

# Desintoxicación de alcohol y benzodiazepinas: utilidad del topiramato a altas dosis

M. del Río Reyes, M. Carulla Macario, Y. Tascón López, M. S. García Pino y S. Quintana Riera

Unidad de Drogodependencias. Servicio de Psiquiatría. Hospital Mútua de Terrassa. Terrassa. Barcelona. España.

**FUNDAMENTO:** La desintoxicación de pacientes adictos al alcohol y las benzodiazepinas suele realizarse mediante pautas de benzodiazepinas en dosis decrecientes que comportan un riesgo de recaída en adictos a benzodiazepinas y favorecen la aparición de una adicción iatrogénica en el caso de pacientes alcohólicos. El topiramato, un nuevo anticonvulsante, ha mostrado efectos beneficiosos tanto en el control del deseo de consumo de sustancias como en el tratamiento de la desintoxicación aguda de sustancias. Revisamos nuestra experiencia en el tratamiento con topiramato en la unidad hospitalaria de desintoxicación, introducido en una pauta de escalada rápida, añadido a benzodiazepinas, como tratamiento para la desintoxicación de alcohol y/o benzodiazepinas. Comparamos, de forma retrospectiva, los efectos sobre la estancia media hospitalaria y la dosis al alta de benzodiazepinas con un grupo de pacientes tratados con una pauta estándar sin topiramato.

**PACIENTES Y MÉTODOS:** Se realizó una evaluación retrospectiva de las historias clínicas de los pacientes ingresados para desintoxicación en nuestra unidad. Se seleccionaron los casos con dependencia del alcohol y/o las benzodiazepinas. Se recogieron datos de retención en tratamiento, duración del ingreso, dosis de benzodiazepinas al alta, dosis diaria de topiramato utilizada y efectos secundarios descritos.

**RESULTADOS:** Un total de 65 pacientes fueron ingresados con diagnósticos de dependencia del alcohol y/o las benzodiazepinas y tratados con una pauta habitual de desintoxicación (grupo A) y 49 pacientes fueron tratados, además, con topiramato (grupo B). Diez pacientes (15,4%) interrumpieron su ingreso en el grupo A y 3 (6,1%) en el B. El análisis de los pacientes restantes mostró diferencias significativas en la estancia media hospitalaria (9,44 frente a 7 días;  $p < 0,001$ ) y la cantidad de

benzodiazepinas administradas al alta (68,6 frente a 29,9 mg/día de diazepam;  $p < 0,001$ ). La dosis media  $\pm$  desviación estándar de topiramato al alta fue de  $182 \pm 82$  mg/día. Al segundo día de ingreso, los pacientes recibían una dosis media de 130,95 mg/día. El número de acontecimientos adversos fue bajo: 3 pacientes presentaron sedación excesiva y 1 parestesia.

**CONCLUSIONES:** El topiramato, como tratamiento añadido a la pauta de desintoxicación del alcohol y/o las benzodiazepinas, disminuye significativamente la estancia media y la dosis de benzodiazepinas pautadas al alta. La tolerabilidad del topiramato en dosis elevadas desde el inicio es aceptable en este tipo de pacientes. Son necesarios estudios más detallados para evaluar la eficacia y la seguridad de este tratamiento.

*Palabras clave:*

Desintoxicación. Abuso de sustancias. Topiramato. Dependencia de las benzodiazepinas. Dependencia del alcohol.

## Alcohol and benzodiazepine detoxification: utility of high-dose topiramate

**BACKGROUND:** The symptomatic treatment of alcohol and benzodiazepine withdrawal is commonly performed with benzodiazepines in a decreasing titration schedule. This carries a potential risk of recurrence in benzodiazepine addicts and of iatrogenic addiction in alcoholics. Topiramate (TPM) is a novel anticonvulsant that has shown positive effects both in the control of cravings and in the treatment of acute withdrawal syndrome. We reviewed our experience of topiramate, added in a rapid-titration scheme to benzodiazepines, for the treatment of alcohol and/or benzodiazepine withdrawal syndrome in an inpatient detoxification unit. The mean length of hospital stay and benzodiazepine dose at discharge were retrospectively compared between patients treated with topiramate and a group of patients managed with standard treatment without topiramate.

Correspondencia: Dr. M. del Río.  
Hospital Mútua de Terrassa.  
Pl. Dr. Robert, 1. 08221 Terrassa. Barcelona. España.  
Correo electrónico: drogdep@mutuaterrassa.es

**METHODS:** We retrospectively collected the medical records of all patients admitted to our detoxification unit and selected those with alcohol or benzodiazepine dependence. Data on retention, length of hospital stay, benzodiazepine doses at discharge, topiramate treatment and adverse events were recorded.

