

J. J. Fernández Miranda<sup>1</sup>  
P. A. Marina González<sup>1</sup>  
M. Montes Pérez<sup>1</sup>  
T. Díaz González<sup>1</sup>  
E. Gutiérrez Cienfuegos<sup>1</sup>  
M. J. Antuña Díaz<sup>1</sup>  
J. Bobes García<sup>2</sup>

# Topiramato como coadyuvante en el tratamiento del trastorno por dependencia de alcohol en pacientes no respondedores: un estudio de 12 meses

<sup>1</sup> Servicios de Salud Mental  
Servicio de Salud del Principado de Asturias (SESPA)  
Asturias

<sup>2</sup> Área de Psiquiatría  
Departamento de Medicina  
Universidad de Oviedo

**Introducción.** El topiramato es un fármaco neuromodulador que posee diferentes mecanismos de acción que podrían estar implicados en la dependencia alcohólica. Se ha estudiado su utilidad tanto en estudios abiertos como en un ensayo doble ciego.

**Método.** Se estudió en un grupo de pacientes ya en tratamiento por dependencia alcohólica (criterios CIE-10) con mala evolución (n=64) la utilidad y tolerabilidad del topiramato como coadyuvante en el programa de deshabituación mediante un estudio multicéntrico, abierto y prospectivo de 12 meses de duración. Para medir los resultados clínicos se utilizaron una escala visual de *craving* (EVC), una escala visual de *priming* (EVP), la Escala de Intensidad de dependencia alcohólica (EIDA), el número de días que bebían al mes y la cantidad bebida por el día en unidades de bebida estándar (UBE), así como parámetros analíticos como las transaminasas.

**Resultados.** El topiramato redujo de forma significativa ( $p < 0,001$ ) todas las variables estudiadas, tanto las derivadas de las Escalas visuales *Craving* y *Priming* y la EIDA como el número bebidas/día y las UBE/día consumidas, así como los valores del volumen corpuscular medio y la gamma-glutamilttransferasa. La dosis media final fue algo inferior a 200 mg/día. Sólo tres pacientes abandonaron por intolerancia.

**Conclusiones.** El topiramato mostró en condiciones asistenciales reales una buena respuesta clínica, medida tanto con la disminución de puntuación en escalas de dependencia y de *craving-priming* como con las bebidas referidas y las transaminasas, y parece ser un fármaco útil y bien tolerado para tratar a pacientes que presentan dependencia alcohólica y no responden adecuadamente a terapias estándar.

**Palabras clave:**  
Topiramato. Dependencia alcohólica. Tratamiento. *Craving*. EIDA.

*Actas Esp Psiquiatr* 2007;35(4):236-242

Correspondencia:  
Juan José Fernández Miranda  
Servicios de Salud Mental  
Servicio de Salud del Principado de Asturias (SESPA)  
Urb. Costa Verde, 11  
33299 Gijón  
Correo electrónico: miranvilla@telefonica.net

## Topiramate as add-on therapy in non-respondent alcohol dependant patients: a 12 month follow-up study

**Introduction.** Topiramate is a neuromodulator drug with different action mechanisms that could be implicated in alcohol dependence. It has been studied in open and double-blind studies. Method: In a group of patients (n=64) undergoing standard treatment for alcohol dependence (according to ICD-10 criteria) with poor outcomes, a 12 month observational, prospective and multi-center study was conducted to assess the usefulness and tolerability of topiramate as add-on therapy. Outcome measures were retention rate, alcohol consumption (days of drinking per month and number of Standard Drink Units [SDU] per day, and results of Alcohol Dependence Intensity Scale [ADIS]), craving and priming visual scales and serum transaminase levels.

**Results.** In these patients, adding topiramate leads to a significant decrease ( $p < 0.001$ ) in all the variables studied, including those derived from the craving and priming visual scales, the ADIS as well as the number of drinks/day and SDU/day consumed, the MCV and GGT values. Mean topiramate dose was almost 200 mg/day. Only three patients dropped out due to adverse reactions.

**Conclusions.** Topiramate showed positive results for alcohol dependence in real clinical practice, with a significant decrease in craving-priming and dependence intensity scales, number of drinking days per month reported and transaminase levels. Topiramate seems to be a useful and well-tolerated pharmacological aid for patients with bad evolution in their alcohol dependence treatment.

