Otras razones para la terminación incluyeron el precisar tratamiento antidepresivo por depresión ($n = 2$); padecer un infarto de miocardio ($n = 1$); tomar medicación no permitida (disulfiram, $n = 1$; este sujeto también bebió); y discontinuar la medicación del estudio ($n = 1$).

Según el análisis de Kaplan-Meier, al final de los 3 meses, el grupo con litio tenía una tasa de retención no significativamente más alta (litio 61%; placebo 52%; bupirona 44%; prueba de log-rango = 4.00; $df = 2$; $p = 0.14$). Después de 6 meses, el grupo con litio aún tenía la tasa de retención más alta (litio 46%; placebo 38%; bupirona 27%; prueba de log-rango = 5.56; $df = 2$; $p = 0.06$), lo que era solo significativo entre los sujetos no deprimidos (prueba de log-rango = 7.31; $df = 2$; $p < 0.03$). Los

grupos de no deprimidos tratados con litio (45%; prueba de log-rango = 6.95; $df = 1$; $p = 0.08$) y con placebo (45%; prueba de log rango = 3,21; $df = 1$; $p = 0.07$) tenían mayores tasas de retención en comparación con el grupo de no deprimidos tratados con bupirona (16%).

Cumplimentación

En cada visita de seguimiento se registraron los porcentajes de dosis prescritas tomadas. Dado que los intervalos entre las valoraciones no eran iguales, y para tener en cuenta los datos perdidos, se contabilizaron las dosis medias diarias pesadas. Aunque el protocolo del estudio permitía un máximo de cuatro cápsulas al día, los sujetos que reconocieron que tomaron más contaron para el informe como la dosis media más allá del límite superior.

La cumplimentación media ajustada fue de $88 \pm 12\%$ y no difirió significativamente entre los grupos de tratamiento. Los tres grupos consumieron una media similar de cápsulas al día, aproximadamente 3.3 ± 0.7 (Kruskal-Wallis $\chi^2 = 0.70$; $df = 2$; $p = 0.70$). La dosis media diaria para los dos grupos de tratamiento activo fueron los siguientes: litio $982 \pm 181\text{mg}$ (rango de dosis media diaria = $575\text{-}1214\text{mg/día}$; nivel plasmático = $0.63 \pm 0.23\text{ mmol/litro}$), y bupirona $33 \pm 7\text{mg}$ (rango de dosis media diaria = $18\text{-}43\text{ mg/día}$; nivel plasmático de 1-(2-pirimidinil) piperazina = 0.44 ± 0.34).

Efectos de los fármacos del tratamiento

Abstinencia. Solo 44 sujetos (28%) se mantuvieron abstinentes durante los 3 meses y 29 (19%) completaron los 6 meses de estudio y permanecieron abstinentes. Los tres grupos de tratamiento no difirieron significativamente en las proporciones de abstinentes a los 3 ($\chi^2 = 3.13$; $df = 2$; $p = 0.211$) o a los 6 meses ($\chi^2 = 1.22$; $df = 2$; $p = 0.54$).

El análisis de regresión de Cox para el tiempo de la primera bebida mostró una interacción significativa del grupo de tratamiento con la depresión (prueba de índice de probabilidad = 10.11; $df = 2$; $p = 0.006$), lo que indica que un trastorno depresivo al inicio del tratamiento puede ser un moderador del efecto el

tratamiento. Entre los sujetos deprimidos, el hazard ratio para volver a beber era dos veces más alto en el grupo con litio que en el grupo con placebo (hazard ratio = 2.03; test de Wald = 4.18; $df = 1$; $p = 0.04$). Entre los sujetos no deprimidos el hazard ratio para volver a beber era dos veces más alto en el grupo con buspirona que en el grupo placebo (hazard ratio = 2.23; test de Wald = 4.75; $df = 1$; $p = 0.03$).