**RESULTS:** Sixty-five patients were admitted with a diagnosis of alcohol and/or benzodiazepine dependence and were treated with standard measures (group A), while 49 patients were treated with topiramate (group B). Ten patients (15.4%) in group A and three patients (6.1%) in group B withdrew from our Unit. Analysis of the remaining patients revealed significant differences in mean length of hospital stay (9.44 vs. 7 days,  $p<0,001$ ) and benzodiazepine doses at discharge (68.6 vs. 29.9 mg/day of diazepam,  $p<0,001$ ). The mean topiramate dose at discharge was 182 mg/day (SE: 82). At the second day of admission, patients were treated with a mean topiramate dose of 130.95 mg/day. Adverse events were uncommon; three patients reported excessive somnolence and one patient reported paresthesia.

**CONCLUSIONS:** Topiramate treatment added to benzodiazepines significantly reduces the mean length of hospital stay and benzodiazepine doses at discharge in patients admitted for alcohol and/or benzodiazepine withdrawal. The rapid titration schedule of topiramate was well tolerated in these patients. More detailed studies to evaluate the safety and efficacy of topiramate for alcohol and benzodiazepine withdrawal syndrome are required.

Key words:  
Detoxification. Substance abuse. Topiramate. Benzodiazepine dependence. Alcohol dependence.

## INTRODUCCIÓN

Entre los pacientes que ingresan en unidades hospitalarias de desintoxicación (UHD) es frecuente la existencia de un trastorno por dependencia del alcohol y/o benzodiazepinas, bien como sustancia motivo del ingreso, bien como diagnóstico añadido a otra dependencia. Su desintoxicación suele realizarse mediante pautas de benzodiazepinas a dosis decrecientes, y es habitual que dicho tratamiento sea mantenido tras el alta para atenuar la sintomatología ansiosa del paciente, tanto la primaria como la que pueda presentar por privación. Sin embargo, el mantenimiento de este tratamiento tras la desintoxicación comporta un riesgo de recaída en los adictos a las benzodiazepinas y favorece la aparición de una adicción iatrogénica en el caso de los pacientes alcohólicos<sup>1</sup>.

Por otra parte, la dependencia de cantidades importantes de alcohol y/o benzodiazepinas puede requerir dosis importantes de medicación para prevenir la aparición de sintomatología de abstinencia y crisis comiciales, lo que potencialmente podría alargar la estancia hospitalaria. En consecuencia, existe un creciente interés por alternativas farmacológicas más eficientes.

El alcohol interfiere en diversos sistemas de neurotransmisión y altera, de esta forma, el frágil equilibrio existente entre los sistemas inhibitorios y excitatorios: incrementa la acción inhibitoria del ácido gamma-aminobutírico (GABA) sobre sus receptores y disminuye la acción excitatoria del glutamato, principalmente sobre los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA)<sup>2</sup>. Tras un consumo crónico se produce una adaptación a estos efectos, con una disminución de la actividad del sistema GABAérgico y con un incremento de la del glutamato, de modo que se genera un estado de excitación que contrarresta los efectos depresores del alcohol<sup>3</sup>. Los cambios crónicos en los receptores glutamatérgicos podrían tener importantes implicaciones en el mantenimiento del alcoholismo<sup>4</sup>, y se ha comprobado la eficacia del acamprosato, un antagonista glutamatérgico, en la normalización del estado de excitación propio de la abstinencia alcohólica<sup>5</sup>. El refuerzo positivo de la ingesta de alcohol se produce a través del sistema de recompensa por estimulación dopaminérgica del área tegmental ventral, probablemente facilitada por la hiperactividad glutamatérgica mencionada<sup>6</sup>.

La abstinencia del alcohol se acompaña de una hiperexcitabilidad de rebote, con un pico máximo entre las 24 y las 48 h después del último consumo. Se observa una hiperactividad autonómica puesta de manifiesto con síntomas tales como elevación de la presión arterial, taquicardia, sudación, malestar, náuseas, vómitos, ansiedad, ilusiones o alucinaciones táctiles y alteraciones del sueño. Los síntomas de abstinencia suelen remitir, incluso sin tratamiento, tras 5 a 7 días, aunque la irritabilidad y el insomnio pueden durar más de 10 días. Según Flores<sup>7</sup>, esta sintomatología debería remitir, en la mayoría de los casos, "con fármacos que actúan a través del complejo del receptor GABA".

