

Las propiedades farmacológicas de los antiepilépticos como moduladores de los sistemas glutamatérgico y gabaérgico indican su potencial utilidad en el tratamiento de los trastornos adictivos. Su eficacia clínica ha sido ampliamente estudiada en el tratamiento de desintoxicación de alcohol y benzodiazepinas y diferentes estudios avalan su utilidad en la prevención de recaídas en el consumo de alcohol. Con respecto a otras adicciones, hasta el momento se han realizado estudios sólo con muestras pequeñas y metodología diversa, por lo que los datos son menos consistentes, sin que pueda descartarse que estos fármacos puedan también aportar beneficios como tratamiento coadyuvante en otros trastornos adictivos. Además, los nuevos antiepilépticos ofrecen ventajas relevantes, especialmente respecto a su tolerabilidad. Los fármacos disponibles en la actualidad abarcan un amplio espectro de acciones farmacodinámicas, de forma que el avance en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a la adicción ayudará a diseñar estrategias más selectivas en la utilización de los antiepilépticos en función de sus mecanismos de acción específicos.

Palabras clave:
Antiepilépticos. Trastornos adictivos.

Actas Esp Psiquiatr 2008;36(Suppl. 3):22-27

Use of antiepileptics in addictions

The drug properties of antiepileptics as glutamatergic and gabaergic system modulators indicate their potential utility in the treatment of addictive disorders. Their clinical efficacy has been widely studied in the treatment of detoxication of alcohol and benzodiazepine. Furthermore, different studies support their utility in the prevention of relapses in alcohol consumption. In regards to other addictions, up to now studies have only

been conducted with small samples and different methodologies. Thus, the data are less consistent and do not make it possible to rule out the fact that these drugs may also contribute benefits as coadjuvant treatment in other addictive disorders. In addition, the new antiepileptics offer relevant advantages, especially in regards to their tolerability. The drugs that are currently available include a wide spectrum of pharmacodynamic actions. Therefore, advance in the knowledge of the pathophysiological mechanisms underlying the addiction will help to design more selective strategies in the use of antiepileptics based on their specific action mechanisms.

Key words:
Antiepileptics. Addictive disorders.

INTRODUCCIÓN

Durante las últimas décadas la investigación en adicciones se ha centrado principalmente en el conocimiento del sistema dopaminérgico, pero en los últimos años está focalizando su atención en otros sistemas. Los últimos datos indican que el aumento de dopamina inducido por la toma de sustancias de abuso provoca una intensa potenciación de las conexiones glutamatérgicas de origen frontal en el estriado y también en otras estructuras, como la amígdala y el tegmento ventral. Por tanto, se abren posibilidades de comprensión para la utilización de nuevas alternativas terapéuticas que modulen la actividad en los sistemas glutamatérgicos y gabaérgicos, como es el caso de los fármacos anticomiciales.

La mayoría de los fármacos antiepilépticos posee múltiples mecanismos de acción, aunque muchos de ellos actúan sobre el sistema glutamatérgico. La fenitoína actúa en los canales del sodio (Na^+) dependientes del voltaje, pero también bloquea los canales del calcio (Ca^{++}) activados por alto voltaje, con lo que se disminuye también la liberación de glutamato postictal¹. Se considera que el principal mecanismo de acción de la carbamazepina es su capacidad para estabilizar la forma inactiva del canal del Na^+ e inhibir la neurotransmisión glutamatérgica y el aumento del Ca^{++} libre intracelular inducido por *N*-metil-D-aspartato (NMDA) y por

Correspondencia:
Guillermo Ponce
Unidad de Alcoholismo y Patología Dual
Servicio de Psiquiatría
Hospital Universitario Doce de Octubre
Av. de Córdoba, s/n
28041 Madrid
Correo electrónico: gponcealfaro@gmail.com

glicina¹. El valproato suprime las despolarizaciones transitorias desarrolladas por NMDA¹, regula los transportadores de glutamato glial², facilitando así la eliminación del glutamato de las regiones sinápticas. Además reduce la expresión sináptica de receptores de ácido propiónico α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol (AMPA) inducida por la activación glutamatergica, clave en los procesos de potenciación^{3,4}.

