

Revisión de la literatura

Eficacia y mecanismo de acción de la monoterapia con Topiramato en el manejo del trastorno por consumo de alcohol.

Effectiveness and mechanism of action of Topiramate monotherapy in the management of alcohol use disorder.

Paola Andrea Cuestas-Grijalba^{1,a}, Luz Adriana Soto-Díaz^{2,a}

1. Médica, Epidemióloga, Residente de Especialización en Medicina Familiar.
 2. Médica, Especialista en Medicina Familiar, Profesora Departamento de Clínicas Médicas.
- a. Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Paola Andrea Cuestas Grijalba
ORCID ID <https://orcid.org/0009-0002-8590-1942>
Pontificia Universidad Javeriana (Colombia)
E-mail: pacuestasg@javerianacali.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

Las autoras del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 10 de noviembre de 2023.

ACEPTADO: 12 de julio de 2024.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la eficacia y mecanismo de acción del Topiramato como tratamiento farmacológico en el síndrome de abstinencia en adultos. **Materiales y métodos:** Se utilizaron criterios de búsqueda de publicaciones para pacientes adultos con síndrome de abstinencia por consumo de alcohol en PubMed, Embase y Scopus. Se excluyeron publicaciones que incluyeran pacientes con condiciones médicas como trastorno por consumo de otras sustancias psicoactivas o de enfermedades mentales. Se llevó a cabo un proceso de selección y análisis siguiendo la metodología Prisma. Se seleccionaron revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados. La revisión se realizó en inglés y español en noviembre de 2023. **Resultados:** Se revisaron artículos que incluyeron once revisiones sistemáticas, cuatro metaanálisis y dieciséis ensayos clínicos aleatorizados, centrados en pacientes con trastorno de abuso de alcohol (AUD). Se comparó el uso de Topiramato con placebo u otros medicamentos. Los resultados evidenciaron que el Topiramato tiene ventajas sobre el placebo, incluyendo un mayor porcentaje de abstinencia, menor consumo de alcohol y mejoras en las pruebas hepáticas, en particular, la Gamma Glutamyl Transferasa (GGT). Además, el Topiramato podría contrarrestar los efectos gratificantes del alcohol, posiblemente mediante la inhibición de la liberación de dopamina o glutamato. **Conclusiones:** El Topiranato es un anticonvulsivante que influye en las vías dopaminérgicas y glutamatérgicas, reduciendo el consumo de alcohol y aumentando la abstinencia en comparación con otros medicamentos. Las indicaciones clínicas y paraclínicas para su uso aún carecen de consenso.

Palabras clave: Topiramato, abuso de alcohol, síndrome de abstinencia, revisión sistemática, mecanismo de acción, benzodiacepinas, recaída.

ABSTRACT

Objective: To assess the efficacy and mechanism of action of Topiramate as a pharmacological treatment for alcohol withdrawal syndrome in adults. **Materials and Methods:** Publication search criteria were applied for adult patients with alcohol withdrawal syndrome on PubMed, Embase, and Scopus. Publications that included patients with medical conditions such as substance use disorder or other mental illnesses were excluded. A selection and analysis process was conducted following the PRISMA methodology. Systematic reviews and randomized clinical trials were chosen. The review was conducted in both English and Spanish in November 2023. **Results:** Articles were reviewed, including eleven systematic reviews, four meta-analyses, and sixteen randomized clinical trials focused on patients with alcohol use disorder (AUD). The use of Topiramate was compared with placebo or other medications. The results indicated that Topiramate has advantages over placebo, including a higher percentage of abstinence, reduced alcohol consumption, and improvements in liver tests, particularly Gamma Glutamyl Transferase (GGT). Additionally, Topiramate could counteract the rewarding effects of alcohol, possibly through the inhibition of dopamine or glutamate release. **Conclusions:** Topiramate is an anticonvulsant that influences dopaminergic and glutamatergic pathways, reducing alcohol consumption and increasing abstinence compared to other medications. Clinical and paraclinical indications for its use still lack consensus.

Key words: Topiramate, alcohol consumption, alcohol withdrawal syndrome, systematic review, mechanism of action, benzodiazepines, relapse.

Cuestas-Grijalba PA, Soto-Díaz LA. Eficacia y mecanismo de acción de la monoterapia con Topiramato en el manejo del trastorno por consumo de alcohol. *Salutem Scientia Spiritus* 2024; 10(3):16-25.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución - No comercial - Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) el consumo de alcohol provoca anualmente tres millones de muertes, lo que representó un 5,3% de la mortalidad global en el 2021.¹ En el estudio de la carga mundial del consumo de drogas y alcohol (*Global Burden of Disease*, GBD) publicado en 2016, determinó que su consumo tiene una prevalencia de 1.320 casos por 100.000 habitantes y presenta consecuencias negativas en la salud, la economía y la productividad, además de asociarse a otras 60 enfermedades agudas y crónicas.²

El consumo de alcohol se considera el séptimo factor de riesgo de mortalidad a nivel global de la población entre 15 a 49 años con 3,8% de muertes en mujeres y 12,2% en hombres.³ Esto ha obligado la búsqueda e implementación de nuevos fármacos y terapias conductuales para el control de las vías relacionadas con la liberación de neurotransmisores que se asocian a la dependencia como glutamato, ácido gamma-aminobutírico (GABA) y serotonina.⁴ La terapia farmacológica tiene como objetivo principal lograr la abstinencia, disminuir la cantidad de consumo de alcohol y disminuir la ingesta con exceso. Desafortunadamente, hasta el 70% de los pacientes tratados por trastorno por consumo de alcohol con terapia psicossocial recaen.⁴

Entre los tratamientos farmacológicos que se destacan en la primera línea de manejo se encuentran la naltrexona y el acamprosato. En la segunda línea está el disulfiram y el Topiramato,⁵ debido a que tiene efectos en los consumidores con consumo excesivo de alcohol en la reducción de días hasta en un 80,6% (IC95% 0,53 a 0,98 p=0,02).⁶ A diferencia del acamprosato, la naltrexona y el disulfiram, presentan eficacia modesta en este tipo de pacientes ya que en comparación con el Topiramato,⁷ este último puede aumentar las semanas de abstinencia y de consumo excesivo.^{8,9}

La eficacia del Topiramato se ha comparado con la prescripción de Benzodiazepinas en la abstinencia de alcohol y disminución de la estancia hospitalaria,^{5,10,11} pese a esto, no es considerado como primera línea de manejo y no está aprobado por la *Food and Drugs Administration* (FDA) ya que no tiene suficientes estudios de eficacia y seguridad en esta indicación. En consecuencia, se hizo una revisión con la búsqueda de los estudios que se han publicado acerca de la eficacia y el mecanismo de acción del Topiramato como tratamiento farmacológico en el síndrome de abstinencia en el adulto.

