

# Estudio de la efectividad del control del *craving* con topiramato en pacientes con trastornos por dependencia de sustancias

J. Bobes<sup>a</sup>, J. E. Carreño<sup>b</sup>, C. E. Gutiérrez<sup>c</sup>, G. I. San Narciso<sup>b</sup>, M. J. Antuña<sup>d</sup>, T. Díaz<sup>e</sup>, J. J. Fernández<sup>f</sup>, A. Cerceda<sup>b</sup>, C. E. Álvarez<sup>b</sup>, P. Marina<sup>g</sup> y M. García-García<sup>h</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Psiquiatría. Universidad de Oviedo. <sup>b</sup>Clínica Médico Psicológica. Gijón.

<sup>c</sup>Centro de Salud Mental El Coto. Gijón. <sup>d</sup>Centro de Salud Mental I. Gijón.

<sup>e</sup>Unidad de Tratamiento de Toxicomanías. Oviedo. <sup>f</sup>Unidad de Tratamiento de Toxicomanías. Avilés.

<sup>g</sup>Centro de Salud Mental. Pola de Siero. <sup>h</sup>Biométrica. Barcelona

## Study of effectiveness of craving control with topiramate in patients with substance dependence disorders

### Resumen

**Introducción.** En la práctica clínica habitual se ha evaluado la eficacia y tolerabilidad de topiramato a los 3 y 6 meses, en pacientes que solicitaron programas de deshabitación.

**Métodos.** Estudio observacional prospectivo, multicéntrico, de ámbito nacional, de 6 meses de tratamiento con topiramato, en pacientes con criterios de dependencia de opiáceos según la CIE-10 en programas terapéuticos de deshabitación, sin otra patología psiquiátrica concomitante y con algún familiar responsable. Medidas principales de eficacia han sido: tasas de retención, consumo de alcohol y otras drogas de abuso en orina y necesidad de tratamiento del cuestionario EuroPASI. Otros parámetros han sido las escalas HAM-D, DAS-SV y SF-36.

**Resultados.** El número de pacientes consumidores según controles de orina descendió del 94,1 % (n = 64) basal al 39,6 % (n = 19) a los 6 meses de seguimiento, descenso que se reflejó también a partir de la puntuación media en el cuestionario EuroPASI para todas las sustancias excepto la metadona. Esta alta tasa de no consumo se acompañó de una baja tasa de recaídas, del 33,3 % a los 6 meses. Se registraron 21 pacientes con reacciones adversas (28 %), siendo las reacciones adversas más frecuentes la somnolencia (n = 9; 12 %), las parestesias (n = 5; 6,7 %) y la depresión (n = 4; 5,3 %).

**Conclusiones.** El topiramato mostró en condiciones asistenciales reales una buena respuesta, con una importante disminución del porcentaje de pacientes consumidores y un satisfactorio perfil de tolerabilidad en el tratamiento de pacientes con dependencia de heroína, cocaína, y/u otros derivados opiáceos, mejorando los resultados obtenidos en ensayos clínicos previos.

**Palabras clave:** Topiramato. Abuso de alcohol. Dependencia de sustancias. Heroína. Cocaína.

### Summary

**Introduction.** Effectiveness and tolerability of topiramate at 3 and 6 months was assessed in patients requesting dehabitation programs.

**Methods.** Observational, prospective, national and multicenter study of 6 months, in patients on treatment with topiramate, who fulfilled criteria for dependence of opiates according to ICD-10 participating in therapeutic programs of dehabitation, without concomitant psychiatric illnesses and any responsible relative. Main measures of effectiveness were retention rates, alcohol consumption and other illicit drugs by urine tests (opiates, cannabis, cocaine) and treatment needs by EuroPASI scale. Other parameters were HAM-D, DAS-SV and SF-36.

**Results.** Patients with consumption by urine tests decreased from 94.1 % (n = 64) at baseline to 39.6 % (n = 19) after 6 months of treatment, as was seen by means of the mean score in EuroPASI scale, for all substances except methadone. No consumption was accompanied by a low rate of relapse of 33.3 % at 6 months. Twenty one patients had adverse reactions (28 %). The most frequent adverse reactions were somnolence (n = 9; 12 %), paraesthesia (n = 5; 6.7 %) and depression (n = 4; 5.3 %).

**Conclusions.** In real clinical practice, topiramate showed a good response with a relevant decrease of percent of patients with abuse or consumption, and a satisfactory tolerability profile for the treatment of patients with dependence on heroine, cocaine, and other opiates, showing better outcomes than those obtained in previous trials.

**Key words:** Topiramate. Alcohol abuse. Dependence of substances. Heroine. Cocaine.

Correspondencia:

Julio Bobes  
Departamento de Psiquiatría  
Universidad de Oviedo  
Julián Clavería, 6  
33006 Oviedo  
Correo electrónico: bobes@correo.uniovi.es

### INTRODUCCIÓN

El *craving* o ansia de droga es una de las situaciones más difíciles de tratar que aparece durante el tratamiento de las diversas adicciones<sup>1-3</sup>. El *craving* es considerado

por muchos clínicos e investigadores un elemento central en las adicciones, aunque también ha sido cuestionada esta importancia. Litt, Cooney y Morse<sup>4</sup> señalan el hecho de que algunos individuos no refieran *craving*. No está claro si simplemente es que no lo experimentan, o lo experimentan sin reconocerlo, o, por el contrario lo experimentan pero, incluso reconociéndolo, no lo refieren.

