



## Medicamentos ametísticos

### Ametistic drugs.

Guillermo Murillo-Godínez

*“Noé comenzó a trabajar la tierra y plantó una viña. Bebió el vino, se embriagó y quedó tendido sin ropas en medio de su tienda”*  
Gn. 9, 20-21

#### Resumen

Se conoce como medicamentos ametísticos a los que se usan con el fin de corregir la dependencia de la droga en el caso del alcoholismo. La amatista (del lat. *amethystus*, del gr. *améthystos*, sin embriaguez), es un cuarzo transparente, teñido de color violeta por los óxidos de calcio, sodio, magnesio, hierro y manganeso, y por hidrocarburos, que se valora como piedra semipreciosa; el calentamiento elimina el color de la amatista o lo cambia al amarillo de la citrina; los principales lugares fuente son: Brasil, Uruguay, Ontario y Carolina del Norte. Los medicamentos usados en el tratamiento del alcoholismo son de tres tipos: de tipo aversivo (disuasivo) (antidipsotrópicos, interdectores, sensibilizantes); los que actúan sobre el deseo de beber (*anti-craving*) y los que disminuyen el consumo excesivo. En este artículo se ofrece una revisión acerca de estos medicamentos.

**PALABRAS CLAVE:** Alcoholismo; disuasivos de alcohol.

#### Abstract

It is known as ametistic drugs those that are used in order to correct the dependence of the drug in the case of alcoholism. Amethyst (from Lat. *Amethystus*, from Gr. *Améthystos*, without drunkenness), is a transparent quartz, stained violet by the oxides of calcium, sodium, magnesium, iron and manganese, and by hydrocarbons, which is valued as semiprecious stone; heating removes the color of the amethyst or changes it to the yellow of the citrine. The main source places are: Brazil, Uruguay, Ontario and North Carolina. The medications used in the treatment of alcoholism are of three types: aversive (antidipsotropic, interdecting, sensitizing); those that act on the desire to drink (anti-cravings), and those that decrease excessive consumption. This paper reviews about these medications.

**KEYWORDS:** Alcoholism; Alcohol deterrents.

Medicina interna, práctica privada.

**Recibido:** 25 de septiembre 2019

**Aceptado:** 7 de enero 2020

#### Correspondencia

Guillermo Murillo-Godínez  
tlmx2167747@prodigy.net.mx

#### Este artículo debe citarse como

Murillo-Godínez G. Medicamentos ametísticos. Med Int Méx. 2020 marzo-abril;36(2):225-232.  
<https://doi.org/10.24245/mim.v36i2.3539>

## ANTECEDENTES

Se conoce como medicamentos ametísticos a los que se usan con el fin de corregir la dependencia de la droga en el caso del alcoholismo<sup>a</sup>.

La amatista (del lat. *amethystus*, del gr. *améthystos*, sin embriaguez) es un cuarzo transparente, teñido de color violeta por los óxidos de calcio, sodio, magnesio, hierro y manganeso, y por hidrocarburos, que se valora como piedra semipreciosa; el calentamiento elimina el color de la amatista o lo cambia al amarillo de la citrina; los principales lugares fuente son: Brasil, Uruguay, Ontario y Carolina del Norte.

En la antigüedad griega y romana, se creía que a su dueño le evitaba la embriaguez, por eso grababan en ella<sup>b</sup> la cabeza de Dionisio (“nacido dos veces”, dios griego del vino, hijo de Zeus y Semele; de ahí las fiestas dionisiacas) (Baco para los romanos; de ahí las bacanales)<sup>1,37,40,56</sup> o colocaban la piedra dentro de las copas de vino o bebían en copas hechas de amatista. Según la leyenda mitológica, Dionisio pretendía a Amethystos, una joven devota de la diosa Artemisa (Diana para los romanos) que había prometido permanecer casta, el dios, a menudo ebrio y de comportamiento poco elegante, atacó con sus tigres a la joven en un ataque de ira, y la diosa, para proteger a su fiel, la convirtió en una roca blanca y cristalina; desaparecidos los efectos del alcohol, Dionisio entristeció por la transformación de la joven Amethystos y, abrazado a la piedra, lloró con lágrimas de vino, o vertió sobre ella el jugo de unas uvas, que dieron a la roca el color violeta.

