

## **Tratamiento psicofarmacológico de la dependencia alcohólica (I): Aspectos generales de los fármacos anticraving. Topiramato: Estado actual del conocimiento**

Sergio Ruiz-Doblado\*, Teresa Rueda-Villar\*\*, Antonio Baena-Baldomero\*\*\*

\* Director Unidad Gestión Clínica Psiquiatría. Hospital de la Merced. Osuna (Sevilla). \*\* Facultativo Especialista de Área Psiquiatría. Centro Salud Mental Écija (Sevilla). \*\*\* Facultativo Especialista de Área Psiquiatría. Centro Salud Mental Osuna (Sevilla).

Dirección postal: Dr. Sergio Ruiz-Doblado. Servicio de Psiquiatría. Hospital de la Merced. Avda. Constitución, 2. 41640 Osuna (Sevilla).

E-mail: [sergioruiz@ozu.es](mailto:sergioruiz@ozu.es)

Declaración de intereses: Sergio Ruiz-Doblado ha actuado como consultor de HealthCare Advisory Board (Montreal, Canadá) y LeadPhysician (Londres, UK), ha percibido honorarios como speaker de Janssen-Cilag, Lilly y Otsuka Pharmaceuticals, derechos de autor de Doyma-Elsevier, y ha participado como revisor para la Revista Española de Salud Pública, JEADV, BioMed Central y Clinical Drugs Investigation. Teresa Rueda-Villar y Antonio Baena-Baldomero no declaran conflicto de intereses. El presente artículo no ha recibido fondos de financiación, becas o soporte alguno por parte de ninguno de los laboratorios comercializadores de Topiramato en España.

### **Resumen.**

En los últimos años, y coincidiendo con el avance registrado en la investigación de las bases fisiopatológicas y neurobiológicas de las conductas adictivas, diversos psicofármacos van utilizándose, como complemento de las terapias psicosociales, en el tratamiento global de la dependencia alcohólica. La activación de la vía dopaminérgica mesocorticolímbica (Área Tegmental Ventral), que recibe numerosas aferencias y eferencias, se configura así como el eje común sobre el que pivotan los mecanismos de refuerzo-recompensa, el craving y la dependencia a numerosas drogas de abuso.

Tras los clásicos aversivos alcohólicos o interdictores y pasando por la naltrexona y el acamprosato, nuevos fármacos vienen a unirse, en los últimos años, al arsenal terapéutico disponible en la adicción al alcohol. Revisamos las características farmacológicas y las condiciones de uso clínico del topiramato, un anticonvulsivante con un cuerpo creciente de resultados positivos en el tratamiento de esta dependencia. El respaldo experimental y clínico del uso de topiramato en alcohólicos procede tanto de estudios de experimentación animal como de ensayos clínicos (cuatro desde 2003) y estudios naturalísticos de seguimiento a 6 y a 12 meses (dos desde 2007), mostrando la literatura una reducción en la severidad del consumo, número de bebidas/día, número de heavy-drinking days, mayor tiempo de abstinencia total y mejora de diversos parámetros médicos y de calidad de vida en los pacientes alcohol dependientes.

**Key-words:** Topiramato. Dependencia-alcohólica. Anticonvulsivantes. Drogas-de-Abuso.

Psychopharmacological treatment of alcohol-dependence (I): General concepts about anticraving drugs. Topiramate: An update.

**Abstract.**

In the last years, the advance experimented in the physiopathological and neurobiological basis of addictive behaviors has got a progressive and broader use of psychoactive drugs in the treatment of alcoholic dependence. Indeed, these treatments may perform as an excellent complement of psychosocial therapies in alcohol addiction. The activation of dopaminergic mesocorticolimbic via (Tegmental Ventral Area), with several input and output pathways, converges in the common, central axis around both reinforcement/reward mechanisms and craving spin.

After the classical alcoholic aversives, new psychoactive drugs as naltrexone and acamprosate complete in the recent years the therapeutic arsenal for the treatment of alcohol dependent patients. We review in this article the pharmacological and clinical characteristics of topiramate, an anticonvulsant drug characterized by an increasing corpus of knowledge in the treatment of this addiction. Several studies concerning animal research on topiramate; four randomized, placebo-controlled clinical trials (since 2003); and two follow-up, naturalistic studies (since 2007), are collected, analyzed and discussed. Results suggest that topiramate treatment may reduce the severity of alcohol addiction, the number of drinks per day, number of heavy-drinking days and days of total abstinence to relapse. Topiramate use may also produce an additional improvement in several medical and quality-of-life related variables in alcoholic patients.