MATERIALES Y MÉTODOS

Criterios de elegibilidad

Los criterios de inclusión fueron los artículos publicados con pacientes adultos con síndrome de abstinencia por consumo de

alcohol. Se definieron los criterios de exclusión como otras enfermedades con indicación de uso de Topiramato como cefalea trigeminal, anticonvulsivante y manejo del síndrome de abstinencia de otras sustancias psicoactivas y cómo manejo hospitalario y en UCI.

Metodología

Se realizó una revisión sistemática de la bibliografía en las bases de datos de Pubmed, Embase y Scopus. Los términos MeSH se organizaron en los elementos de la pregunta PICO: Población (*Alcohol Abstinence, Abstinence from Ethanol, alcohol, withdrawal syndrome*), Intervención (*Topiramate, Topamax*), Eficacia (*Treatment Outcome, Effectiveness, Clinical*) Tiempo (publicaciones entre 2003 hasta el 2023). Para los bloques se hallaron los términos indexados en *Medical Subject Heading* (MeSH) y descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) (12). La búsqueda se realizó en noviembre de 2023, se incluyeron los idiomas inglés y español. Posterior a la identificación de artículos se eliminaron los duplicados, se ejecutó un proceso de selección, elección y análisis bajo las recomendaciones de la estrategia Prisma.¹² En el proceso de selección se emplearon los criterios de inclusión y exclusión descritos (Figura 1).

RESULTADOS

Eficacia

Con los criterios de búsqueda utilizados se encontraron 2,187 artículos, de los cuales se seleccionaron 31 artículos^{2,13-39} que cumplían los criterios de inclusión, los cuáles eran once revisiones sistemáticas de la literatura, cuatro metaanálisis y dieciséis ensayos clínicos aleatorizados (ECA). Las características de los pacientes de estos artículos incluidos tenían el diagnóstico de trastorno por abuso de alcohol (AUD) sin trastorno de abuso de otras sustancias, o estaban en rehabilitación por AUD y recibieron Topiramato versus placebo u otro medicamento (Tabla 1).

Cómo resultado, se tuvo en cuenta la eficacia del Topiramato y el placebo junto con otros medicamentos en el porcentaje de abstinencia, menor cantidad de bebidas y mejoría de las pruebas hepáticas principalmente por la gamma glutamil transferasa GGT.⁴⁰⁻⁴²

Respecto al síndrome de abstinencia de alcohol, se encontró un estudio tipo revisión sistemática⁴³ que comparó la eficacia y seguridad de benzodiazepinas (BZD) con el Lorazepam versus otros anticonvulsivantes en el síndrome de abstinencia de alcohol (AWS). Se encontraron efectos beneficiosos a favor de los anticonvulsivantes como gabapentina (p=0,029) en la reducción de la escala de evaluación de abstinencia del instituto clínico para el alcohol revisada (CIWA-Ar), además de mejores resultados en la gravedad de la ingesta durante la abstinencia de alcohol.

Eficacia y mecanismo de acción del Topiramato en el consumo de alcohol

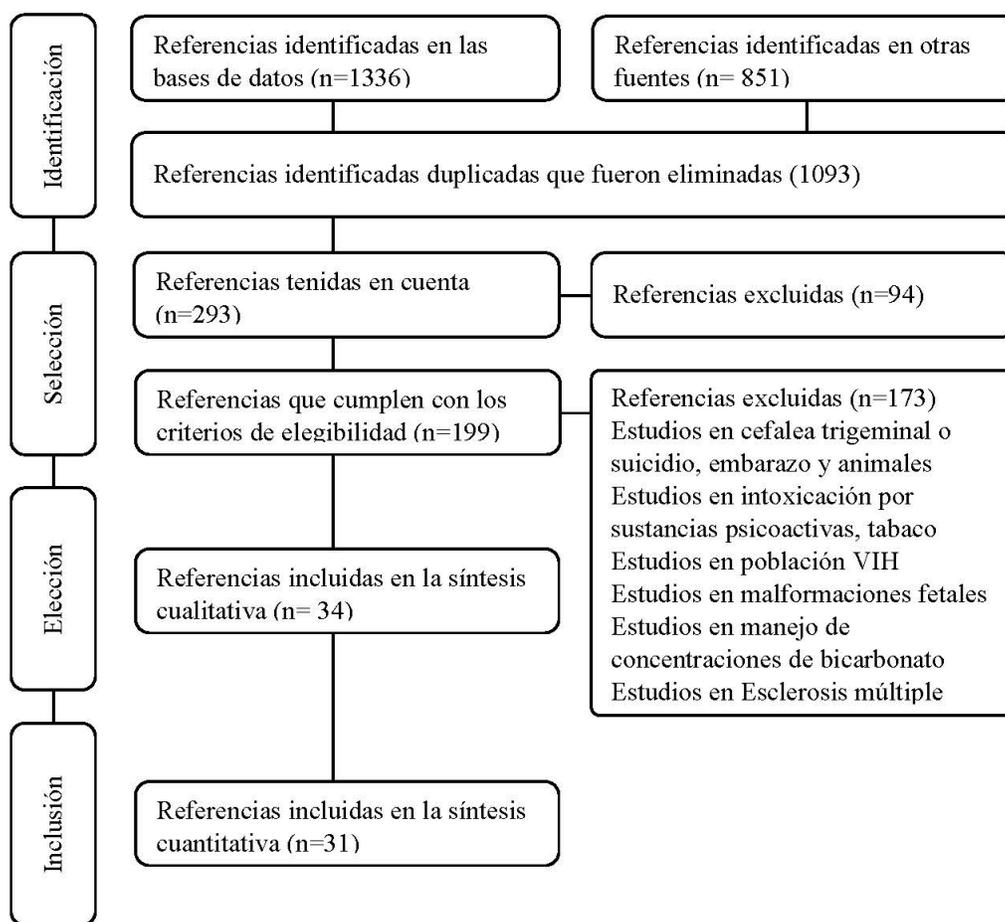


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección bibliográfica. Fuente: Adaptado de Urrútia G, Bonfill X.⁵⁹

Respecto al Topiramato se encontró en el mismo estudio una eficacia similar al diazepam (OR 0,01 IC95% 0,00-0,14).⁴⁴ Un estudio comparativo entre el Topiramato y Lamotrigina evaluó la eficacia y seguridad en el tratamiento de AWS en comparación con las BZD. Se concluyó que el Topiramato y la Lamotrigina fueron superiores sobre las BZD ($p < 0,001$) en CIWA-Ar.¹⁴ Sobre el potencial del Topiramato como opción de tratamiento en el AUD se encontró un metaanálisis de revisiones de literatura sobre el uso de medicamentos alternativos versus las benzodiacepinas en el síndrome de abstinencia de alcohol y escala CIWA-Ar que concluyó que el Topiramato junto con la Lamotrigina fueron iguales de eficaces que el diazepam en seis ECA.²¹ La muestra total fue de 17.626 pacientes donde se evidenció reducción de los días de consumo excesivo de alcohol, aunque con un efecto moderado en el consumo de alcohol con el reporte de uso de factor de Bayes (0,41).