A pesar de esa falta de acuerdo sobre su significado y definición, el concepto del *craving* es ampliamente utilizado para valorar el grado de problemas con el alcohol. Ha sido aplicado en numerosos estudios implícita o explícitamente, lo que indica claramente la necesidad de estudiar y establecer algún consenso sobre la naturaleza y relevancia del fenómeno al que el *craving* intenta definir. Actualmente es ampliamente reconocida su importancia en la transición de consumo controlado a dependencia<sup>5</sup> en los mecanismos que subyacen en las recaídas<sup>6,7</sup> y en el tratamiento del alcoholismo<sup>8</sup>. De todas formas, algunos modelos teóricos no consideran el *craving* esencial para la explicación de las recaídas<sup>1</sup>, ya que en algunas situaciones experimentales ha sido difícil demostrar su existencia empíricamente. Esto ha dificultado el llegar a un total acuerdo sobre su validez como constructo y ha planteado durante mucho tiempo limitaciones conceptuales y metodológicas.

En los últimos 10 años ha resurgido el interés por el papel del *craving* en la investigación de las adicciones. Su estudio se ha abordado desde diversas perspectivas, dando lugar a diferentes modelos, y en todos ellos el constructo del *craving* ocupa un lugar central. Las revisiones más relevantes han sido realizadas por Singleton y Gorelick en 1998, el National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) (1999) y la revista *Addiction* (2000). En el DSM-IV, si bien no se incluye el *craving* como tal entre los criterios diagnósticos de dependencia sí que se presenta su definición (fuerte impulso de consumir la sustancia) como uno de las características que probablemente se presenten<sup>9</sup>.

El mayor conocimiento de los mecanismos y estructuras cerebrales relacionadas con el *craving*<sup>3,10</sup> ha permitido incrementar el conocimiento sobre el *craving* y comprender mejor su papel central en los trastornos adictivos y en las recaídas. Existen varios intentos de alcanzar consenso entre los diferentes modelos, llevando ello a nuevos planteamientos en cuanto a estrategias terapéuticas a investigar. En concreto, se ha descrito que tras el uso crónico de sustancias psicoactivas debido a fenómenos de sensibilización de los receptores dopaminérgicos presinápticos y postsinápticos se produce una disminución de la liberación de dopamina en áreas mesoestriales. El proceso de sensibilización parece depender de dos sustratos neurobiológicos distintos e independientes. Así, los efectos de las distintas sustancias adictivas a nivel del área tegmental ventral iniciarían el proceso de sensibilización, mientras que para su expresión y mantenimiento serían necesarias las acciones de estas sustancias sobre el núcleo *accumbens*. A nivel del área tegmental ventral se han identificado varios mecanismos que pueden mediar en el inicio de la sensibilización

a los efectos de las drogas. Uno sería producto de un incremento en la actividad de vía *mesoaccumbens* debido al desarrollo de fenómenos de subsensibilización de los receptores presinápticos (tipo D<sub>2</sub>), que regulan inhibitoriamente la actividad dopaminérgica en esta vía, provocando un incremento en la liberación dendrítica de dopamina. Para otros autores el mecanismo involucrado en la inducción de sensibilización sería la actividad de la dopamina liberada somatodendríticamente sobre el receptor D<sub>1</sub> localizado en las terminaciones sinápticas de las vías estriatofugales gabaérgicas que se proyectan hacia las áreas mesencefálicas y que contienen los cuerpos celulares de las vías dopaminérgicas mesoestriales. A nivel postsináptico la supersensibilización del receptor dopaminérgico D<sub>1</sub> se halla implicada en la expresión de la sensibilización. Estos datos sugieren que la acción de las diferentes sustancias psicoactivas en el área tegmental ventral (incremento de la dopamina y subsensibilización de los autorreceptores tipo D<sub>2</sub>) es necesaria para que se produzcan cambios en la actividad de las neuronas dopaminérgicas de la vía *mesoaccumbens*, que a su vez conducirá a subsiguientes alteraciones en la transmisión dopaminérgica en áreas terminales (supersensibilización de los receptores D<sub>2</sub>).

Sin embargo, los efectos de la mayoría de las sustancias adictivas sobre la transmisión dopaminérgica no se producen por acciones directas sobre la actividad intrínseca de las neuronas dopaminérgicas (a excepción de los psicoestimulantes). Por tanto están mediatizadas por distintos sistemas de neurotransmisión que modulan directamente (por conexiones sinápticas) o indirectamente (a través de otros sistemas de neurotransmisión que ejercen efectos moduladores directos) la actividad de las neuronas dopaminérgicas mesoestriales. Estos sistemas implicados pueden ser el sistema gabaérgico, el opioide, el colinérgico, el noradrenérgico, el glutamatérgico y el serotoninérgico. Por otra parte, cuando se obtienen efectos de refuerzo positivo en otras áreas cerebrales, en las que supuestamente la dopamina no mediatiza estos efectos, se han de examinar los posibles conexiones de estas áreas cerebrales con las que inervan el sistema dopaminérgico mesoestriatal, pues en ocasiones pueden también modular la actividad dopaminérgica mesoestriatal como sucede en el caso de los opiáceos en el hipotálamo lateral.