**Key-words:** Topiramate. Alcohol-dependence. Anticonvulsants. Abuse-Substances.

**1.- Introducción: Bases neurobiológicas de las conductas adictivas. Los fármacos anticraving como complemento de las terapias psicosociales en la dependencia a drogas de abuso.**

Desde hace varios años, y coincidiendo con el avance registrado en la investigación de las bases fisiopatológicas y neuroquímicas de las conductas adictivas, diversos psicofármacos van progresivamente utilizándose como tratamiento complementario a las terapias psicosociales en el manejo global de la dependencia alcohólica.

Desde los tradicionales aversivos alcohólicos (disulfiram y cianamida cálcica), aún en uso en determinados pacientes, y pasando por los antagonistas opiáceos como naltrexona y los antagonistas glutamatérgicos como acamprosato, las pautas de tratamiento global van incluyendo cada vez con más asiduidad psicofármacos para controlar el "craving" (1). Los tratamientos psicofarmacológicos se convierten, de este modo, en un excelente complemento de las terapias cognitivo-conductuales, de base humanística y/o grupales en el abordaje holístico del paciente alcohol-dependiente.

Hace más de medio siglo que la investigación neurobiológica y psicológica experimental documentó claramente que las drogas de abuso podían actuar como reforzadores, haciéndolo de forma muy similar a como lo hacían los reforzadores naturales (2). Estos estudios fueron realizados sobre animales dependientes, por lo que se llegó a la conclusión inicial de que los animales estaban simplemente

desarrollando una conducta para evitar los síntomas de abstinencia. Poco después se demostró que los animales de experimentación eran capaces de desarrollar esa conducta para recibir inyecciones de cocaína (2).

Experimentos posteriores constataron que un animal puede autoadministrarse una droga de abuso sin necesidad de tener que evitar los síntomas de abstinencia (2). En esta línea de trabajo, durante los años siguientes se fue consolidando cada vez con más fuerza la hipótesis de que los efectos reforzadores de las drogas de abuso estaban más relacionados con su habilidad para estimular los sistemas neuroquímicos cerebrales de refuerzo-recompensa (área tegmental ventral -ATV-) que con la disminución de los síntomas abstinenciales.

Actualmente está bien establecido por la investigación en ciencias básicas que las drogas de abuso actúan de manera común sobre un determinado sustrato neurobiológico, el denominado “Sistema Cerebral de Refuerzo-Recompensa” de los mamíferos, que actúa poderosamente sobre el comportamiento y la motivación. Los efectos de los opiáceos, la cocaína y otras drogas como el alcohol pueden ser tan potentes como para llegar a convertirse en la primera fuerza motivacional en la vida de un individuo.

De este modo, las drogas de abuso funcionan como refuerzos positivos directos neuronales en los mismos sistemas cerebrales que normalmente median las acciones de los reforzadores naturales como la comida, el agua y la conducta sexual (2). Los diferentes hallazgos de la investigación neurofuncional y de la bioquímica cerebral confirman, a día de hoy, que la dopamina, los péptidos opioides, el balance entre neurotransmisores excitadores e inhibidores (Glutamato/GABA) y las vías serotoninérgicas y noradrenérgicas tienen una función central en estos efectos reforzadores de las drogas de abuso, constituyendo el sustrato neurobiológico sobre el que pivotan, como un eje común, las conductas adictivas (4).

En el CUADRO 1 se detallan, a modo de síntesis ilustrativa, diversas características del Sistema Cerebral de Refuerzo-Recompensa de los mamíferos o Area Tegmental Ventral (ATV).

CUADRO 1: Sistema Cerebral de Refuerzo-Recompensa de los mamíferos o Área Tegmental Ventral (ATV) (2,37,38)

\* El ATV, estructura neuroanatómica fundamental que configura el Sistema Cerebral de Refuerzo-Recompensa de los mamíferos, envía proyecciones a la amígdala, núcleo accumbens, caudado/putamen, hipotálamo lateral y corteza prefrontal. Estas áreas cerebrales están, por tanto, interconectadas y reciben numerosas aferencias y eferencias, regulando entre todas ellas las conductas adictivas, la motivación y el estado emocional.