Mecanismo de acción

Una revisión sobre la correlación entre el deseo del consumo de alcohol en el contexto del síndrome de abstinencia mostró una respuesta favorable del cese del deseo de consumo y el mantenimiento de la abstinencia en el grupo con Topiramato posiblemente debido a una modulación alostérica positiva de los receptores GABA-A⁴⁵ (Figura 2). Se considera que el consumo de alcohol puede disminuirse por medio de la modificación de neurotransmisores en el sistema límbico y las vías gabaérgicas, que produce como efecto general, una reducción en los días de consumo; pero está limitada por sus efectos adversos la como disfunción cognitiva.¹⁶ Por otro lado, otros investigadores²² aseguran que el Topiramato afecta la transmisión gabaérgica, pero no es claro su efecto global sobre la inhibición del consumo²² debido a su función alostérica sobre el receptor GABA. El Topiramato reduce la actividad excitatoria del glutamato sobre el receptor kainato y el AMPA (ácido propiónico alfa-amino 3 hidroxí-5 metiloxazol-4) que se considera un mecanismo de acción nuevo del tratamiento de los trastornos asociados al consumo de alcohol^{24,27} (Figura 3).

El Topiramato también tiene un papel inhibitorio en el control de la liberación de dopamina en la región mesocorticolímbica²⁶ (Figura 3), lo que podría provocar la reducción de la necesidad de consumo y fomentar la abstinencia en pacientes en dosis hasta de 300 mg/ cada 12 horas.²³

En otra revisión,¹⁸ el tratamiento diario con Topiramato guiado por farmacogenética en pacientes homocigotos del alelo C rs2832407* mostró mejores “respondedores” a este medicamento, con disminución de la probabilidad del consumo de alcohol en exceso con (OR: 0,259 IC95% 0,00; 0,05 p=0,009), y mejora en las expectativas de abandono en las dos primeras semanas de tratamiento. Al final no demostró resultados concluyentes asociados al genotipo CC vs AA/AC con (p>0,05)¹⁸ (Figura 4).

En otros estudios^{19,46} se ha considerado que la combinación de conocimientos sobre la farmacocinética del Topiramato se relaciona con el posible mecanismo de acción de los medicamentos para (AUD); ya que, por su metabolismo hepático, efectos moderados en el manejo de la abstinencia, la reducción del consumo excesivo y el control de la gamma glutamil transferasa (OR 0,01 IC95% 0,00-0,14), es probable que el Topiramato pueda emplearse sobre otros anticonvulsivantes.¹⁷ La dosis utilizada en los artículos revisados (16,19,46) empleó el Topiramato a partir de 25 mg al día, aumentando 25 mg hasta un total de 150 mg cada 12 horas por ocho semanas.^{19,46}

Los pacientes que se valoraron en un contexto multidisciplinario en el que se incorporaron intervenciones psicosociales al tratamiento con Topiramato, se asociaron a mayor reducción de consumo nocivo de alcohol con una Diferencia de Medias (DME): -0,43 (IC95% 0,61-0,24, p<0,001, I² =60-80%).²⁰

Seguridad

Sobre los efectos comprobados, se consideró seguro el Topiramato en los primeros siete días de tratamiento de abandono de consumo de alcohol.²⁵ Entre los eventos adversos que reportaron los estudios revisados se incluyeron mareos, náuseas, anorexia, pérdida de peso, disfunción cognitiva, alteración en la memoria, parestesias, fatiga, dificultad para dormir, irritabilidad, nerviosismo, dificultad para concentrarse, problemas gastrointestinales e inquietud, no se reportaron eventos graves ni muertes²⁶ (Tabla 1).

Estudios con eficacia desfavorable del Topiramato

Al comparar la eficacia y seguridad del Topiramato versus el placebo, en un ensayo clínico aleatorizado (ECA)⁴⁷ de doce semanas de duración, con pacientes con dependencia al alcohol que pertenecían a un programa de tratamiento de abstinencia de tipo residencial, no evidenció diferencias en la cantidad de días de consumo excesivo de alcohol entre los grupos con un resultado

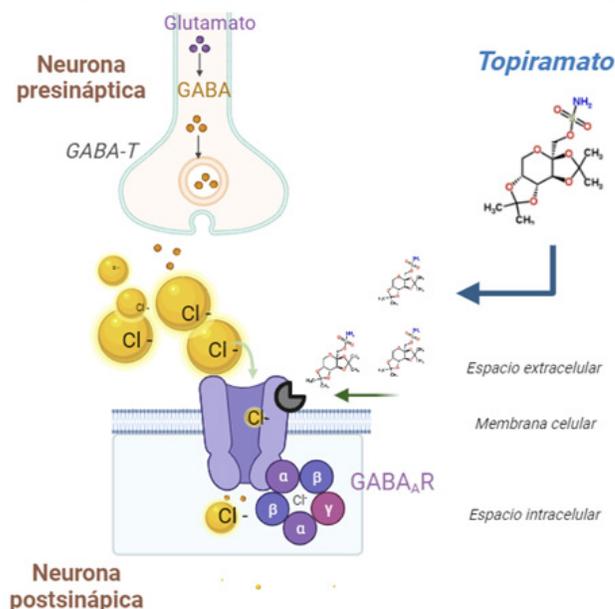


Figura 2. Posible mecanismo de acción del Topiramato en el receptor GABA. Vía Gabaérgica: El Topiramato es un modulador alostérico positivo GABA-A, provoca aumento de entrada de iones cloruro y mejora la inhibición mediada por GABA. Fuente: Autores.

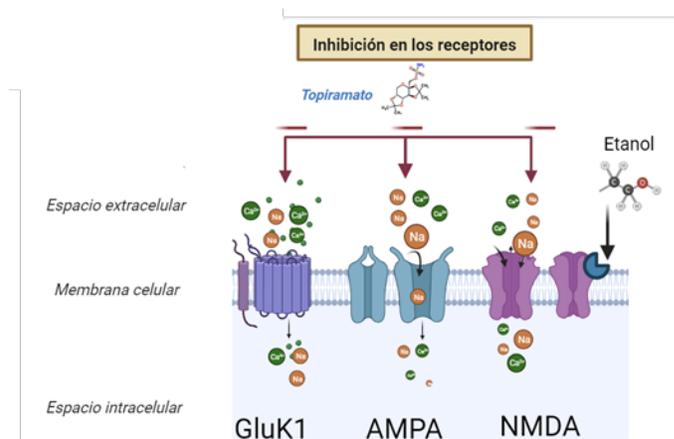


Figura 3. Posible mecanismo de acción en los receptores glutamatergicos. AMPA: ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico, ácido-NMDA: N-metil-D-aspartato. Respecto al receptor GluK1 configurado por la unidad kainato-glutamatergico es alostérico puede cambiar la posición de llegada del Topiramato de acuerdo con los portadores alelos C homocigotos. De esta manera es más sensible al medicamento. Fuente: Autores.