El incremento del recambio de ácido  $\gamma$ -aminobutírico en varias regiones del cerebro de pacientes tratados con topiramato y el efecto sobre el sistema glutamatérgico pueden ser útiles en el tratamiento del *craving* en pacientes dependientes de sustancias después de la fase de desintoxicación física, sobre todo en pacientes dependientes de opiáceos, cuyos efectos sobre el sistema dopaminérgico se realizan fundamentalmente a través de mecanismos gabérgicos y glutamatérgicos, al contrario que en los pacientes dependientes de cocaína, cuyas acciones son dopaminérgicas directas (D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub>), aunque también posee los mecanismos gabaérgicos y glutamatérgicos anteriormente citados.

En este marco se inscribió el proyecto y realización del estudio CRAVING (estudio de la efectividad del con-

trol del *craving* con topiramato en pacientes con trastornos por dependencia de sustancias) llevado a cabo en España y cuyos resultados se presentan en este artículo. Los objetivos del estudio fueron evaluar, en la práctica clínica habitual, el efecto del topiramato en las tasas de retención y recidivas en programas de deshabituación en pacientes dependientes de heroína, cocaína y/o derivados opiáceos a los 3 y 6 meses, así como describir la seguridad y tolerabilidad de dicho tratamiento.

## MÉTODOS

### Investigadores y pacientes

El estudio fue realizado por nueve psiquiatras investigadores de distintos centros de España.

Se incluyeron en el estudio pacientes mayores de 18 años con criterios de dependencia de opiáceos según la CIE-10, que acudieron a los centros de tratamiento participantes para ser admitidos en sus programas terapéuticos y solicitaron tratamiento de deshabituación entre el 1 de octubre de 2001 y el 1 de febrero de 2002, que no presentaban otra patología psiquiátrica concomitante y para los cuales existía la figura de un familiar responsable de verificar el cumplimiento de la toma de la medicación por parte del paciente. Como criterios de exclusión se estableció excluir mujeres embarazadas y madres lactantes y pacientes con trastornos orgánicos graves (enfermedades concomitantes digestivas, cardiovasculares, renales, hepáticas o endocrinas no controladas o en situación inestable).

Previamente a su participación en el estudio, a todos los pacientes se les solicitó su consentimiento informado para ello.

### Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional de seguimiento postautorización, multicéntrico, prospectivo, de cohorte única, con un período de seguimiento de 6 meses. A efectos del estudio, en los 6 meses de seguimiento se fijaron un total de cuatro visitas de evaluación: una basal o de inclusión del paciente y tres durante el seguimiento al cabo de 1, 3 y 6 meses, respectivamente.

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.

### Medidas de efectividad y tolerabilidad

Además de los datos sociodemográficos y clínicos basales de los pacientes, en cada visita de seguimiento se recogían los datos relativos a los siguientes parámetros: resultados de controles de orina (drogas de abuso), escalas EuropASI (sólo en visita basal y mes 6), de *craving*

y escala de Hamilton para la depresión (HAM-D) (en todas las visitas excepto mes 1) y escala reducida para la valoración de discapacidad (DAS-SV) (sólo en visita basal y mes 6). Adicionalmente se recogieron los tratamientos farmacológicos concomitantes recogidos que fueron clasificados mediante el Sistema de Clasificación Anatómico-Terapéutico-Química<sup>11</sup> de la Organización Mundial de la Salud (OMS), así como las reacciones adversas producidas durante el seguimiento del estudio que se registraron mediante comunicación espontánea y que fueron clasificadas mediante el Sistema de Clasificación de Reacciones Adversas WHO-ART<sup>12</sup>, también de la OMS.

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 fue libre de prescribir, cambiar o continuar el tratamiento en estudio, así como los posibles tratamientos concomitantes a su juicio clínico.

Como parámetros principales de eficacia se consideraron la tasa de retención, la detección de sustancias de abuso en orina, necesidad de tratamiento del EuropASI y los niveles de deseo (*craving*). Como parámetros secundarios se utilizaron la HAM-D, el nivel de discapacidad (DAS-SV) y el nivel de calidad de vida según cuestionario de salud en formato abreviado (SF-36).

### Análisis estadístico

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. Para ello se calcularon frecuencias.