\* Aunque cada una de las diversas áreas que constituyen este circuito cerebral están implicadas en la recompensa por drogas, el núcleo accumbens parece desempeñar el papel central. Debido a la posición central de este núcleo entre los inputs límbicos y los outputs motores, el núcleo accumbens ha sido considerado como una interfaz límbico-motora o lugar donde las emociones son trasladadas a acciones conductuales.

\* El núcleo accumbens podría ser responsable, según diversos autores, de la bien descrita asociación entre refuerzo positivo y comportamiento locomotor. Este núcleo quedaría así configurado como una especie de “transformador” entre regiones cerebrales, que convierte señales eléctricas y químicas recibidas del sistema límbico en acciones motivacionales y psicomotoras. Diversos datos apuntan a que la dopamina (vías dopaminérgicas mesocorticolímbicas) y los péptidos opioides endógenos pueden servir, junto a otros sistemas

de neurotransmisión complementarios, como “amplificadores” de señal, activando o abriendo las puertas que permiten a los inputs emocionales acceder a los sistemas motores.

\* Las vías dopaminérgicas mesocorticolímbicas se originan en el grupo celular A10 del ATV, y su papel en la mediación de la recompensa explica la acción anticraving de numerosos psicofármacos que actúan sobre esta vía, tanto directa como indirectamente (a través de los péptidos opioides, sistema noradrenérgico del locus ceruleus, sistema serotoninérgico del rafe dorsal, sistema gabaérgico inhibitor, sistema glutamatérgico/NMDA excitador): bupropion en la adicción a nicotina, naltrexona en la dependencia de opiáceos y de alcohol, acamprosato en la dependencia alcohólica, antidepresivos ISRS en la dependencia a cocaína, diversos antipsicóticos con acción anticraving, etc

\* Existen muchas formas naturales de desencadenar la liberación de dopamina por parte de las neuronas mesocorticolímbicas, que van desde los logros intelectuales y deportivos hasta el orgasmo sexual, la lectura de un buen libro o la audición de una sinfonía. Podríamos denominarlos “climax naturales”. Otros inputs pueden actuar sobre la vía dopaminérgica mesocorticolímbica estimulándola y provocando “climax no naturales”: alcohol y drogas de abuso.

## 2.- Farmacoterapia de la dependencia alcohólica: una revisión de los datos actuales.

En la actualidad, tanto los aversivos alcohólicos o interdictores (disulfiram, cianamida cálcica) como naltrexona (un antagonista opiáceo) y acamprosato (un antagonista glutamatérgico) cuentan con un amplio soporte documental, experimental y clínico en el tratamiento de la dependencia alcohólica (1,5). Los tratamientos aversivos clásicos no están desprovistos de algunos riesgos para los pacientes (crisis hipertensivas en la reacción disulfiram-alcohol, hepatopatía tóxica como efecto adverso raro de cianamida cálcica), y deben ser utilizados siempre con el consentimiento del enfermo y supervisados estrechamente (1,5).

En la actualidad, tanto la naltrexona como el acamprosato presentan un amplio respaldo experimental, permitiendo ambos disminuir el nivel de craving en el paciente alcohólico, reducir el número y la intensidad de las recaídas en el consumo y mejorar el nivel de funcionamiento psicosocial de los pacientes a medio plazo (5). Su eficacia aumenta cuando se realiza un plan de tratamiento individualizado que combina terapias psicosociales de diversa orientación (cognitivo-conductual, grupos psicoterapéuticos, autoayuda, etc.) con fármacos anticraving.

Mientras que la naltrexona parece eficaz en la atenuación de los efectos placenteros del alcohol y en la reducción del consumo en los grandes bebedores o heavy-drinkers, convirtiéndolos en consumidores más blandos, el acamprosato parece más dirigido a conseguir la abstinencia completa a medio-largo plazo en bebedores sociales (5). El uso de ambos fármacos por parte de los clínicos se encuentra bastante extendido en la actualidad, a lo que puede contribuir, además de su eficacia moderada en el craving, la buena tolerabilidad de ambos compuestos.