Bebida: cantidad y frecuencia. Los datos para las variables de continuar bebiendo "SEUs por día" y "porcentaje de días de bebida" se agregaron para los 30 días de pretratamiento y a lo largo de de todas las visitas de seguimiento en las que estos datos estaban disponibles, para conseguir los promedios de las dos variables en el pretratamiento y en los meses 1 a 3 y 4 a 6 de cada sujeto. Estos datos se analizaron usando regresión de efectos aleatorios.

con los sujetos tratados con placebo muestra que la mejora a lo largo del tiempo fue mayor para los tratados con buspirona pero no para los tratado con litio, pero solo a un nivel de tendencia por significancia ($b = -1.85$; $z = -1.81$; $p < 0.07$). En el siguiente paso examinamos la significancia combinada del término modelo relacionado con la depresión. El estatus de depresión basal y la interacción del tratamiento y el tiempo con el estatus de depresión no estaban relacionados significativamente con el consumo medio de SEU por encima de las influencias del grupo de tratamiento, el tiempo y la interacción del grupo por el tiempo (índice de probabilidad $\chi^2 = 10.48$; $df = 6$; $p > 0.10$).

Para el resultado del porcentaje promedio de días de bebida, no hubo diferencias basales estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento. Como se muestra en la Tabla 2, el efecto del tiempo fue signi-

Tabla 2. Consumo de alcohol: Cantidad y porcentaje de días de bebida

Resultados de bebida	SEUS por día (DE \pm) [n]		
	Litio	Buspirona	Placebo
Pretratamiento basal	10.9 \pm 6.1 [56]	13.5 \pm 10.4 [48]	11.2 \pm 8.1 [52]
Meses 1- 3	0.69 \pm 1.0 [55]	0.97 \pm 1.7 [48]	0.81 \pm 1.5 [52]
Meses 4 -6	0.64 \pm 1.3 [34]	0.25 \pm 0.45 [18]	0.39 \pm 1.0 [27]
Porcentaje de días bebidos (DE \pm) [n]			
Pretratamiento basal	75 \pm 28 [56]	67 \pm 30 [48]	72 \pm 30 [52]
Meses 1- 3	10 \pm 15 [55]	7 \pm 10 [48]	8 \pm 14 [52]
Meses 4 -6	10 \pm 17 [34]	4 \pm 7 [18]	6 \pm 14 [27]

La tabla 2 muestra la distribución de las medidas de los dos resultados de bebida para cada grupo de tratamiento. En comparación con los sujetos tratados con placebo, los sujetos tratados con buspirona pero no los tratados con litio tenían un promedio más elevado de ingesta de SEU en el pretratamiento y a lo largo de las visitas de seguimiento ($z = 2.04$; $p = 0.04$). Tras controlar esta diferencia basal entre los grupos de tratamiento, el efecto del tiempo es significativo para la cantidad de alcohol consumida. Durante el tratamiento, la tendencia media a lo largo del tiempo en número de SEUs consumidos diariamente decrecieron significativamente entre los sujetos tratados con placebo ($b = -0.69$; $z = -8.96$; $p < 0.0001$). La diferencia media en las líneas de tendencia para el promedio de SEUs consumidos por los tratados con fármaco activo en relación

ficativo en relación con los decrementos en el porcentaje promedio de los días de bebida durante el tratamiento ($b = -0.37$; $z = -12.54$; $p = < 0.0001$). Sin embargo, la prueba de interacción del tiempo por grupo de tratamiento indicó que ninguno de los dos tratamientos fue significativamente más eficaz que placebo. La suma del estatus basal de depresión y la interacción del tratamiento y el tiempo con el status de depresión tampoco reveló ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los efectos de los tratamientos (índice de probabilidad $\chi^2 = 12.00$; $df = 6$; $p > 0.05$).

Entre los 85 sujetos que bebieron durante los 3 primeros meses, 57 (66%) sería considerados grandes bebedores y promediaron por lo menos 5 bebidas por día de bebida. Los tres grupos no difirieron significativamente en la proporción de sujetos que continuaron

bebiendo en gran cantidad ni en la cantidad media consumida por día de bebida (9.4 ± 6.9 SEUs).

