

## ÁREA DE TRATAMIENTO

# Tratamiento farmacológico de la dependencia alcohólica

## *Farmacological treatment on alcohol dependence*

PONCE, G.\*, JIMÉNEZ-ARRIERO, M.Á.\* y RUBIO, G.\*\*

\*Unidad de conductas adictivas. Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

\*\*Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

**RESUMEN:** *Objetivo:* Los avances en la neurobiología de la dependencia alcohólica han posibilitado la introducción de nuevos fármacos en el tratamiento del alcoholismo.

*Material y métodos:* Se revisa el tratamiento farmacológico del alcoholismo.

*Resultados:* Los fármacos que disminuyen el deseo de beber se han convertido en una alternativa de primera línea.

*Conclusiones:* La revisión de los estudios realizados con acamprosato o con naltrexona han demostrado que éstos son más eficaces que el placebo. Los escasos estudios en los que se han comparado ambos tratamientos indican que la naltrexona podría ser más eficaz que el acamprosato en determinados variables. Los fármacos antidepresivos suelen constituir una alternativa para los pacientes alcohólicos con trastornos depresivos asociados. También en los últimos años han vuelto a publicarse datos sobre la utilidad de los anticonvulsivantes en el tratamiento de la dependencia.

**PALABRAS CLAVE:** Alcohol. Tratamiento. Acamprosato. Naltrexona. Anticonvulsivantes.

**ABSTRACT:** *Objective:* Neurobiological advances on alcohol dependence make feasible using further drugs in the treatment of alcoholism.

### *Correspondencia:*

GUILLERMO PONCE ALFARO  
Unidad de conductas adictivas  
Servicio de Psiquiatría  
Hospital Universitario 12 de Octubre  
Pabellón de Medicina Comunitaria  
Avda. de Córdoba s/n  
28041 Madrid

*Material and methods:* The pharmacological treatment of alcoholism it is reviewed.

*Results:* Anticraving agents are the first choice in the pharmacological treatment of alcohol dependence.

*Conclusiones:* Nearly all studies have shown that acamprosate and naltrexone are more efficacy than placebo. Also, when acamprosate and naltrexone have been compared, naltrexone was more efficacy than acamprosate in several outcome variables. Antidepressants are useful agents for patients with alcohol dependence and depressive disorders. Recently the use of anticonvulsivants in the treatment of alcohol dependence is being proposed.

**KEY WORDS.** Etanol. Treatment. Acamprosate. Naltrexone. Anticonvulsivants.

## Introducción

El tratamiento de la dependencia al alcohol debe ser un plan terapéutico que incluya desde la desintoxicación (supresión total y programada del consumo de alcohol mediante el empleo de estrategias y fármacos para hacerlo de la forma más cómoda posible y evitar las complicaciones, potencialmente graves, inherentes a la abstinencia), hasta la deshabituación, pasando por la prevención de recaídas y la reducción de riesgos. Debe ser un abordaje multimodal y contemplar las características individuales y de vulnerabilidad de cada paciente. Por otra parte, el conocimiento y comprensión de los mecanismos neurofisiológicos que subyacen a los procesos de dependencia ha permitido durante la última década el desarrollo de nuevos fármacos eficaces para algunos fenómenos de la dependencia alcohólica, como el ansia por el consumo

(*craving*), o la pérdida de control ante la bebida (*priming*), y han permitido reforzar cada vez más el abordaje médico del alcoholismo, como complemento inseparable de los abordajes psicosociales de la conducta alcohólica y de las aportaciones que otros fármacos, principalmente los aversivos, realizaban previamente. La utilización de estos nuevos fármacos han incrementado de forma significativa los éxitos terapéuticos, y han proporcionado un profundo conocimiento de los procesos adictivos y un enfoque terapéutico más causal<sup>1-6</sup>.

