

Efectos del topiramato en el tratamiento para la dependencia al alcohol

G. Rubio¹, G. Ponce², M. A. Jiménez-Arriero², T. Palomo², J. Manzanares², F. Ferre¹

Affiliation

¹Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, Madrid, Spain

²Unidad de Conductas Adictivas, Servicio de Psiquiatría, Pabellón de Medicina Comunitaria, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain

Antecedentes: En el tratamiento para la adicción al alcohol se han utilizado fármacos anticonvulsivos con resultados relativamente buenos. El presente estudio pretende evaluar la tolerancia y la seguridad del topiramato en pacientes dependientes al alcohol.

Metodología: Estudiamos a 24 pacientes que cumplían los criterios de dependencia al alcohol DSM-IV y presentaban otros trastornos psiquiátricos para los cuales estaba indicado el uso del topiramato. Durante las 12 semanas correspondientes al estudio los pacientes recibieron topiramato (262mg/día) además de los fármacos psicoactivos que estaban tomando para los otros trastornos que padecían. Se hicieron análisis para ver los valores de transferrina carbohidrato-deficiente (CDT, por carbohydrate-deficient transferrin) y pruebas de ansia y consumo de alcohol cada dos semanas.

Resultado: el índice en cuanto a cantidad y frecuencia de ansia y consumo de alcohol disminuyó de manera significativa a partir de la segunda semana y los valores de CDT disminuyeron a partir de la sexta. El topiramato se toleró bien y sólo hubo tres casos de abandono debido a efectos adversos.

Conclusión: El topiramato es seguro y se tolera bien, y puede ser beneficioso en el tratamiento para la dependencia al alcohol. Sería interesante que se realizara un estudio controlado con placebo.

Introducción

La dependencia al alcohol es una enfermedad para la cual existen muchos tratamientos farmacológicos. Los fármacos que se utilizan con más frecuencia son la naltrexona, el acamprosato y el disulfiram. Hay muchos sistemas de neurotransmisores involucrados en la dependencia al alcohol. Existe la hipótesis que el ansia por el alcohol está relacionada con una disfunción de los sistemas dopaminérgico y opioide, y de los receptores de N-mentil-D-asparato (NMDA). Además se ha considerado que el efecto de sensibilización (kin-

ding) influye en las recaídas. De hecho, los anticonvulsivos como la carbamazepina y el gabapentín se han utilizado con éxito en el tratamiento para la dependencia al alcohol.

Se ha demostrado que el topiramato, un nuevo fármaco anticonvulsivo, posee muchas propiedades farmacológicas que pueden explicar su acción contra los ataques y la hiperactividad neuronal. El topiramato modula los canales de iones de sodio voltage-dependientes, potencia la neurotransmisión inhibitoria del ácido aminobutírico gamma mediado, bloquea la neurotransmisión excitatoria mediada por no-N-mentil-D-asparato (non-NMDA), modula los canales de iones de calcio con entrada de voltage, e inhiben la anhidrasa carbónica del cerebro.

Existen muchos informes preliminares que sugieren que el topiramato puede ser potencialmente útil en varios trastornos psiquiátricos tales como el trastorno bipolar, el trastorno del atracón o el trastorno del estrés post-traumático. Junto con la propiedad estabilizadora neuronal, el topiramato cause pérdida de peso en un número sustancial de pacientes, lo cual puede resultar beneficioso en pacientes psiquiátricos.

El presente estudio es nuestra primera experiencia con el topiramato en el mantenimiento de la abstinencia al alcohol.

Método

Individuos

Seleccionamos a 24 pacientes que querían recibir tratamiento para la dependencia al alcohol y con uno o más trastornos psiquiátricos que justificaran el uso del topiramato. En todos los casos el trastorno psiquiátrico comórbido se hallaba en una fase estable. Todos los

pacientes estaban desintoxicados o presentaban síntomas leves de abstinencia, ya que el motivo de la participación en el estudio no era la desintoxicación. A los pacientes se les explicó la naturaleza del estudio y después de que firmaran el consentimiento se les hizo una entrevista de partida.

Seguimientos

Todos los pacientes hacían seguimiento con un psiquiatra a través de los siguientes instrumentos: una entrevista clínica estructurada del DM-IV (SCID); la escala de gravedad en la dependencia del alcohol (SADS, por Severity of Alcohol Dependence Scale); una escala analógica visual de la gravedad del ansia (VASC, por Visual-Analogic Scale for Craving severity); y una agenda semanal en la que los participantes anotaban todo el alcohol que consumían (la línea de tiempo correspondiente al seguimiento semanal se utilizó para obtener la secuencia de consumo durante el periodo siguiente). La concentración de CDT se utilizó como medida indirecta del consumo de alcohol.