Las benzodiazepinas también presentan un efecto inhibitorio sobre el sistema GABA, en particular en el sistema reticular ascendente troncoencefálico y en la amígdala, mediante el aumento de la frecuencia de apertura de los canales de cloro asociados al receptor GABA. Igualmente, se observan signos de hiperactividad autonómica, posiblemente producidos por una activación glutamatérgica del *locus coeruleus* en la que podrían intervenir los receptores del glutamato tipo AMPA<sup>8</sup>.

Entre los fármacos que presentan un especial interés para el tratamiento de desintoxicación de alcohol y benzodiazepinas figura el topiramato, un anticonvulsivante

al que se le atribuyen diferentes mecanismos de acción<sup>9</sup>. En primer lugar, probablemente a través de su capacidad para bloquear los canales de sodio, reduce la duración de las descargas anormales y el número de potenciales de acción de cada descarga. En segundo lugar, aumenta la frecuencia con la que el GABA actúa sobre los receptores GABA<sub>A</sub>. En tercer lugar, inhibe la transmisión excitatoria por antagonismo del kainato como activador del receptor del aminoácido excitatorio glutamato de tipo no NMDA (en concreto, el receptor del kainato/AMPA).

La eficacia del topiramato en el tratamiento del síndrome de abstinencia del alcohol se ha demostrado recientemente en experimentación animal<sup>10</sup>. En el hombre, diversos trabajos han sugerido la utilidad potencial del topiramato en la desintoxicación del alcohol y las benzodiazepinas<sup>8</sup>, así como en la reducción del deseo de consumo (*craving*) por alcohol<sup>11,12</sup>. Se ha postulado que la eficacia del topiramato en el tratamiento del alcoholismo se podría deber a su potencial para reducir, a través de una inhibición glutamatérgica, la actividad dopaminérgica mesocorticolímbica producida por la ingesta de alcohol. Por otra parte, antagonizaría los cambios crónicos inducidos por el alcohol sobre los receptores kainato/AMPA<sup>13</sup>.

En la UHD del Hospital Mútua de Terrassa, Barcelona, se suelen realizar las desintoxicaciones de alcohol y/o benzodiazepinas mediante pautas decrecientes de diazepam o lorazepam. Recientemente, los autores han empleado la adjunción de gabapentina, sin alcanzar resultados concluyentes desde el punto de vista clínico, y a partir del año 2003 se introdujo el topiramato como terapia coadyuvante. Este fármaco es, en general, bien tolerado, si bien puede presentar efectos secundarios entre los que destacan pérdida ponderal, anorexia, efectos sobre el sistema nervioso central (cefalea, nistagmo, temblor, somnolencia, dificultades en el lenguaje y depresión), parestesias, cálculos renales, anhidrosis, hipertermia, miopía y glaucoma. En principio, estos efectos adversos aparecen en las primeras semanas y guardan relación con la dosis inicial y la velocidad de incremento de ésta<sup>14</sup>.

Experiencias previas en el medio ambulatorio mostraron que algunos pacientes en tratamiento de desintoxicación tendían a incrementar la dosis de topiramato a un ritmo claramente más rápido que la titulación habitual (inicio del tratamiento con una dosis de 50 mg/día e incremento de 50 mg cada semana). Los pacientes recibían una explicación escrita sobre el fármaco y sus efectos secundarios, las precauciones que debían tomar y los motivos por los que se les prescribía; asimismo, se les solicitaba su consentimiento oral. Se les recomendaba precaución ante los incrementos de dosis y se les autorizaba, en caso de que el fármaco fuera bien tolerado y presentaran sintomatología de abstinencia, a adelantar el

incremento de la dosis. Algunos pacientes llegaron a incrementar muy rápidamente el tratamiento, y alcanzaron dosis de varios cientos de mg/día en pocos días. Por otra parte, existe el precedente de una pauta de desintoxicación de benzodiazepinas basada en la administración de 300 mg de topiramato el primer día, 500 el segundo y el tercero, y a continuación una pauta decreciente<sup>8</sup>. A partir de estas constataciones, se optó por ensayar una titulación más acelerada en los pacientes ingresados en la UHD, prestando especial atención a la aparición de posibles reacciones adversas. El fármaco a dosis elevadas resultaba bien tolerado y, según nuestra impresión clínica, permitía desintoxicaciones más rápidas y con prescripción de dosis inferiores de benzodiazepinas.