Las náuseas, que aparecen en menos del 10% de los casos con naltrexona, y la diarrea, relacionada con acamprosato, suelen ser los efectos indeseables más frecuentes. Estos secundarismos suelen autolimitarse y rara vez obligan a la suspensión del tratamiento, siendo ambos fármacos en general bien tolerados (5).

En cuanto a otros fármacos con potencial acción anticraving, los resultados de eficacia son bastante menos consistentes. La excelente revisión de Mann en CNS Drugs (5) señala que los Inhibidores Selectivos

de la Recaptación de Serotonina (ISRS) no han demostrado aún su acción anticraving, aunque pueden mejorar algunos dominios psicopatológicos como la ansiedad o depresión comórbidas.

Los datos disponibles sobre ISRS en el tratamiento de la dependencia alcohólica sin comorbilidad psiquiátrica son contradictorios, heterogéneos y basados a veces en estudios cuestionables desde el punto de vista metodológico (5,6-8). Un hecho similar sucede con otros psicofármacos utilizados en el tratamiento de la adicción al alcohol, como la buspirona, las benzodiacepinas o los antipsicóticos atípicos: la acción anticraving “pura” o per se no está suficientemente contrastada, siendo necesarios estudios adicionales que delimiten claramente su acción antiadictiva de forma independiente a sus propiedades ansiolíticas o antidepresivas.

Lo mismo ocurre con diversos anticonvulsivantes y reguladores del humor sobre los que se han realizado estudios experimentales en animales y humanos a lo largo de los últimos años, excepción hecha del topiramato. Nos ocuparemos a continuación de este fármaco, sus características de uso en la práctica clínica y sus propiedades antiadictivas, revisando la bibliografía más reciente relacionada con su uso en la dependencia alcohólica.

### **3.- Topiramato: características farmacológicas y uso clínico.**

Topiramato es un compuesto aprobado inicialmente como anticonvulsivante (epilepsia). La Food and Drug Administration aprobó su uso en la epilepsia en 1996 (9) Se utiliza también en la actualidad como regulador del humor complementario en el tratamiento de los pacientes con Trastorno Afectivo Bipolar. Esta indicación se fue fundamentando progresivamente en diversos estudios publicados a finales de los noventa y a lo largo de la pasada década (9).

Topiramato puede así asociarse a los denominados reguladores del humor mayores (litio, valproico, carbamazepina) para potenciar o mejorar la respuesta eutimizante. Otras indicaciones emergentes en la última década, con un cuerpo experimental de respaldo cada vez más sólido, son los trastornos del control de los impulsos, los trastornos de la conducta alimentaria (sobre todo en la bulimia nerviosa), la migraña y la dependencia alcohólica.

Se trata de un potenciador o facilitador de la neurotransmisión gabaérgica inhibitoria y un reductor de la neurotransmisión glutamatérgica excitatoria, actuando tanto sobre los canales de sodio como sobre los de calcio voltaje-dependientes. Es también un débil inhibidor de la anhidrasa carbónica. Se acepta, a día de hoy, que las acciones estabilizadoras del ánimo, antiimpulsivas y anticraving del topiramato suelen aparecer a dosis más bajas que la acción antiepiléptica (10).

En cuanto a sus propiedades farmacocinéticas, la absorción es rápida tras su administración por vía oral (9), con una biodisponibilidad del 80%. Su vida media es de alrededor de 19-25 horas, alcanzando su concentración plasmática máxima entre 1.5 y 4 h tras la administración oral. Presenta una cinética lineal en el rango de dosis de 100-1200 mg.

Su unión a proteínas plasmáticas es mínima (9). Su metabolismo se produce por hidroxilación, hidrólisis y conjugación con el ácido glucurónico, produciendo varios metabolitos inactivos. La eliminación de topiramato se produce básicamente por la orina, en un 70% sin modificar.

Su uso clínico es relativamente sencillo, aunque debe vigilarse la posible inhibición de la anhidrasa carbónica renal y consecuente disminución del bicarbonato sérico, pudiendo por tanto provocar ocasionalmente una acidosis metabólica. Por su inhibición de la anhidrasa carbónica debe también vigilarse su uso en pacientes afectados de glaucoma de ángulo cerrado. Finalmente, otra precaución a tener en cuenta consiste en recomendar al paciente un incremento de la ingesta oral de líquidos para reducir el riesgo de cálculos urinarios.