Como puede verse en la tabla 1, las principales actuaciones terapéuticas están dirigidas a:

1. Provocar aversión al consumo de alcohol, utilizando fármacos antidipsotrópicos o interdictores, que actúan inhibiendo la metabolización del acetaldehído (disulfiram, cianamida cálcica).
2. Disminuir el refuerzo asociado al consumo alcohólico, bloqueando las acciones opioidérgicas del etanol (naltrexona) y los receptores dopaminérgicos (tiapride).
3. Disminuir la intensidad de los síntomas de abstinencia condicionados a las situaciones de consumo y que incrementan el deseo de beber (acamprosato).
4. Aumentar la capacidad de control (naltrexona, serotoninérgicos, antipsicóticos).
5. Disminuir la sintomatología depresiva, que puede preceder a la recaída (antidepresivos).

## Fármacos antidipsotrópicos, aversivos o interdictores

Inhiben la aldehído deshidrogenasa hepática que cataliza la oxidación del acetaldehído a acetato acumulando acetaldehído, cuyo incremento en sangre produce la típica reacción alcohólica. Se considera que este tipo de tratamiento es más eficaz cuanto más aceptable sea el soporte social del que se disponga. Estos fármacos podrían estar indicados en aquellos pacientes alcohólicos que se encuentran abstinentes (mínimo 1 semana) y que acepten este tipo de tratamiento. Antes de iniciar el tratamiento el paciente debe ser evaluado a nivel médico y psicosocial e informado de la finalidad, procedimiento y consecuencias de la administración de este fármaco si ingiere alcohol.

El mecanismo de acción de estos fármacos puede estar relacionado con el «freno psicológico» ante circunstancias concretas que incitan al paciente al consumo. De otro lado, el hecho de saber que «no se puede beber» hace que el sujeto se exponga a determinadas situaciones ambientales que anteriormente le generaban deseo de beber facilitando la desensibilización a dichas señales. Los interdictores son útiles mientras ayuden a mantener una abstinencia absoluta y es importante saber que la ingesta continuada de pequeñas dosis de alcohol puede terminar por reducir los efectos de estos fármacos. Debido a ello si el paciente em-

**Tabla 1.** Estrategias para la elección del tratamiento farmacológico

| Mecanismo                                                    | Neurotransmisor | Tratamiento                                                             | Efecto clínico                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Agonista                                                     | Endorfinas      | Antagonista opiáceo: Naltrexona y Nalmefene                             | Disminución de efectos reforzantes del alcohol y el deseo de consumir                                                       |
| Bloqueo de neurotransmisores                                 | Glutamato       | Antagonismo de receptor NMDA: Acamprosato                               | Disminuye el deseo de beber y los efectos displacenteros condicionados al consumo                                           |
| Disminuye la función serotoninérgica                         | Serotonina      | Inhibidores de la recaptación de serotonina                             | Disminuye la sintomatología depresiva y ansiosa. También disminuyen la ingesta etílica durante las primeras semanas         |
| Disminuye la función dopaminérgica                           | Dopamina        | Tiapride<br>Risperidona, olanzapina                                     | Disminuye los efectos reforzantes del alcohol y la ansiedad<br>Disminuyen los efectos reforzantes y las conductas agresivas |
| Estimulación de segundos mensajeros                          | —               | Inhibición enzimática de la síntesis de los segundos mensajeros: litio  | Disminuye el riesgo de repetición de fases depresivo-maníacas                                                               |
| Producción de metabolitos en su proceso de degradación       | Acetaldehído    | Inhibidor de la aldehído deshidrogenasa                                 | Aversivo                                                                                                                    |
| Efecto kindling de los episodios de intoxicación-abstinencia | GABA<br>NMDA    | Anticomiciales: carbamacepina, ácido valproico, topiramato, gabapentina | Disminuyen la sintomatología ansiosa, la impulsiva y puede que el deseo de beber                                            |

pieza a experimentar repetidamente con la ingesta de pequeñas cantidades de alcohol sería preferible suspender inmediatamente su uso y valorar su reinicio posteriormente. De todas formas, en la práctica habitual estos fármacos resultan de utilidad y permiten períodos de abstinencia que posibilitan el empleo de otras medidas rehabilitadoras<sup>7-9</sup>.

Los fármacos aversivos más utilizados son el disulfiram y la cianamida cálcica, otros fármacos de uso común que tienen también este efecto, denominado generalmente «efecto antabús», son el metronidazol, el ketoconazol y la cefotaxima.