En cuanto a los nuevos antiepilépticos, la lamotrigina actúa presinápticamente en los canales de Na⁺ controlados por voltaje para atenuar tanto la liberación de glutamato como la detonación repetida^{1,5,6}. La gabapentina influye en la síntesis del glutamato¹ e inhibe su liberación^{7,8}. La vigabatrina y la tiagabina reducen la transmisión glutamatergica inducida en el hipocampo⁹⁻¹¹.

El topiramato posee múltiples mecanismos de acción, incluida la inhibición de las corrientes del Na⁺ y del Ca⁺⁺, el bloqueo del receptor de glutamato de subtipo AMPA/kainato y la facilitación de los efectos del ácido γ -aminoburico (GABA), sin afectar al área de reconocimiento de benzodiazepinas de este receptor^{1,12}.

Dadas las características farmacológicas de estos fármacos, la investigación más importante hasta la fecha se ha realizado en dependencia de alcohol. En la siguiente revisión se presentarán los datos sobre utilidad de los antiepilépticos en diferentes trastornos adictivos.

ANTIEPILÉPTICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA DEPENDENCIA DEL ALCOHOL

Tratamiento de desintoxicación

El consumo excesivo y continuado de bebidas alcohólicas conduce a un proceso de neuroadaptación, que se manifiesta horas después del cese del consumo en forma de síntomas de abstinencia al alcohol¹³. La característica fundamental del síndrome de abstinencia al alcohol es el estado de hiperactividad autonómica, temblor distal de manos, insomnio, náuseas o vómitos, alucinaciones visuales, táctiles o auditivas transitorias, ilusiones, ansiedad, agitación y crisis convulsivas^{14,15}. El mecanismo etiopatogénico del síndrome de abstinencia no es todavía bien conocido en su totalidad. Se ha relacionado con el aumento de la actividad de receptores NMDA y la disminución de la actividad del sistema gabaérgico, produciéndose un incremento en la actividad de los sistemas noradrenérgico y dopaminérgico^{16,17}.

Las benzodiazepinas son el grupo de fármacos más utilizados en la desintoxicación¹⁸ por su potente efecto sedante e hipnótico y su capacidad de controlar y prevenir las crisis comiciales con una amplia ventana terapéutica. Sin embargo, el riesgo de depresión central y su capacidad adictiva son las principales complicaciones¹⁹. El clometiazol presenta una importante acción sedante, hipnótica y anticonvulsivante, aunque con una importante acción depresora central

y gran potencial adictivo²⁰. La tiaprida es un neuroléptico de la familia de las benzamidas, con efecto antialucinatorio en el delirium y escaso efecto hipnótico²¹, que no tiene capacidad adictiva ni potencia los efectos del alcohol. Sin embargo, carece de capacidad para controlar las complicaciones comiciales. En los últimos 20 años se ha investigado la utilización de antiepilépticos como tratamiento alternativo.

Carbamazepina

La carbamazepina ha demostrado eficacia para reducir los síntomas de abstinencia en ensayos abiertos²²⁻²⁴. En cuanto a los estudios controlados con placebo, Bjorkqvist et al.²⁵ en 100 pacientes externos que inician tratamiento de desintoxicación no encontraron diferencias con respecto a la finalización del tratamiento, pero los síntomas de abstinencia, especialmente los trastornos del sueño, desaparecieron antes en el grupo de carbamazepina.

Como las benzodiazepinas se suelen considerar el principal método para la desintoxicación del alcohol, varios estudios aleatorios, doble ciego, han comparado carbamazepina con oxazepam y lorazepam. Malcolm et al.²⁶ encontraron que la carbamazepina y el oxazepam fueron igualmente eficaces en un estudio con 66 pacientes. Similares resultados obtuvieron Stuppaeck et al.²⁷ durante los primeros días de tratamiento, y una importante superioridad estadística de la carbamazepina en los días 6 y 7. En el estudio de Malcolm et al.²⁸ para el tratamiento de pacientes externos con fuerte síndrome de abstinencia del alcohol, la carbamazepina resultó ser superior al lorazepam para evitar los síntomas de abstinencia de rebote y reducir el consumo tras el tratamiento.

