

## **Topiramato para el tratamiento de la dependencia al alcohol**

### **REFERENCIA**

---

Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA, Wiegand F, Mao L, Beyers K et al. (2007). **Topiramate for treating alcohol dependence. A randomized controlled trial.** JAMA 298: 1641-51.

**Eduardo López Briz**

Servicio de Farmacia. HU La Fe. Valencia (España)

CASP España

### **RESUMEN**

---

El grupo de Johnson, que ya había trabajado con topiramato en un estudio preliminar en el tratamiento de la dependencia del alcohol (Johnson et al., 2003), plantea en este artículo un ensayo clínico multicéntrico destinado a comprobar si el fármaco es más efectivo que placebo en pacientes dependientes del alcohol en términos de disminución del número de días con consumo elevado de éste.

Para ello, y de acuerdo con los datos del estudio previo, estimaron un tamaño de muestra de 184 pacientes por brazo ( $\alpha = 0,1$ ;  $\beta = 0,05$ ), que reclutaron, mediante anuncios en radio, prensa y televisión a lo largo de 2 años y medio, entre voluntarios que cumplieran los criterios de inclusión predefinidos: edad entre 18 y 65 años, diagnosticados de dependencia alcohólica según DSM-IV, con un consumo en la semana precedente de más de 35 unidades de bebida estándar para hombres o 28 para mujeres<sup>1</sup>, AUDIT  $\geq 8$ , índice de masa corporal

<sup>1</sup> Una unidad de bebida estándar (UBS) se define como el contenido medio en alcohol de una consumición habitual atendiendo a su grado y volumen. Esta unidad, surgida en el mundo anglosajón, adolece de una cierta

> 18 y orinas negativas para las drogas de abuso más frecuentes a la aleatorización y al inicio de la fase de doble ciego. Se excluyeron los pacientes con patología psiquiátrica concurrente (incluyendo depresión o pensamientos suicidas) o consumo de ciertos fármacos, historia de abuso de drogas diferentes de alcohol, nicotina o cafeína en los últimos seis meses, síntomas de síndrome de abstinencia al alcohol, que hubieran fracasado más de 4 veces en intentos de deshabituación, que presentaran patología orgánica o neurológica significativa, embarazadas o madres lactantes. Además, el consentimiento para participar en el estudio debía otorgarse en condiciones de sobriedad (alcohol exhalado < 0,02% ó 0,2 g/l).

Tras una semana de preselección, los participantes que cumplieron los criterios de inclusión fueron aleatorizados por bloques balanceados en proporción 1:1 para recibir *variabilidad geográfica que oscila entre los 8 g del Reino Unido a los casi 12 g en EEUU, pasando por los 10 g de Australia o España (Llopis Llácer et al., 2000). En el trabajo que se comenta se adopta como UBS 0,5 onzas de alcohol (15 ml), que se suponen contenidas en 300 ml de cerveza, 120 de vino o 30 de bebidas destiladas.*

— Correspondencia a: \_\_\_\_\_  
lopez\_edubri@gva.es

**Tabla 1.** Resultados principales

|  | Semana 0             |                   | Semana 14            |                   | Diferencia media entre grupos* (IC 95%) | P       |
|--|----------------------|-------------------|----------------------|-------------------|---|---------|
|  | Topiramato (n = 183) | Placebo (n = 188) | Topiramato (n = 183) | Placebo (n = 188) |   |         |
| Días con consumo intenso de bebidas (% y DS) | 81,91<br>(20,04)     | 81,97<br>(19,92)  | 43,81<br>(40,43)     | 51,76<br>(37,43)  | 8,44<br>(3,97-13,80)                    | 0,002   |
| Días de abstinencia (% y DS)                 | 9,64<br>(15,94)      | 9,35<br>(16,43)   | 37,56<br>(39,66)     | 29,06<br>(32,35)  | - 7,68<br>(-12,49 a -2,87)              | 0,002   |
| Bebidas/día (n y DS)                         | 11,04<br>(4,62)      | 10,90<br>(5,11)   | 6,53<br>(5,44)       | 7,46<br>(4,93)    | 0,88<br>(0,25-1,51)                     | 0,006   |
| Log GGT ratio**                              | 3,88<br>(0,81)       | 4,00<br>(0,85)    | -0,05<br>(0,09)      | -0,02<br>(0,09)   | 0,03<br>(0,01-0,04)                     | < 0,001 |

\* Diferencias entre topiramato y placebo promediadas a lo largo de todo el intervalo doble ciego (diferencia cuadrática media).