Eficacia y mecanismo de acción del Topiramato en el consumo de alcohol

Tabla 1. Resumen de estudios tipo ECA

Objetivo	Diseño	Variables de estudio y participantes (n)	Dosis de Topiramato	Resultados principales	Referencia
Examinar los efectos del Topiramato sobre el consumo de alcohol, las ansias y las respuestas subjetivas alcohol de los cuestionarios diarios de autoinforme de bebidas	Doble ciego aleatorizado, secuencial	(n=139) Cantidad de tragos: 18 años, > 14 tragos estándar/ semana por los últimos 90 días en Mujeres y 18 tragos en Hombres	200 mg/día vs placebo	El 53,49% de los pacientes con el Topiramato recayeron a los 3 meses con SD: 30,67 y consumo de SD: 1,80 tragos/día a diferencia de placebo que fue 61,43% DE: 28,43 y consumieron 5,02 DE: 3,69 días	26
Identificar los loci genéticos que contribuyen al riesgo de trastorno por consumo de alcohol (AUD) y determinar la farmacoterapia de precisión	Doble ciego aleatorizado, secuencial, dosis escalonada	Escalas de consumo: GWAS de (AUD) y AUDIT-C en (n= 274.424) veteranos con problemas de alcohol por 12 semanas	200 mg/día	Topiramato redujo el porcentaje de días de consumo de alcohol $p<0,001$ y aumentó el porcentaje de días de abstinencia $p<0,05$ sin efectos mayores entre los perfiles farmacogenéticos	27
Identificar si el Topiramato es más eficaz que el placebo para la dependencia del alcohol	Doble ciego aleatorizado 12 semanas 1:1 secuencial, dosis escalonada	(n=158) Medición de consumo de alcohol bebidas día, días de consumo excesivo, días abstinencia	300 mg /día	Topiramato provocó menor consumo de bebidas alcohólicas por día (OR=-1,06 (IC 95% -2,02;-0,37) con $p<0,0049$)	28
Determinar si el Topiramato en comparación con el placebo mejora el funcionamiento psicosocial en dependientes de alcohol	Doble ciego aleatorizado 12 semanas, 1:1 secuencial, dosis escalonada	(n=150) se midió elementos de funcionamiento psicosocial	Dosis creciente de 25 mg/día a 300 mg/día	Topiramato mejoró las probabilidades de bienestar general (OR 2,17 IC95%:1,52;4,53 $p=0,001$)	29
Comparar la eficacia del Disulfiram versus Topiramato para la prevención de recaída alcohólica	Abierto, sin cegamiento, aleatorizado, 12 semanas, cruzado	(n=100) Se midió índice de gravedad de la adicción ASI, escala de gravedad de dependencia del alcohol Stockell y (GGT)	50 mg 3 veces a la semana y 250 mg de (DSF)	El Topiramato produjo una recaída a los 79 días a comparación de 133 días para (DSF). A los 9 meses el 56% de pacientes con Topiramato permanecían en abstinencias vs 90% con DSF	30
Comparar la eficacia de Topiramato con la naltrexona en el tratamiento de la dependencia del alcohol	Doble ciego aleatorizado 1:1:1 12 semanas, asignación por grupos	(n=155) Participantes se midió escala de depresión Hamilton, escala de consumo compulsivo OCDS	25 mg semana hasta 300 mg semanal	Grupo con Topiramato permaneció mayor proporción abstinentes vs placebo (Y:6,53 1 gl, $p:0,001$) con mayor proporción de abstinentes (Y:7,36 1 gl, $p:0,43$)	8
Investigar la asociación entre polimorfismos funcionales de dopamina DRD2, DRD3 y transportador de dopamina SLC6A3	Doble ciego aleatorizado 1:1:1 6 meses factorial	(n=90) Se midió abstinencia en la escala EuropASI, consumo moderado con o sin problemas, consumo excesivo y distribución de genotipo	50 mg cada día hasta dosis diaria 400 mg	Se encontró asociación en los portadores SLC6A4 que presentaron buenos resultados con Topiramato 63% vs 81,8% gl:3,95 $p:0,047$	31
Determinar la efectividad del Topiramato cómo tratamiento para la dependencia del alcohol en consecuencias físicas y psicosociales	Doble ciego aleatorizado, 14 semanas, secuencial dosis escalonada	(n=371) Escala OCDS, IMC Índice Masa Corporal	300 mg día	Topiramato disminuyó el IMC, y el resto de las medidas clínicas y paraclínicas, además disminuyó $p<0,05$ los pensamientos obsesivos y compulsiones, mejoró el bienestar psicosocial	32
Evaluar la eficacia del Topiramato para mejorar la conducta de beber y mantener la abstinencia	Abierto 16 semanas, aleatorización, 2:1, cruzado, asignación por grupos	(n=90) Autoinformes de abstinencia, transaminasas, prueba de alcoholemia	Hasta 75 mg día dividido en dos tomas	Topiramato redujo la tasa de recaída 66,7% vs 85,5% $p:0,043$ y alcanzó 10 semanas de abstinencia vs 4 semanas	33
Evaluar la eficacia y seguridad del Topiramato en pacientes alcohólicos en un programa de tratamiento residencial	Doble ciego aleatorizado 12 semanas 1:1 secuencial dosis escalonada	(n=106) AUDIT, CIWA-Ar, días de consumo excesivo de alcohol, tiempo transcurrido hasta consumo excesivo	50 mg de Topiramato día hasta 300 mg / día	No hubo diferencias entre consumo excesivo del primer día entre Topiramato y placebo 61,8 vs 57,5 días X 22:0,61, $p:0,81$	34
Evaluar el perfil de eficacia y tolerabilidad del Topiramato en prevención de recaídas	Doble ciego aleatorizado 6 semanas, secuencial dosis escalonada	(n=52) Evaluación de días de consumo de alcohol, consumo diario de alcohol, días de tratamiento	100 mg 2 veces al día	Los pacientes con Topiramato presentaron menos días de consumo de alcohol, reducción de ansiedad, disminución de depresión $p<0,05$	35

Tabla 1. Resumen de estudios tipo ECA. Continuación.