**Key words:**  
Topiramate. Alcohol dependence. Treatment. Craving. ADIS.

## INTRODUCCIÓN

El abuso de alcohol es un grave problema de salud que causa el 1,5% de muertes en todo el mundo y cuyo tratamiento biopsicosocial, a pesar de tener alternativas farmacológicas y psicoterapéuticas útiles, no siempre es eficaz en

todos los pacientes<sup>1</sup>. Los efectos estimulantes del alcohol sensibilizan las áreas límbicas que intervienen en el refuerzo y el placer. En estos mecanismos intervienen muchos neurotransmisores. Entre ellos, el ácido gamma-aminobutírico (GABA) y el glutamato, sobre los cuales se produce una neuroadaptación por el abuso continuado de alcohol, cuya interrupción provoca el síndrome de abstinencia, con hiperactividad, ansiedad, disforia, alteraciones del sueño, etc., que pueden durar semanas o meses y son muchas veces causa de recaídas<sup>2</sup>.

Por otro lado, y a pesar de la falta de acuerdo sobre su significado y definición, el concepto de *craving* (deseo) es ampliamente utilizado para valorar el grado de problemas con el alcohol<sup>3,4</sup>. Y aunque ha suscitado menos debate y está aún menos definido, el concepto de *priming* o pérdida de control tras empezar a beber es algo que todos los clínicos han manejado con sus pacientes alcohólicos y que ha sido de difícil manejo farmacológico. El mayor conocimiento de los mecanismos y estructuras cerebrales relacionadas con el *craving* ha permitido comprender mejor su papel central en los trastornos adictivos y en las recaídas<sup>5,6</sup>. Así, por ejemplo, el incremento del recambio de GABA y el efecto antagonista sobre el sistema glutamatérgico pueden ser útiles en el tratamiento del *craving* en pacientes dependientes de alcohol, cuyos efectos sobre el sistema dopaminérgico se realizan fundamentalmente a través de mecanismos gabérgicos y glutamatérgicos<sup>7-9</sup>.

Durante los últimos años se han identificado medicaciones que pueden mejorar los tratamientos ya clásicos. Los antiepilépticos se han ensayado al inhibir la excitación neuronal, ya que en teoría podrían sustituir al alcohol y reducir los síntomas de abstinencia. Sin embargo, la experiencia con ellos es escasa, aunque tanto la carbamazepina como el ácido valproico y la gabapentina han reducido el consumo de alcohol en los pocos estudios realizados. En este sentido, el primer ensayo clínico publicado al respecto apunta a que el topiramato puede ser eficaz en pacientes con dependencia alcohólica, mejorando los resultados de los tratamientos estandarizados. En efecto, este estudio doble ciego aleatorizado de 12 semanas muestra una reducción significativa del consumo de alcohol en cuanto a número de bebidas/día, número de días en los que se bebe, cantidad bebida, alteraciones de las transaminasas y deseo de beber<sup>10</sup>. En cualquier caso es evidente que se necesitan más estudios controlados para confirmar esta efectividad.

El problema de la mayor parte de los estudios sobre alcoholismo es que se han diseñado incluyendo a pacientes con abstinencia reciente y con el objetivo de medir su mantenimiento. El estudio de Johnson et al.<sup>10</sup> difiere en cuanto a que no exige el mantenimiento de la abstinencia para seguir en el estudio. Esto es importante, ya que se adecúa más a la realidad clínica de la mayoría de los pacientes, al menos en fases iniciales de tratamiento. También estudios naturalísticos como el de Rubio et al.<sup>11</sup> y el de Bobes et al.<sup>12</sup> aportan el conocimiento de la evolución de los pacientes en condiciones habituales. Conviene recordar estudios naturalísticos

y ensayos clínicos sobre el uso del topiramato en otro tipo de adicciones, como a las benzodiazepinas<sup>13</sup>, los opiáceos<sup>14</sup> o la cocaína<sup>15</sup>.

En este marco de consolidar los conocimientos sobre la utilidad de los antiepilépticos en alcohólicos se inscribió el presente estudio, asumiendo sus limitaciones metodológicas. Su objetivo fue evaluar, mediante un estudio observacional de seguimiento, es decir, en la práctica clínica habitual, el posible efecto del topiramato en las tasas de retención, en el consumo y en su deseo, en programas de deshabitación en pacientes dependientes de alcohol y tratados de forma no eficaz hasta el momento, a los 3, 6 y 12 meses, así como describir la seguridad y tolerabilidad de dicho tratamiento.