La amatista se menciona en la Biblia (Éxodo 28:19; 39:12) como una de las 12 piedras que

<sup>a</sup> Término acuñado por Magnus Huss en 1849,<sup>25</sup> ahora llamado trastorno por consumo de alcohol.<sup>30</sup>

<sup>b</sup> Erróneamente, hay quien dice que la utilizada como amuleto no era una piedra, sino una planta (3; 2004:525).

adornaban la coraza (*hoshen*) de los sumos sacerdotes de Yahweh, que portaban delante de la vestidura llamada *Efod* o *Ephod*.<sup>2</sup> Actualmente los obispos católicos la usan en el anillo pastoral.<sup>56</sup>

El alcoholismo es el mayor problema de salud mental mundial y el tercero de salud pública, siendo los recursos terapéuticos aún limitados. Por ejemplo, sólo 5% de los alcohólicos participan en grupos de autoayuda (Alcohólicos Anónimos)<sup>c</sup> y de éstos un grupo importante no se apega a sus principios, por lo que aproximadamente 97% de los alcohólicos no se benefician por estos procedimientos.<sup>3</sup>

*“No se conoce en la actualidad ningún tratamiento específico para esta toxicomanía cuyo substrato es psicosomático y su mecanismo patogénico de evidente origen biológico”*

FANNY CHARNY, 1958<sup>35</sup>

## Medicamentos ametísticos

Como decía la médica Fanny Charny, en la segunda mitad del siglo pasado, aunque el alcoholismo es quizá tan viejo como la humanidad misma, los medicamentos ametísticos de eficacia aceptable apenas han estado disponibles en fechas relativamente recientes.

Los medicamentos prescritos en el tratamiento contra el alcoholismo son de tres tipos: de tipo aversivo (disuasivo) (antidipsotrópicos, interdictores, sensibilizantes); los que actúan sobre el deseo de beber (*anti-craving*) y los que disminuyen el consumo excesivo.<sup>3-5,42,43,49,55,57</sup>

<sup>c</sup> Institución fundada el 10 de junio de 1935, por los exalcohólicos Bob S y Bill W,<sup>25</sup> equivalente a la Cruz Azul en Europa;<sup>36</sup> hay otras organizaciones alternativas tales como: LifeRing Secular Recovery,<sup>58</sup> fundada en 1997.



### Medicamentos antidipsotrópicos

En 1937, EE Williams observó que los trabajadores de la industria del caucho vulcanizado que estuvieron expuestos a una sustancia llamada *Tuads* se enfermaron después de consumir alcohol (del ár. *al-kuhl*, sustancia sutil)<sup>d,4,32,37</sup> en 1948, Hald, Jacobsen y Larsen<sup>e</sup>, de la casa danesa Medicinalco,<sup>32</sup> durante una investigación con nuevos antihelmínticos (vermífugos) notaron que los bebedores desarrollaban intolerancia al alcohol, después de recibir disulfuro de tetraetiltiocarbamilo,<sup>32,55</sup> también llamado disulfuro de tetraetiltiuram o disulfiram;<sup>23</sup> el disulfiram (Antabuse<sup>®</sup> o Abstensyl<sup>®</sup> o Etabus<sup>®</sup>),<sup>55,57</sup> en 1951, fue el primer<sup>8</sup> medicamento aprobado por la FDA para tratar el alcoholismo<sup>4</sup> y se ha prescrito desde entonces como tratamiento aversivo. El disulfiram compite con la aldehidodeshidrogenasa hepática, enzima encargada de transformar por oxidación el acetaldehído en acetato, en la etapa II del metabolismo del alcohol etílico (etanol, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH), acumulándose 5-10 veces más de lo normal,<sup>57</sup> provocando concentraciones tóxicas, con el consecuente síndrome acetaldehídico, caracterizado por: vasodilatación generalizada (sensación de calor, enrojecimiento facial-rubicundez, *mal rouge*, cefalea pulsátil, hipotensión arterial), disnea, náuseas, vómito, sed, diaforesis, debilidad, vértigo, visión borrosa, estado confusional, taquicardia; el cuadro dura de 30 minutos a varias horas.<sup>55</sup> El efecto terapéutico del disulfiram se produce porque

el enfermo asocia la reacción acetaldehídica con la bebida alcohólica, estableciéndose un reflejo condicionado. La dosis puede ser de 125-2000 mg/día, aunque la habitual es de 125-500 mg/día,<sup>3,5,55</sup> iniciándolo por lo menos 12 horas después de que el enfermo haya bebido.<sup>57</sup> Los efectos colaterales del disulfiram (sin ingesta de alcohol) pueden ser: alteraciones del gusto (sabor amargo o metálico), somnolencia, fatiga, cefalea, polineuritis, disfunción eréctil y hepática, erupciones cutáneas, discrasias sanguíneas. Se ha propuesto que el disulfiram también tiene efecto *anti-craving*, a través de la inhibición de la enzima dopamina-β-hidroxilasa, lo que disminuiría las concentraciones de noradrenalina en el sistema nervioso central.<sup>59</sup>

Se ha documentado que otros medicamentos<sup>h</sup> ocasionaban un cuadro similar cuando se ingiere alcohol de manera concomitante, llamándose por asociación, "efecto antabuse".