La carbamazepina se ha comparado en estudios doble ciego con clometiazol, fenobarbital y tiaprida, todos ellos validados anteriormente como agentes antiabstinencia, y en todos los casos se ha encontrado similar eficacia²⁹⁻³².

Oxcarbazepina

Se trata de un cetoderivado de la carbamazepina, que en el ser humano se convierte casi por completo y de manera inmediata en un metabolito activo, un 10-monohidroxi-derivado (MHD)^{33,34}, por lo que la oxcarbazepina debe considerarse un prefármaco de éste. Muestra mecanismos de acción análogos a los de la carbamazepina^{35,36}, aunque como resulta eficaz en algunos pacientes resistentes a carbamazepina sugiere que tenga algún mecanismo de acción adicional, posiblemente en los canales del potasio. No ha podido demostrar efectos gabaérgicos y glutamérgicos³⁴. Ha demostrado un perfil de tolerabilidad muy superior, con efectos secundarios leves y transitorios y sin que se hayan referido las graves complicaciones asociadas al uso de carbamazepina. El efecto secundario potencialmente más grave que puede producir es hiponatremia, siendo en la mayoría de los casos asintomática³⁷.

La oxcarbazepina mostró eficacia similar a las benzodiazepinas en un estudio abierto, comparado con diazepam³⁸. Sin embargo, oxcarbazepina resultó mejor tolerada y, sobre todo, presentó menor ansiedad de rebote y menor dificultad para su retirada, lo que se consideró de especial interés dado el riesgo y la peligrosidad de desarrollar dependencia de benzodiazepinas en estos pacientes.

Otro estudio, aleatorizado simple ciego, ha demostrado una mayor reducción de los síntomas de abstinencia con oxcarbazepina frente a carbamazepina³⁹. Sin embargo, un trabajo más reciente⁴⁰, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, no ha encontrado ventaja en oxcarbazepina, aunque los autores destacan las dificultades del diseño utilizado para detectar diferencias.

Otros

La utilidad del valproato para el tratamiento de la abstinencia de alcohol ha sido estudiada en varios ensayos comparativos abiertos^{41,42}, que encuentran eficacia similar, pero una acción más rápida que las benzodiazepinas o el fenobarbital. En un ensayo aleatorizado de valproato en 36 pacientes hospitalizados publicado por Reoux et al.⁴³, doble ciego, controlado por placebo, con oxazepam como fármaco de rescate, el valproato redujo la necesidad de oxazepam durante la abstinencia aguda del alcohol.

La gabapentina se ha estudiado en trabajos abiertos con muestras pequeñas en los que se ha referido una utilidad especial en los problemas de ansiedad o sueño durante la privación. Bonnet et al.⁴⁴ llevaron a cabo un estudio aleatorizado, doble ciego, con 61 pacientes que no reveló diferencias importantes entre gabapentina y clometiazol.

Deshabitación y prevención de recaídas

Salloom et al.⁴⁵ realizaron un ensayo con valproato aleatorizado doble ciego, controlado con placebo, en 59 pacientes con trastorno bipolar I y alcoholismo comórbido en grupos paralelos. El grupo de valproato experimentó una proporción considerablemente menor de días de consumo de alcohol abusivo y una tendencia hacia un menor consumo que el grupo placebo. Cuando se añadió la medicación como covariante, el grupo de valproato consumió menos bebida por día de consumo de alcohol y mucha menos bebida en cada día con criterios de ingesta excesiva.