Describimos los resultados de nuestra experiencia con topiramato como tratamiento coadyuvante, administrado en una pauta rápida, en la desintoxicación del alcohol y/o las benzodiazepinas, y los comparamos de manera retrospectiva con los de un grupo de pacientes tratados con una pauta habitual basada en benzodiazepinas. Valoramos los efectos de este tratamiento sobre el tiempo de estancia hospitalaria y la cantidad de benzodiazepinas prescritas tras el alta.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un análisis retrospectivo de todos los pacientes ingresados en la UHD del Hospital Mútua de Terrassa, Barcelona, en 2001 con criterios de dependencia del alcohol y/o de las benzodiazepinas y que fueron tratados con pauta decreciente de benzodiazepinas (grupo A) y de todos los pacientes ingresados en la UHD del Hospital Mútua de Terrassa en el primer semestre de 2004, con criterios de dependencia del alcohol y/o de las benzodiazepinas, tratados con topiramato y dosis bajas de lorazepam (grupo B). En este período se administró dicho tratamiento a todos los pacientes con los mencionados criterios, con la exclusión de las pacientes embarazadas, aquéllas en tratamiento con contraceptivos orales y aquéllos con antecedentes de nefrolitiasis, aunque, de hecho, ningún paciente fue excluido por alguno de estos motivos.

El objetivo fue analizar la posible relación entre la administración de topiramato a altas dosis en el tratamiento de desintoxicación del alcohol y/o las benzodiazepinas, valoradas mediante la duración del ingreso, la cantidad de benzodiazepinas administradas al alta de la unidad y la retención en el tratamiento. Además, se evaluaron las dosis utilizadas de topiramato y el registro de efectos secundarios relacionados con dicho tratamiento.

La información se recogió de las historias clínicas. La cantidad de alcohol consumido al día se calculó en gramos totales. Para el cálculo de la cantidad de benzodiazepinas consumidas diariamente se redujeron todas las cantidades a equivalentes de diazepam, según la conversión propuesta por Mondragón et al<sup>15</sup> (10 mg de diazepam = 1 mg de alprazolam = 15 mg de clorazepato = 2 mg de lorazepam = 1,5 mg de lormetazepam = 2 mg de clonazepam = 3 mg de midazolam = 1 mg de flunitrazepam = 6 mg de bromazepam).

**TABLA 1. Distribución de los pacientes ingresados en 2001 (grupo A) y en 2004 (grupo B) por edad, sexo y según la sustancia motivo principal del ingreso, según los diagnósticos (adicionales o principales) de dependencia de alcohol y/o benzodiazepinas, y comparación de las dosis medias consumidas de alcohol y benzodiazepinas en los 2 grupos**

		Grupo A		Grupo B		P
		n	%	n	%	
Sexo	Varón	53	81,5%	40	81,6%	NS
	Mujer	12	18,5%	9	18,4%	NS
Motivo ingreso	Opiáceos	24	36,9	6	12,2	< 0,001
	Cocaína	23	35,4	27	55,1	< 0,001
Diagnósticos relacionados con OH y BZD	Otros	18	27,7	16	32,7	NS
	BZD	29	44,6	18	36,7	NS
	OH	17	26,2	17	34,7	
	BZD + OH	19	29,2	14	28,6	
		Grupo A		Grupo B		
		media ± DE		media ± DE		
Dosis BZD (mg/día)		123,2 ± 104,09		179,9 ± 240,63		NS
Dosis OH (g/día)		107,2 ± 136,72		114,3 ± 123,22		
Edad		33,08		36,02		NS

Dosis BZD: dosis diaria de benzodiazepinas consumidas antes del alta, expresadas en su equivalente en miligramos de diazepam; OH: alcohol; NS: no significativo; DE: desviación estándar.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico SPSS versión 11.0. Las variables cuantitativas se expresan en medias ± desviación estándar (DE) y las cualitativas, en porcentajes. Los análisis de inferencia se realizaron mediante los tests de la  $\chi^2$  y de la t de Student o su equivalente no paramétrico, con una significación bilateral de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Se obtuvo información de un total de 114 pacientes ingresados en la UHD con un diagnóstico de dependencia de alcohol y/o benzodiazepinas. De éstos, 65 fueron ingresados en el año 2001 y tratados con pautas decrecientes de benzodiazepinas, habitualmente diazepam o lorazepam (grupo A) y 49 pacientes fueron ingresados en el primer semestre del año 2004 y tratados con topiramato a altas dosis y lorazepam (grupo B). En la tabla 1 se describen las características demográficas de los 2 grupos, los motivos del ingreso, los diagnósticos relacionados con la adicción al alcohol y/o las benzodiazepinas y las dosis medias de consumo de ambas drogas. En resumen, los 2 grupos no mostraron diferencias significativas en cuanto a la distribución por sexos y edad, y en la mayoría de los casos la indicación del ingreso se relacionaba con otras sustancias, especialmente opiáceos y cocaína. Los 2 grupos presentaron diferencias significativas en este aspecto y fueron más los que ingresaron por adicción a opiáceos en el grupo A y a cocaína en el grupo B. La distribución de los pacientes según los diagnósticos de dependencia de alcohol y/o benzodiazepinas no presentaron diferencias significativas y tampoco se encon-

traron diferencias en la dosis diaria de alcohol y/o benzodiazepinas (expresadas en mg/día de diazepam), aunque cabe mencionar que la dosis de benzodiazepinas del grupo B es un 50% mayor que la del grupo A.