## MÉTODOS

### Sujetos

El número de pacientes incluidos en el estudio fue de 64 (54 hombres y 10 mujeres). La edad media fue de 38,6 años (desviación estándar [DE]: 9 años). El estado civil se distribuía de forma homogénea: 24 solteros, 23 casados y 17 separados/viudos. Por nivel de estudios, el 55% tenían al menos el graduado escolar, y en cuanto a situación laboral, el 56,3% se encontraban en activo en el momento de iniciarse el estudio. La media de años de abuso de alcohol era de 16,8 (DE: 8,5). Un 38% cumplían criterios de trastorno de la personalidad asociado, un 18% de trastorno afectivo, un 2% de trastorno psicótico y otro 2% neurótico. En cuanto a medicaciones concomitantes, las más frecuentes fueron los antidepresivos (34%), seguidas de los ansiolíticos (25%), neurolépticos (23%), agonistas/antagonistas opiáceos (22%) y fármacos con efecto antabús (11%).

A lo largo de su dependencia la media de días que bebían al mes fue de 25,6 (DE: 7,6), el número de UBE/día fue de 19 (DE: 13,3), siendo estos parámetros en el último mes de 23,6 (DE: 8,7) y de 16 (DE: 10,8), respectivamente.

### Procedimientos

El presente es un estudio observacional, no aleatorizado, de cohorte única, abierto y prospectivo en sujetos dependientes del alcohol (según criterios CIE-10) tratados en diversos dispositivos ambulatorios de la red de salud mental de Asturias (SESPA), desde donde se realiza la asistencia a los problemas de dependencia en dicha comunidad autónoma. Dichos pacientes ya habían sido diagnosticados previamente y estaban en tratamiento médico deshabitador durante al menos los 3 meses previos. A este tratamiento se añadió topiramato a dosis y posología según criterio clínico. Se incluyeron todos los pacientes mayores de edad que no conseguían mejoría clínica de su dependencia con los fármacos convencionales, con escasa o nula respuesta al tratamiento según el criterio del psiquiatra y de los propios pa-

cientes (a los que se les pidió el consentimiento para participar en el estudio). Todos los pacientes recibían fármacos concomitantes. A los participantes en este estudio se les realizó un estudio hematológico y bioquímico general.

Se contempló en el diseño del estudio un único grupo de tratamiento con topiramato con las dosis fijadas a criterio clínico, así como los tratamientos concomitantes precisados para de este modo poder responder al interés de la observación en condiciones asistenciales reales. Al tratarse de un estudio observacional el investigador fue libre de concertar cualquier otra visita de seguimiento o control que estimase oportuna. Asimismo, el investigador pudo prescribir, cambiar o continuar el tratamiento en estudio, así como los posibles tratamientos concomitantes a su juicio clínico.

Para medir los resultados clínicos se utilizaron diferentes medidas de evaluación de la respuesta terapéutica. Además de en la entrevista basal, se les administró a los 1, 3, 6 y 12 meses de añadir topiramato asociado al tratamiento habitual: una escala visual analógica de *craving* (EVC), una escala visual analógica de *priming* (EVP) y la Escala de Intensidad de dependencia alcohólica (EIDA), con sus subescalas: síntomas físicos, síntomas psicológicos, conductas para disminuir la sintomatología, consumo y control de sintomatología tras recaídas<sup>16</sup>. Dicha escala es muy utilizada en los estudios en problemas derivados del alcohol al ser una herramienta validada y cómoda de administrar. Asimismo se registraron el número de días que bebían al mes y la cantidad bebida por el día en UBE. Se realizaron medidas analíticas, al menos a los 6 y 12 meses del estudio; de parámetros de medida indirecta de cambio en el consumo de alcohol como el volumen corpuscular medio (VCM) y la gamma-glutamyl transferasa (GGT).

Las variables registradas y analizadas en la entrevista basal fueron las siguientes: edad, sexo, estado civil, estudios realizados, situación laboral actual, años de abuso, antecedentes médicos y psiquiátricos, alteraciones previas en hemograma y medicaciones concomitantes (psiquiátricas o no). También un primer control de las variables de resultado clínico: EVC, EVP, EIDA, días que bebe al mes, UBE/día, VCM y GGT. La duración del estudio fue de 1 año: se inició en septiembre de 2004 y finalizó en agosto de 2005. Se analizó también la seguridad del topiramato recogiendo los efectos adversos declarados.

