

Eficacia de los antiepilépticos en el tratamiento de la dependencia al alcohol

■ Los resultados de diversos ensayos clínicos muestran que el topiramato, un anticonvulsivo de amplio espectro, tiene efectos benéficos moderados para el tratamiento de los trastornos por consumo excesivo de alcohol. Sin embargo, se ha identificado que este fármaco produce algunos efectos adversos de los cuales las alteraciones cognitivas (fluidez verbal y memoria de trabajo) son las más frecuentes. Cuando el medicamento se utiliza para tratar el alcoholismo, se considera que la frecuencia de efectos no deseados es similar a lo que se encuentra cuando se administra para el tratamiento de la epilepsia, las migrañas o la obesidad. Adicionalmente, el medicamento también produce otro tipo de efectos entre los cuales uno de los más graves es el desarrollo de acidosis metabólica debido a que es un inhibidor de la actividad de la anhidrasa carbónica. Estos riesgos potenciales han llevado a la búsqueda de otras alternativas que puedan ser más seguras. Algunos compuestos sulfamídicos y sulfonamídicos que presentan similitudes estructurales con el topiramato han demostrado efectividad para el control de las crisis convulsivas. Entre éstos uno de los mejor conocidos es la zonisamida. Este fármaco comparte con el

topiramato ciertas acciones terapéuticas como el efecto antimigrañoso y la reducción de peso corporal. También hay algunos datos que indican que es eficaz para el tratamiento del alcoholismo. Al igual que el topiramato, la zonisamida es un inhibidor de la anhidrasa carbónica pero la información que se tiene de su uso en pacientes epilépticos muestra que genera una incidencia menor de acidosis metabólica. En cuanto a sus efectos sobre la cognición, éstos no han sido suficientemente estudiados, sin embargo hay datos, aunque escasos, que indican que su efecto sobre la fluidez verbal es menor que con el topiramato. No obstante, esta información hay que tomarla con cierto cuidado ya que aparentemente el efecto cognitivo adverso con este fármaco es más marcado en los alcohólicos.

Un estudio de reciente publicación evaluó los efectos de la zonisamida sobre el consumo de etanol y sobre las funciones cognitivas en un grupo de sujetos con dependencia alcohólica de moderada a grave. De manera particular se evaluaron sus efectos neurotóxicos con la aplicación de una escala pertinente para ello. Estos efectos se compararon con los del placebo, el topiramato y el levetiracetam. La muestra consistió en 85 participantes de entre 21 y 65 años de edad que reunieron los criterios diagnósticos del cuadro. El diseño del estudio fue el de un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo y con grupos paralelos que recibieron los tratamientos por medio de una asignación aleatoria. Los participantes recibieron tratamiento durante 14 semanas consecutivas, las primeras siete semanas fueron de incremento gradual de las dosis y las cinco siguientes se les administró de manera constante la dosis óptima (2000 mg al día de levetiracetam, 300 mg al día de topiramato y 400 mg al día de