## Retención en el tratamiento

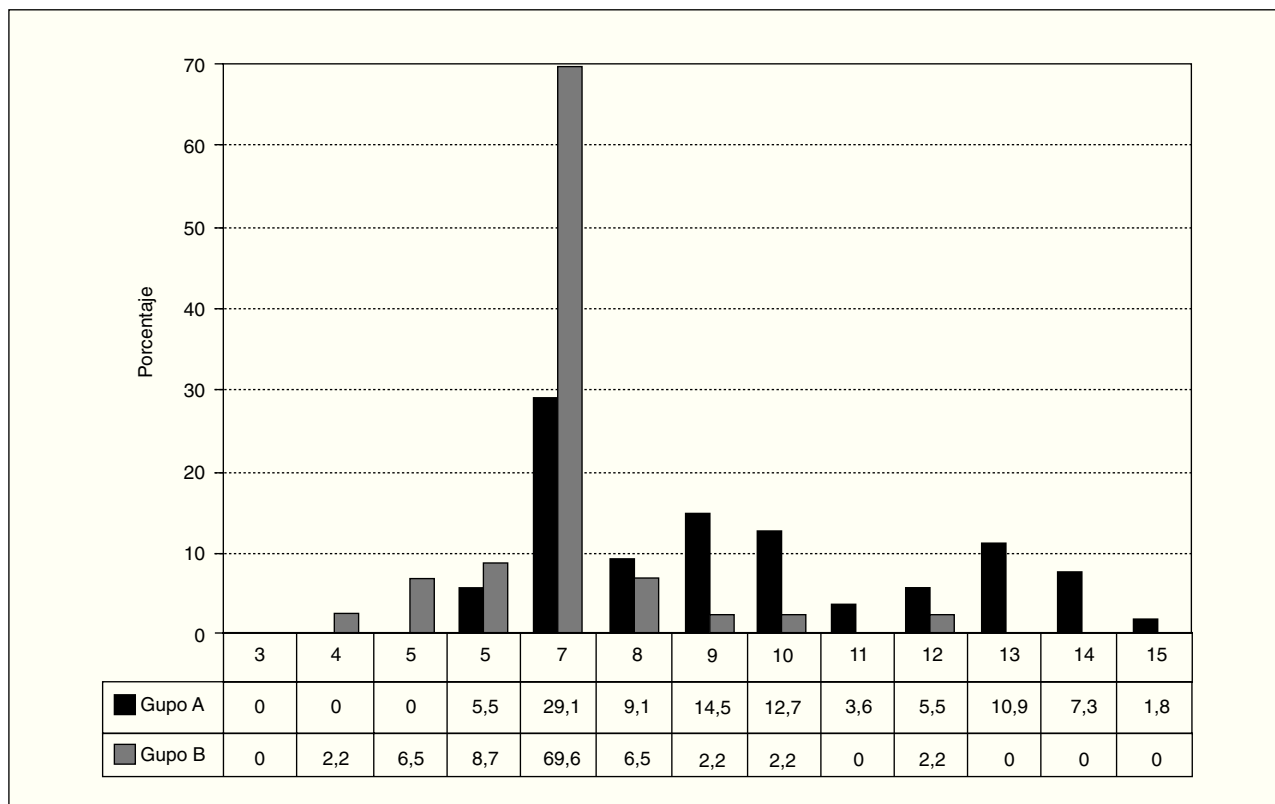
Un total de 10 pacientes (15,4%) de los 65 que recibieron el tratamiento estándar (grupo A) interrumpieron su ingreso por alta voluntaria o administrativa, frente a 3 (6,1%) de los 49 pacientes tratados con topiramato (grupo B). Se aprecia una tendencia no significativa a una mejor retención en el tratamiento.