A todos los pacientes se les hizo una evaluación médica, un examen físico, un electrocardiograma, un test de riñón y análisis de sangre tanto al inicio como al final del estudio.

Diseño

El topiramato se utilizó como terapia adjunta con una dosis inicial de 50mg/día que se fue aumentando en 25mg cada 3 días hasta un máximo de 400 mg/día. La dosis se aumentó en función de la falta de efectividad en la reducción del consumo, sin sobrepasar de la dosis que se administra a los pacientes con epilepsia. Cada semana, durante 12 semanas, se entrevistaba a los pacientes en relación a su consumo de alcohol, se les hacían los tests biológicos respectivos y se analizaban sus problemas psicopatológicos. En las semanas 2, 6, 8, 10 y 12 se hizo el seguimiento de los niveles de ansia y consumo de alcohol y se midieron las concentraciones de CDT. El tratamiento psicológico consistió en un programa de prevención contra recaídas llevado a cabo semanalmente de forma individual.

Análisis de datos

Los datos se introdujeron en el software SPSS

(version 9.0). Las diferencias entre el punto de partida y los resultados obtenidos a lo largo del estudio se compararon con tests no paramétricos (el test de Friedman y el test de Wilcoxon). Todos los tests estadísticos se consideraron significantes desde $P < 0.05$.

Resultados

La Tabla 1 muestra las características de los 24 pacientes, de los cuales 13 eran hombres. La media de edad era de 36.9 años (SD 5.8), y los trastornos psiquiátricos más comunes asociados a la dependencia del alcohol fueron el trastorno límite de la personalidad, el trastorno bipolar, otros trastornos relacionados con el consumo de sustancias, y trastornos alimenticios. 19 de los pacientes ya tomaban otra medicación al recibir el topiramato, siendo la más común los inhibidores de la recaptación de serotonina selectiva (SSRIs, por selective serotonin reuptake inhibitors), fármacos antipsicóticos atípicos, litio, y ansiolíticos. Había 5 pacientes que no tomaban ninguna medicación aparte del topiramato.

Los pacientes tenían una media de años de dependencia de 8.6 (con variación entre 4 y 25 años). Los parámetros iniciales de SADQ eran de 30.2 (SD 3.3); los de VASC de 7.25 (SD 0.68); la media de copas a la semana era de 38,9 (SD 16.3). 21 de los pacientes (87,5%) finalizaron el tratamiento completo. La dosis media de topiramato fue de 261 mg/día (SD 67.9). Todos los pacientes mejoraron su puntuación en VASC (Friedman, $\chi^2 = 145,3$; $df = 12$; $P < 0.01$), el índice de consumo semanal (Friedman, $\chi^2 = 106,5$; $df = 12$; $P < 0.01$), y el de concentración de CDT (Friedman, $\chi^2 = 72,3$; $df = 6$; $P < 0.05$) (Figuras 1 y 3).

Hubo una buena tolerancia al topiramato y sólo hubo tres abandonos debidos a efectos adversos. Dos durante la primera semana de tratamiento debido a urticaria y parestesia respectivamente, y el tercero durante la octava semana, debido a problemas gástricos. Dos pacientes más tenían dolores de cabeza que remitieron al administrárseles paracetamol.

Al final del estudio se había conseguido lo siguiente: supresión de SSRI en tres casos, supresión de antipsicóticos atípicos en nueve casos, supresión de litio en dos casos, y supresión de ansiolíticos en dos casos.