En la mayoría de estudios clínicos sobre el Disulfiram se observaban efectos beneficiosos, pero tan sólo un 10% de estos estudios tenían un grupo control y aún en éstos, algunos sujetos no fueron asignados a tratamiento al azar.

### **Fármacos que disimulen el deseo y la compulsión por la bebida**

La utilización de fármacos para disminuir el deseo y la compulsión a la bebida reduce el número de recaídas y, si éstas aparecen, ayudan a recuperar la abstinencia más fácilmente. Es por ello que estos fármacos deben mantenerse aunque surjan recaídas. Distintos autores consideran que este tratamiento debe instaurarse cuanto antes, para evitar las recaídas tempranas, y que debe mantenerse por un período comprendido entre 6 y 12 meses. La evaluación de la eficacia de estos fármacos debe realizarse por criterios que consideren aspectos como la disminución del consumo, la calidad de vida del propio paciente y/o la de sus familiares o las disminución de conductas descontroladas y no sólo por conseguir el nivel de abstinencia absoluta<sup>10</sup>.

#### **Naltrexona**

Es un antagonista competitivo en los receptores opioides  $\mu$ ,  $\kappa$  y  $\delta$ . Existe una amplia experiencia de su uso en adicción a opiáceos. En el caso del alcohol, afecta al deseo de beber que aparece antes y durante la ingesta etílica. El alcohol provoca un aumento de la actividad opioide que, a su vez, provoca un aumento de la actividad dopaminérgica en el núcleo accumbens. Esto, a su vez, es la base de la capacidad del alcohol para producir refuerzo y para provocar instantáneamente un aumento del deseo de seguir consumiendo y que los pacientes perciben como pérdida de control tras las primeras consumiciones. Mediante el blo-

queo de los receptores opioides los consumos iniciales de alcohol perderían su capacidad de refuerzo y, además, tras una primera consumición el paciente no perdería el control cayendo en un consumo masivo. La tabla 2 recoge los posibles mecanismos implicados en la acción de la naltrexona sobre el consumo de alcohol.

Siempre dentro de tratamientos con abordaje psicoterápico, integral e individualizado para cada paciente, los diferentes estudios realizados hasta la actualidad coinciden en que la naltrexona es eficaz, y bloquea el descontrol sobre el consumo y la progresión a la recaída en aquellos pacientes que inician la ingesta de alcohol durante el tratamiento de deshabituación<sup>11-16</sup>. La naltrexona puede además combinarse con otros fármacos que tengan capacidad de modular el consumo de alcohol, como ISRS, tiapride o acamprosato. Puede instaurarse el tratamiento con naltrexona aunque el sujeto esté bebiendo, como es el caso de los programas de reducción de riesgos.

Es conveniente iniciar el tratamiento cuanto antes y mantenerlo entre 6-12 meses. En dos estudios abiertos, de un año de evolución, se ha comparado naltrexona frente a otras estrategias clásicas como aversivos o tiapride<sup>17</sup>; y frente a acamprosato<sup>18</sup>, y en ambos casos naltrexona fue más eficaz en mantener tasas totales de abstinencia al año, en disminuir los días de consumo, en reducir el número de bebidas los días en los que se bebía, y lo que es más importante, mejoraba el cumplimiento terapéutico del programa de tratamiento. En un reciente estudio de tres meses de duración donde se comparaba naltrexona, acamprosato, naltrexona más acamprosato y placebo se evidenciaba que los tres grupos farmacológicos eran superiores al placebo. En el grupo de naltrexona había una tendencia (no alcanzó significación estadística) a obtener mejores resultados que con acamprosato en lo relativo al tiempo hasta la primera copa y en los días hasta la primera recaída. La combinación de naltrexona y acamprosato era más eficaz que el placebo y que el acamprosato, pero no más eficaz que la naltrexona sola<sup>19</sup>.