Tratamiento concomitante

Además de la intervención de apoyo psicosocial proporcionada a todos los sujetos en las visitas de seguimiento, un poco más de la mitad ($n = 80$; 51%) de la muestra acudió a reuniones de AA mientras participaba en el estudio. Proporcionalmente, menos sujetos tratados con placebo (37%) comparados con los sujetos en los dos grupos de tratamiento activo (litio, 60%; bupiriona, 58%) asistieron a por lo menos una reunión de AA ($\chi^2 = 6.65$; $df = 2$; $p < 0.04$). Entre los asistentes a AA los tres grupos no difirieron significativamente en el número medio de reuniones a las que asistieron semanalmente ($F = 1.31$; $df = 2.77$; $p = 0.28$).

Cribaje de uso de drogas y alcohol

De los 136 sujetos testados por lo menos una vez, (rango = 1 - 10), 23 tenían por lo menos un test positivo (17,4%; placebo, $n = 10$; bupiriona, $n = 4$; litio, $n = 9$): Nuestra tasa de cribajes positivos para drogas durante el tratamiento fue de 7,2% (57 de 783 tests). Los sujetos admitieron los 23 test positivos para alcohol antes de que los resultados estuvieran disponibles para confirmarlos, lo que confiere alguna credibilidad a los auto informes de bebida y abstinencia.

Efectos secundarios de la Medicación y Discontinuación

90 (58%) de los sujetos reportaron efectos secundarios, con un rango entre el 44% (23 de 52) para placebo, el 61% (34 de 56) para el litio y el 69% (33 de 48) para bupiriona ($\chi^2 = 6.47$; $df = 2$; $p < 0.04$). En comparación con los sujetos tratados con placebo, padecieron efectos adversos una proporción significativamente más alta de sujetos tratados con bupiriona ($\chi^2 = 5.14$; $df = 1$; $p < 0.02$) pero no de los tratados con litio ($\chi^2 = 2.32$; $df = 1$; $p < 0.13$). Solo tres sujetos discontinuaron la medicación específicamente debido a los efectos adversos (dos con bupiriona y uno con litio). Los gru-

pos de efectos adversos reportados con más frecuencia fueron neurológicos (particularmente mareo; $n = 33$) y gastrointestinales ($n = 33$). El primer grupo fue el que se reportó significativamente con más frecuencia por los sujetos que recibieron una de las medicaciones activas ($\chi^2 = 40.1$; $df = 2$; $p < 0.00001$), esto es, un 52% ($n = 25$) de los sujetos que recibieron bupiriona comparado con el 10% ($n = 5$) de los sujetos que recibieron placebo ($\chi^2 = 19.5$; $df = 1$; $p < 0.00001$). Los síntomas gastrointestinales fueron reportados más frecuentemente por los sujetos tratados con litio ($n = 17$; 30%) pero las diferencias entre los grupos de tratamiento no fueron estadísticamente significativas ($\chi^2 = 4.55$; $df = 2$; $p < 0.10$).

Discusión

Los resultados de este estudio terapéutico fracasan en la confirmación de la hipótesis principal de que las medicaciones activas producirían, en comparación con placebo, reducciones importantes en las cantidades de alcohol bebido y mejorarían la retención en el tratamiento en los grupos de varones voluntarios dependientes del alcohol. La farmacoterapia activa se asoció con limitados beneficios terapéuticos. Hasta cierto punto, nuestros hallazgos revelan el efecto contrario. Aunque el grupo de bupiriona, en conjunto, consumió alcohol con un menor nivel de tendencia que el grupo placebo a lo largo del tratamiento, los sujetos no deprimidos tratados con bupiriona tenían la menor retención en el tratamiento y las menores tasas de abstinencia. Además, el litio fue menos efectivo que el placebo en reducir el consumo de alcohol entre los sujetos deprimidos.

Estos resultados podrían atribuirse a la fluctuación aleatoria. Una segunda explicación plausible es que los sujetos no deprimidos tratados con bupiriona pueden haber sido eliminados antes debido a los efectos secundarios de la medicación inicial. Una tercera alternativa es si la presencia o la ausencia de depresión deberían considerarse conjuntamente en el tratamiento farmacoterapéutico. Esta posibilidad ha sido sugerida por Mason y col., (1996) y Greenfield y col., (1998) pero no por los datos anteriores de Dorus y col., (1989), o los nuestros (Clark y Fawcett, 1989; Fawcett y col.,

1987). Se necesita una muestra más amplia para probar esta hipótesis.