## Duración de la estancia hospitalaria

El análisis comparativo de la duración del ingreso se centra, tras la exclusión de los que lo han interrumpido por alta voluntaria o administrativa, en los pacientes que finalizan el proceso de desintoxicación: 55 en el grupo A y 46 en el grupo B. Se observó una disminución significativa de la estancia media hospitalaria, que pasó de 9,44 días en el grupo A a 7 días en el grupo B ( $p < 0,001$ ). En la figura 1 se presenta la distribución de ambos grupos según la duración en días de la estancia.

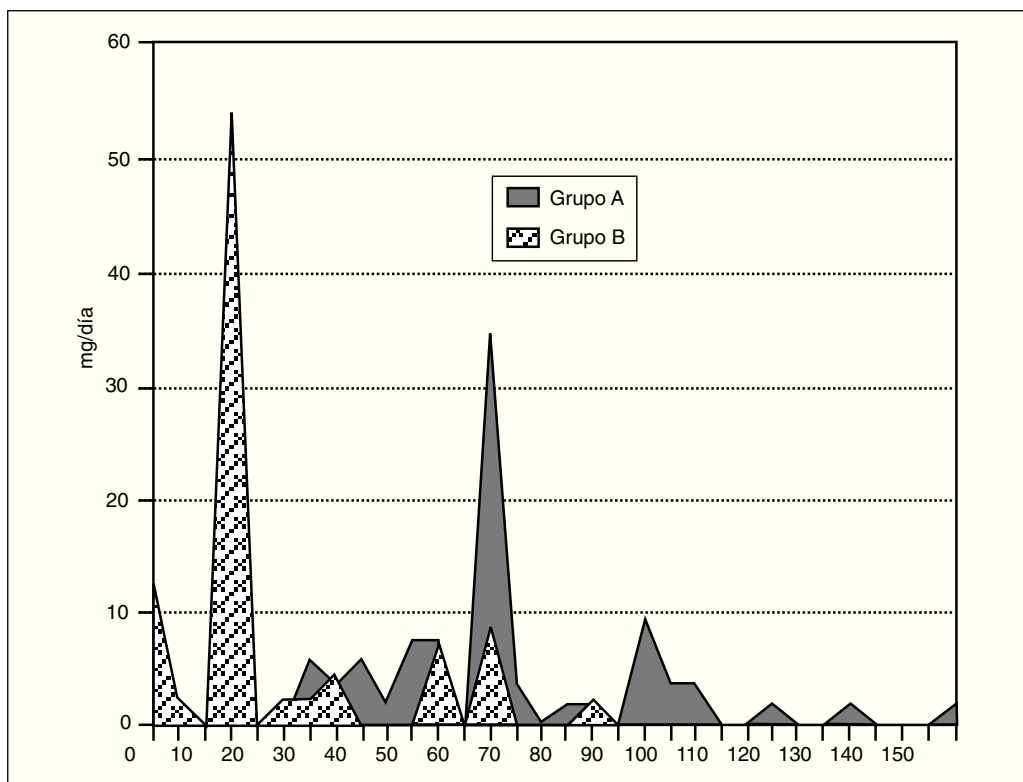
## Dosis de benzodiazepinas prescritas al alta

Se observó una diferencia significativa en la dosis de benzodiazepinas prescritas al alta de la unidad. Los pa-



**Fig. 1.** Duración de la desintoxicación: distribución de los pacientes ingresados en 2001 (tratamiento estándar, grupo A) y en 2004 (tratamiento con topiramato, grupo B), según el número de días de permanencia en la unidad hospitalaria de desintoxicación, por porcentaje de cada grupo.

**Fig. 2.** Dosis de benzodiazepinas prescritas al alta (en mg/día de diazepam): porcentaje de pacientes por dosis, según hayan recibido tratamiento estándar (grupo A) o con topiramato (grupo B).



cientes del grupo A fueron dados de alta con una dosis media equivalente a 68,6 mg/día de diazepam y el grupo B recibió una dosis media equivalente a 29,9 mg/día de diazepam ( $p < 0,001$ ) (fig. 2).

## Dosis de topiramato

De los 49 pacientes, se excluyen de este cálculo los 3 pacientes que interrumpieron el ingreso por alta voluntaria, 2 en los que no fue posible acceder a esta información en la revisión de las historias clínicas, y un paciente que recibió dosis de 600 mg/día por automedicación abusiva previa al ingreso, por lo que el análisis se realiza sobre 43 pacientes. La dosis de topiramato prescrita al alta se situó en un rango de entre 50 y 300 mg/día, con una media  $\pm$  DE de  $182 \pm 82$  mg/día (fig. 3).