Como parámetros principales de resultados de tratamiento se consideraron la tasa de retención, las puntuaciones en las EVA de *craving* y *priming* y en la EIDA, los días de bebida y UBE y los niveles de VCM y GGT. El análisis de los resultados se efectuó por «intención de tratar» y arrastrando el último valor disponible en los casos de interrupción anticipada. Este análisis incluyó la descripción de la evolución del trastorno a lo largo del estudio, comparando los valores de cada visita con la situación basal en las escalas utilizadas (EVC, EVP, EIDA), además del consumo (días que bebe al mes, UBE/día), y de los marcadores biológicos (VCM y GGT).

El análisis de tolerabilidad incluyó la descripción de la naturaleza de las reacciones adversas de comunicación espontánea a lo largo del estudio, incluyendo la valoración de la gravedad por el investigador, acción realizada con el fármaco y los resultados en el paciente.

## Análisis estadístico

Para todas las variables de resultado clínico se calculó la diferencia de las puntuaciones de las pruebas entre la visita inicial y las visitas intermedias y final y se calcularon sus intervalos de confianza (IC) del 95%. Asimismo, las diferencias de las medias se analizaron con la *t* de Student en el caso de que la distribución fuera normal. Las variables cualitativas se analizaron mediante la  $\chi^2$  y sus IC del 95%.

Se utilizó como programa de base de datos Excel 2003, y como programa estadístico SPSS 10.0.

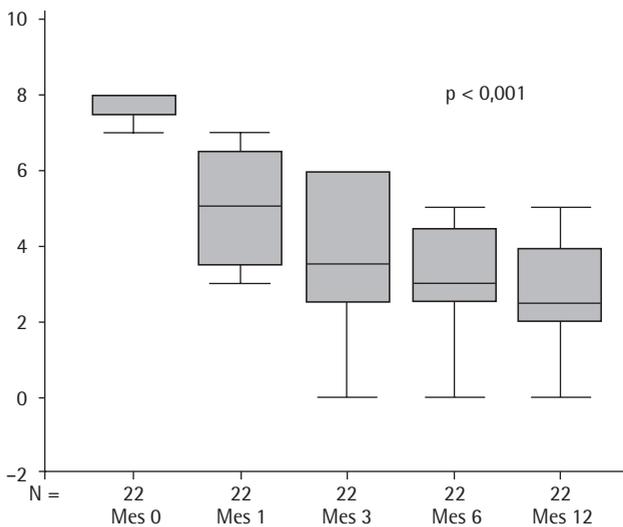
## RESULTADOS

De los 64 pacientes iniciales, en el primer mes permanecieron 57 y en el tercer mes 48. Al sexto mes continuaban 40 y al año 22 (10 fueron dados de alta entre el sexto y el duodécimo mes). No se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa en los valores de las variables obtenidos en la entrevista basal entre el grupo de pacientes retenidos y los no retenidos al sexto mes, por lo que consideramos que aquéllos son representativos del grupo inicial.

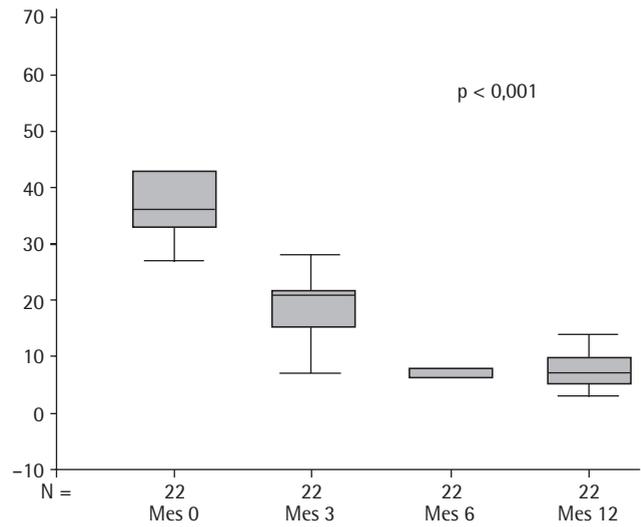
Todos los cambios analizados desde el primer mes hasta los 12 meses fueron estadísticamente significativos ( $p < 0,001$ ),