En general, nuestros resultados son consistentes con los de síntesis previas de datos de ensayos controlados aleatorizados sobre la eficacia de farmacoterapias para mantener la abstinencia en pacientes alcohol dependientes. Específicamente, Garbutt y col., (1999) encontraron que todos los hallazgos positivos con el litio se limitaban a estudios que no controlaban la depresión comórbida. Malec y col., (1996b) concluyeron que el principal efecto de la bupiriona en el tratamiento del alcoholismo era sobre los síntomas psicopatológicos asociados más que sobre el consumo de alcohol por si mismo.

El nuestro es el primer ensayo controlado aleatorizado para examinar específicamente la eficacia de la bupiriona en sujetos alcohol dependientes con depresión comórbida. Las dosis medias previas de bupiriona estaban en un rango de 20.5 a 52.5mg/día (Malec y col., 1996b) comparado con una dosis media de 33mg/día en nuestro estudio. Uno podría sugerir que nuestros sujetos pueden no haber recibido un ensayo adecuado. Aunque nuestros sujetos tenían un nivel plasmático medio de 0.44ng/ml, no hay literatura publicada acerca de las muestras de tratamiento con las que comparar este nivel. Además, el 69% reportó efectos secundarios, lo que puede haber limitado mayores incrementos de dosis.

Nuestro estudio estuvo limitado por la relativamente alta tasa de abandonos, lo que llevó a una comprobación incompleta de los resultados. En términos de desgaste del tratamiento, nuestras tasas totales de abandonos fueron del 47% y del 62% al final de los meses 3 y 6 respectivamente. Nuestra alta tasa de desgaste puede reflejar, entre los posibles factores contribuyentes, tanto la relativa infrecuencia de nuestra intervención de apoyo como la naturaleza no específica de esta terapia. Aunque la investigación puede haber ayudado a algunos sujetos a mantener la abstinencia y a anticipar un abandono más precoz, otros pueden haber requerido intervenciones de apoyo más intensas. Los abandonos por efecto secundarios, al igual que en otros ensayos clínicos similares (Garbutt y col., 1999), fueron bajos (2%).

Nuestra alta tasa de abandono puede reflejar la severidad de la dependencia del alcohol de nuestros sujetos y la resistencia al tratamiento. Consistente con este concepto, Anton y col. (1999) sugirieron que los hallazgos de su estudio de 12 semanas sobre la terapia cognitivo conductual más o naltrexona o placebo en sujetos hombres y mujeres diagnosticados de alcohol dependientes según el DSM-III-R, que incluía un 83% de tasa de retención, puede tener una capacidad limitada de generalización debido a las características más favorables de su muestra (por ejemplo, no comorbilidad y menos dependencia severa), la cual seleccionaron para reducir la tasa de errores tipo II. Casi la mitad de nuestros pacientes tenían depresión comórbida al inicio, y poco más de la mitad recibieron tratamiento AA durante el curso de este estudio. Otros han reportado retención en el estudio de menos del 70%. La revisión de algunos de los principales estudios de tratamiento de la pasada década indica que deben considerarse las características de la muestra, especialmente las contribuciones independientes y combinadas a bajas tasas de retención de depresión, severidad de la dependencia al alcohol y la duración del estudio. Mason y col. (1996) dirigieron un estudio de 6 meses con desipramina para pacientes con o sin diagnóstico DSM-III-R de depresión grave. En total, solo un 31,4% completó el estudio. Los sujetos del proyecto MATCH completaron entre 8.3 y 9.3 semanas del ensayo de 12 semanas y entre un 66% y un 68% de las sesiones de tratamiento programadas (Grupo de Investigación del Proyecto Match, 1977); ellos no indican el porcentaje en su muestra de casos de depresión diagnosticados mediante el Programa de Entrevistas de Diagnóstico. En el análisis combinado de O'Malley y Volpicelli de ensayos de 12 semanas de naltrexona versus placebo (O'Malley y col., 1995) se reportaron tasas de discontinuación del 34% y 44% para los grupos de naltrexona y placebo respectivamente; sus muestras "no tenían (otra) enfermedad psiquiátrica significativa".