## Reacciones adversas

Como reacciones adversas en el grupo de tratamiento con topiramato, se registraron un caso de parestias

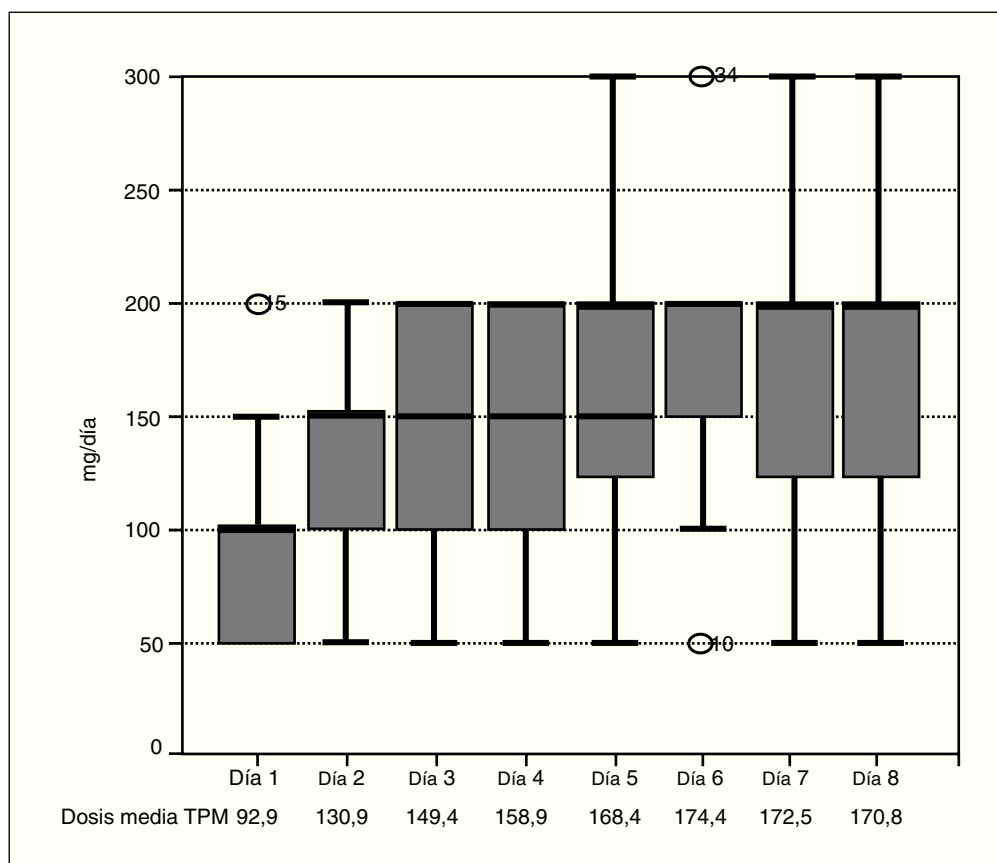
que remitieron espontáneamente, y 3 pacientes requirieron un reajuste de la dosis por presentar sedación excesiva. Estos 3 pacientes fueron dados de alta con una dosis de 50 mg/día.

## DISCUSIÓN

A pesar de las limitaciones propias de un estudio abierto y no aleatorizado, los autores encuentran una asociación entre el tratamiento con topiramato y una estancia hospitalaria más corta en la desintoxicación de pacientes con una adicción similar en cantidades de alcohol y de benzodiazepinas. El tratamiento con topiramato también se asocia con la prescripción de dosis significativamente más bajas de benzodiazepinas al alta. El topiramato administrado a altas dosis sin titulación previa ha resultado ser muy bien tolerado por estos pacientes. Las principales limitaciones del estudio son las siguientes:

1. Se trata de un estudio abierto, no aleatorizado y retrospectivo.
2. No se han utilizado instrumentos clínicos.

**Fig. 3.** Presentación en Boxplot de las medianas de las dosis administradas en los 8 primeros días de tratamiento con sus respectivas distancias intercuartiles y la dosis media de topiramato (TPM) utilizada en cada día.



3. Los grupos de estudio pertenecen a períodos diferentes en los que las condiciones asistenciales pueden haberse modificado.

4. No se controlan las diferencias entre los 2 grupos, en particular la dependencia de otras sustancias y los tratamientos coadyuvantes administrados durante el ingreso, como antidepresivos y neurolépticos, que podrían influir en las variables resultantes estudiadas.

Nuestra experiencia no coincide con la de otros grupos que han encontrado una incidencia considerable de efectos indeseables a dosis del orden de 200 mg/día, alcanzadas tras proceder a la titulación recomendada<sup>16,17</sup>. Algunos estudios sobre la afección cognitiva producida por el topiramato muestran que se atenúa si se sigue una titulación más lenta<sup>18</sup>. Nuestra experiencia va a favor de la hipótesis de que el paciente toxicómano adicto al alcohol y/o a las benzodiazepinas podría presentar un estado de adaptación de sus neuroceptores que requeriría y haría más tolerables dosis elevadas de topiramato.