Tabla 1: Características de los pacientes incluidos en el estudio

nº	Edad	Sexo	Otros trastornos psiquiátricos	Dosis máxima de topiramato	Fármacos concomitantes	Años de dependencia	SADS	Copas/semana iniciales	Ansia inicial
1	37	M	Trastorno límite de la personalidad, abuso de cocaína	200	Fluoxamina, olanzepina	8	27	28	7
2	39	F	Trastorno límite de la personalidad	250	Fluoxamina, risperidona	6	29	31	8
3	29	F	Trastorno del atracón	250	Naltrexona, fluoxetina	4	25	42	6
4	44	F	Epilepsia y consumo de cannabis	400	-	10	34	56	8
5	29	M	Epilepsia	350	Acamprosato	4	35	63	7
6	33	F	Epilepsia	350	-	9	34	21	7
7	45	M	Trastorno de ansiedad generalizada	225	-	12	30	70	8
8	44	M	Trastorno bipolar I	200	Litio, risperidona	14	32	56	7
9	26	F	Trastorno del atracón & Trastorno de la personalidad	200	Fluoxetina, risperidona	4	29	18	7
10	47	M	Trastorno límite de la personalidad	225	Risperidona	25	37	80	8
11	31	M	Hiperactividad & abuso de cocaína	300	Sertralina, risperidona	5	27	28	6
12	33	M	Hiperactividad & dependencia a la cocaína	400	Risperidona	6	31	22	7
13	38	M	Trastorno límite de la personalidad & abuso de cocaína	225	Sertralina, olanzapina	9	29	32	7
14	38	F	Trastorno límite de la personalidad	200	Fluoxamina, risperidona	7	25	31	6
15	32	F	Bulimia	225	Litio	5	29	29	7
16	38	F	Trastorno bipolar I	250	Litio, risperidona	9	30	41	8
17	43	M	Trastorno bipolar II	225	Litio, risperidona	8	28	52	7
18	29	M	Trastorno explosivo intermitente & alteraciones del EEG	200	Sertralina	5	29	28	8
19	43	M	Ansiedad & dependencia a las benzodiazepinas	225	Citalopram	14	32	42	7
20	35	F	Trastorno del atracón & Trastorno límite de la personalidad	275	Sertralina, olanzapina	15	30	47	7
21	36	M	Epilepsia	400	-	7	27	30	8
22	38	M	Trastorno bipolar I	250	Litio	10	32	34	7
23	41	M	Trastorno bipolar I	250	Litio	8	37	25	8
24	39	F	Trastorno límite de la personalidad & depresión recurrente	250	-	4	29	29	8

Fig. 1. Índice subjetivo de la gravedad del ansia en la escala analógica del ansia.

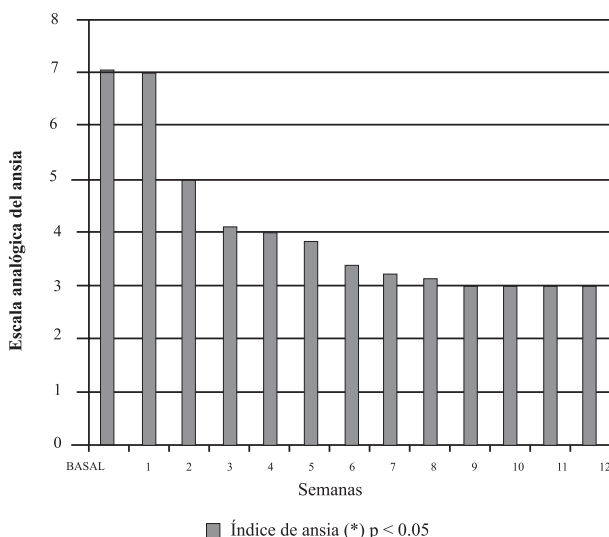
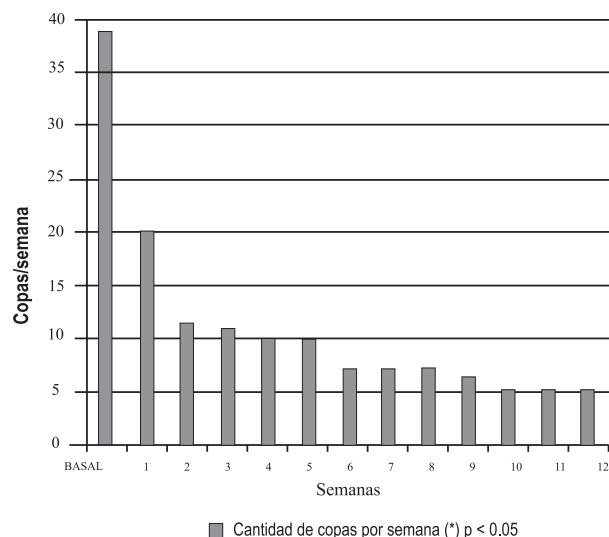