Topiramato está disponible en diversas presentaciones en nuestro país (comprimidos recubiertos de 25, 50, 100 y 200 mgr), y su posología se titula al alza lentamente, comenzando por 25 mgr/día la primera semana, e incrementando progresivamente la dosis a razón de 25-50 mgr por semana en las semanas posteriores.

La dosis es variable, aunque oscila entre 100 y 1200 mgr/día fraccionada en dos tomas, según la indicación (anticonvulsivante, reguladora del humor en monoterapia, reguladora del humor en tratamiento coadyuvante, anticraving, antiimpulsiva o antimigrañosa). Sus interacciones con mayor interés clínico pueden producirse con los estrógenos (posible disminución del efecto estrogénico por inducción enzimática), carbamazepina (inducción o inhibición metabólica, se recomienda vigilancia), antidiabéticos orales (vigilar glucemias) y sales de calcio (suma de efectos y riesgo de nefrolitiasis).

Sus efectos adversos de más interés para el clínico son aquellos relacionados con el SNC: cefalea, somnolencia, sedación, enlentecimiento psicomotor, mareos, dificultades de concentración y atención, nerviosismo, alteración del gusto (disgeusia) o parestesias. Otros efectos indeseables más raramente comunicados incluyen náuseas o intolerancia digestiva, temblor y diplopia (9). Los efectos relacionados con la sobredosificación suelen atenuarse con el tiempo, y pueden minimizarse con una escalada de dosis más lenta, siendo raro el abandono por los efectos secundarios (9). Lo mismo suele ocurrir con las molestias digestivas.

#### **4.- Topiramato en la dependencia alcohólica.**

Diversos estudios de experimentación animal han constatado que topiramato reduce el consumo de etanol (11-13). El trabajo de Nguyen et al (11) comprobó una disminución en el consumo de alcohol en 40 ratones de la cepa B6 tras inyectar topiramato subcutáneo. Zalewska et al (12) sugirieron posteriormente que la acción anticraving de topiramato en animales de experimentación no se relacionaba con un incremento plasmático de los niveles de betaendorfinas, hipotetizando que la acción antiadictiva del fármaco se ejercía probablemente sobre otros sistemas de neurotransmisión diferentes del sistema opioide.

Por su parte, Hargreaves et al (13) comprobaron que la acción reductora del consumo de etanol en ratas Wistar provocada por topiramato era significativa, aunque modesta en relación a la de la naltrexona, documentándose también una marcada acción antidepresiva de topiramato en el test de natación forzada (swimming forced-test).

Estos resultados positivos en experimentación animal se han ido contrastando, a lo largo de los últimos años, en diversos estudios de seguimiento y ensayos clínicos aleatorizados realizados en humanos (14-36).

Hasta la fecha, cuatro ensayos clínicos randomizados han comprobado la acción positiva del fármaco en la reducción del consumo étílico en humanos (14,23,26,27). Tres ensayos, realizados por Johnson y el grupo de Texas (14,23,26), han constatado que topiramato antagoniza los efectos reforzadores del alcohol en pacientes dependientes inhibiendo la respuesta dopaminérgica corticomesolímbica mediante la potenciación de la actividad aferente inhibitoria gabaérgica y la depleción de la actividad excitatoria glutamatérgica.

Topiramato reduciría, a las 12 semanas de tratamiento y comparado con el grupo placebo, el número de bebidas por día de consumo, los días totales de consumo severo (heavy-drinking days), los días de abstinencia total y los valores de la gamma-glutamyl-transferasa. También mejoraría la calidad de vida global de los pacientes dependientes y el bienestar subjetivo, reduciendo las consecuencias lesivas del consumo. Los niveles plasmáticos de lípidos y las tensiones arteriales sistólicas y diastólicas también presentarían una reducción significativa en relación al grupo tratado con placebo.