Mueller et al.⁴⁶ en un estudio piloto, doble ciego, controlado por placebo, realizado con 29 pacientes, de 12 meses de duración encontraron que la carbamazepina fue considerablemente más eficaz para disminuir la bebida por día de consumo y el número máximo de días de consumo abusivo durante 2 y 4 meses de seguimiento. Los análisis de supervivencia revelaron un retraso importante en el tiempo en que se produce el primer episodio de consumo abusivo. Malcolm et al.⁴⁷ compararon en 136 pacientes la evolución tras la

desintoxicación en dos grupos tratados con lorazepam o carbamazepina. Ambos fármacos resultaron igualmente eficaces para reducir los síntomas de la abstinencia del alcohol. Sin embargo, la carbamazepina resultó superior al lorazepam para evitar los síntomas de abstinencia de rebote y reducir el consumo posterior al tratamiento.

Rubio et al.⁴⁸ estudiaron a 24 pacientes adictos al alcohol que presentaban otros trastornos psiquiátricos para los cuales estaba indicada la prescripción de topiramato. La magnitud y la frecuencia del deseo y del abuso del alcohol disminuyeron considerablemente en la segunda semana y los valores de transferrina deficiente en carbohidratos descendieron a partir de la sexta.

Johnson et al.⁴⁹ realizaron un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo, de 12 semanas, en 150 pacientes adictos al alcohol, comparando topiramato y placebo. La dosis de topiramato se aumentó utilizando un programa fijo durante 3 semanas de 25 a 300 mg/día. Al final del estudio los pacientes del grupo de topiramato tenían mejores resultados en cuanto a menor número de días de consumo, de días de consumo excesivo y de bebidas por día de consumo. También presentaban menos deseo de beber.

En cuanto a la utilidad de la oxcarbazepina en la deshabitación de alcohol, destaca un trabajo reciente, con un diseño abierto aleatorizado, que encuentra mayores tasas de abstinencia a los 90 días con dosis altas de oxcarbazepina en relación con dosis bajas del mismo producto o tratamiento con naltrexona⁶⁶.

ANTIEPILÉPTICOS EN OTRAS ADICCIONES

Con respecto a carbamazepina, existen suficientes datos publicados, procedentes de estudios controlados con placebo, que respaldan su empleo como coadyuvante en las estrategias de reducción progresiva de benzodiazepinas y también tras la supresión brusca de las mismas⁵⁰⁻⁵². Los datos sobre el valproato son de momento insuficientes para proponer este medicamento como alternativa válida para tratar la abstinencia de las benzodiazepinas.

Dado que la abstinencia de cocaína carece de la mayor parte de los graves síntomas físicos que acompañan a la abstinencia de otras sustancias adictivas, los antiepilépticos se han utilizado sólo en la fase de deshabitación y prevención de recaídas.

La carbamazepina se ha estudiado en ensayos abiertos^{53,54} en los que ha mostrado capacidad para reducir el consumo de cocaína. En cuanto a los ensayos controlados, la evidencia es inconsistente⁵⁵⁻⁵⁷. Existen datos de eficacia de la gabapentina para reducir el deseo y los consumos de cocaína en estudios controlados en muestras pequeñas^{58,59} que no se han confirmado en un estudio más amplio⁶⁰. En este último estudio tampoco se encontraron ventajas con

lamotrigina. Otros estudios controlados, sin embargo, sí han referido cierta eficacia de este anticonvulsivante^{61,62}. Los datos sobre la adicción a la cocaína, por tanto, no han mostrado eficacia consistente de carbamazepina, gabapentina, lamotrigina y valproato. La única sustancia para la que existen datos prometedores es tiagabina, que ha mostrado ventaja frente a placebo en dos estudios controlados^{63,64}.

Kampman et al.⁶⁵ realizaron un ensayo doble ciego, controlado por placebo, de 13 semanas en 40 cocainómanos. El topiramato se valoró gradualmente a lo largo de 8 semanas hasta una dosis de 200 mg/día. Después de la octava semana, cuando la dosificación se completó, los sujetos tratados con topiramato presentaron mayor abstinencia del consumo de cocaína que los que tomaron placebo. También tuvieron más capacidad de lograr las 3 semanas de abstinencia continua de la cocaína.