\*\* log GGT ratio = (log GGT semana 14 – log GGT basal)/log GGT basal. Cuanto más negativo es el valor al final del estudio, mayor es la reducción desde el valor basal.

topiramato o placebo de acuerdo con una secuencia generada por un ordenador a la que no tuvieron acceso investigadores ni pacientes. Toda la medicación del estudio se enmascaró de manera que se asegurara el doble ciego. El periodo de seguimiento fue de 14 semanas, a lo largo de las cuales se aumentó progresivamente la dosis de topiramato hasta un máximo de 300 mg/día; ningún paciente permaneció en el ensayo si la dosis diaria fue inferior a 50 mg. Todos los pacientes recibieron además intervención psicológica de refuerzo para incrementar la adherencia al tratamiento.

Durante el periodo de estudio, y con periodicidad semanal, se valoró el consumo

de bebidas alcohólicas, el estado de salud, los síntomas de abstinencia, la adherencia al tratamiento (recuento de comprimidos), efectos adversos y el alcohol exhalado en aliento. Cada 2 semanas se evaluó el comportamiento depresivo de acuerdo con la escala MADRS. En las semanas 0, 4, 8, 12 y 14 además se determinó nivel plasmático de topiramato y de -glutamyl-transpeptidasa (GGT) y se realizó prueba de embarazo en orina.

La variable primaria de eficacia fue la reducción del porcentaje de días con consumo intenso de bebidas alcohólicas (más de 5 UBS al día en hombres y de 4 UBS al día en mujeres) a la semana 14. Las medidas secundarias de resultado incluyeron el porcentaje de días



de abstinencia, la media de bebidas por día y los valores de GGT. El análisis de resultados se hizo por intención de tratar (*primary analytic model*) y además se realizó un análisis de las pérdidas de acuerdo con el principio del "peor escenario posible" (*prespecified analysis*), situando los valores de los pacientes perdidos en los basales, de manera que en ellos no habrá cambio.

Tras el cribado inicial, 183 pacientes se asignaron al grupo topiramato y 188 al grupo placebo; sus características demográficas y psicopatológicas no difirieron significativamente.

A la semana 14, el porcentaje de días con consumo intenso de bebidas alcohólicas se redujo en el grupo topiramato de  $81,91 \pm 20,04\%$  a  $43,81 \pm 40,43\%$ , mientras que en el grupo placebo pasó de  $81,97\% \pm 19,92\%$  a  $51,76 \pm 37,43\%$  (diferencia entre grupos  $8,44\%$ ; IC 95%  $3,07-13,80\%$ ,  $p = 0,002$ ). Las diferencias entre los grupos se manifestaron de manera significativa ya a las 4 semanas de tratamiento.

Con respecto a las medidas secundarias de resultado, también se puso de manifiesto un efecto superior de topiramato (ver tabla).

El análisis estadístico mostró además que los pacientes en tratamiento con topiramato tenían más del doble de posibilidades que los del grupo placebo de alcanzar 28 o más días sin consumo elevado de alcohol (HR = 2,28; IC 95% 1,44-3,59) y 5 veces más de alcanzar este mismo periodo en abstinencia (HR = 5,03; IC 95% 2,07-12,20).

No se encontró correlación entre los niveles de topiramato y la medida de efecto principal (reducción del porcentaje de días de consumo elevado de alcohol), tal vez debido a la variabilidad en el momento de la toma de muestra.

Los marcadores hepáticos (GGT,ALT,AST) y el índice de masa corporal fueron algo menores con topiramato. El resto de parámetros analíticos evaluados (excepto bicarbonato plasmático), el comportamiento depresivo, los síntomas de abstinencia y la adherencia al tratamiento no fueron diferentes entre los dos grupos. Sin embargo, la retención al final del estudio fue menor en el grupo topiramato (diferencia de medias  $-15,4\%$ ; IC 95%  $-24,7$  a  $-6,1$ )<sup>2</sup> y los abandonos por efectos adversos mayores (diferencia de medias  $14,3\%$ ; IC 95%  $8,0-20,7$ ). En este aspecto es interesante señalar que en más del 10% de los pacientes del grupo de topiramato aparecieron parestesias, disgeusia, fatiga, anorexia, insomnio o somnolencia, dificultades de concentración y de memoria, nerviosismo, diarrea, mareos y prurito de manera significativamente mayor que en el grupo placebo. Cuatro pacientes en cada grupo experimentaron efectos adversos graves; uno del brazo placebo murió por parada cardíaca tras una hemorragia digestiva alta.