En cuanto a los efectos indeseables más frecuentemente documentados en los ensayos clínicos del grupo de Texas, las parestesias (50.8% vs 10.6%), la alteración del gusto o disgeusia (23% vs 4.8%), la anorexia (19.7% vs 6.9%) y la dificultad de concentración (14.8 vs 3.2%) fueron los que presentaron diferencias estadísticamente significativas en relación al grupo placebo. El cuarto ensayo clínico, el del grupo de Sao Paulo (27), comparó no sólo al topiramato con el placebo, sino que incluyó un tercer brazo de naltrexona. Se reclutaron un total de 155 pacientes, siendo el período de seguimiento similar al de los ensayos previos (12 semanas).

Topiramato fue superior a naltrexona, y ésta superior a placebo, en los días de abstinencia transcurridos hasta la primera recaída, días totales acumulados de abstinencia y días de heavy-drinking. Es reseñable el hecho de que las tasas de retención o adherencia en los grupos de alcohólicos anónimos fue también superior en los enfermos tratados con fármacos, mejorando éstos por tanto la “permeabilidad” de los pacientes a las terapias psicosociales. Por último y para finalizar con la revisión de los ensayos clínicos, es de reseñar que los cuatro ensayos analizados fueron publicados en revistas prestigiosas y con alto factor de impacto: Lancet, Journal of the American Medical Association-JAMA, Archives of Internal Medicine y Addiction.

Además de los ensayos clínicos revisados, diversos estudios de seguimiento más prolongados, realizados en condiciones naturalísticas o de práctica clínica real en nuestro país, han constatado la acción antiadictiva del fármaco. Así, el grupo de Oviedo ha comprobado en sendos estudios de seguimiento a 6 y a 12 meses (21,25,36) que topiramato reduce el número de unidades standard de bebida por día, las puntuaciones en la escala ADIS (Alcohol Dependence Intensity Scale), el craving y los niveles séricos de transaminasas. Los parámetros médicos, psicopatológicos y sociales (p.ej. empleo) también fueron favorables al grupo de topiramato.

Las dosis utilizadas se situarían sobre los 200 mgr/día, igual que en los ensayos del grupo de Texas. En cuanto a las tasas de adherencia, sólo 3 de un total de 64 pacientes abandonaron el tratamiento con topiramato debido a efectos adversos (21). Un reciente metanálisis realizado por Arbaizar et al (35) obtiene como conclusión que topiramato es eficaz en el tratamiento de la dependencia alcohólica, señalando que algunos estudios documentan una acción superior a la de la naltrexona, recogiendo otros, no obstante, tasas de mejoría inferiores a las obtenidas con aversivos (disulfiram).

El metanálisis recomienda el uso del fármaco, aunque aconseja investigación adicional sobre la dosis óptima. Se precisan, no obstante y a nuestro juicio, trabajos con períodos de seguimiento más prolongados que documenten la eficacia antialcohólica del topiramato a largo plazo, así como ensayos de diseño más complejo que comparen la eficacia del fármaco utilizado de forma aislada y combinado con las terapias psicosociales habituales (12 steps, grupos de autoayuda, terapia cognitivo-conductual), sinergia que mejorará, probablemente, los resultados obtenidos a la hora de abordar este importante problema de Salud Pública.

#### **5.- Perspectivas futuras con otros anticonvulsivantes: zonisamida.**

En 2007, Knapp et al (39) documentaron por primera vez que la zonisamida, un antiepiléptico de nueva generación, inyectado a dosis de 50 mg/kg, era eficaz en la reducción del consumo de etanol en animales de experimentación. Desde entonces, dos estudios abiertos con muestras pequeñas (40,41) y un ensayo clínico aleatorizado a doble ciego (43) han contrastado su eficacia en humanos alcohol dependientes en determinados parámetros de consumo (medidas de craving, heavy drinking days, valores de gamma-glutamyl-transferasa), no hallando eficacia significativa en otros como el número de días totales de abstinencia.

Se precisan, por tanto, estudios adicionales que delimiten claramente la eficacia de zonisamida en la dependencia alcohólica, y que delimiten también con mayor nitidez el perfil de pacientes en los que el fármaco puede ser eficaz.