Tabla 1		Cambios en las variables de eficacia a lo largo del tratamiento con topiramato						
	Escala visual <i>craving</i>	Escala visual <i>priming</i>	EIDA	N.º días que bebe al mes	UBE/día mes	VCM*	GGT	Dosis
Basal	6,33 (2,12)	6,52 (2,00)	39,60 (16,41)	23,63 (8,72)	15,97 (10,78)	98,92 (6,50)	212,15 (382,27)	87,10 (65,09)
1 mes	4,43 (2,27)	4,14 (2,28)	35,82* (22,34)	10,00 (11,27)	5,14 (5,83)	—	—	159,72 (63,77)
3 mes	3,35 (2,03)	2,80 (1,92)	21,33 (16,34)	7,60 (10,08)	3,69 (4,85)	91,86 (20,15)	123,22 (254,45)	187,79 (102,55)
6 mes	2,83 (1,67)	2,23 (1,72)	15,71 (13,25)	6,10 (7,43)	2,55 (2,79)	90,48 (20,13)	102,43 (196,80)	202,03 (107,75)
12 mes	2,58 (1,56)	2,25 (1,36)	13,40 (8,19)	4,83 (8,52)	1,92 (1,78)	95,82 (1,08)	61,18 (33,99)	195,83 (95,80)

Variables cuantitativas: media y desviación estándar. Todos los cambios  $p < 0,001$  respecto a basales excepto \*.



**Figura 1** Cambio en la escala visual de craving.

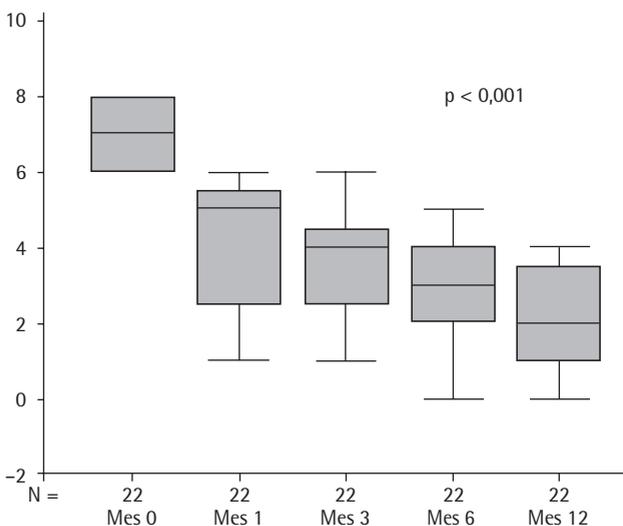


**Figura 3** Cambio en la Escala de Intensidad de dependencia alcohólica (EIDA) (global).

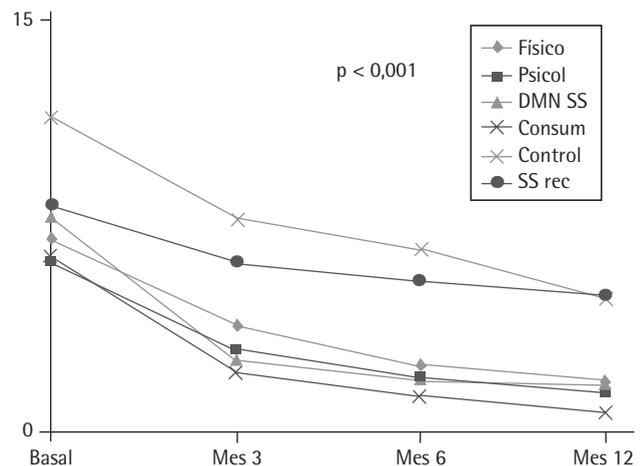
tanto en términos absolutos como en términos relativos, y quedan resumidos en la tabla 1. Así, todas las subescalas de la EIDA, excepto la EIDA global de la visita basal al mes 1 ( $p=0,1$ ), mostraron reducciones significativas en los síntomas tanto físicos como psicológicos, en los cambios para reducir síntomas, en el consumo, en la pérdida de control y en los síntomas tras la recaída (figs. 1, 2, 3 y 4). Asimismo se observaron significativos descensos en el VCM y GGT medios desde el tercer mes de tratamiento de más de 7 puntos en el primero (98,9 a 91,8) y de más de 88 en el segundo (212,1 a 123,2 UI/l), que ya se mantuvieron constantes a lo largo del resto del estudio. Los resultados obtenidos en la EVC y en la EVP mostraron una reducción en el ansia de consumo y de la pérdida de control en los pacientes incluidos en el trans-

curso de los 12 meses del estudio ya significativos ( $p < 0,001$ ) desde el primer mes de tratamiento con topiramato. También se detectó una reducción significativa del número de días que el paciente bebía al mes, así como también en la medida de UBE/día (figs. 5 y 6).