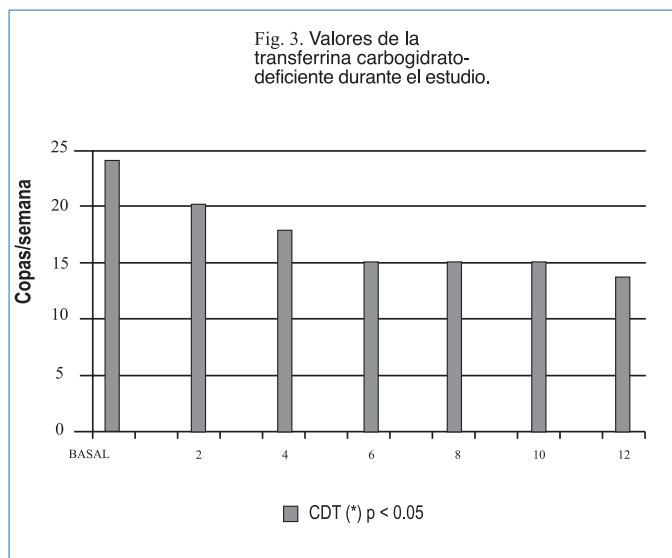
Fig. 2. Cantidad de copas a la semana durante el estudio



Discusión

En este estudio, el topiramato hizo bajar los niveles de consumo y ansia de alcohol, así como los niveles de CDT a lo largo de todo el estudio. El topiramato demostró ser un fármaco seguro y se toleró bien entre

los pacientes. Sólo tres de ellos dejaron el estudio debido a efectos secundarios. Al final del estudio no se observaron alteraciones en los electrocardiogramas, el peso o los parámetros hematológicos. En otros estudios clínicos, el efecto secundario más habitual del topiramato ha sido la disfunción cognitiva, que puede ser bas-



tante importante. El otro efecto secundario más importante son los cálculos renales, la parestesia y la pérdida de peso. La tolerancia fue óptima en nuestra muestra, lo cual podría ser debido a que la muestra era relativamente pequeña o a que el metabolismo hepático de estos pacientes está potencialmente incrementado. El topiramato tiene un potencial leve en cuanto a interacción con otros fármacos, aunque se han realizado algunos estudios de interacción en humanos.

En el estudio no hubo problemas clínicos evidentes al utilizar el topiramato como medicación junto con otros fármacos psicotrópicos, ni tampoco hubo problemas de sobre-intoxicación con el consumo de alcohol.

El índice de participación del estudio fue bastante alto (78%) teniendo en cuenta la comorbilidad psiquiátrica de la muestra. Sin embargo, no podemos comparar este resultado con el de otros estudios ya que este tipo de pacientes suelen excluirse en los estudios controlados.

Aunque el objetivo de este estudio no consistía en evaluar la efectividad, podemos sugerir varias hipótesis que expliquen los resultados. Como se ha podido ver en otros estudios, tras la desintoxicación suele haber un periodo de abstinencia hasta la primera recaída, a pesar del uso de fármacos. Una hipótesis es que el topiramato, en combinación con otros fármacos psicoactivos, logra la estabilidad de los síntomas psiquiátricos y que esto tiene el efecto indirecto de reducir la dependencia del alcohol. Teniendo en cuenta los efectos del topira-

mato en los receptores GABAérgicos y glutamatérgicos, puede ser que el topiramato reduzca los síntomas condicionados del síndrome de abstinencia, como ocurre con el acamprosato. Es posible que el topiramato reduzca las recaídas debido a su acción sobre otros síntomas psicopatológicos (la ansiedad y la irritabilidad) que suelen preceder a la recaída, y que constituyen una disfunción subyacente en el sistema GABAérgico. Algunos investigadores sugieren que los anticonvulsivos reducen los efectos de sensibilización (kindling) inducidos por el alcohol. También es posible que intenten controlar el ansia de la impulsividad decreciente, como ocurre en el caso de otros trastornos (bulimia, trastorno límite de la personalidad) en los que se pierde el control sobre los impulsos. Finalmente, y como sugieren los estudios llevados a cabo con animales de laboratorio, el efecto del topiramato puede estar relacionado con su capacidad de reducir la liberación de dopamina y noradrenalina en el núcleo accumbens.

Este estudio tuvo las limitaciones siguientes: se utilizó una muestra reducida, los pacientes no estaban ingresados y tomaban diferentes fármacos psicoactivos (antipsicóticos y SSRI) que pueden haber contribuido en la reducción del ansia y el consumo de alcohol.

En conclusión, se puede decir que el tratamiento con topiramato tiene un efecto positivo en cuanto al control del ansia de alcohol y el número total de copas/día. No se registró ningún problema grave durante el estudio. Este informe debería servir de estímulo para la realización de un estudio más detallado sobre el topiramato en el tratamiento para el ansia de alcohol.

Agradecimientos

Es investigación fue respaldada por una beca de la Comunidad Autónoma de Madrid (08.5/0001.1/2000) concedida a T. Palomo, y por una beca del Fondo de Investigaciones Sanitarias (FISS 01/1438) concedida a J.Manzanares.