**Tabla 2.** Mecanismos implicados en la reducción del consumo de alcohol por la utilización de naltrexona

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| Disminución de la euforia tras la ingesta etílica                    |
| Disminución de la capacidad reforzante del alcohol                   |
| Disminución de la reactividad hacia las señales asociadas al alcohol |
| Disminución de las expectativas de uso                               |
| Aumento de la autoeficacia para detener la recaída                   |
| Aumento de la sedación o del malestar tras el consumo de alcohol     |
| Mecanismos inespecíficos                                             |

En una revisión sobre los trabajos publicados con naltrexona hasta el año 2002<sup>9</sup> se concluía que la dosis eficaz de dicho fármaco era de 50 mg/día, que la duración del tratamiento debería prolongarse más de 3 meses, que el tratamiento farmacológico debe ser coadyuvante del psicosocial y que faltaban más estudios para asegurar que la naltrexona fuese más eficaz que acamprosato.

### Acamprosato

El alcohol también actúa sobre otros múltiples sistemas del SNC, por ejemplo sobre los de aminoácidos transmisores (GABA y glutamato). La administración de alcohol produce una disminución de la actividad excitatoria glutamatérgica. Con el consumo repetido, el organismo «aprende» a predecir cuándo se va a consumir alcohol, por medio de señales condicionadas que le «avisan» de la proximidad del suceso. Ante estas señales (entrar a un bar, ver a alguien bebiendo, etc.), el organismo reacciona produciendo un incremento de la actividad glutamatérgica que contrarresta el descenso que producirá el alcohol. Esto da lugar a la sintomatología ansiosa y disfórica asociada al deseo ante la exposición a estímulos que recuerdan el consumo y que puede inducir a la recaída. El acamprosato bloquea esa hiperactividad glutamatérgica, actuando sobre el receptor NMDA y con ello impide que aparezcan las sensaciones descritas y favorece que el paciente mantenga la abstinencia<sup>19,20</sup>. Se desconoce, aunque no se descarta, una actividad específica sobre los circuitos de recompensa y aprendizaje, donde el glutamato y el GABA también tienen un papel fundamental.

El acamprosato no produce aversión por el alcohol ni inhibe sus efectos gratificantes ni reemplaza o potencia sus efectos. Los estudios a largo plazo indican que tras un año de tratamiento el porcentaje de pacientes abstinentes tratados con acamprosato superaba en más del 10% al porcentaje tratado con placebo. Además, la utilización de aversivos como el disulfiram mejoraba las tasas de abstinencia<sup>21</sup>. Los resultados de estos trabajos, realizados en el ámbito europeo, no pueden compararse con los llevados a cabo con naltrexona. En Europa se entiende por recaída cuando el individuo ha bebido alcohol, mientras que en Estados Unidos se considera como tal, cuando se ha sobrepasado el consumo de riesgo. En el único estudio sobre un año de seguimiento realizado hasta ahora y en el que se compara la eficacia de acamprosato frente a naltrexona la proporción de recaídas era superior en el grupo de acamprosato que en el de naltrexona<sup>22</sup>.

### Tiapríde

Además de en la desintoxicación este neuroléptico también puede emplearse durante la fase de deshabituación, su utilidad es bloquear el efecto dopaminérgico de las sustancias de abuso. El Tiapríde es una benzamida con una actividad antagonista específica sobre los receptores D2 previamente hipersensibilizados. Por ello, podría disminuir el deseo inducido dopaminérgicamente sin agravar la hipodopaminergia resultante de bloquear el resto de receptores D. Los estudios sobre su empleo en deshabituación no han podido encontrar un efecto específico, pero en algunos pacientes ayuda a mantener con más éxito la abstinencia y a alcanzar una mejor puntuación en las escalas que miden estado anímico y satisfacción<sup>23,24</sup>.

### Fármacos con acción sobre el sistema serotoninérgico

Diversos estudios muestran que el consumo de alcohol se incrementa tras la administración de fármacos que disminuyen la función serotoninérgica y que disminuye cuando se administran fármacos que mejoran dicha función. Existen diversos estudios que han evaluado la eficacia de agonistas del receptor 5-HT-1A (Buspirona), antagonistas del 5-HT-3 (Ondansetron) e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluvoxamina, fluoxetina y citalopram), aunque estos últimos son los más utilizados.