#### **Bibliografía.**

- 1.- Ruiz-Doblado S. Tratamiento farmacológico de la dependencia alcohólica. *Farmacoter* 1998; 5: 263-9.
- 2.- Jiménez M, Ponce G, Rubio G, Jiménez-Arriero MA. Alcoholismo: adicción y dopamina. En: Bobes J, Casas M, Gutiérrez M. *Manual de evaluación y tratamiento de las drogodependencias*. Barcelona: Ars Médica; 2003. p. 157-73.
- 3.-Weiss F, Koob GF. Drogodependencias: neurotoxicidad funcional de los sistemas de recompensa del cerebro. En: Palomo T, Benninger R, Jiménez-Arriero MA, Archer T: *Trastornos adictivos*. Fundación Cerebro y Mente. Madrid: Síntesis; 2001. p. 49-69.
- 4.- Palomo T, Benninger JR, Jiménez-Arriero MA, Archer T. *Trastornos adictivos*. Fundación Cerebro y Mente. Madrid: Síntesis; 2001.
- 5.- Mann K. Pharmacotherapy of alcohol dependence: a review of the clinical data. *CNS Drugs* 2004; 18: 485-504.
- 6.- Kenna GA. Medications acting on the serotonergic system for the treatment of alcohol dependent patients. *Curr Pharm Des* 2010; 16:2126-35.



7.- Farren CK, Scimeca M, Wu R, Malley SO. A double-blind, placebo-controlled study of sertraline with naltrexone for alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend* 2009; 99: 317-21.

8.- Stella L, Addolorato G, Rinaldi B, Capuano A, Berrino L, Rossi F, et al. An open randomized study of the treatment of escitalopram alone and combined with gamma-hydroxybutyric acid and naltrexone in alcoholic patients. *Pharmacol Res* 2008; 57: 312-7.

9.- McElroy SL, Keck PE. Topiramato. En: Schatzberg AF, Nemeroff CB. *Tratado de Psicofarmacología*. Barcelona: Masson; 2006. p. 685-96.

10.- Stahl S. Nuevos antidepresivos y estabilizadores del ánimo. En: Stahl S. *Psicofarmacología Esencial: bases neurocientíficas y aplicaciones clínicas*. Barcelona, Gayban, 2002: 264-326.

11.- Nguyen SA, Malcom R, Middaugh LD. Topiramate reduces ethanol consumption by C57BL/6 mice. *Synapse* 2007; 61: 150-6.

12.- Zalewska J, Gorska D, Dyr W, Czarnecka E. Effect of repeated treatment with topiramate on the beta-endorphin plasma levels in rats selectively bred for high and low alcohol preference. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31: 525-8.

13.- Hargreaves GA, McGregor IS. Topiramate moderately reduces the motivation to consume alcohol and has a marked antidepressant effect in rats. *Alcohol Clin Exp Res* 2007; 31: 1900-7.

14.- Johnson BA, Ait-Daoud N, Bowen CL, DiClemente CC, Roache JD, Lawson K, et al. Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1677-85.

15.- Johnson BA, Ait-Daoud N, Akhtar FZ, Ma JZ. Oral topiramate reduces the consequences of drinking and improves the quality-of-life of alcohol-dependent individuals: a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 905-12.

16.- Johnson BA. Progress in the development of topiramate for treating alcohol dependence: from a hypothesis to a proof-of-concept study. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28: 1137-44.

17.- Kenna GA, McGeary JE, Swift RM. Pharmacotherapy, pharmacogenomics, and the future of alcohol dependence treatment, part 1. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61: 2272-9.

18.- Kenna GA, McGeary JE, Swift RM. Pharmacotherapy, pharmacogenomics, and the future of alcohol dependence treatment, part 2. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61: 2380-8.

19.- Johnson BA. Recent advances in the development of treatments for alcohol and cocaine dependence: focus on topiramate and other modulators of GABA or glutamate function. *CNS Drugs* 2005; 19: 873-96.

20.- Ma JZ, Ait-Daoud N, Johnson BA. Topiramate reduces the harm of excessive drinking: implications for public health and primary care. *Addiction* 2006; 101: 1561-8.

21.- Fernández JJ, Marina PA, Montes M, Díaz T, Gutierrez E, Antuña MJ, et al. Topiramate as add-on-therapy in non-respondent alcohol dependent patients: a 12 month follow-up study. *Actas Esp Psiquiatr* 2007; 35: 236-42.