Objetivo	Diseño	Variables de estudio y participantes (n)	Dosis de Topiramato	Resultados principales	Referencia
Evaluar la eficacia y tolerabilidad del Topiramato en bebedores empedernidos para reducir los niveles de alcohol	Doble ciego aleatorizado, 12 semanas ,secuencial dosis escalonada	(n=138) Prueba de alcoholimetría, examen físico, entrevistas, adherencia auto informada	200 mg día	Topiramato redujo significativamente los días de abstinencia p:0,032, disminución de GGT. Aumentó días de consumo excesivo en los homocigotos C	36
Identificar la eficacia y efectos neuropsicológicos de zonisamida, Topiramato y levetiracetam en los trastornos por (AUD) moderado a severo	Doble ciego, aleatorizado, 1:1:1:1 14 semanas secuencial dosis escalonada	(n=85) Cantidad de bebidas estándar por semana en un período de 90 días, 35 bebidas en hombres y 28 bebidas en mujeres y deseo de dejar de beber	300 mg/día	El porcentaje de días disminuyó en el grupo de levetiracetam, el Topiramato y zonisamida reducen la molestia de fluidez verbal y memoria de trabajo	37
Comparar dos resultados de reducción del consumo de alcohol con abstinencia	Doble ciego, aleatorizado, 3 ECA naltrexona, vareniclina y Topiramato, secuencial dosis escalonada	(n=1169) Abstinencia, cómo días sin consumo de alcohol , reducción de niveles en la escala OMS	300 mg/día	Respondedores al uso de naltrexona 34,7%, vareniclina 7,3%, Topiramato 11,7%	47
Evaluar la eficacia del Topiramato y aripiprazol solos y combinados para reducir los resultados con el alcohol	Doble ciego, aleatorizado, 5 semanas 1:1:1, cruzado , dosis paralela	(n=1169) Cuestionario de necesidad de alcohol AUQ, escala bifásica de efectos de alcohol BAES	200 mg/día	Topiramato redujo el ansia de alcohol p<0,01, pero no redujo el número de bebidas consumidas	38
Evaluar la eficacia del Topiramato para reducir el consumo de alcohol y síntomas posteriores a conmoción cerebral	Doble ciego, aleatorizado, 12 semanas, secuencial dosis escalonada	(n=32) Veteranos con (AUD), reducción de días de consumo de alcohol por semana y función cognitiva	300 mg día dosis de 100 mg en la mañana y 200 en la noche	Los días de consumo de alcohol disminuyeron en Topiramato y placebo. El Topiramato redujo el número de tragos	39

DSF=Disulfiram
 AUD=trastorno por consumo de alcohol corrección de Yates
 BAES=Escala bifásica de efectos de alcohol
 AUQ=Cuestionario necesidad de alcohol

de 61,8 vs 57,5 días. Por medio de los modelos de efectos mixtos se realizó la prueba Chi cuadrado ajustado a los modelos de años de calidad de vida. Se obtuvo como medidas de resultado y costo efectividad ($X^2 = 22 : 0,61$ p:0,81).⁴⁷ En un ECA de cinco semanas, también se evidenció que al comparar la eficacia del TPM con la naltrexona y vareniclina para reducir la AUD; no hubo respuesta a la reducción del consumo con el Topiramato en un 11,7% a diferencia del 34,7% de la naltrexona.⁴⁷

Al comparar la eficacia del Topiramato con los medicamentos de primera línea tipo disulfiram (DFS) para la prevención de las recaídas alcohólicas, un ECA de doce semanas mostró que el Topiramato produjo una recaída en el consumo de alcohol en menos cantidad de días a comparación del DFS y tan sólo el 56% permanecieron en abstinencia a comparación de un 90% de los pacientes del otro grupo de intervención con el otro medicamento³⁰ (Tabla 1).

En un metaanálisis⁴⁸ de siete publicaciones se estableció como medida de resultado la exactitud del efecto del Topiramato en los días de abstinencia, consumo excesivo de alcohol y ansia de alcohol, a través de la Escala de Consumo Obsesivo Compulsivo,

por medio de Diferencias de Medias DM y la fórmula de d de Cohen y corrección g de Hedges para el sesgo de muestra pequeña, encontrando que el Topiramato no obtuvo un efecto general en la abstinencia ($g=0,149$, $p= 0,30$ con $I^2= 35\%$).⁴⁸

DISCUSIÓN

Se evidenció que el Topiramato presentó un efecto beneficioso en el trastorno por abuso de alcohol y en el mantenimiento de la abstinencia, lo cual podría ser una opción en el tratamiento del trastorno por abuso de alcohol^{22-25,27,49} por sus efectos similares a otros anticonvulsivos y acciones moduladoras de las vías dopaminérgicas.^{15,17,18,24,25} Sin embargo, hay que tener presente que hubo estudios que no evidenciaron que el Topiramato fuera superior a los medicamentos de primera línea para el AUD,^{34,38,47,50} y que además se asoció a reacciones adversas como mareo, parestesias, anorexia, alteración de la memoria y deterioro cognitivo.⁴² No obstante, la recaída es un problema frecuente en el tratamiento del AUD y requiere medidas multidisciplinarias como la terapia cognitivo-conductual y el uso de fármacos. Igualmente, para la dependencia del alcohol se demandan ciclos de tratamiento y seguimiento por el resto de la vida.^{51,52}

Eficacia y mecanismo de acción del Topiramato en el consumo de alcohol

Respecto a la calidad metodológica de las investigaciones, la misma se consideró adecuada, debido a una buena selección de los participantes y control de los sesgos.⁵³ Entre las limitaciones del presente estudio, se evidenció el sesgo de la selección de estudios no homogéneos en las revisiones sistemáticas con heterogeneidad sociodemográfica de los pacientes^{14-19,21-24,54} y la calidad de los tipos de ECA incluidos,^{17,26,29-31,33-37,39,40,55,56} por ejemplo, no se presentó homogeneidad en el tipo de cuestionarios autoinformados o cuestionarios sobre adicción y recaída de alcohol, además del empleo de la misma medida resultado .