El análisis de efectividad se efectuó por intención de tratar (ITT) y mediante análisis *last observation carried forward* (LOCF), arrastrando el último valor disponible en los casos de interrupción anticipada. Este análisis incluyó:

- Descripción de la evolución de los resultados del análisis de orina: número de controles de orina practicados, cuántos de ellos resultaron positivos a opiáceos y a otras sustancias adictivas y porcentaje de controles positivos del total de consumidores.
- Descripción de la evolución de la gravedad del trastorno a lo largo del estudio, comparando los valores de cada visita con la situación basal en las escalas utilizadas tal y como se describe a continuación:
- Escala EuropASI<sup>13</sup>: además de la tabla del consumo en el último mes por sustancia, de esta escala se evaluó la evolución de la severidad para las siete dimensiones de las que se disponen puntuaciones (basal y mes 6).
- Escala de Craving: se analizó la evolución de cada uno de los ítems, además de las puntuaciones totales de las cinco dimensiones de la escala (síntomas de ansiedad, autonómicos, sensitivos, motores y de exploración cognitiva) y puntuación total; en el caso de que la respuesta a un ítem fuera no eva-

luable, se consideró la puntuación como no valorable para análisis (basal, mes 1, mes 3 y mes 6).

- Escala de Hamilton para la depresión (HAM-D)<sup>14,15</sup>: se analizó la evolución de la puntuación total con una puntuación máxima de la escala de 50 puntos.
- Escala reducida para la valoración de discapacidad (DAS-SV)<sup>16</sup>: se analizó la evolución de la puntuación total de discapacidad global y según áreas específicas (basal y mes 6).

Una vez tabulados los datos del estudio y practicado el control de calidad los resultados se analizaron mediante el paquete estadístico SPSS versión 11.0. En los análisis descriptivos se estimaron la media (m), la desviación estándar (DE) y el rango para las variables cuantitativas y la frecuencia y el porcentaje de pacientes en cada categoría para las variables cualitativas. Para la comparación entre sucesivas visitas con respecto a valores basales se llevaron a cabo análisis comparativos, empleándose para ello las pruebas estadísticas de Cochran de comparación de proporciones al tratarse de variables categóricas dicotómicas y de Wilcoxon de comparación de puntuaciones al tratarse de variables ordinales. Los valores *p* referenciados en esta publicación corresponden a la significación estadística de pruebas bilaterales. Valores inferiores o iguales a 0,05 son considerados estadísticamente significativos.

## RESULTADOS

### Pacientes valorables

Se procedió al reclutamiento de 83 pacientes por parte de nueve médicos investigadores participantes en el estudio. De estos 83 pacientes, ocho fueron excluidos para los análisis de tolerabilidad y efectividad debido a que en cuatro de los casos no se cumplía con los criterios de dependencia de opiáceos según la CIE-10, en tres pacientes no se reportó ningún dato de seguimiento posterior a la visita basal y un paciente presentaba otra patológica psiquiátrica concomitante. Tras ello restaron un total de 75 pacientes valorables, de los cuales 25 (33,3%) interrumpieron de forma anticipada antes de finalizar los 6 meses de seguimiento del estudio, lo que supone una tasa de retención en el programa de deshabituación del 66,7% (fig. 1).

### Características de los pacientes

En la tabla 1 se describen las características biosociodemográficas basales de los pacientes de la muestra. La mayoría de pacientes fueron hombres (78,7%), con edades comprendidas mayoritariamente alrededor de los 30 años (m=30,1 años; DE=5,1), con índice de masa corporal medio de 23,5 kg/m<sup>2</sup> (DE=2,4), correspondiente a una muestra de peso mayoritariamente normal y mayoritariamente en activo a jornada completa o parcial (n=44; 58,7%). De la muestra de 75 pacientes valorables, las enfermedades concomitantes más frecuentes fueron la pre-

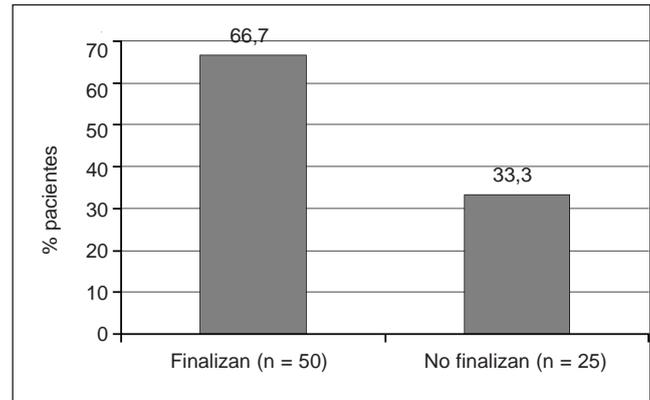


Figura 1. Tasa de retención.

sencia de hepatitis (24%) y de alteraciones gastrointestinales (17,3%), no observándose ninguna enfermedad concomitante de carácter grave ni en ningún caso se refirió un posible empeoramiento de ninguna enfermedad. Para el tratamiento de estas enfermedades el 8% de los pacientes valorables presentaban algún tratamiento farmacológico en la visita basal.

En la tabla 2 se describen los antecedentes toxicológicos de consumo de los pacientes. Puede observarse que la cocaína, los opiáceos y el cannabis fueron las sustancias de abuso con un consumo más extendido, presentando una proporción de consumidores superior al 80% en los tres casos.