- 22.- De Sousa AA, De Sousa J, Kapoor H. An open randomized trial comparing disulfiram and topiramate in the treatment of alcohol dependence. *J Subst Abuse Treat* 2008; 34: 460-3.
- 23.- Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA, Wiegand F, Mao L, Beyers K, et al. Topiramate for treating alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298: 1641-51.
- 24.- Miranda R, McKillop J, Monti PM, Rohsenow DJ, Tidey J, Gwaltney C, et al. Effects of topiramate on urge to drink and the subjective effects of alcohol: a preliminary laboratory study. *Alcohol Clin Exp Res* 2008; 32: 489-97.
- 25.- Flórez G, García-Portilla P, Alvarez S, Saiz PA, Nogueiras L, Bobes J. Using topiramate or naltrexone for the treatment of alcohol-dependent patients. *Alcohol Clin Exp Res* 2008; 32: 1251-9.
- 26.- Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA, Wiegand F, Mao L, Beyers K. Improvement of physical health and quality of life of alcohol-dependents individuals with topiramate treatment: US multisite randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1188-99.
- 27.- Baltieri DA, Daro FR, Ribeiro PL, de Andrade AG. Comparing topiramate with naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Addiction* 2008; 103: 2035-44.
- 28.- Ray LA, Miranda R, McKillop J, McGeary J, Tidey JW, Rohsenow DJ, et al. A preliminary pharmacogenetic investigation of adverse events of topiramate in heavy drinkers. *Exp Clin Psychopharmacol* 2009; 17: 122-9.
- 29.- Kenna GA, Leggio L, Swift RM. A safety and tolerability laboratory study of the combination of aripiprazole and topiramate in volunteers who drink alcohol. *Hum Psychopharmacol* 2009; 24: 465-72.
- 30.- Kenna GA, Lomastro TL, Schiesl A, Leggio L, Swift RM. Review of topiramate: an antiepileptic for the treatment of alcohol dependence. *Curr Drug Abuse Rev* 2009; 2: 135-42.
- 31.- De Sousa A. The role of topiramate and other anticonvulsants in the treatment of alcohol-dependence: a clinical review. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2010; 9: 45-9.
- 32.- Rubio G, Martínez-Gras I, Manzanares J. Modulation of impulsivity by topiramate: implications for the treatment of alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29: 584-9.
- 33.- Shin AK, Greenfield SF. Topiramate in the treatment of substance-related disorders: a critical review of the literature. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 634-48.
- 34.- Johnson BA, Ait-Daoud N. Topiramate in the new generation of drugs: efficacy in the treatment of alcoholic patients. *Curr Pharm Des* 2010; 16: 2103-12.
- 35.- Arbaizar B, Diersen-Sotos T, Gómez-Acebo I, Llorca J. Topiramate in the treatment of alcohol dependence: a meta-analysis. *Actas Esp Psiquiatr* 2010; 38: 8-12.
- 36.- Flórez G, Saiz PA, García-Portilla P, Alvarez S, Nogueiras L, Bobes J. Topiramate for the treatment of alcohol dependence: Comparison with naltrexone. *Eur Addict Res* 2010; 17: 29-36.

37.- Ruiz-Doblado S, Díez-Piña JM. Bases neurobiológicas de la adicción a la nicotina. *An Psiquiatr* 2001; 17: 165-9.

38.- Stahl S. Psicofarmacología de la recompensa y sustancias de abuso. En: Stahl S. *Psicofarmacología Esencial: bases neurocientíficas y aplicaciones clínicas*. Barcelona: Gayban; 2002. p. 561-606.

39.- Knapp CM, Mercado M, Markley TL, Crosby S, Ciraulo DA, Kornetsky C. Zonisamide decreases ethanol intake in rats and mice. *Pharmacol Biochem Behav* 2007; 87: 65-72.

40.- Knapp CM, Sarid-Segal O, Richardson MA, Colaneri LS, Afshar M, Devine E, et al. Open label trial of the tolerability and efficacy of zonisamide in the treatment of alcohol dependence. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2010; 36: 102-5.

41.- Rubio G, López-Muñoz F, Ferre F, Martínez-Gras I, Ponce G, Pascual JM, et al. Effects of zonisamide in the treatment of alcohol dependence. *Clin Neuropharmacol* 2010; 33: 250-3.

42.- Arias AJ, Feinn R, Oncken C, Covault J, Kranzler HR. Placebo-controlled trial of zonisamide for the treatment of alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30: 318-22.