En esta revisión sistemática de literatura se evidencian falencias en la no aplicación de una tabla de calidad metodológica y selección de estudios sobre farmacodinamia del Topiramato. Esto dificultó la extrapolación e interpretación de los resultados que no se basaban únicamente en el mecanismo de acción del Topiramato, además de otras enfermedades como Hepatopatía alcohólica.⁵⁷ Hasta la fecha no se conocen revisiones sistemáticas basadas en el mecanismo de acción del Topiramato para el trastorno por abuso de alcohol, lo que representa la fortaleza del estudio. En comparación con las publicaciones de otros autores,^{15-17,21,58} coincide parcialmente con los resultados del presente artículo, sobre el beneficio del Topiramato en el tratamiento de los pacientes con problemas asociados al consumo de alcohol a comparación del placebo y algunos beneficios adicionales por sus acciones en las vías dopaminérgicas y glutamatérgicas; pero no fueron suficientes ni superiores a los medicamentos de primera línea,^{15-17,21,58} lo que puede direccionar a nuevas investigaciones sobre el verdadero efecto y mecanismo de acción, en pacientes con predisposición genética al abuso y abstinencia de alcohol. El uso del Topiramato como medicamento para la adicción del alcohol ha llamado la atención y de hecho existen metaanálisis con ECA^{14,21,41,48} que comparten metodologías similares y han concluido efecto beneficioso en el síndrome de abstinencia. Desafortunadamente se evidencia heterogeneidad moderada y severa lo que también dificulta su extrapolación e implementación.⁴⁸ Los puntos clave de esta revisión muestran la necesidad de ampliar los medicamentos con efectos en el sistema nervioso central y manejo de adicciones para el control de abstinencia y síntomas cognitivos del abuso de alcohol, además de incorporarlo en el algoritmo de manejo. Lo que concuerda con la literatura internacional para un beneficio en la calidad de vida de los pacientes.

CONCLUSIONES

El Topiramato es un medicamento anticonvulsivo que tiene efectos en las vías dopaminérgicas y glutamatérgicas reflejado en el menor consumo y abuso de alcohol de los pacientes en rehabilitación, con más porcentaje y días de abstinencia sobre algunos medicamentos como las benzodiacepinas y el placebo. Aún no existe un consenso sobre las indicaciones clínicas y paraclínicas en las que se puede utilizar.

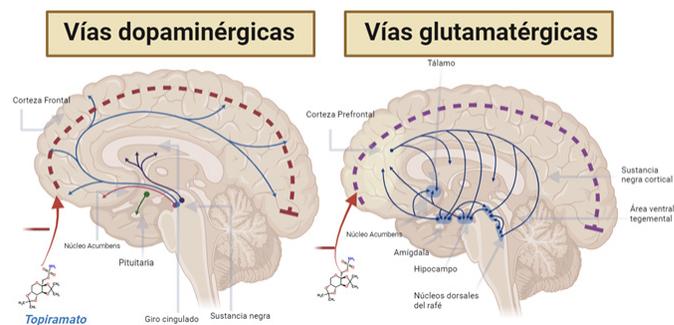


Figura 4. Posible mecanismo de acción del Topiramato en el manejo del trastorno de abuso alcohol. Se describen las posibles vías asociadas a los efectos del Topiramato en el manejo del trastorno por consumo de alcohol. A. Vías dopaminérgicas y glutamatérgicas. Son las encargadas de la respuesta de la satisfacción y recompensa que se activan con el consumo de alcohol y son las están intervenidas en el síndrome de abstinencia. Ambas vías son inhibidas por el Topiramato. Fuente: Autores.

RECOMENDACIONES

Se recomienda ampliar estudios sobre los mecanismos de acción del Topiramato en pacientes con trastorno por abuso de alcohol con base a poblaciones locales, debido a que es una molécula disponible en el sistema de salud colombiano. Adicionalmente se recomienda emplear la terapia dirigida como la farmacogenética, debido a que se reconocen que los pacientes con polimorfismo de los genes¹⁸ principalmente los homocigotos del alelo C rs2832407* son mejores “respondedores” a esta molécula en el síndrome de abstinencia y consumo de alcohol. También es importante mencionar que, de acuerdo con la información revisada, aún no se ha aprobado por parte de la FDA ni el INVIMA el Topiramato como primera línea de manejo para el trastorno por consumo de alcohol, puesto que no se han identificado estudios de eficacia y seguridad concluyentes el uso del consentimiento informado por parte del paciente y la valoración por un profesional experto para la indicación de estas terapias experimentales. Además del tratamiento multidisciplinario.

AGRADECIMIENTOS

A la Pontificia Universidad Javeriana Cali por sus espacios académicos y a la especialización de Medicina Familiar por su apoyo incondicional.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Datos y cifras. 2022. Alcohol. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/>