Otro medicamento prescrito en el tratamiento aversivo contra el alcoholismo, con el mismo mecanismo de acción del disulfiram, es la cianamida (carbamida cálcica citratada-CCC-, CaCN<sub>2</sub>) (Abstem<sup>®</sup> o Temposil<sup>®</sup>) estudiada desde 1953 por investigadores canadienses; la dosis es de 25-50 mg c/12 horas. Algunos efectos colaterales son similares a los del disulfiram (somnolencia, erupciones cutáneas, disfunción eréctil, alteraciones del gusto), pero menos frecuentes; al igual que con el disulfiram, si se toma alcohol dentro de las 3-12 horas después de haberse ingerido, el síndrome acetaldehídico

<sup>d</sup> Término acuñado por Bornehave, en 1635 (25)

<sup>e</sup> Hald J, Jacobsen E, Larsen V. The sensitizing effect of tetraethylthiuram disulfide to ethyl alcohol. *Acta Pharmacol Toxicol* 1948;4:285-296

<sup>f</sup> El nombre es una contracción de: anti-abuse (anti-abuso).<sup>23</sup>

<sup>8</sup> Previamente se habían hecho ensayos con: oro coloidal, atropina, emetina, apomorfina,<sup>33</sup> benzedrina,<sup>34</sup> pilocarpina, efedrina;<sup>35</sup> la combinación de emetina, pilocarpina y efedrina,<sup>35</sup> así como la apomorfina,<sup>36</sup> se usaban como terapia aversiva.

<sup>h</sup> Cefamandol, cefoperazona, cefotetan, moxalactam, cloramfenicol, metronidazol, tinidazol, griseofulvina, ketoconazol, isoniazida, levamisol, quinacrina, mepacrina, furazolidona, nifuratel, nitrofurantoina, sulfonamidas, clorpropamida, tolbutamida, acetohexamida, tolazamida, pargilina, tolazolina, fentolamina, procarbazona, carbón vegetal (Cf. *The medical letter* 1981;23(7):33-37).

<sup>i</sup> El nombre hace alusión a: abstemio ("que no bebe bebidas alcohólicas"-DRAE).<sup>26</sup>

aparece en 5-15 minutos, pero la sensibilización es menos duradera (1-2 vs 7-14 días) que con el disulfiram.<sup>22-24,26,32,57,58</sup>

### Medicamentos *anti-craving*, y para disminuir el consumo excesivo

La naltrexona (Arrop<sup>®</sup>, Re-via<sup>®</sup>) es un antagonista opioide de receptores  $\mu$ ; los opioides endógenos están implicados en la modulación de la expresión de los efectos del alcohol. La naltrexona ha demostrado eficacia en el tratamiento contra el alcoholismo;<sup>6,7</sup> la dosis habitual es de 50-100 mg/día.<sup>5,57</sup> Los efectos adversos de la naltrexona pueden afectar a 30% de los pacientes, los más frecuentes son náuseas (10%) y cefalea (7%),<sup>57</sup> pudiendo minimizarse iniciando con una dosis de 25 mg/día transperandio.<sup>30</sup> Fue aprobada por la FDA en 1994 la presentación oral y en 2006, la parenteral (metilnaltrexona). Está contraindicada en insuficiencia hepática.<sup>57</sup>

El acamprosato (N-acetilhomotaurina, Campral<sup>®</sup>) es estructuralmente similar al ácido gamma-aminobutírico (GABA); el acamprosato parece incrementar la actividad del sistema GABA-érgico y disminuir la del glutamato, incluyendo disminución de la actividad de los receptores de N-metil D-aspartato (NMDA), puede también interactuar con los canales de calcio. El acamprosato ha mostrado ser eficaz en el tratamiento contra la dependencia alcohólica.<sup>8</sup> Fue aprobado por la FDA en 2004. La dosis es de 1332-1998 mg/día, dependiendo del peso corporal;<sup>57</sup> puede haber diarrea en 10-17% de los casos.