Por otra parte, en la medida en que el tratamiento con topiramato se relaciona con una reducción del *craving* por el alcohol<sup>6,11,12</sup>, esta modalidad de desintoxicación podría revestir un interés suplementario para la desintoxicación de pacientes alcohólicos. Otros autores<sup>19</sup> han comprobado en medio ambulatorio una reducción del *craving* por otras sustancias como la cocaína y la heroína bajo tratamiento con topiramato. Parece razonable esperar que este tratamiento resulte de igual interés para el *craving* por las benzodiazepinas.

Los resultados de este estudio sugieren el interés de profundizar en el estudio de la eficacia del topiramato en el tratamiento de desintoxicación y en la prevención de recaídas del paciente alcohólico y/o dependiente de las benzodiazepinas, así como en la adaptación de las dosis a las características de estos pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ciraulo DA, Sands BF, Shader RI. Critical review of liability for benzodiazepine abuse among alcoholics. *Am J Psychiatry*. 1988;145:1501-6.
2. Faingold CL, N'Gouemo P, Riaz A. Ethanol and neurotransmitter interactions—from molecular to integrative effects. *Prog Neurobiol*. 1998;55:509-35.
3. Heinz A, Schafer M, Higley JD, Krystal JH, Goldman D. Neurobiological correlates of the disposition and maintenance of alcoholism. *Pharmacopsychiatry*. 2003;36 Suppl 3:S255-8.
4. Dodd PR, Beckmann AM, Davidson MS, Wilce PA. Glutamate-mediated transmission, alcohol, and alcoholism. *Neurochem Int*. 2000;37:509-33.
5. San L, Arranz B. El acamprosato en el tratamiento del alcoholismo. *Psiquiatría Biológica*. 1999;6:28-35.
6. Johnson BA, Swift RM, Ait-Daoud N, DiClemente CC, Javors MA, Malcolm RJ Jr. Development of novel pharmacotherapies for the treatment of alcohol dependence: focus on antiepileptics. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004;28:295-301.
7. Flores EA. Neurobiología del alcohol. En: Manual SET de alcoholismo. 1.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2003.
8. Cheseaux M, Monnat M, Zullino DF. Topiramate in benzodiazepine withdrawal. *Hum Psychopharmacol*. 2003;18:375-7.
9. Shank RP, Gardocki JF, Streeter AJ, Maryanoff BE. An overview of the preclinical aspects of topiramate: pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action. *Epilepsia*. 2000;41 Suppl 1:S3-9.
10. Cagetti E, Baicy KJ, Olsen RW. Topiramate attenuates withdrawal signs after chronic intermittent ethanol in rats. *Neuroreport*. 2004;15:207-10.
11. Rubio G, Ponce G, Jiménez-Arriero MA, Palomo T, Manzanares J, Ferre F. Effects of topiramate in the treatment of alcohol dependence. *Pharmacopsychiatry*. 2004;37:37-40.
12. Komanduri R. Two cases of alcohol craving cured by topiramate. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:612.
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;361:1677-85.
14. Saíz Díaz RA. Antiepilepticos: aportación de los nuevos fármacos. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud* 2004;28:33-40.
15. Mondragón Egaña M, Etxebarria Alfonso A, Madrazo Maza A. Benzodiazepinas. En: Salazar M, Peralta C, Pastor J, editores. Tratado de psicofarmacología. Bases y aplicación clínica. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2003.
16. Bootsma HP, Coolen F, Aldenkamp AP, et al. Topiramate in clinical practice: long-term experience in patients with refractory epilepsy referred to a tertiary epilepsy center. *Epilepsy Behav*. 2004;5:380-7.
17. Aldenkamp AP, De Krom M, Reijns R. Newer antiepileptic drugs and cognitive issues. *Epilepsia*. 2003;44 Suppl 4:21-9.
18. Aldenkamp AP, Baker G, Mulder OG, et al. A multicenter, randomized clinical study to evaluate the effect on cognitive function of topiramate compared with valproate as add-on therapy to carbamazepine in patients with partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2000;41:1167-78.
19. Batlle E, Andrés I, Bastardas J, et al. Impulsividad, consumo de sustancias y tratamiento con topiramato. Póster presentado en el VII Congreso Nacional de Psiquiatría. Palma de Mallorca; 2003.