Por lo que se refiere a otros aspectos clínicos previos y actuales del patrón de consumo de sustancias de los pacientes estudiado, destacar que el consumo de cocaína era en general esporádico (47,6%) o excesivo (7,9%), aunque casi la mitad de consumidores (44,4%) presentaban ya problemas de abuso (20,6%) o dependencia (23,8%). Una tercera parte de ellos (31,3%) recibía tratamiento específico para su problema de abuso o de-

TABLA 1. Características biosociodemográficas de los pacientes

Características	n = 75	
Sexo (n, %)		
Hombre	59	78,7
Mujer	16	21,3
Edad (m, DE) (años) (n=67)	30,1	5,1
Peso (m, DE) (kg) (n=66)	71,5	11,2
Talla (m, DE) (cm) (n=66)	174,0	8,2
IMC (m, DE) (kg/m <sup>2</sup> ) (n=66)	23,5	2,4
Situación laboral (n, %)		
Activo	32	42,7
Activo parcial	12	16,0
Paro con subsidio	9	12,0
Incapacidad temporal	2	2,7
Jubilación	1	1,3
Otros	16	21,3

m: media; DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal.

TABLA 2. Antecedentes toxicológicos de consumo de los pacientes

	Total pacientes	No consumidores		Consumidores		Edad de inicio (años)		Duración (años)	
	n	n	% <sup>1</sup>	n	% <sup>1</sup>	m	DE	m	DE
Alcohol (g)	75	21	28,0	54	72,0	15,3	2,3	7,6	7,2
Opiáceos (unidades)	75	11	14,7	64	85,3	19,4	3,7	9,0	6,1
Benzodiacepinas (unidades)	75	28	37,3	47	62,7	22,2	4,4	3,7	5,6
Cocaína (g)	75	11	14,7	64	85,3	19,1	3,9	5,0	5,9
Cannabis (unidades)	75	12	16,0	63	84,0	15,5	2,0	7,4	6,6
Anfetaminas (unidades)	75	32	42,7	43	57,3	17,2	2,2	2,3	3,6
Alucinógenos (unidades)	75	29	38,7	46	61,3	17,7	2,7	1,3	2,8
Inhalantes	75	71	94,7	4	5,3	18,0	9,4	8,4	15,8
Otras sustancias	75	73	97,3	2	2,7	25,0	1,4	3,8	4,6
Otras conductas adictivas	75	74	98,7	1	1,3	20,0	—	0,5	0,0

<sup>1</sup> Los porcentajes fueron calculados sobre el total de pacientes que especificaron dicha información; m: media; DE: desviación estándar.

pendencia. Uno de cada tres pacientes consumidores de cannabis tenía problemas de abuso (18,3%) o dependencia (11,7%), aunque únicamente el 8,3% recibía tratamiento específico para ello. Con respecto al consumo de heroína y análogos se evidenció el carácter enormemente dependiente de estas sustancias, ya que la práctica totalidad de los consumidores presentaban un trastorno por dependencia de opiáceos (96,9% de los 64 pacientes consumidores). Asimismo, el 74,2% de estos pacientes recibía tratamiento para su dependencia. El consumo de las demás sustancias fue en su mayor parte de carácter esporádico, a excepción del uso de benzodiacepinas sin prescripción, ya que el 15,6% de ellos tenía un problema de abuso.

La dosis media de topiramato para el total de pacientes valorables fue de 86,6 mg/día en la visita basal, ascendiendo paulatinamente en las visitas posteriores hasta la dosis media de 190,5 mg/día en la visita del mes 6, y resultando este incremento estadísticamente significativo con respecto a la visita basal a partir del primer mes de tratamiento (prueba de Wilcoxon;  $p < 0,001$ ).

### Efectividad

En la tabla 3 se muestra la evolución de pacientes con controles de orina positivos empleadas en este estudio. En cada una de las visitas realizadas a lo largo del estudio

TABLA 3. Evolución de pacientes con controles de orina positivos

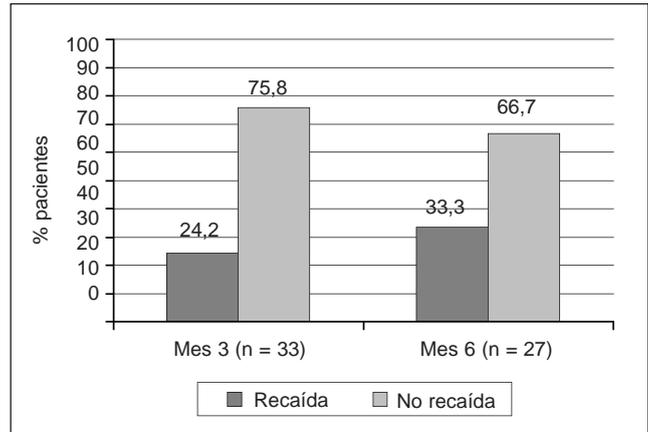
	Basal (n=68)		Mes 1 (n=71)		Mes 3 (n=62)		Mes 6 (n=48)	
	n	% <sup>1</sup>						
<b>Total</b>								
Pacientes con controles positivos <sup>2</sup>	64	94,1	33	46,5	31	50,0	19	39,6
<b>Marihuana</b>								
Pacientes con controles positivos	8	11,8	7	9,9	7	11,3	5	10,4
<b>Opiáceos</b>								
Pacientes con controles positivos <sup>2</sup>	47	69,1	7	9,9	4	6,5	3	6,3
<b>Cannabis</b>								
Pacientes con controles positivos	18	26,5	11	15,5	14	22,6	13	27,1
<b>Alcohol</b>								
Pacientes con controles positivos	6	8,8	0	0,0	1	1,6	2	4,2
<b>Psicoestimulantes</b>								
Pacientes con controles positivos	32	47,1	19	26,8	22	35,5	4	8,3
<b>Barbitúricos<sup>2</sup></b>								
Pacientes con controles positivos <sup>2</sup>	12	17,6	2	2,8	0	0,0	0	0,0