Las diferencias entre las acciones de la naltrexona y el acamprosato parecen ser que el segundo refuerza la abstinencia, mientras que la primera evita el consumo excesivo de alcohol.<sup>9</sup> La administración combinada de ambos medicamentos mejora el potencial de prevención de recaídas: placebo 25%, naltrexona sola 65%, acamprosato solo 50%, terapia combinada 73%.<sup>44</sup>

El nalmeveno (Norcarex<sup>®</sup>) es un antagonista de receptores opioides  $\mu$  y  $\kappa$  es estructuralmente similar a la naltrexona, también se prescribe en la sobredosis de opiáceos. La dosis es de 18 mg/día. A diferencia de la naltrexona, no tiene toxicidad hepática y tiene mayor duración de acción.<sup>10</sup> Entre los posibles efectos adversos del nalmeveno, los más frecuentes son mareo, náuseas y trastorno del sueño, pudiendo administrarse mejor solo "a demanda".<sup>30</sup>

La metadoxina (Abrixone<sup>®</sup>) es una combinación de dos antioxidantes, piridoxina y pirrolidona,<sup>11</sup> que se ha estudiado para el tratamiento de la hepatopatía alcohólica y la esteatosis hepática. La metadoxina es un antagonista selectivo del receptor de serotonina subtipo 5-HT<sub>2B</sub> y muestra alta afinidad con el transportador de GABA. La metadoxina parece facilitar el mantenimiento de la abstinencia.<sup>12,51-54</sup> La dosis es de 500 mg c/12 horas; los efectos colaterales ocasionales son náusea y vómito.<sup>3</sup>

El topiramato (Topamax<sup>®</sup>) se ha prescrito como antiepiléptico y se ha encontrado que reduce el consumo excesivo de alcohol.<sup>13-15</sup> Al parecer, el topiramato puede ser superior a la naltrexona en la prevención de las recaídas en el consumo de alcohol<sup>16</sup> y al acamprosato.<sup>17</sup> Sin embargo, el topiramato se asocia con múltiples efectos secundarios, por ejemplo: deterioro cognitivo, parestesias, pérdida de peso, cefalea, fatiga, mareo y depresión, que son intolerables en una proporción relativamente pequeña pero significativa de pacientes.<sup>18</sup> Otro inconveniente del topiramato es que requiere titulación progresiva de la dosis, a lo largo de 5-8 semanas, de 25 a 300 mg/día.<sup>19,46</sup>

La gabapentina (Neurontin<sup>®</sup>) interactúa con la subunidad  $\alpha 2\delta$  de los canales de Ca regulados por voltaje; se ha prescrito como antiepiléptico y para el control del dolor neuropático. A la dosis de 1800 mg/día mejoró las tasas de abstinencia



y redujo el consumo excesivo de alcohol, disminuyendo el deseo.<sup>20</sup> Los efectos colaterales pueden ser: mareo en 17-28% de los casos, somnolencia en 19-21%, ataxia en 1-13%, fatiga en 11%. La gabapentina (1200 mg/día) añadida a la naltrexona (50 mg/día) mejora los resultados de la disminución de la ingesta de alcohol en pacientes con dependencia.<sup>45</sup>

La vareniclina (Champix<sup>®</sup>) actúa como agonista parcial en los subtipos  $\alpha 3\beta 4$ ,  $\alpha 4\beta 2$  y  $\alpha 6\beta 2$ , y como agonista de alta eficacia del subtipo  $\alpha 7$  de los receptores nicotínicos de acetilcolina y se ha administrado en el tratamiento contra el tabaquismo.<sup>5</sup> Estos receptores están implicados en las propiedades gratificantes del etanol. Se ha demostrado que la vareniclina reduce el consumo de alcohol en modelos preclínicos.<sup>21</sup> La vareniclina requiere titulación progresiva de la dosis: 0.5 mg/día durante tres días, 0.5 mg c/12 horas por cuatro días y después 1 mg c/12 horas; puede causar ideación suicida y depresión, incluso, en 11% de los casos.