Estos datos también reafirman las conclusiones de nuestro estudio original acerca de que la cumplimentación del tratamiento por si mismo se asocia con mejores resultados. Garbutt y col. (1999) observaron que raramente se ha analizado el efecto de

la cumplimentación sobre las medidas de los resultados. Sin embargo, la permanencia en el tratamiento por sí misma puede tener un efecto significativo sobre la bebida sintomática. No está claro si esto representa una mayor motivación por parte de estos sujetos o es simplemente el efecto de la adherencia al tratamiento y el observar un comportamiento recién aprendido. Parece evidente que la reducción de los abandonos es un objetivo que requiere atención en una estrategia para el tratamiento del alcoholismo. Además, se debería poner mayor énfasis en mejorar la cumplimentación de los pacientes con los componentes fundamentales de sus tratamientos.

Aunque este no era un estudio de tratamiento versus no tratamiento, en general, los sujetos en los tres grupos de tratamiento mejoraron a pesar de nuestra incapacidad de demostrar un efecto general del litio o la bupirona en el consumo de alcohol. Es posible que nuestra intervención de apoyo fuera terapéutica en su contribución a la reducida bebida sintomática. Dado que todos los sujetos recibieron esta intervención, no podemos controlar este efecto. Sin embargo, los aparentes efectos significativos del tratamiento psicosocial subrayan la importancia del uso de ensayos controlados con placebo para evaluar la importancia de cualquier farmacoterapia para el tratamiento del alcoholismo.

Uno podría preguntarse porque los resultados de este estudio fueron diferentes a los del estudio previo, el cual mostró un retraso en el tiempo hasta el inicio de la bebida en el grupo tratado con carbonato de litio comparado con placebo (Fawcett y col., 1987). El estudio previo se hizo en sujetos hospitalizados para el tratamiento, estables, y que empezaron con la medicación hacia el día 7 antes del alta; la tasa de abandono fue menor en ese estudio que en el estudio actual. Una conclusión que puede obtenerse de estos resultados y de la literatura es que el abandono es muy importante en la interpretación de los resultados de este tipo de estudios. No está claro si los diferentes resultados que obtuvimos eran atribuibles a diferencias sustanciales o a tasas de abandono diferenciales. Hasta que se comprenda mejor la motivación de los sujetos que eligen abandonar los estudios será difícil interpretar los resultados de este tipo de estudios. En el presente estudio, las medicacio-

nes pueden haber sido ineficaces para controlar la bebida porque los bebedores no controlados pueden haber abandonado prematuramente, antes de darse cuenta de los beneficios terapéuticos.

Es importante destacar que, a pesar de no encontrar una ventaja clara de la farmacoterapia sobre placebo, varias limitaciones del estudio pueden haber contribuido a los resultados negativos y haber enmascarado cualquier ventaja potencial para las condiciones del tratamiento que hemos probado. Ya hemos comentado las potenciales limitaciones del desgaste o las altas tasas de abandono y los sesgos intrínsecos en la comprobación de los resultados. Mediante la producción de células de menor tamaño, los abandonos reducen el poder para detectar diferencias en los resultados. Sin embargo, antes de dirigir este estudio, nosotros calculamos que se necesitaban 42 sujetos por grupo de tratamiento para alcanzar un poder de 0.80 con la tasa de error tipo I fijada a 0.05. Otra posible fuente de sesgo concierne al doble ciego. Hemos mencionado que varios sujetos abrieron sus cápsulas del estudio; sin embargo, no tenemos manera de determinar si otros hicieron lo mismo. Por supuesto, esto puede ser un problema con cualquier estudio clínico en que las medicaciones del estudio se dispensen en forma de cápsula. Quizás es de más preocupación el hecho de que un número indeterminado de sujetos en cualquier ensayo clínico averigüe la identidad de sus tratamientos, particularmente si se incluyen placebos. (Greenberg y Fisher, 1989).

Finalmente, los hallazgos negativos de nuestro estudio son instructivos. Tienen implicaciones importantes para el tratamiento y estudios posteriores. Estudios más detallados de la presente base de datos pueden proporcionar pistas para estrategias de reducción del número de abandonos, mejora de la cumplimentación y maximización de los resultados.

La bibliografía la pueden pedir a la dirección de correo electrónico Lydiazuola@telefonica.net