Los autores admiten en el artículo tres limitaciones a su trabajo. En primer lugar, consideran que la rápida escalada de dosis puede haber contribuido al alto porcentaje de abandonos en el grupo topiramato, ya que en el estudio previo que ellos mismos llevaron a cabo<sup>1</sup> la tasa de abandonos fue similar a la del placebo, por lo que recomiendan un aumento de dosis más paulatino. En segundo lugar, reconocen que los pacientes incluidos en el ensayo estaban más sanos y eran más homogéneos que la población alcohólica sobre la que hipotéticamente se aplicaría topiramato, por lo que recomiendan cautela a la hora de extrapolar los resultados del estudio. Por último, el limitado periodo de seguimiento

<sup>2</sup> Valores calculados a partir de los datos del estudio.



(14 semanas) ha impedido conocer la tasa de recaídas o, lo que es lo mismo, la efectividad a largo plazo.

Johnson *et al.* acaban concluyendo que topiramato se ha mostrado eficaz en el tratamiento de la dependencia alcohólica, incluso en pacientes que no han dejado de beber, junto con programas breves de ayuda que pueden ser prestados por no especialistas, por lo que se abre la puerta a la realización de nuevos estudios de efectividad en atención primaria.

## COMENTARIO

Topiramato, un derivado de la fructosa con un radical sulfamato, se introdujo en terapéutica hacia 1990 en el tratamiento de distintos tipos de epilepsia (Lyseng-Williamson *et al.*, 2007). Su mecanismo de acción, aunque no completamente conocido, implica fundamentalmente un aumento de la actividad del ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) en determinados receptores, una disminución de la liberación de dopamina en el área tegumental ventral mesoencefálica (ATVME) y al mismo tiempo un débil antagonismo de la actividad excitatoria de los receptores de glutamato sensibles al kainato/aminohidroxi-metilsoxazolpropionato (AMPA) (Lyseng-Williamson *et al.*, 2007). Se sabe, por otra parte, que tanto la compulsión hacia la bebida como los fenómenos de recompensa se encuentran mediados por las vías dopaminérgicas del ATVME, que se activan a partir de la inhibición gabaérgica inducida por el alcohol, por lo que la restauración de la actividad del GABA que produce topiramato podría tener un efecto beneficioso en el tratamiento de la dependencia alcohólica (Ait-Daoud *et al.*, 2006; Heilig *et al.*, 2003; Soyka *et al.*, 2006). Basándose en esta

hipótesis de trabajo, Johnson *et al.* llevaron a cabo el ensayo preliminar que hemos citado previamente (Johnson *et al.*, 2003) y cuyas favorables conclusiones intentaron ratificar con el que aquí se comenta.

Se trata de un ensayo clínico diseñado para responder a una pregunta de investigación que podríamos estructurar fácilmente, de acuerdo con el conocido acrónimo PIO (Pacientes – Intervenciones – **Outcomes**) de la siguiente manera: en pacientes dependientes del alcohol, ¿es topiramato más eficaz que placebo para disminuir el consumo de esta sustancia?. Asumiendo las diferencias del EC previo, determinan un tamaño de muestra de 184 pacientes por brazo, 368 en total, que aleatorizan por bloques y manteniendo oculta la secuencia de aleatorización, lo que, como sabemos, es un criterio de calidad (Egger *et al.*, 2002; Jadad *et al.*, 1996). Además, enmascaran los tratamientos adecuadamente de manera que los pacientes de ambos grupos reciben formas farmacéuticas idénticas y ni ellos ni los clínicos son capaces de determinar la identidad de la intervención (doble ciego). Es importante destacar también que los autores hacen análisis por intención de tratar, lo que no es en general demasiado frecuente en la literatura, y aunque sólo 112 pacientes del grupo topiramato y 144 del grupo placebo completaron el ensayo, se usó como denominador para eficacia y seguridad el número inicial de pacientes aleatorizados (183 y 188 respectivamente). Ambos grupos de pacientes eran similares al inicio del ensayo y fueron tratados de igual modo (salvo la intervención) durante el periodo de seguimiento.