### Estudios con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

Se admite que los ISRS pueden ser eficaces en el tratamiento de la dependencia del alcohol<sup>25-28</sup>. La reducción del consumo es próxima al 30% de la ingesta y especialmente más importante en dependientes moderados. Los efectos parecen dosis-dependiente y están relacionados con la disminución del deseo de consumir. Mientras que las acciones de la fluoxetina parecen estar más centradas en la disminución del consumo, el citalopram y la zimelidina incrementan la abstinencia. *Citalopram*: en algunos trabajos se señala la dosis de 40 mg/día como eficaz en la disminución del consumo de alcohol durante las dos primeras de tratamiento, particularmente en pacientes que no tienen consumo importante de alcohol (60-100 g/etanol al día). *Sertralina*: En un estudio abierto en el que se utilizó este antidepresivo para la clínica de estrés post-traumático en dependientes de alcohol también se evi-

denció una disminución del consumo étílico. *Fluoxetina*: En algunos trabajos se señala la dosis de 40-80 mg/día como eficaz para disminuir el deseo y consumo de alcohol. Sobre pacientes diagnosticados de alcoholismo tipo I o II, la fluoxetina se mostraba más eficaz en los tipo I<sup>29,30</sup>.

Aunque los resultados de estos estudios indican la posible acción terapéutica de estos fármacos, existen desde el punto de vista metodológico, diversas críticas en relación con la utilización de pacientes con una dependencia de alcohol leve-moderada, al reducido número de pacientes estudiados (< 25), a la duración del tratamiento (de 1 día a 4 semanas), y a la alta tasa de abandonos (25-34%). Dado que la serotonina participa de forma activa en la regulación del apetito, especialmente en los mecanismos que regulan la saciedad, es posible que los ISRS actúen sobre la conducta de ingesta en general facilitando la aparición de señales de saciedad en lo que respecta al consumo de alcohol.

### Otros fármacos con potencial eficacia para tratar el alcoholismo

*Antidepresivos tricíclicos*: La utilización de antidepresivos para el tratamiento del alcoholismo o para la prevención de recaídas en enfermos alcohólicos no deprimidos tiene escasa utilidad. Los diferentes estudios muestran que si el ánimo mejora disminuye la ingesta de alcohol. Entre los más estudiados están la Desipramina y la Imipramina<sup>26,27,31,32</sup>.

*Litio*: La presencia de diversos problemas metodológicos (selección de la muestra, comorbilidad con trastornos afectivos) y la elevada tasa de abandonos, hace que los estudios no sean concluyentes. Pero no parece que el litio disminuya significativamente la frecuencia de consumo tras la recaída, ni los pacientes depresivos respondieron de forma distinta<sup>33</sup>.

*Anticomiciales*: Distintos fármacos con actividad anticomicial como la carbamacepina, el ácido valproico, el topiramato y la gabapentina se han utilizado para disminuir el deseo de beber<sup>34</sup>, sobre la base de que en éste podía subyacer un determinado efecto de kindling. Aunque se dispone de muestras pequeñas es posible que estos fármacos pueden ser útiles en pacientes alcohólicos con trastornos de la personalidad o en sujetos impulsivos<sup>35,36</sup>.

*Antipsicóticos*: Los antipsicóticos de nueva generación como la risperidona, olanzapina y quetiapina

**Tabla 3.** Estrategias para mejorar el cumplimiento terapéutico farmacológico en la dependencia alcohólica

---

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Evitando los efectos secundarios farmacológicos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Ayudando el cumplimiento farmacológico                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Monitorizando los comprimidos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Monitorizando los efectos adversos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Poner en marcha programas de apoyo al cumplimiento (como el programa BRENDA) que incluyan: evaluación psicosocial, recoger datos sobre expectativas hacia el fármaco y seguimiento de efectos secundarios, actitud empática, contemplar las necesidades terapéuticas del paciente, llevar a cabo recomendaciones directas y específicas sobre cómo tomar el tratamiento, seguimiento de la toma del tratamiento |

---

también se han empleado para disminuir el deseo, sus acciones sobre los receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos les confieren un interesante perfil para el tratamiento de algunos de estos pacientes<sup>18, 22</sup>.