Apenas existen datos, por el momento, sobre la utilidad de los antiepilépticos en pacientes adictos a opiáceos. Además, en estos pacientes puede ser más frecuente la aparición de efectos secundarios graves, lo que ha limitado la investigación con los antiepilépticos clásicos.

CONCLUSIONES

La utilidad potencial de los antiepilépticos en los trastornos adictivos deriva de varios datos teóricos: sus propiedades farmacológicas como moduladores de los sistemas glutamatérgico y gabérgico, implicados de forma crucial en las adicciones; la utilidad de estos fármacos en otras condiciones psicopatológicas estrechamente asociadas con las adicciones, como los trastornos afectivos y ansiosos o la impulsividad, y la tolerabilidad ampliamente mejorada de los nuevos antiepilépticos.

En cuanto a su eficacia clínica, está claramente demostrada su utilidad en el tratamiento de desintoxicación de alcohol y de benzodiazepinas. En cuanto al primero, los informes avalan su potencial utilidad también en la fase de deshabituación y prevención de recaídas.

Los datos son menos consistentes en relación con otras adicciones. Sin embargo, hasta el momento se han realizado estudios sólo con muestras pequeñas y metodología diferente, por lo que no puede descartarse que estos fármacos puedan también aportar beneficios como tratamiento coadyuvante en otros trastornos adictivos. Sin duda, el avance en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a la adicción ayudará a diseñar estrategias más selectivas en las que puedan incluirse algunos de los fármacos antiepilépticos disponibles en función de sus mecanismos de acción específicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kwan P, Sills GJ, Brodie MJ. The mechanisms of action of commonly used antiepileptic drugs. *Pharmacol Ther* 2001;90:21-34.
2. Willmore LJ. Divalproex and epilepsy. *Psychopharmacol Bull* 2003;37(Suppl. 2):43-53.
3. Du J, Gray NA, Falke C, Yuan P, Szabo S, Manji HK. Structurally dissimilar antimanic agents modulate synaptic plasticity by regulating AMPA glutamate receptor subunit GluR1 synaptic expression. *Ann N Y Acad Sci* 2003;1003:378-80.
4. Du J, Gray NA, Falke CA, Chen W, Yuan P, Szabo ST, et al. Modulation of synaptic plasticity by antimanic agents: the role of AMPA glutamate receptor subunit 1 synaptic expression. *J Neurosci* 2004;24:6578-89.
5. Wang SJ, Sihra TS, Gean PW. Lamotrigine inhibition of glutamate release from isolated cerebrocortical nerve terminals (synaptosomes) by suppression of voltage-activated calcium channel activity. *Neuroreport* 2001;12:2255-8.
6. Ahmad S, Fowler LJ, Whitton PS. Effects of acute and chronic lamotrigine treatment on basal and stimulated extracellular amino acids in the hippocampus of freely moving rats. *Brain Res* 2004;1029:41-7.
7. Coderre TJ, Kumar N, Lefebvre CD, Yu JS. Evidence that gabapentin reduces neuropathic pain by inhibiting the spinal release of glutamate. *J Neurochem* 2005;94:1131-9.
8. Cunningham MO, Woodhall GL, Thompson SE, Dooley DJ, Jones RS. Dual effects of gabapentin and pregabalin on glutamate release at rat entorhinal synapses in vitro. *Eur J Neurosci* 2004;20:1566-76.
9. Smolders I, Khan GM, Lindekens H, Prikken S, Marvin CA, Manil J, et al. Effectiveness of vigabatrin against focally evoked pilocarpine-induced seizures and concomitant changes in extracellular hippocampal and cerebellar glutamate, gamma-aminobutyric acid and dopamine levels, a micro-dialysis-electrocorticography study in freely moving rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;283:1239-48.
10. Inglefield JR, Perry JM, Schwartz RD. Postischemic inhibition of GABA reuptake by tiagabine slows neuronal death in the gerbil hippocampus. *Hippocampus* 1995;5(5): 460-8.
11. Iqbal S, Baziany A, Gordon S, Wright S, Hussain M, Miyashita H, et al. Neuroprotective effect of tiagabine in transient forebrain global ischemia: an *in vivo* microdialysis, behavioral, and histological study. *Brain Res* 2002;946:162.
12. Gibbs JW, Sombati S, DeLorenzo RJ, Coulter DA. Cellular actions of topiramate: blockade of kainate-evoked inward currents in cultured hippocampal neurons. *Epilepsia* 2000;41(Suppl. 1):S10-6.
13. Asociación Psiquiátrica Americana. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV), 4.ª ed. Barcelona: Masson, 1992.
14. Kolpelman MD. Alcohol Brain Damage. En: Glass IB, editor. *The international Handbook of Addictive Behaviour*. Londres: Routledge, 1991; p. 141-51.
15. Victor M. The effects of alcohol on the nervous system. En: Mendelson JH, Mello NK, editores. *Medical diagnosis and treatment of alcoholism*. New York: McGraw-Hill, 1992; p. 2001-261.
16. Samson HH, Harris RA. Neurobiology of alcohol abuse. *TIPS* 1992;13:206-11.
17. Tabakoff B, Hoffman PL. Neurobiology of alcohol. En: Galanter and Kleber, editores. *Textbook of substance abuse treatment*, 2.ª ed. American Psychiatric Press, 1999; p. 3-10.