El análisis crítico de los resultados es algo más complejo. Aunque los autores hacen un esfuerzo en ponerse en el *peor supuesto posible* para los pacientes perdidos e incluso



así los resultados parecen salir favorables a topiramato en todos los ítems (ver tabla), el análisis crudo no proporciona resultados tan convincentes. Los autores tienen buen cuidado en aclarar que las diferencias entre los grupos se han calculado como las diferencias cuadráticas a todo lo largo del intervalo, y esa será probablemente la causa de que los valores de  $p$  alcancen significación estadística, porque la pura comparación de medias entre los valores de topiramato y placebo a la semana 14 no proporciona para este estadístico valores menores de 0,05 (o sea, significativos) en ninguna de las variables de resultado (porcentaje de días de consumo excesivo, porcentaje de días de abstinencia, número de bebidas diarias y valores de GGT). Es curioso sin embargo comprobar que todas ellas mejoran de manera significativa y muy aparente tanto en el grupo topiramato como en el grupo placebo si se comparan los valores al inicio de ensayo con los valores al final de la semana 14.

Mucho más claras son las diferencias en la retención al final del estudio y en abandonos, que perjudican significativamente a topiramato, como ya hemos reflejado en el resumen del artículo. A partir de las diferencias de medias (15,4% para retención y 14,3% para abandonos), podemos aproximarnos en cierta medida al NNT (número necesario a tratar). Como se recordará, este concepto representa el número de pacientes que es necesario tratar para obtener una unidad de beneficio adicional; cuando se trata de una unidad de "perjuicio" adicional hablamos de NNH (*number needed to harm* o número necesario para perjudicar). Aplicados a nuestro caso, podemos calcular un NNT de 7 (IC 95% -5 a -17) para la retención en tratamiento, es decir, por cada 7 pacientes tratados con placebo retendremos un paciente más o, dicho de otra manera, por cada 7 pacientes tratados con

topiramato retendremos un paciente menos. Para los abandonos las cosas son, lógicamente, idénticas, con un NNH de 7 (IC 95% 5-13) que debemos interpretar de manera análoga a la anterior: por cada 7 pacientes tratados con topiramato abandonará el tratamiento un paciente más que con placebo. Este hecho no es sorprendente si se toman en consideración los eventos adversos de topiramato, fármaco que presenta una amplia variedad de efectos metabólicos (acidosis, cálculos renales, hipohidrosis con hipertermia, pérdida de peso), oftálmicos y sobre el Sistema Nervioso Central y periférico (mareos, somnolencia, ataxia, estupor, mioclonías, parestesias, eventos cognitivos y psiquiátricos), entre otros (Lyseng-Williamson et al., 2007). Con objeto de contrapesar esta cuestión, los autores proponen fases más largas de titulación de dosis que la llevada a cabo por ellos en el artículo.

Como ya se ha apuntado en el apartado anterior y Johnson et al. reconocen, las características de los pacientes incluidos no permiten ser muy optimistas a la hora de aplicar los resultados del ensayo a la práctica habitual, en la que generalmente se encontrarán pacientes más deteriorados. Además, la dosis es todavía una incógnita y los resultados a largo plazo también. Por todo ello, y reconociendo que topiramato presenta un potencial apreciable en el tratamiento de la dependencia alcohólica, es necesario diseñar estudios clínicos a más largo plazo en los que se compare con los *gold standard* actuales, acamprosato y/o naltrexona, para determinar su verdadero papel en terapéutica.

## BIBLIOGRAFÍA

Ait-Daoud N, Malcolm RJ, Johnson BA (2006). An overview of medications for the



treatment of alcohol withdrawal and alcohol dependence with an emphasis on the use of older and newer anticonvulsants. *Addict Behav* 31: 1628-49.

Anton RF, O'Malley SS, Ciraulo DA, Cisler RA, Couper D, Donovan DL, et al. (2006). Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence. The COMBINE study: a randomized controlled trial. *JAMA* 295: 2003-17.

Egger M, Ebrahim S, Smith GD (2002). Where now for meta-analysis?. *Int J Epidemiol* 31:1-5.

Heilig M, Egli M (2006). Pharmacological treatment of alcohol dependence: target symptoms and target mechanisms. *Pharmacol Ther* 111: 855-76.

Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds JM, Gavaghan DJ, et al. (1996). Assessing the quality of reports on randomized clinical trials: Is blinding necessary?. *Control Clin Trials* 17: 1-12.

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

Llopis Llácer JJ, Gual Solé A, Rodríguez-Martos Dauer A (2000). Registro del consumo de bebidas alcohólicas mediante la unidad de bebida estándar. Diferencias geográficas. *Adicciones* 12: 11-9.

Lyseng-Williamson KA, Yang LPH (2007). Topiramate. A review of its use in the treatment of epilepsy. *Drugs* 67: 2231-56.

Soyka M, Roesner S (2006). New pharmacological approaches for the treatment of alcoholism. *Expert Opin Pharmacother* 7: 2341-53.