En países como Italia y Austria, se prescribe también como medicamento ametístico, el oxibato (Xyrem<sup>®</sup>), también llamado ácido gammahidroxibutírico, sintetizado en el decenio de 1960, que está autorizado para su administración en narcolepsia a la dosis de 6-9 g/24horas, es un metabolito del GABA y actúa sobre los receptores GABA<sub>B</sub>; los efectos colaterales son: vómitos, confusión, amnesia, hipotermia, somnolencia, mareo e hipotonía muscular; tiene riesgo de causar dependencia.<sup>59</sup>

Hay quien divide los medicamentos ametísticos en tres oleadas: en la primera oleada están: disulfiram, naltrexona, acamprosato, ya aprobados; en la segunda, ondansetrón, baclofeno, topiramato, con datos iniciales de eficacia, y en la tercera, antagonistas del receptor canabinoide CB1, antagonistas de receptores que modulan la transmisión glutamatérgica

(mGluR 2, 3 y 5), y actuantes sobre receptores para neuropéptidos relacionados con el estrés: factor de liberación de corticotropina (CRF), neuropéptido Y (NPY), y nociceptina, con suficiente validación preclínica para merecer el desarrollo clínico.<sup>50</sup>

*“Vayas a donde vayas, te encuentres con quien sea, cuando bebas no te olvides de ser siempre tú”*

PRECEPTO DIONISIACO<sup>40</sup>

### Epílogo

Los resultados de la ENCODAT (Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco) 2016-2017 muestran que más de 70% de la población consume alcohol y casi 20%, en promedio, lo hizo en forma excesiva, por lo menos una vez en el último mes; en cuanto a los estados de la República, esto último alcanzó cifras de incluso 30.3% en Nuevo León; los hombres de 18 a 29 años y las mujeres de 12 a 17 años mostraron las prevalencias más altas; el promedio de copas que consumen es de 4 a 5 y, por otra parte, solo 14.9% de los hombres y 8.1% de las mujeres que tienen dependencia van a tratamiento.<sup>39</sup>

Además de la cerveza, hay otras bebidas populares en México, como el tequila, el mezcal y el pulque, este último es una bebida fermentada obtenida del maguey, que los mesoamericanos llamaban octli, y que según ellos había descubierto la diosa mayahuel; otras bebidas semejantes a la cerveza son: el sendecho que se hace de maíz fermentado y el tesgüino hecho de pinole.<sup>27</sup> En otros países, algunas bebidas populares son: la chicha, obtenida del maíz en algunos países de América; en Japón obtienen del arroz el sake; en el Cáucaso y Siberia, de la leche de vaca, el kefir, y de la de burra, el koumis. Otra bebida fermentada es la sidra y entre las

destiladas<sup>i</sup>, además del tequila, están: ginebra, whisky, ron, vodka, coñac o brandy.<sup>37</sup>

En Estados Unidos hay aproximadamente 8 millones de personas con dependencia crónica del alcohol, según el reporte de 2013 del *National Survey on Drug Use and Health*.<sup>28</sup> El alcohol es la sustancia de abuso más consumida entre los jóvenes de Estados Unidos, según el estudio *2016 Monitoring the Future*, 19.9% de los estudiantes de décimo grado (15-16 años) informaron haber consumido alcohol en los últimos 30 días. El alcohol es un factor en la muerte de aproximadamente 4300 jóvenes en Estados Unidos por año.<sup>48</sup>

El alcoholismo se asocia con más de 60 enfermedades gastrointestinales, embrionarias, respiratorias, neurodegenerativas, cardiovasculares, psicológicas, renales, inmunitarias y cáncer,<sup>29</sup> además de los accidentes que suelen ocurrir por el consumo de alcohol metílico (metanol, alcohol de madera, CH<sub>3</sub>OH), presente en bebidas adulteradas<sup>38</sup> y de que el alcoholismo durante el embarazo produce teratogénesis, dando el llamado síndrome alcohol-fetal.<sup>47</sup>

Una de las primeras referencias médicas del tratamiento contra el alcoholismo data de 1785, cuando Benjamín Rush publicó la obra: *Investigación acerca de los efectos de las bebidas espirituosas en el cuerpo humano y la mente, con un resumen de los medios preventivos y los remedios para curarlos*.<sup>31</sup>

Sin embargo, todavía la magnitud del problema del alcoholismo es mayor que la cantidad de estudios farmacológicos encaminados al tratamiento contra la enfermedad, tomando en cuenta que, además, los tratamientos psicosociales tienen 40-70% de recaídas.<sup>57</sup>

*“... ¿cómo permanecer indiferente ante las terribles consecuencias físicas y morales del alcoholismo, no solamente en los países de civilización privilegiada, sino también, y sobre todo, en los países atrasados, donde los estragos son todavía espantosos?”*