<sup>1</sup> Porcentaje de pacientes sobre el total de pacientes en que se realizaron como mínimo un control en los últimos 30 días. <sup>2</sup> Se hallaron diferencias estadísticamente significativas durante el estudio (Cochran; <sup>2</sup>  $p < 0,001$ ).

**TABLA 4. Evolución de pacientes con consumo de sustancias según cuestionario EuropASI**

	Basal			Mes 6		
	Media	DE	n	Media	DE	n
Alcohol cualquier dosis <sup>1</sup>	11,0	7,5	53	7,6	6,2	38
Alcohol grandes cantidades	10,8	4,4	6	1,7	2,3	6
Heroína <sup>1</sup>	27,6	5,9	58	0,7	4,1	38
Metadona	17,0	12,0	5	12,0	16,4	5
Otros opiáceos/ analgésicos	14,3	12,1	7	0,0	0,0	6
BDZ/barbirtúricos/ sedantes/hipnóticos <sup>4</sup>	12,8	9,7	29	3,1	8,1	16
Cocaína <sup>1</sup>	14,3	11,1	47	1,3	3,6	33
Anfetaminas	10,0	0,0	1	—	—	4
Cannabis <sup>1</sup>	15,9	11,7	27	7,0	8,9	28
Alucinógenos	—	—	—	—	—	3
Inhalantes	—	—	—	—	—	1
Otros	—	—	—	—	—	—
Más de 1 sustancia/día (ítems 2 a 12)	20,0	8,2	4	—	—	4

BDZ: benzodiazepinas. <sup>1-4</sup>Se observaron disminuciones estadísticamente significativas (Wilcoxon; <sup>1</sup>p < 0,001; <sup>2</sup>p < 0,005; <sup>3</sup>p < 0,01; <sup>4</sup>p < 0,05).

**Figura 2.** Tasa de recaída.

se recogían los resultados de los análisis de orina realizados durante los 30 días anteriores. El número de pacientes consumidores, según los resultados de los controles de orina, descendió globalmente del 94,1% (n=64) en la visita basal al 39,6% (n=19) transcurridos los 6 meses de seguimiento. De los pacientes que realizaron controles

**TABLA 5. Evolución de las puntuaciones en los cuestionarios EuropASI, Craving, HAM-D y DAS-SV**

	Total pacientes n	Basal		Mes 1		Mes 3		Mes 6		
		m	DE <sup>1</sup>	mm	DE <sup>1</sup>	m	DE	m	DE	
<b>EuropASI</b>										
Médico (rango: 0-9)	50	2,4	2,4	—	—	—	—	2,0 <sup>2</sup>	2,2	
Empleo/soportes (rango: 0-9)	51	2,5	2,1	—	—	—	—	2,0 <sup>1</sup>	2,0	
Alcohol (rango: 0-9)	51	2,1	2,4	—	—	—	—	1,5 <sup>2</sup>	1,6	
Drogas (rango: 0-9)	50	7,0	1,3	—	—	—	—	4,5 <sup>1</sup>	1,9	
Legal (rango: 0-9)	51	1,7	1,9	—	—	—	—	1,4 <sup>3</sup>	1,7	
Familia/social (rango: 0-9)	51	3,5	2,1	—	—	—	—	2,6 <sup>1</sup>	1,8	
Psicología (rango: 0-9)	51	4,3	2,3	—	—	—	—	3,3 <sup>1</sup>	2,1	
<b>Craving</b>										
Ansiedad	67	6,5	3,0	3,3 <sup>1</sup>	2,3	2,3 <sup>1</sup>	2,4	1,8 <sup>1</sup>	2,2	
Autonómicos	58	1,6	1,4	0,4 <sup>1</sup>	0,8	0,2 <sup>1</sup>	0,6	0,1 <sup>1</sup>	0,3	
Sensitivo	65	0,5	1,0	0,5	0,7	0,2 <sup>1</sup>	0,4	0,2	0,4	
Síntomas motores	59	2,4	2,3	1,1 <sup>1</sup>	1,4	0,5 <sup>1</sup>	0,7	0,3 <sup>1</sup>	0,6	
Exploración cognitiva	66	1,1	1,4	0,3 <sup>1</sup>	0,7	0,2 <sup>1</sup>	0,7	0,2 <sup>1</sup>	0,4	
Puntuación total	58	12,3	6,0	5,8 <sup>1</sup>	4,1	3,3 <sup>1</sup>	3,4	2,5 <sup>1</sup>	2,0	
<b>HAM-D</b>										
Puntuación total	45	11,7	7,6	—	—	5,6 <sup>1</sup>	5,5	4,5 <sup>1</sup>	5,3	
<b>DAS-SV</b>										
Total escala de discapacidad global	20	23,1	17,7	—	—	—	—	10,9 <sup>1</sup>	14,7	
Cuidado personal y supervivencia	53	23,5	17,2	—	—	—	—	14,4 <sup>1</sup>	18,2	
Funcionamiento ocupacional	53	32,1	22,0	—	—	—	—	20,1 <sup>1</sup>	24,9	
Funcionamiento en la familia	53	34,4	17,0	—	—	—	—	19,3 <sup>1</sup>	21,7	
Comportamiento social en general	53	33,6	17,6	—	—	—	—	20,1 <sup>1</sup>	22,8	