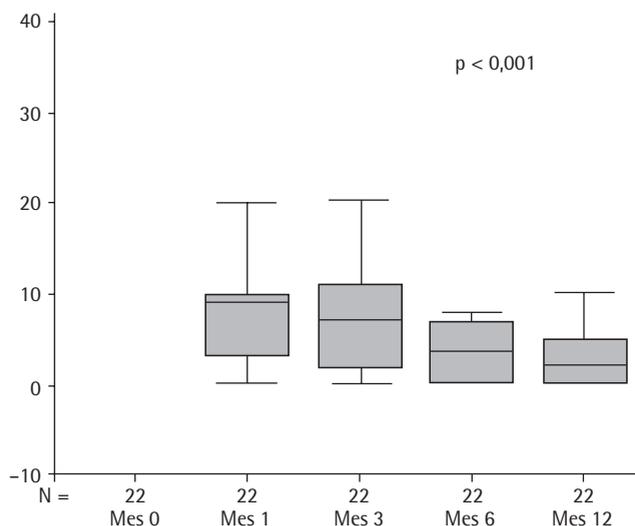
Con respecto a la toma de medicamentos concomitantes se consiguió reducir al final del estudio todas aquellas relacionadas con la dependencia, con descenso de un 10% en la toma de agonistas/antagonistas opiáceos, de un 8% en antipsicóticos, de un 5% en ansiolíticos, de un 1% en fármacos antabús, exceptuando los antidepresivos, que aumentó su toma un 12%.



**Figura 2** Cambio en la escala visual de priming.



**Figura 4** Cambios en las subescalas del EIDA. Físico: síntomas físicos; Psicol: síntomas psicológicos; DMN SS: conductas para disminuir la sintomatología; Consum: consumo; Control: control; SS rec: sintomatologías tras recaídas.

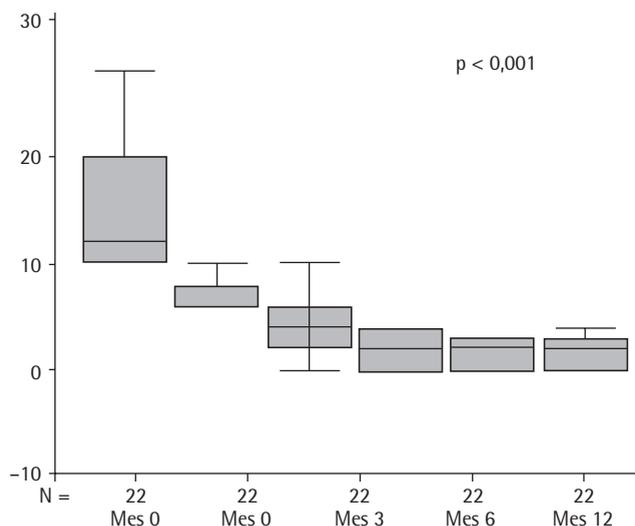


**Figura 5** En el último mes: número de días que bebe al mes.

Al finalizar el estudio la dosis media de topiramato fue de 196 mg/día (DE: 96 mg/día), con un rango de 50 y 400 mg/día. Del total de pacientes (n=64), 19 (30%) no finalizaron el estudio por falta de seguimiento, 12 (18,7%) y 3 (4,7%) por intolerancia, siendo las causas: parestesias/somnolencia, náuseas y pérdida de peso. Los efectos secundarios recogidos a lo largo del estudio se resumen en la tabla 2.