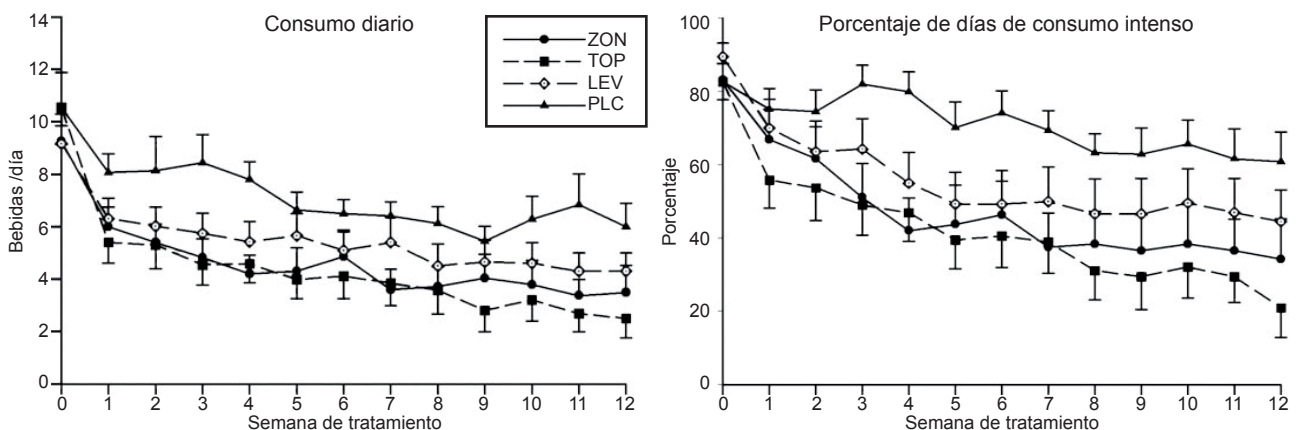


Figura 1. Consumo de etanol en sujetos tratados con levetiracetam (LEV), placebo (PLC), topiramato (TOP) y zonisamida (ZON). Los valores promedio \pm DE semanales están presentados como número de bebidas por día y por el porcentaje de días de consumo intenso de alcohol. La información se determinó al inicio, durante el periodo de la semana 1 a la 7 y durante la fase de mantenimiento del tratamiento (semanas 8 a 12).

zonisamida). Los grupos de tratamiento fueron similares en cuanto a características socio-demográficas e intensidad del consumo de alcohol. Completaron las 12 semanas del estudio el 81% de los sujetos del grupo levetiracetam, 79% del grupo de placebo, 71% del grupo de topiramato y 79% del grupo de zonisamida. La información relativa al consumo de número de bebidas consumidas por día y el porcentaje de días de consumo intenso entre los grupos de tratamiento se presenta en la figura 1. La información se determinó al inicio, durante el periodo de la semana 1 a la 7 y durante la fase de mantenimiento del tratamiento (semanas 8 a 12).

Los resultados de este estudio demuestran que, comparados con el placebo, los sujetos que recibieron antiepilépticos mostraron una reducción del consumo de alcohol en todas las medidas que evaluaron este parámetro. Los hallazgos son consistentes con los de otros estudios que ya habían demostrado que tanto el topiramato como la zonisamida son efectivos para el control del alcoholismo. En cuanto al levetiracetam, a diferencia de trabajos previos que no habían encontrado diferencias contra el placebo, en este estudio se demuestra que es una alternativa con eficacia similar a la de los otros dos medicamentos. Por otra parte, se encontró que el topiramato en estos individuos reduce los niveles séricos de la enzima gama glutamil transpeptidasa (GGT) la cual se considera un biomarcador del consumo de alcohol. Este

efecto no fue diferente al del placebo con el uso de los otros dos anticonvulsivos. En cuanto a las funciones cognitivas se encontró que éstas se afectan de manera similar con la administración del topiramato y de la zonisamida. En contraste, el levetiracetam no produjo ningún tipo de decremento en el desempeño de las pruebas neuropsicológicas, lo cual es consistente con la información de otros trabajos que indica que este fármaco no genera efectos negativos sobre la cognición. Finalmente, los autores discuten sobre cuáles son los posibles mecanismos neuronales responsables de los efectos del topiramato y la zonisamida sobre el consumo de alcohol. Una posible explicación es que ambos fármacos ejerzan un efecto de control sobre la excitabilidad aumentada de los receptores AMPA y de kainato, con lo cual se modula la conducta de consumo. También es posible que el topiramato suprima la excitabilidad cerebral inducida por el alcohol por medio de modular a los receptores GABA_A. Estos resultados permiten que los clínicos cuenten con varias y diferentes alternativas farmacológicas para tratar a este problema adictivo con graves consecuencias personales y sociales.

Bibliografía

KNAPP C, CIRAULO DA, SARID-SEGAL O y cols.: Zonisamide, topiramate and levetiracetam: efficacy and neuropsychological effects in alcohol use disorders. *J Clin Psychopharmacol*, 35:34-42, 2015.