### Conclusiones

Seríamos ingenuos, dada la etiología compleja y multifactorial del alcoholismo, como para pensar que un paciente alcohólico pueda responder a un único tratamiento. Debido a la encrucijada biológica, psicológica, social y cultural que supone el ser humano, cualquier planteamiento terapéutico debe incluir tanto aspectos farmacológicos como psicológicos o sociales, buscando siempre la acción potenciadora entre todos ellos. La principal estrategia para conseguir buenos resultados en el tratamiento posiblemente sea aquella que permita una mayor adherencia y cumplimiento terapéutico, así en la tabla 3 se exponen una serie de recomendaciones para conseguirlo. Ello nos obliga muchas veces a tener una actitud abierta ante innovaciones terapéuticas y a ser creativos a la hora de negociar con nuestros pacientes las metas intermedias que garanticen su continuidad en el tratamiento. El refugio en actitudes rígidas sólo conducirá a «quitarnos de encima a ese paciente», eso sí, dentro «de un rigor científico» que hace impecable nuestra argumentación «contra» el paciente. Por otra parte, si nos equivocamos al aceptar innovaciones científicas no debemos asustarnos, el tiempo nos ayudará a quedarnos sólo con lo que realmente es útil.

## Bibliografía

- Spanagel R, Zieglgänsberger W. Anti-craving compounds for ethanol: new pharmacological tools to study addictive processes. *Trends in Pharmacological Science* 1997;18:54-9.
- Zernig G, Fabisch K, Fabish H. Pharmacotherapy of alcohol. *Trends in Pharmacological Science* 1997;18:229-31.
- Johnson BA, Jasinski DR, Galloway GP, Kranzler H, Weinreb R, Anton RF, et al. Advances in development of medications for alcoholism treatment. *Psychopharmacology* 1998;139:20-33.
- Swift RM. Drug therapy for alcohol dependence. *New England Journal of Medicine* 1999;340:1482-90.
- Johnson BA, Ait-Daoud N. Neuropharmacological treatments for alcoholism: scientific basis and clinical findings. *Psychopharmacology* 2000;149:327-44.
- San L, Arranz B, Dueñas RM. Tratamiento farmacológico del alcoholismo. *Trastornos Adictivos* 2000;1:41-55.
- Fuller RK, Branchey L, Brightwell DR, Derman RM, Emrick CD, Iber FL, et al. Disulfiram treatment of alcoholism. A Veteran's Administration Cooperative Study. *JAMA* 1986;256:1449-55.
- Brewer C. Patterns of compliance and evasion in treatment programmes which include supervised disulfiram. *Alcohol and Alcoholism* 1986; 21:385-8.
- Srisurapanot M, Jarusuraisin N. Opioid antagonists for alcohol dependence (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2002. Oxford: Update Software.
- Ponce G, Jiménez-Arriero MA, Rubio G. Tratamientos farmacológicos de los problemas relacionados con el alcohol. En: *Guía Práctica de intervención en el Alcoholismo*. Rubio G, Santo-Domingo J (eds). Madrid: INO, 2000, pp. 269-90.
- O'Malley SS, Jaffe AJ, Chang G, Schottenfeld RS, Meyer RE, Rounsaville B. Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence. *Archives of General Psychiatry* 1992;49:881-7.
- Volpicelli JR, Alterman AI, Hayashida M, O'Brien CP. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Archives of General Psychiatry* 1992;49:876-80.
- Swift, R.M. Effect of naltrexone on human alcohol consumption. *Journal of Clinical Psychiatry* 1995;56 (supl. 7):24-9.
- Volpicelli JR, Watson NT, King AC, Sherman CE, O'Brien CP. Effect of naltrexone on alcohol «high» in alcoholics. *American Journal of Psychiatry* 1995;152:613-5.
- O'Brien CP, Volpicelli LA, Volpicelli JR. Naltrexone in the treatment of alcoholism: A clinical review. *Alcohol* 1996;3:35-9.
- O'Malley SS, Jaffe AJ, Rode S, Rounsaville BJ. Experience of a «slip» among alcoholics treated with naltrexone or placebo. *American Journal of Psychiatry* 1996;153:281-3.