EUGENIO MARÍA GIUSEPPE GIOVANNI PACELLI  
(Pío XII), 16-09-1953<sup>41</sup>

## REFERENCIAS

1. Doporto L (dir.). Diccionario enciclopédico U.T.E.H.A. Unión Tipográfica Editorial Hispano Americana, México, 1950;I:578 (ítem: amatista).
2. Rafferty JP. Amethyst, en: *Encyclopaedia Britannica* (disponible en: <https://www.britannica.com/science/amethyst>) (consultado el 09-09-2019).
3. Uriarte BV. Alcohol, alcoholismo. En: *Psicofarmacología*. Edit. Trillas, México, 2018:556-566.
4. Ajilore O, Rasenick MM. Biological therapies, en: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Wolters Kluwer, Philadelphia, 2017:3050-3054.
5. Mihic SJ, Koob GF, Mayfield J, Harris RA. Ethanol, en: Brunton LL (edit-in-chief). *Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics*. McGraw-Hill, New York, 2018:421-431.
6. Jonas DE, Amick HR, Feltner C, Bobashev G, Thomas K, Wines R, et al. Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2014 may;311(18):1889-1900.
7. Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Vecchi S, Srisuranont M, Soyka M. Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2010. doi: 10.1002/14651858.CD001867.pub2.
8. Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Lehert P, Vecchi S, Soyka M. Acamprosate for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2010.
9. Rösner S, Leucht S, Lehert P, Soyka M. Acamprosate supports abstinence, naltrexone prevents excessive drinking: evidence from a meta-analysis with unreported outcomes. *J Psychopharmacol* 2008;22(1):11. doi: 10.1177/0269881107078308.
10. van den Brink W, Sørensen P, Torup L, Mann K, Gual A; SENSE Study Group. Long-term efficacy, tolerability and safety of nalmefene as-needed in patients with alcohol dependence: A 1-year, randomised controlled study. *J Psychopharmacol* 2014 aug.;28(8):733-744. doi: 10.1177/0269881114527362.

<sup>i</sup> El proceso de destilación se logró gracias a la invención del alambique, por Arnaldo de Vilanova, en el siglo XIII.<sup>25</sup>