18. Williams D, McBride AJ. The drug treatment of alcohol withdrawal symptoms: a systematic review. *Alcohol Alcoholism* 1998; 33:103-15.
19. Lejoyeux M, Solomon J, Adès J. Benzodiazepine treatment for alcohol-dependent patients. *Alcohol Alcoholism* 1998;33: 563-75.
20. Lundqvist G. The clinical use of chlormethiazole. *Acta Psychiatr Scand* 1996;42(Suppl. 92):113-4.
21. Peters H, Faulds D. Tiapride: a review of its pharmacology and therapeutic potential in the facilitation of alcohol withdrawal. *Drugs* 1994;47:1-24.
22. Stuppaeck CH, Barnas C, Hackenberg K, Miller CH, Fleischhacker WW. Carbamazepine monotherapy in the treatment of alcohol withdrawal. *Int Clin Psychopharmacol* 1990;5:273-8.
23. Franz M, Diabal H, Kunz S, Ulferts J, Gruppe H, Gallhofer B. Treatment of alcohol withdrawal: tiapride and carbamazepine versus clomethiazole. A pilot study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001;251:185-92.
24. Lucht M, Kuehn KU, Armbruster J, Abraham G, Gaensicke M, Barnow S, et al. Alcohol withdrawal treatment in intoxicated vs non-intoxicated patients: a controlled open-label study with tiapride/carbamazepine, clomethiazole and diazepam. *Alcohol Alcoholism* 2003;38:168-75.
25. Bjorkqvist SE, Isohanni M, Makela R, Malinen L. Ambulant treatment of alcohol withdrawal symptoms with carbamazepine: a formal multicentre double-blind comparison with placebo. *Acta Psychiatr Scand* 1976;53:333-42.
26. Malcolm R, Ballenger JC, Sturgis ET, Anton R. Double-blind controlled trial comparing carbamazepine to oxazepam treatment of alcohol withdrawal. *Am J Psychiatry* 1989;146:617-21.
27. Stuppaeck CH, Pycha R, Miller C, Whitworth AB, Oberbauer H, Fleischhacker WW. Carbamazepine versus oxazepam in the treatment of alcohol withdrawal: a double-blind study. *Alcohol Alcoholism* 1992;27:153-8.
28. Malcolm R, Myrick H, Roberts J, Wang W, Anton RF, Ballenger JC. The effects of carbamazepine and lorazepam on single versus multiple previous alcohol withdrawals in an outpatient randomized trial. *J Gen Intern Med* 2002;17:349-55.
29. Ritola E, Malinen L. A double-blind comparison of carbamazepine and clomethiazole in the treatment of alcohol withdrawal syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 1981;64:254-9.
30. Flygenring J, Hansen J, Holst B, Petersen E, Sorensen. Treatment of alcohol withdrawal symptoms in hospitalized patients. A randomized, double-blind comparison of carbamazepine (Tegretol) and barbitol (Diemal). *Acta Psychiatr Scand* 1984;69:398-408.
31. Seifert J, Peters E, Jahn K, Metzner C, Ohlmeier M, te Wildt B, et al. Treatment of alcohol withdrawal: chlormethiazole versus carbamazepine and the effect on memory performance a pilot study. *Addict Biol* 2004;9:43-51.
32. Agricola R, Mazzarino M, Urani R, Gallo V, Grossi E. Treatment of acute alcohol withdrawal syndrome with carbamazepine: a double-blind comparison with tiapride. *J Int Med Res* 1982; 10:160-5.
33. Faigle JW, Menge GP. Pharmacokinetics and metabolic features of oxcarbamazepine and their clinical significance; comparison with carbamazepine. *Int Clin Psychopharmacol* 1990;5(Suppl. 1): S73-82.