m: media; DE: desviación estándar; <sup>1-3</sup>: se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la puntuación total final con respecto a la inicial (Wilcoxon; <sup>1</sup>p < 0,001; <sup>2</sup>p < 0,005; <sup>3</sup>p < 0,01).

de orina en la visita basal, el 94,1% de ellos (n=64) presentaron como mínimo uno de positivo. Descendió de forma importante el porcentaje de pacientes que consumían opiáceos, psicoestimulantes, barbitúricos y alcohol. El consumo de marihuana y cannabis se mantuvo más o menos constante durante el seguimiento. El descenso observado en el consumo de sustancias evaluado mediante la determinación de tóxicos en orina se reflejó también, tal y como se muestra en la tabla 4, en la frecuencia de consumo obtenida a partir del cuestionario EuropASI, donde se constató una reducción del consumo de sustancias en el último mes para todas las sustancias, a excepción lógica de la metadona, entendiéndose que su consumo responde a una intervención terapéutica. Esta alta tasa de no consumo se acompañó además de una baja tasa de recaída, que tal y como se muestra en la figura 2 fue del 33,3% a los 6 meses de tratamiento.

En la tabla 5 se muestran los resultados obtenidos en el resto de las distintas variables de efectividad empleadas en este estudio. Los resultados obtenidos en la Escala de Craving mostraron una reducción en el ansia de consumo (o *craving*) en los pacientes incluidos en el transcurso de los 6 meses del estudio. Esta reducción se pudo observar en las cinco dimensiones que constituyen la escala (ansiedad, síntomas autonómicos, síntomas sensitivos, síntomas motores y exploración cognitiva), debiéndose destacar de forma singular la dimensión que evalúa los síntomas de ansiedad, ya que basalmente aparecieron como los síntomas clínicos de mayor gravedad (m=6,5; DE=3,0) y al final del estudio se habían reducido hasta niveles próximos a la mínima gravedad (m=1,8; DE=2,2). Complementariamente se evaluaron también los síntomas de depresión y el grado de discapacidad asociados al trastorno por consumo de sustancias mediante las escalas HAM-D y DAS-SV, respectivamente. En ambos casos se registró un descenso en las puntuaciones medias de ambas escalas, indicando una mejora de la sintomatología depresiva y un mayor grado de independencia funcional del paciente.

### Tolerabilidad

En la tabla 6 se describe el número y porcentaje de pacientes que presentaron cada una de las reacciones adversas que fueron comunicadas en este estudio. En total, se registraron 21 pacientes con reacciones adversas (28%) para la muestra de 75 pacientes valorables, de las cuales se registró un único caso de intensidad severa (1,3%) correspondiente a un paciente que presentó anorexia. Ninguna de ellas fue considerada grave. Los sistemas/órganos más afectados por aparición de reacciones adversas fueron los referentes a trastornos psiquiátricos (n=12; 16%) y trastornos del sistema nervioso central y periférico (n=9; 12,0%), siendo en concreto somnolencia (n=9; 12,0%), parestesia (n=5; 6,7%) y depresión (n=4; 5,3%) las reacciones adversas más frecuentes.

**TABLA 6. Tabla resumen de las reacciones adversas comunicadas**

<i>Pacientes con reacciones adversas</i>	<i>n</i> <sup>1</sup>	<i>%</i> <sup>2</sup>
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	12	16,0
Somnolencia	9	12,0
Depresión	4	5,3
Ansiedad	2	2,7
Anorexia	1	1,3
<b>Trastornos del sistema nervioso central y periférico</b>	9	12,0
Parestesia	5	6,7
Mareo	3	4,0
Cefalea	1	1,3
<b>Trastornos del sistema gastrointestinal</b>	3	4,0
Trastorno sin especificar gastrointestinal	2	2,7
Dispepsia	1	1,3
<b>Trastornos de la visión</b>	1	1,3
Visión anormal	1	1,3
<b>Trastornos generales de todo el organismo</b>	1	1,3
Fatiga	1	1,3
Total pacientes con reacciones adversas	21	28,0
Total reacciones adversas	37	—

<sup>1</sup> Número de pacientes con reacciones adversas. Diez pacientes presentaron más de una reacción adversa. <sup>2</sup> Porcentaje de pacientes con reacciones adversas. Calculados sobre el total de pacientes valorables (n=75).

### DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio observacional corroboran los obtenidos en trabajos previos que sugieren que el topiramato es un fármaco eficaz y bien tolerado en el tratamiento de los trastornos por abuso o dependencia de sustancias<sup>17,18</sup>, y por tanto una opción terapéutica a considerar de forma especial entre los escasos tratamientos disponibles actualmente para este tipo de trastornos.

El tratamiento con topiramato mostró ser efectivo, a medio plazo, en pacientes adictos a sustancias, en términos de tasas de retención y de recidivas, reducción del consumo (drogas de abuso en orina), reducción en la ansia de consumo (*craving*) y mejoría de los síntomas de depresión y grado de discapacidad, evaluados mediante las escalas HAM-D y DAS-SV. Estos resultados coinciden con los de trabajos previos, encontrándose en este estudio una tasa de retención a los 3 meses del 85,3%, algo superior a la obtenida previamente en un ensayo clínico previo en pacientes alcohólicos, que fue del 70,5%<sup>19,20</sup>.

Adicionalmente, el tratamiento con topiramato también al igual que en ensayos clínicos previos, mostró ser bien tolerado en este grupo de pacientes. En concreto, en este estudio la somnolencia (n=9; 12%) y las parestesias (n=5; 6,7%) fueron las reacciones adversas más frecuentes, al igual que en un ensayo clínico de topiramato controlado con placebo en que la reacción adversa observada como más frecuente fue también la parestesia,

pero en mucha mayor proporción de pacientes (57,3%)<sup>17</sup>. Estas diferencias entre ensayos clínicos (EECC) previos y estudios observacionales (EEOO) deben interpretarse considerando que: *a*) en EECC se evalúan acontecimientos adversos que pueden o no tener relación de causalidad con el fármaco en estudio, mientras que en EEOO como el que se presenta se registran únicamente reacciones adversas que, por definición, sí deben tener relación de causalidad, *b*) el método de comunicación espontánea de reacciones adversas como el empleado suele producir infranotificación, ya que se comunican solamente aquellas reacciones adversas de relevancia clínica o inesperadas.

Finalmente se ha de mencionar que el diseño de tipo naturalístico utilizado, aunque limita la validez interna, ofrece la ventaja de reflejar la efectividad y los problemas del tratamiento con topiramato en la práctica clínica real. Debe destacarse la utilidad de este diseño de tipo naturalístico empleado cuando se trata de poder generalizar las conclusiones obtenidas en ensayos clínicos y superar en cierta medida las limitaciones de éstos para poder así responder a las demandas de la práctica clínica diaria<sup>21,22</sup>.

Se concluye que el topiramato mostró en condiciones asistenciales reales una buena respuesta clínica, con una importante disminución del porcentaje de pacientes consumidores y un satisfactorio perfil de tolerabilidad, mejorando los resultados obtenidos en ensayos clínicos previos.

## NOTA

Los autores de este trabajo no han recibido ningún tipo de financiación por parte de ninguna entidad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tiffany ST. Cognitive concepts of craving. *Alcohol Res Health* 1999;23:215-24.
2. Larimer ME, Palmer RS, Marlatt A. Relapse prevention. An overview of Marlatt's cognitive-behavioral model. *Alcohol Res Health* 1999;23:151-60.
3. George M, Antón 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.
4. 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.
5. Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Rev* 1993;18:247-91.
6. 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.
7. Antón RF. What is craving? Models and implications for treatment. *Alcohol Res Health* 1999;23:165-73.
8. Drummond C. What does cue-reactivity have to offer clinical research. *Addiction* 2000;95(Suppl 2):129-44.
9. Flannery B, Roberts A, Cooney N, Swift R, Antón R, Rohsenow D. The role of craving in alcohol use, dependence, and treatment. *Alcohol Clin Exper Res* 2001;21:299-308.
10. Koob G, Le Moal M. Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science* 1997;278:52-8.
11. Clasificación ATC (Anatómico-Terapéutico-Química de Medicamentos). WHO-Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2001.
12. Adverse reaction terminology (WHO-ART). Uppsala. The Uppsala Monitoring Centre, 1999.
13. Kokkevi A, Hartgers C. European adaptation of a multidimensional assessment instrument for drug and alcohol dependence. *Eur Addict Res* 1995;1:208-10.
14. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1960;23:56-62.
15. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 1967;6:226-78.
16. Organización Mundial de la Salud. WHO Psychiatric Disability Assessment Schedule (WHO/DAS). Genève: WHO, 1988.
17. 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.
18. Zullino DF, Cottier AC, Besson J. Topiramate in opiate withdrawal. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002;26(6):1221-3.
19. Cheseaux M, Monnat M, Zullino DF. Topiramate in benzodiazepine withdrawal. *Hum Psychopharmacol* 2003;18(5): 375-7.
20. Komanduri R. Two cases of alcohol craving curbed by topiramate. *J Clin Psychiatry* 2003;64(5):612 [letter].
21. Norquist G, Lebowitz B, Hyman S. Expanding the frontier of treatment research. *Prevent Treat* 1999.
22. Fleischhacker WW, Hummer M. Do phase III trials have clinical value? *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:391-2.