11. Friedman SL. Prognosis and management of alcoholic fatty liver disease and alcoholic cirrhosis. *UptoDate*® 2018 aug. 13 (Topic 3611 Version 36.0).
12. Rizzo A, Breda A, Moretto F, Pace M, Dotta C, Gelso E, et. al. Therapeutic use of metadoxine in chronic alcoholism. Double blind study of patients in a department of general medicine. *Clin Ter* 1993;142(3):243.
13. Johnson BA, Ait-Daoud N, Bowden CL, DiClemente CC, Roache JD, Lawson K, et. al. Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361(9370):1677. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13370-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13370-3).
14. Ma JZ, Ait-Daoud N, Johnson BA. Topiramate reduces the harm of excessive drinking: implications for public health and primary care. *Addiction* 2006;101(11):1561. DOI: 10.1111/j.1360-0443.2006.01576.x.
15. Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA, Wiegand F, Mao L, Beyers K, et al; Topiramate for Alcoholism Advisory Board, Topiramate for Alcoholism Study Group. Topiramate for treating alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298(14):1641. DOI: 10.1001/jama.298.14.1641.
16. Baltieri DA, DaróFR, Ribeiro PL, de Andrade AG. Comparing topiramate with naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Addiction* 2008;103(12):2035. doi: 10.1111/j.1360-0443.2008.02355.x.
17. Blodgett JC, Del Re AC, Maisel NC, Finney JW. A meta-analysis of topiramate's effects for individuals with alcohol use disorders. *Alcohol Clin Exp Res* 2014;38(6):1481. doi: 10.1111/acer.12411.
18. Saitz R. Approach to treating alcohol use disorder. *UptoDate*® 2018 nov. 16 (Topic 108891 Version 7.0).
19. Rosenthal RN. Psychiatric disorders. Alcoholism. Medication management of alcohol dependence. En: Bope ET, Kellerman RD. *Conn's Current therapy*. Elsevier, Philadelphia, 2014:937.
20. Mason BJ, Quello S, Goodell V, Shadan F, Kyle M, Begovic A. Gabapentin treatment for alcohol dependence: a randomized clinical trial. *JAMA Int Med* 2014;174:70-77. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.11950.
21. Rahman S, Engleman EA, Bell RL. Nicotinic receptor modulation to treat alcohol and drug dependence. *Front Neurosci* 2015;15(8):426. doi: 10.3389/fnins.2014.00426
22. del Giudice J. Psicotrópicos en el alcoholismo, en: Clark WG (Edit. en jefe). *Principios de Psicofarmacología*. La Prensa Médica Mexicana, México, 1975:565-570.
23. Forney RB, Harger RN. Los alcoholes. Alcoholismo crónico, en: DiPalma JR (coord.). *Drill. Farmacología médica*. La Prensa Médica Mexicana, México, 1969:242-245.
24. Torruco SM. Los trastornos por uso de alcohol, en: Senties CH. *Psiquiatría para médicos no psiquiatras*. UNAM-Edit. Médica Panamericana, México, 2011:73-96.
25. Vidal G. Alcoholismo. En: Vidal G, Alarcón RD, Lolas SF (directs.). *Enciclopedia Iberoamericana de Psiquiatría*. Edit. Médica Panamericana, Buenos Aires, 1995;I(micropedia):28-30.
26. Cutting WC. Medicamentos que causan hábito y alcohol. Alcoholes. Disulfiram y carbimida cálcica, en: *Manual de Farmacología. Acción y uso de los medicamentos*. Montaner y Simón, Barcelona, 1966:665-666.
27. Calderón NG. Perspectiva histórica del alcoholismo en México, en: Velasco FR. *Alcoholismo. Visión integral*. Edit. Trillas, México, 1988:48-63.
28. Rebolledo-García D, Granados-Moreno DL, González-Vargas PO. Perspectivas del síndrome de supresión etílica: tratamiento a la mexicana. *Med Int Méx* 2018 julio;34(4):582-593. DOI: <https://10.24245/mim.v34i4.2086>
29. Rodríguez TA, Pérez MC, Martínez PJJ, Borges SK, Martínez HI. Principales consecuencias del alcoholismo en la salud. *Rev Univer Med Pinareña* 2018;14(2):158-167.
30. Guardia SJ. Los antagonistas de los receptores opioides en el tratamiento del alcoholismo. *Adicciones* 2015;27(3):214-230. DOI: <https://doi.org/10.20882/adicciones.708>.
31. Elizondo LJA. Evolución histórica del concepto de alcoholismo, en: Velasco FR. *Alcoholismo...*, op. cit., págs. 39-47.
32. Starkenstein E. Intoxicación alcohólica crónica: alcoholismo, en: *Tratado de Farmacología, toxicología y arte de recetar*. Edit. Labor, Barcelona, 1956:214-216.
33. Rebolledo LM. Alcohol y alcoholismo, en: Rebolledo LM. *Terapéutica Clínica*. UNAM-Francisco Méndez Oteo, editor y distribuidor, México, 1957;II:1211-1212.
34. Barr DP. The intoxications. Alcoholism. Chronic alcoholism. Therapy, en: *Modern Medical Therapy in general practice*. The Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1940;I:1148-1149.
35. Charny F. Alcoholismo. Tratamiento del alcoholismo crónico, en: *Clínica y Terapéutica*. Edit. Bibliográfica Argentina, Buenos Aires, 1958;I:121-122.
36. Sarró R. Enfermedades mentales. Psicosis tóxicas. Alcoholismo crónico. Tratamiento, en: Pedro-Pons A (dir.). *Tratado de Patología y Clínica médicas*. Salvat Editores, Barcelona, 1965;IV(Pedro-Pons A, Farreras VP, Ley GA, Montserrat ES, Sales VR, Sarró BR y Cols. *Enfermedades del sistema nervioso. Neurosis y medicina psicosomática. Enfermedades mentales*):1063-1064.
37. Míguez HA. Alcoholismo, en: Vidal G, Alarcón RD, Lolas SF (directs.). *Enciclopedia Iberoamericana de Psiquiatría...op. cit.,II(macropedia):64-73*.
38. Loría CJ, Bermeo LA, Ramírez HA, Fernández RDE. Intoxicación por metanol, reporte de un caso. *Arch Med Urg Mex* 2009 sept.-dic.;1(2):65-73.
39. Villatoro-Velázquez JA, Resendiz EE, Mújica SA, Bretón-Cirett M, Cañas-Martínez V, Soto-Hernández I y Cols. *Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco: Reporte de alcohol*. Secretaría de Salud-Consejo Nacional contra las Adicciones-Instituto Nacional de Salud Pública-Iniciativa Mérida-Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, México, 2017