34. McLean MJ, Schumutz M, Wamil AW, Olpe HR, Portet C. Oxcarbamazepine: mechanism of action. *Epilepsia* 1994;(Suppl. 3): S5-9.
35. Wamil AW, Portet C, Jensen PK, Schmutz M, McLean MJ. Oxcarbamazepine and its monohydroxy metabolite limit action potential in mouse central neurons in cell culture. *Epilepsia* 1991; 32(Suppl. 3).
36. Schmutz M, Brugger F, Gentsch C, McLean MJ, Olpe HF. Oxcarbamazepine: preclinical anticonvulsants profile and putative mechanisms of action. *Epilepsia* 1993;34(Suppl. 5):S47-50.
37. Steinhoff BJ. Hyponatremic coma under oxcarbamazepine therapy. *Epilepsy Res* 1992;11:67-70.
38. Ponce G, Rodríguez-Jiménez R, Ortiz H, Rubio G, Jiménez-Arriero MA, Palomo T. Oxcarbazepina para la prevención de patología epiléptica en la desintoxicación alcohólica. *Rev Neurol* 2005;40.
39. Schik G, Wedegaertner FR, Liersch J, Hoy L, Emrich HM, Schneider U. Oxcarbazepine versus carbamazepine in the treatment of alcohol withdrawal. *Addict Biol* 2005;10:283-8.
40. Koethe D, Juelicher A, Nolden BM, Braunwarth WD, Klosterkötter J, Niklewski G, et al. Oxcarbazepine-efficacy and tolerability during treatment of alcohol withdrawal: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter pilot study. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31:1188-94.
41. Myrick H, Brady KT, Malcolm R. Divalproex in the treatment of alcohol withdrawal. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2000;26:155-60.
42. Lambie DG, Johnson RH, Vijayaseenan ME, Whiteside EA. Sodium valproate in the treatment of the alcohol withdrawal syndrome. *Aust N Z J Psychiatry* 1980;14:213-5.
43. Reoux JP, Saxon AJ, Malte CA, Baer JS, Sloan KL. Divalproex sodium in alcohol withdrawal: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:1324-9.
44. Bonnet U, Banger M, Leweke FM, Specka M, Muller BW, Hashemi T, et al. Treatment of acute alcohol withdrawal with gabapentin: results from a controlled two-center trial. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:514-9.
45. Salloum IM, Conelius JR, Daley DC, Kirisci L, Himmelhoch JM, Thase ME. Efficacy of valproate maintenance in patients with bipolar disorder and alcoholism: a double-blind placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:37-45.
46. Mueller TI, Stout RL, Rudden S, Brown RA, Gordon A, Solomon DA, et al. A double-blind, placebo-controlled pilot study of carbamazepine for the treatment of alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 1997;21:86-92.
47. Malcolm R, Myrick H, Roberts J, Wang W, Anton RF, Ballenger JC. The effects of carbamazepine and lorazepam on single versus multiple previous alcohol withdrawals in an outpatient randomized trial. *J Gen Intern Med* 2002;17:349-55.
48. Rubio G, Ponce G, Jiménez Arriero MA, Palomo T, Manzanares J, Ferré F. Effects of topiramate in the treatment of alcohol dependence. *Pharmacopsychiatry* 2004;3:37-40.
49. 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.
50. Kaendler SH, Volk S, Pflug B. Benzodiazepinentzug mit carbamazepin. *Der Nervenarzt* 1996;67:381-6.
51. Schweizer E, Rickels K, Case WG, Greenblatt DJ. Carbamazepine treatment in patients discontinuing long-term benzodiazepine therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:448-52.