- detail/alcohol
2. Griswold MG, Fullman N, Hawley C, Arian N, Zimsen SRM, Tymeson HD, *et al.* Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2018; 392(10152):1015. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31310-2
 3. Ministerio de Salud y Protección Social. Estrategia nacional de respuesta integral frente al consumo de alcohol en Colombia. Universidad Nacional de Colombia. 2013.
 4. Ernst DB, Pettinati HM, Weiss RD, Donovan DM, Longabaugh R. An Intervention for Treating Alcohol Dependence: Relating Elements of Medical Management to Patient Outcomes With Implications for Primary Care. *Ann Fam Med.* 2008; 6(5):435. DOI: 10.1370/afm.884
 5. Jonas DE, Amick HR, Feltner C, Bobashev G, Thomas K, Wines R, *et al.* Pharmacotherapy for Adults With Alcohol Use Disorders in Outpatient Settings: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2014; 311(18):1889-900. DOI: 10.1001/jama.2014.3628
 6. Anton RF, O'Malley SS, Ciraulo DA, Cisler RA, Couper D, Donovan DM, *et al.* Combined Pharmacotherapies and Behavioral Interventions for Alcohol Dependence: The COMBINE Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2006; 295(17):2003-17. DOI: 10.1001/jama.295.17.2003
 7. Soyka M, Rösner S. Emerging drugs to treat alcoholism. 2010; 15(4):695-711. DOI: 10.1517/14728214.2010.500811
 8. Baltieri DA, Daró FR, Ribeiro PL, De Andrade AG. Comparing topiramate with naltrexone in the treatment of alcohol dependence*. *Addiction.* 2008; 103(12):2035-44. DOI: 10.1111/j.1360-0443.2008.02355.x
 9. Arbaizar B, Dierssen-Sotos T, Gomez-Acebo I, Llorca J. Topiramato en el tratamiento de la dependencia etílica: un metaanálisis. *Actas Esp Psiquiatr.* 2010; 38:8-12.
 10. Reyes M, Carulla M, Tacon Y, García M, Quintana S. Desintoxicación de alcohol y benzodiazepinas: utilidad del topiramato a altas dosis. *Psiquiatría Biológica.* In: *Psiquiatría Biológica.* 5th ed. Barcelona; 2005. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-psiquiatria-biologica-46-articulo-desintoxicacion-alcohol-benzodiazepinas-utilidad-del-13080081?code=f4ZKsW23Iti6wGOxexQuc7zEdnVrP&newsletter=true>
 11. Blodgett JC, Del Re AC, Maisel NC, Finney JW. A meta-analysis of topiramate's effects for individuals with alcohol use disorders. *Alcohol Clin Exp Res.* 2014; 38(6):1481. DOI: 10.1111/acer.12411
 12. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, *et al.* Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol.* 2021; 74(9):790-9.
 13. Monica Chandramalar I, Subhasini VP. Vibrational spectroscopic analysis of 2, 3:4,5-Bis-O-(1-methylethylidene)beta-D-fructopyranose Sulfamate(Topiramate) by density functional method. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* 2023; 302: 122997.
 14. Fluyau D, Kailasam VK, Pierre CG. Beyond benzodiazepines: a meta-analysis and narrative synthesis of the efficacy and safety of alternative options for alcohol withdrawal syndrome management. *Eur J Clin Pharmacol.* 2023; 79(9):1147-57. DOI: 10.1007/s00228-023-03523-2
 15. Malhotra A, Drexler K, Hsu M, Tang Y lang. Medication treatment for alcohol use disorder in special populations. *American Journal on Addictions.* 2023; 32(5):433-41. DOI: 10.1111/ajad.13455
 16. Boschuetz N, German MN. Alcohol use disorder: Recognition, testing, and initial management strategies. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2023;22(1): 18-22. DOI: 10.1097/CLD.000000000000062
 17. Kranzler HR, Hartwell EE. Medications for treating alcohol use disorder: A narrative review. *Alcohol Clin Exp Res.* 2023; 47(7): 1224-37. DOI: 10.1111/acer.15118
 18. Votaw VR, Witkiewitz K, Van Horn ML, Crist RC, Pond T, Kranzler HR. An intensive longitudinal examination of topiramate treatment for alcohol use disorder: a secondary analysis of data from a randomized controlled trial. *Addiction.* 2023; 118(6):1040-52. DOI: 10.1111/add.16126
 19. Coe C, Patel A, Lawrence D. Pharmacotherapy options for alcohol use disorder in patients with alcohol-associated liver disease: A brief guide for clinicians. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2023; 21(5): 125-9. DOI: 10.1097/CLD.0000000000000033
 20. Greene MC, Kane J, Alto M, Giusto A, Lovero K, Stockton M, *et al.* Psychosocial and pharmacologic interventions to reduce harmful alcohol use in low- and middle-income countries. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2023; 2023(5). DOI: 10.1002/14651858.CD013350.pub2/full
 21. Fluyau D, Kailasam VK, Pierre CG. A Bayesian meta-analysis of topiramate's effectiveness for individuals with alcohol use disorder. 2023; 37(2):155-63. DOI: 10.1177/02698811221149643
 22. Stokłosa I, Więckiewicz G, Stokłosa M, Piegza M, Pudło R, Gorczyca P. Medications for the Treatment of Alcohol Dependence. Current State of Knowledge and Future Perspectives from a Public Health Perspective. *Int J Environ Res Public Health.* 2023; 20(3): 1870. DOI: 10.3390/ijerph20031870.
 23. Adekunle AD, Adejumo A, Singal AK. Therapeutic targets in alcohol-associated liver disease: progress and challenges. *Therap Adv Gastroenterol.* 2023;16. DOI: 10.1177/17562848231170946
 24. Fischler PV, Soyka M, Seifritz E, Mutschler J. Off-label and investigational drugs in the treatment of alcohol use disorder: A critical review. *Front Pharmacol.* 2022; 13:927703. DOI: 10.3389/fphar.2022.927703
 25. Antonelli M, Sestito L, Tarli C, Addolorato G. Perspectives on the pharmacological management of alcohol use disorder: Are the approved medications effective? *Eur J Intern Med.* 2022; 103:13-22. DOI: 10.1016/j.ejim.2022.05.016
 26. Miranda R, MacKillop J, Treloar H, Blanchard A, Tidey JW, Swift RM, *et al.* Biobehavioral mechanisms of topiramate's effects on alcohol use: an investigation pairing laboratory and ecological momentary assessments. *Addiction Biology.* 2016; 21(1):171-82. DOI: 10.1111/adb.12192
 27. Kranzler H, Feinn R, Xu H, Witkiewitz K, Zhou H, Gelernter J, *et al.*