40. Escotto MJ. Psiquiatría y alcoholismo, en: Martín AL (edit.). Compendio de Medicina General. Méndez Editores, México, 2000;IV:21.15-21.18.
41. Torres CA. Alcoholismo, en: Diccionario de textos sociales pontificios. Cía. Bibliográfica Española, Madrid, 1962:96-97.
42. Gutiérrez FM, Ballesteros RJ. Alcoholismo y problemas relacionados con el alcohol. Tratamiento del alcoholismo. Tratamiento farmacológico, en: Rodés TJ, Guardia MJ. Medicina Interna. Masson, Barcelona, 2004;II:2157-2158.
43. Gual SA. Consumo de sustancias adictivas. Tratamiento farmacológico. Adicción al alcohol, en: Rozman C (dir). Farreras-Rozman. Medicina Interna. Elsevier España, Barcelona, 2016;II:1521-1522.
44. Kiefer F, Jahn H, Tarnaske T, Helwig H, Briken P, Holzbach R, et. al. Comparing and combining naltrexone and acamprosate in relapse prevention of alcoholism: a double-blind, placebo-controlled study. Arch Gen Psychiatry 2003 jan.;60(1):92-99. doi:10.1001/archpsyc.60.1.92.
45. Anton RF, Myrick H, Wright TM, Latham PK, Baros AM, Waid LR, et. al. Gabapentin combined with naltrexone for the treatment of alcohol dependence. Am J Psychiatry 2011 jul.;168(7):709-717. doi: 10.1176/appi.ajp.2011.10101436.
46. Warne D. Alcoholism and substance abuse, en: Rakel D. Integrative Medicine. Elsevier, Philadelphia, 2012:748.
47. Gupta KK, Gupta VK, Shirasaka T. An update on fetal alcohol syndrome-pathogenesis, risks, and treatment. Alcohol Clin Exp Res 2016 aug.;40(8):1594-1602. doi: 10.1111/acer.13135.
48. Collete BC. Alcohol, en: Kliegman RM, ST Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, et. al. Nelson. Textbook of Pediatrics. Elsevier, Philadelphia, 2020:1048.
49. Luckie DLA. Alcoholismo. Tratamientos alternativos, en: Ramiro M, Lifshitz A, Halabe CJ. El internista. Medicina interna para internistas. Colegio de Medicina Interna de México-Edición y Farmacia, México, 2013:1274-1275.
50. Heilig M, Egli M, Lovinger DM. Pharmacological treatment of alcohol dependence: Target symptoms and target mechanisms. Pharmacol Ther 2006 sept.;111(3):855-876. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2006.02.001.
51. Leggio L, Kenna GA, Ferrulli A, Zywiak WH, Caputo F, Swift RM, et. al. Preliminary findings on the use of metadoxine for the treatment of alcohol dependence and alcoholic liver disease. Hum Psychopharmacol 2011 dec.;26(8):554-559. doi: 10.1002/hup.1244.
52. Guerrini I, Gentili C, Nelli G, Guazzelli M. A follow up study on the efficacy of metadoxine in the treatment of alcohol dependence. Subst Abuse Treat Prev Policy 2006 dec. 18;1:35. DOI: 10.1186/1747-597X-1-35.
53. Addolorato G, Ancona C, Capristo E, Gasbarri G. Metadoxine in the treatment of acute and chronic alcoholism: a review. Int J Immunopathol Pharmacol 2003 sept.-dec.;16(3):207-214. DOI: 10.1177/039463200301600304.
54. Carboni MA, Corsa R. Therapeutic use of metadoxine in alcohol-related mental and behavioral disorders. Clin Ter 1987 dec. 31;123(6):469-473.
55. Litter M. Farmacología del sistema nervioso central. Depresores: el alcohol. Disuasivos alcohólicos: Disulfiramo, en: Farmacología experimental y clínica. Librería "El Ateneo" Editorial, Buenos Aires, 1975:221-222.
56. Enciclopedia Internacional Focus. Librería Editorial Argos, Barcelona, 1965:columna 331 (ítem: amatista).
57. Alvear GDM. Tratamiento farmacológico del abuso y dependencia al alcohol, en: Chávez LE, del Bosque GJ, Ontiveros UMP. Manual de Psicofarmacología. Asociación Psiquiátrica Mexicana, México, 2007:382-388.
58. Porter RS (Dir. en jefe). Drogadicción y dependencia. Problemas con el alcohol y rehabilitación, en: El Manual Merck de diagnóstico y tratamiento. Edit. Médica Panamericana, Madrid, 2014:2959-2962.
59. Colado MMI, Alguacil MLF, Farré AM. Drogas de abuso, en: Lorenzo P, Moreno A, Leza JC, Lizasoain I, Moro MA, Portolés A. Velázquez. Farmacología básica y clínica. Edit. Médica Panamericana, México, 2018:333-335.