## DISCUSIÓN

Según los resultados obtenidos en este estudio observacional se corrobora la idea sugerida en estudios previos de



**Figura 6** En el último mes: número de unidades de bebida estándar (UBA) al día.

Tabla 2 Total de efectos secundarios reseñados durante los 12 meses de estudio		
Efectos secundarios	Suma	Porcentaje
Pérdida de peso	10	15,6
Somnolencia	4	6,2
Parestesias	3	4,7
Náuseas/vómitos	2	3,1
Alteración de la memoria	2	3,1
Sudoración	1	1,6
Alteración del olfato	1	1,6

que el topiramato puede ser un tratamiento útil y bien tolerado para la dependencia alcohólica cuando se asocia a los tratamientos habituales. Estos beneficiosos efectos se han observado en todas las escalas estudiadas, y desde el primer mes de seguimiento tanto en la EVC y EVP como en las diferentes subescalas de la EIDA y en la cuantificación del número de días que el paciente bebía al mes, así como también en la medida de UBE/día. Otras variables a tener en consideración son las medidas objetivas analíticas, que es una forma indirecta y relativamente fiable de comprobar que los datos subjetivos reseñados por el paciente son ciertos. En nuestra serie se observó cómo desde la primera toma de muestra analítica de control tras la basal (al mes 3) un descenso importante en el VCM como en la GGT, lo que corrobora los resultados obtenidos en las diferentes escalas. Respecto a la toma de otros fármacos, se consiguieron reducir el resto de medicaciones, exceptuando los antidepresivos, lo que parece lógico dada la mejoría clínica de la propia dependencia y el mejor manejo farmacológico de la misma al introducir el topiramato.

Los resultados obtenidos en este trabajo concuerdan con los hallados en otros estudios. Tal vez la primera referencia, aunque anecdótica, de la utilidad del topiramato en dependencia alcohólica fue realizada por Komanduri<sup>17</sup> en 2003 a raíz de dos pacientes con respuesta en reducción del *craving*. Johnson et al.<sup>10</sup> en un ensayo clínico doble ciego con 150 pacientes durante 12 semanas observó cómo el topiramato reducía de forma significativa el número de días que los pacientes referían beber, el *craving* al alcohol, así como los niveles de GGT. En España, Rubio et al.<sup>11</sup>, en una serie de 24 pacientes seguidos 12 semanas, también mostraron cómo el topiramato disminuía el consumo de alcohol, el *craving* y otra medida objetiva en sangre como era la transferrina deficiente en carbohidratos. También Bobes et al.<sup>12</sup> hallaron en condiciones asistenciales reales una buena respuesta al topiramato, con una importante disminución del porcentaje de pacientes consumidores de diversas drogas ilegales y alcohol y de la gravedad de la adicción y del *craving* y un satisfactorio perfil de tolerabilidad, mejorando incluso los resultados obtenidos en estudios previos. En todos

estos estudios se observaron diferencias estadísticamente significativas para los parámetros estudiados, lo que confirma la posible utilidad de este fármaco para la dependencia alcohólica.

Conviene señalar que, si bien hubo tres abandonos por efectos adversos, ninguno fue considerado como grave ni desconocido por parte de los investigadores, y el resto de efectos secundarios fueron leves y/o transitorios. Por tanto, el tratamiento con topiramato, también igual que en estudios previos, mostró ser bien tolerado en este grupo de pacientes. Hay que considerar que en estudios observacionales como el que se presenta se registran únicamente reacciones adversas que, por definición, sí deben tener relación de causalidad y, además, el método de comunicación espontánea de reacciones adversas como el empleado suele producir infranotificación, ya que sólo se comunican reacciones adversas de relevancia clínica o inesperadas.

En términos generales la retención en tratamiento es más que aceptable si la comparamos con la habitual en este tipo de pacientes, máxime cuando son dependientes graves y con evolución tórpida previa en los tratamientos convencionales. A los 6 meses tan sólo se perdió poco más de la tercera parte de los incluidos en el estudio, e incluso a los 12 meses es un porcentaje de retención aceptable, ya que algunos fueron incluso dados de alta y otros tuvieron que interrumpir el estudio no por ineficacia o intolerancia, sino por motivos ajenos al tratamiento, lo que es lógico dado lo prolongado del seguimiento.

Es importante aclarar que el diseño de tipo naturalístico utilizado, aunque limita la validez interna, ofrece la ventaja de reflejar la utilidad y los problemas del tratamiento con topiramato en la práctica clínica real. Debe destacarse la complementariedad del diseño empleado cuando se trata de poder generalizar las conclusiones obtenidas en ensayos clínicos y superar en cierta medida sus limitaciones para poder así responder a las demandas de la práctica clínica diaria<sup>18</sup>.