Eficacia y mecanismo de acción del Topiramato en el consumo de alcohol

- Genetics of Alcohol Use Disorder and Precision Pharmacotherapy. *Biol Psychiatry*. 2023; 93(9):S29.
28. 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(9370):1677-85. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13370-3
 29. Johnson BA, Ait-Daoud N, Akhtar FZ, Ma JZ. Oral Topiramate Reduces the Consequences of Drinking and Improves the Quality of Life of Alcohol-Dependent Individuals: A Randomized Controlled Trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2004; 61(9):905-12. DOI: 10.1001/archpsyc.61.9.905
 30. De Sousa AA, De Sousa J, Kapoor H. An open randomized trial comparing disulfiram and topiramate in the treatment of alcohol dependence. *J Subst Abuse Treat*. 2008 J; 34(4):460-3.
 31. Florez G, Saiz P, Garcia-Portilla P, Álvarez S, Nogueiras L, Morales B, *et al*. Association Between the Stin2 VNTR Polymorphism of the Serotonin Transporter Gene and Treatment Outcome in Alcohol-Dependent Patients. *Alcohol and Alcoholism*. 2008; 43(5):516-22. DOI: 10.1093/alcalc/agn048
 32. Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA, Wiegand F, Mao L, Beyers K, *et al*. Improvement of Physical Health and Quality of Life of Alcohol-Dependent Individuals With Topiramate Treatment: US Multisite Randomized Controlled Trial. *Arch Intern Med*. 2008; 168(11):1188-99. DOI: 10.1001/archinte.168.11.1188
 33. Paparrigopoulos T, Tzavellas E, Karaiskos D, Kourlaba G, Liappas I. Treatment of alcohol dependence with low-dose topiramate: An open-label controlled study. *BMC Psychiatry*. 2011; 11(1):1-7. DOI: 10.1186/1471-244X-11-41
 34. Likhitsathian S, Uttawichai K, Booncharoen H, Wittayanookulluk A, Angkurawaranon C, Srisurapanont M. Topiramate treatment for alcoholic outpatients recently receiving residential treatment programs: A 12-week, randomized, placebo-controlled trial. *Drug Alcohol Depend*. 2013;133(2):440-6. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2013.06.032
 35. Martinotti G, Di Nicola M, De Vita O, Hatzigiakoumis DS, Guglielmo R, Santucci B, *et al*. Low-dose topiramate in alcohol dependence a single-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*. 2014; 34(6):709-15. DOI: 10.1097/JCP.0000000000000228
 36. Kranzler HR, Wetherill R, Feinn R, Pond T, Gelernter J, Covault J. Post-treatment Effects of Topiramate Treatment for Heavy Drinking. *Alcohol Clin Exp Res*. 2014; 38(12): 3017. DOI: 10.1111/adb.13130
 37. Knapp CM, Ciraulo DA, Sarid-Segal O, Richardson MA, Devine E, Streeter CC, *et al*. Zonisamide, Topiramate, and Levetiracetam: Efficacy and Neuropsychological Effects in Alcohol Use Disorders. *J Clin Psychopharmacol*. 2015; 35(1):34. DOI: 10.1097/JCP.0000000000000246
 38. Haass-Koffler CL, Goodyear K, Zywiak WH, Leggio L, Kenna GA, Swift RM. Comparing and Combining Topiramate and Aripiprazole on Alcohol-Related Outcomes in a Human Laboratory Study. *Alcohol Alcohol*. 2018; 53(3):268. DOI: 10.1093/alcalc/axg108
 39. Pennington DL, Bielenberg J, Lasher B, Herbst E, Abrams G, Novakovic-Agopian T, *et al*. A randomized pilot trial of topiramate for alcohol use disorder in veterans with traumatic brain injury: Effects on alcohol use, cognition, and post-concussive symptoms. *Drug Alcohol Depend*. 2020; 214:108149. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2020.108149
 40. Litten RZ, Wilford BB, Falk DE, Ryan ML, Fertig JB. Potential medications for the treatment of alcohol use disorder: An evaluation of clinical efficacy and safety. *Subst Abuse*. 2016; 37(2):286-98. DOI: 10.1080/08897077.2015.1133472
 41. Palpacuer C, Duprez R, Huneau A, Locher C, Boussageon R, Laviolle B, *et al*. Pharmacologically controlled drinking in the treatment of alcohol dependence or alcohol use disorders: a systematic review with direct and network meta-analyses on nalmefene, naltrexone, acamprosate, baclofen and topiramate. *Addiction*. 2018; 113(2):220-37. DOI: 10.1111/add.13974
 42. Goh ET, Morgan MY. Review article: pharmacotherapy for alcohol dependence - the why, the what and the wherefore. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017; 45(7):865-82. DOI: 10.1111/apt.13965
 43. Fluyau D, Kailasam VK, Pierre CG. Beyond benzodiazepines: a meta-analysis and narrative synthesis of the efficacy and safety of alternative options for alcohol withdrawal syndrome management. *Eur J Clin Pharmacol*. 2023;79(9): 1147-57. DOI: 10.1007/s00228-023-03523-2
 44. Bahji A, Bach P, Danilewitz M, Crockford D, el-Guebaly N, Devoe DJ, *et al*. Comparative efficacy and safety of pharmacotherapies for alcohol withdrawal: a systematic review and network meta-analysis. *Addiction (Abingdon, England)*. 2022; 117(10):2591.
 45. Marin MCD, Pedro MOP, Perrotte G, Martins-da-Silva AS, Lassi DLS, Blaas IK, *et al*. Pharmacological Treatment of Alcohol Cravings. *Brain Sci*. 2023; 13(8):1206. DOI: 10.3390/brainsci13081206
 46. Manhapra A, Chakraborty A, Arias AJ. Topiramate Pharmacotherapy for Alcohol Use Disorder and Other Addictions: A Narrative Review. Vol. 13, *Journal of Addiction Medicine*. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. 7-22.
 47. Falk DE, O'Malley SS, Witkiewitz K, Anton RF, Litten RZ, Slater M, *et al*. Evaluation of Drinking Risk Levels as Outcomes in Alcohol Pharmacotherapy Trials: A Secondary Analysis of 3 Randomized Clinical Trials. *JAMA Psychiatry*. 2019; 76(4):374. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2018.3079
 48. Blodgett JC, Del Re AC, Maisel NC, Finney JW. A meta-analysis of topiramate's effects for individuals with alcohol use disorders. *Alcohol Clin Exp Res*. 2014;38(6): 1481. DOI: 10.1111/acer.12411
 49. Furlong K, Lang E. The management of alcohol use disorder in the emergency department, is it time for version 2.0? *Canadian Journal of Emergency Medicine*. 2023; 25(2):108-9. DOI: 10.1007/s43678-023-00466-6
 50. Palpacuer C, Duprez R, Huneau A, Locher C, Boussageon R, Laviolle B, *et al*. Pharmacologically controlled drinking in the treatment of alcohol dependence or alcohol use disorders: a systematic review with direct and network meta-analyses on

- nalmefene, naltrexone, acamprosate, baclofen and topiramate. *Addiction*. 2018; 113(2): 220-37. DOI: 10.1111/add.13974
51. Morley KC, Kranzler HR, Luquin N, Baillie A, Shanahan M, Trent R, *et al.* Topiramate versus naltrexone for alcohol use disorder: study protocol for a genotype-stratified, double-blind randomised controlled trial (TOP study). *Trials*. 2018; 19(1). DOI: 10.1186/s13063-018-2824-z
 52. Haber PS, Riordan BC, Winter DT, Barrett L, Saunders J, Hides L, *et al.* New Australian guidelines for the treatment of alcohol problems: an overview of recommendations. *Medical Journal of Australia*. 2021; 215(S7):S3-32. DOI: 10.5694/mja2.51254
 53. Pizarro AB, Carvajal S, Buitrago-López A, Pizarro AB, Carvajal S, Buitrago-López A. ¿Cómo evaluar la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas a través de la herramienta AMSTAR? *Colombian Journal of Anesthesiology*. 2021;49(1).
 54. Kranzler HR, Armeli S, Feinn R, Tennen H, Gelernter J, Covault J. GRIK1 Genotype Moderates Topiramate's Effects on Daily Drinking Level, Expectations of Alcohol's Positive Effects, and Desire to Drink. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014; 17(10):1549-56. DOI: 10.1017/S1461145714000510.
 55. Baltieri DA, Daró FR, Ribeiro PL, Andrade AG de. Effects of topiramate or naltrexone on tobacco use among male alcohol-dependent outpatients. *Drug Alcohol Depend*. 2009; 105(1-2):33-41. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2009.05.025
 56. Flórez G, Saiz PA, García-Portilla P, Álvarez S, Nogueiras L, Bobes J. Topiramate for the Treatment of Alcohol Dependence: Comparison with Naltrexone. *Eur Addict Res*. 2011; 17(1):29-36. DOI: 10.1159/000320471
 57. Avanceña ALV, Miller N, Uttal SE, Hutton DW, Mellinger JL. Cost-effectiveness of alcohol use treatments among patients with alcohol-related cirrhosis. *J Hepatol*. 2021; 74(6):1286. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.12.004
 58. Slavin-Stewart C, Minhas M, Turna J, Brasch J, Olagunju AT, Chaimowitz G, *et al.* Pharmacological interventions for alcohol misuse in correctional settings: A systematic review. *Alcohol Clin Exp Res*. 2022; 46(1):13-24. DOI: 10.1111/acer.1475159.
- Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc)*. 2010; 135(11):507-11. DOI: 10.1016/j.medcli.2010.01.015