52. Di Costanzo E, Rovea A. La profilassi della sindrome di astinenza da benzodiazepine nell'anziano: l'efficacia della carbamazepina. Un studio in doppio cieco con placebo. *Minerv Psichiatr* 1992; 33:301-4.
53. Kuhn KL, Halikas JA, Kemp KD. Carbamazepine treatment of cocaine dependence in methadone maintenance patients with dual opiate-cocaine addiction. *NIDA Res Monogr* 1989;95:316-7.
54. Halikas JA, Kuhn KL, Crea FS, Carlson GA, Crosby R. Treatment of crack cocaine use with carbamazepine. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1992;18:45-56.
55. Campbell JL, Thomas HM, Gabrielli W, Liskow BI, Powell BJ. Impact of desipramine or carbamazepine on patient retention in outpatient cocaine treatment: preliminary findings. *J Addict Dis* 1994;13:191-9.
56. Cornish JW, Maany I, Fudala PJ, Neal S, Poole SA, Volpicelli P, et al. Carbamazepine treatment for cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend* 1995;38:221-7.
57. Kranzler HR, Bauer LO, Hersh D, Klinghoffer V. Carbamazepine treatment of cocaine dependence: a placebo-controlled trial. *Drug Alcohol Depend* 1995;38:203-11.
58. Myrick H, Henderson S, Brady KT, Malcolm R. Gabapentin in the treatment of cocaine dependence: a case series. *J Clin Psychiatry* 2001;62:19-23.
59. Raby WN, Coomaraswamy S. Gabapentin reduces cocaine use among addicts from a community clinic sample. *J Clin Psychiatry* 2004;65:84-6.
60. Berger SP, Winhusen TM, Somoza EC, Harrer JM, Mezinskas JP, Leiderman DB, et al. A medication screening trial evaluation of reserpine, gabapentin and lamotrigine pharmacotherapy of cocaine dependence. *Addiction* 2005;100(Suppl. 1):58-67.
61. Winther LC, Saleem R, McCance-Katz EF, Rosen MI, Hameedi FA, Pearsall HR, et al. Effects of lamotrigine on behavioral and cardiovascular responses to cocaine in human subjects. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2000;26:47-59.
62. Margolin A, Avants SK, DePhilippis D, Kosten TR. A preliminary investigation of lamotrigine for cocaine abuse in HIV-seropositive patients. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1998;24:85-101.
63. González G, Sevarino K, Sofuoglu M, Poling J, Oliveto A, Gonsai K, et al. Tiagabine increases cocaine-free urines in cocaine-dependent methadone-treated patients: results of a randomized pilot study. *Addiction* 2003;98:1625-32.
64. Winhusen TM, Somoza EC, Harrer JM, Mezinskas JP, Montgomery MA, Goldsmith RJ, et al. A placebo-controlled screening trial of tiagabine, sertraline and donepezil as cocaine dependence treatments. *Addiction* 2005;100:68-77.
65. Kampman KM, Pettinati H, Lynch KG, Dackis C, Sparkman T, Weigley C, et al. A pilot trial of topiramate for the treatment of cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend* 2004;75:233-40.
66. Martinotti G, Di Nicola M, Romanelli R, Andreoli S, Pozzi G, Moroni N, et al. High and low dosage oxcarbazepine versus naltrexone for the prevention of relapse in alcohol-dependent patients. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2007;22:149-56.