- Jimenez-Arriero MA, Ponce G, Huidobro A, Rubio G, Archer T, Palomo T. Clinical evidence of naltrexone efficacy as an adjunct to the treatment of alcohol dependence. En: Palomo T, Beninger RJ, Archer T (eds): *Interactive Monoaminergic Disorders*. Madrid: Ed Síntesis, 1998, pp. 275-90.
- Rubio G, Ponce G, Jiménez-Arriero MA, Santo-domingo J. Significación de la pérdida de control en la dependencia alcohólica. En: Palomo T, Beninger R, Jiménez-Arriero M, Archer T: *Trastornos Adictivos*. Madrid: Ed Síntesis. 2001,133-56.
- San L, Arranz B. El acamprosat para el tratamiento del alcoholismo. *Psiquiatría Biológica* 1999;6:28-35.
- Zieglgänsberger W, Hauser C, Wetzel. Actions of acamprosat on neurons on the central nervous system. En: Soyka M (ed.). *Acamprosat in relapse prevention of alcoholism*. Berlin; Springer, 1996:65-70.
- Besson J, Aeby F, Kasas A, Leher P, Potgieter A. Combined efficacy of acamprosat and disulfiram in the treatment of alcoholism: a controlled study. *Alcoholism Clinical and Experimental Research* 1998;22:573-9.
- Rubio G, Jiménez-Arriero MA, Ponce G, Palomo T. Naltrexone versus acamprosat: 1-year follow-up study. *Alcohol and Alcoholism* 2001; 36:419-25.
- Peters DH, Faulds D. Tiapride: a review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of alcohol dependence syndrome. *Drugs* 1994;47:1010-32.
- Shaw GK, Waller S, Majumdar SK, Alberts JL, Latham CJ, Dunn G. Tiapride in the prevention of relapse in recently detoxified alcoholics. *British Journal of Psychiatry*, 1994;165:515-23.
- Arranz B, San L. Función serotoninérgica en la dependencia de alcohol: de la experimentación básica a la clínica. En: Meana JJ, Pantoja L (eds). *Nuevas interpretaciones y nuevos abordajes del alcoholismo*. Bilbao: Universidad de Deusto, 2000.
- Naranjo CA, Bremner KE. Serotonin-altering medications and desire, consumption and effects of alcohol-treatment implications. *EXS* 1994; 71:209-19.
- Naranjo CA, Sellers EM, Lawrin MO. Modulation of ethanol intake by serotonin uptake inhibitors. *Journal of Clinical Psychiatry* 1986; 47: 16-22.
- Tollefson GD. Serotonin and alcohol: interrelationships. *Psychopathology* 1989;22:37-48.
- Gorelick DA, Paredes A. Effect of fluoxetine on alcohol consumption in male alcoholics. *Alcoholism Clinical and Experimental Research* 1992;16:261-5.
- Tiihonen J, Ryyanen OP, Kauhanen J, Hakola HPA, Salaspuro M. Citalopram in the treatment of alcoholism: a double-blind placebo-controlled Study. *Pharmacopsychiatry* 1996;29:27-9.
- Mason BJ, Kocsis JH, Ritvo EC, Cutler RB. A double-blind, placebo-controlled trial of desipramine for primary alcohol dependence stratified on the presence or absence of major depression. *JAMA* 1996;275:761-7.
- McGrath PJ, Nunes EV, Stewart JW, Goldman D, Agosti V, Ocepke-Welikson K, et al. Imipramine treatment of alcoholics with primary depression: A placebo-controlled clinical trial. *Archives of General Psychiatry* 1996;53:232-40.
- Clark DC, Fawcett J. Does lithium carbonate therapy for alcoholism deter relapse drinking. En: Galanter M (ed). *Recent Developments in alcoholism: Treatment Research*, vol. 7. New York: Plenum Press, 1989:315-28.
- Casariño, CP. Utilidad de la carbamazepina en el tratamiento ambulatorio del síndrome de abstinencia alcohólico leve y moderado. *Revista Española de Drogodependencias* 1990;15:123-6.
- Rubio G, Ponce G, Jiménez-Arriero MA, Palomo T, Ferre F. Effectiveness of topiramate in control of alcohol craving. *European Psychopharmacology* 2002;12 (suppl 2):S63.(a)
- Rubio G, Ponce G, Ortíz S, Oliva JM, Manzanares J, Jiménez-Arriero MA, et al. *European Psychopharmacology* 2002; 12 (suppl 3):S398 (b).