En el caso de la presente investigación se ofrecen dos aportaciones que ninguna otra había hecho anteriormente. En primer lugar, un seguimiento del tratamiento a los 12 meses, muy superior a los hasta ahora realizados, y que aporta una temporalidad más acorde con la duración de los tratamientos de la adicción y también el mantenimiento de los beneficios de la introducción del topiramato durante tantos meses. Y en segundo lugar, el perfil de los pacientes, ya que son alcohólicos con evolución tórpida con los tratamientos convencionales, lo que ocurre con frecuencia, y a los cuales la adición de topiramato ha hecho mejorar de forma ostensible. Por ello, la vía abierta con este estudio consideramos que puede suponer un avance importante en las terapias farmacológicas con los dependientes de alcohol, desde los momentos iniciales, tanto con el objetivo de la abstinencia como con objetivos intermedios: reducción de la bebida, del deseo de beber y de las complicaciones derivadas.

## CONCLUSIONES

El topiramato mostró en condiciones asistenciales reales que parece ser un fármaco útil y bien tolerado para tratar a pacientes que presentan dependencia alcohólica y no responden adecuadamente a las terapias estándar, ya que su adición a éstas se relacionó con disminución de la bebida, del deseo de beber y de la intensidad de la dependencia. Además se constató una mayor retención en tratamiento de la habitual en estos pacientes. Aunque se trata de un estudio abierto, con todas las limitaciones metodológicas que un estudio observacional implica, nuestros resultados corroboran lo observado por los aún pocos estudios previos publicados, mejorándolos en cuanto a la longitud del estudio y el perfil de mala evolución previa de los pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Larimer ME, Palmer RS, Marlatt A. Relapse prevention. An overview of Marlatt's cognitive-behavioral model. *Alcohol Res Health* 1999;23:151-60.
2. Flannery B, Roberts A, Cooney N, Swift R, Anton R, Rohsenow D. The role of craving in alcohol use, dependence, and treatment. *Alcohol Clin Exper Res* 2001;21:299-308.
3. Anton RF. What is craving? Models and implications for treatment. *Alcohol Res Health* 1999;23:165-73.
4. Monti PM, Rohsenow DJ, Hutchison KE. Toward bridging the gap between biological, psychobiological and psychosocial models of alcohol craving. *Addiction* 2000;95(Suppl. 2):229-36.
5. Litt M, Cooney N, Morse P. Research Report. Reactivity to alcohol-related stimuli in the laboratory and in the field: predictors of craving in treated alcoholics. *Addiction* 2000;95:889-900.
6. Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Rev* 1993; 18:247-91.
7. George M, Anton R, Bloomer C, Teneback C, Drobos D, Loberbaum J, et al. Activation of prefrontal cortex and anterior thalamus in alcoholics subjects on exposure to alcohol. *Specific cues. Arch Gen Psychiatry* 2001;58:345-52.
8. Koob G, Le Moal M. Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science* 1997;278:52-8.
9. Johnson BA. Topiramate-induced neuromodulation of cortico-mesolimbic dopamine function: a new vista for the treatment of comorbid alcohol and nicotine dependence? *Addict Behav* 2004;29:1465-79.
10. 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.
11. Rubio G, Ponce G, Jiménez-Arriero MA. Effects of topiramate in the treatment of alcohol dependence. *Pharmacopsychiatry* 2004;37:37-40.
12. Bobes J, Carreño JE, Gutiérrez CE. Estudio de la efectividad del control del *craving* con topiramato en pacientes con trastorno por dependencia de sustancias. *Actas Esp Psiquiatr* 2004;32: 299-306.

13. Cheseaux M, Monnat M, Zullino DF. Topiramate in benzodiazepine withdrawal. *Hum Psychopharmacol* 2003;18:375-7.
14. Zullino DF, Cottier AC, Besson J. Topiramate in opiate withdrawal. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002;26:1221-3.
15. Kampam KM, Pettinati H, Lynch KG, Dackis C, Sparkman T, Weigley C, O'Brien CP. A pilot trial of topiramate for the treatment of cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend* 2004;75:233-40.
16. Rubio G, Urosa B, Santo-Domingo J. Validación de la Escala de la Intensidad de la Dependencia Alcohólica. *Psiquiatr Biol* 1998;(Supl. 1):44-7.
17. Komanduri R. Two cases of alcohol craving cured by topiramate. *J Clin Psychiatry* 2003;64:612.
18. Fleischhacker WW, Hummer M. Do phase III trials have clinical value? *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:391-2.