

Topiramat

Carlota Bernal, Concepción Barroso

Servei de Farmàcia. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona

Introducció

El pronòstic de l'epilèpsia a la població pediàtrica requereix un diagnòstic i un tractament acurats. Malgrat que la majoria de pacients epilèptics presenten un bon pronòstic i les crisis epilèptiques són ben controlades amb els antiepilèptics convencionals, un 25% dels pacients pediàtrics diagnosticats d'epilèpsia no responen al tractament i continuen patint crisis epilèptiques, o bé no toleren els efectes adversos associats al tractament¹. La recurrència de crisis epilèptiques a la població pediàtrica pot condicionar el desenvolupament psicosocial, el rendiment intel·lectual, i també l'adaptació escolar. La clau del tractament antiepilèptic consisteix a buscar un equilibri entre diversos factors, com són l'eficàcia i l'espectre antiepilèptic, el perfil de seguretat, el perfil farmacocinètic, l'experiència clínica disponible i les interaccions farmacològiques².

Estructura

El topiramat, derivat sulfamat substituït del monosacàrid natural D-fructosa, és estructuralment diferent als altres antiepilèptics³.

Mecanisme d'acció

Encara que el mecanisme d'acció del topiramat no està ben establert, s'han suggerit tres mecanismes pels quals el fàrmac pot exercir la seva acció antiepilèptica^{3,4}:

- bloqueig dels canals iònics de sodi dependents de voltatge, reduint la freqüència de generació dels potencials d'acció en neurones sotmeses a una despolarització sostinguda.
- potenciació de l'acció neuroinhibitòria de l'àcid gammaaminobutíric (GABA) per increment de la freqüència d'activació de receptors GABAèrgics subtipus GABA_A.

– antagonisme selectiu del subtipus kainat del receptor de l'àcid glutàmic, sense afectar el subtipus N-metil-D-aspartat (NMDA) del mateix receptor.

Aquesta multiplicitat d'accions justifica l'amplitud de l'espectre antiepilèptic del topiramat i la seva eficàcia en diverses síndromes epilèptiques. D'altra banda, el topiramat inhibeix dèbilment l'anhidrasa carbònica, acció que no contribueix significativament a l'eficàcia antiepilèptica però que sí que és responsable de l'aparició d'alguns efectes col·laterals, com la urolitiasi i la pèrdua de pes.

Farmacocinètica

El topiramat s'absorbeix ràpidament i extensament per via oral, i s'assoleixen les concentracions plasmàtiques màximes a les 1.5-4 hores després de la seva administració. Presenta un perfil farmacocinètic lineal. La biodisponibilitat oral és d'un 80%; els aliments poden disminuir lleugerament la velocitat d'absorció del fàrmac, però no afecten significativament la seva biodisponibilitat, i es pot administrar amb o sense aliments. S'uneix en baixa proporció a les proteïnes plasmàtiques (13-17%), la qual cosa minimitza el risc d'interacció del topiramat amb d'altres fàrmacs que s'uneixen en alta proporció a les proteïnes plasmàtiques. El topiramat es metabolitza a nivell hepàtic en un 20% aproximadament en condicions normals, encara que en presència d'inductors enzimàtics, el grau de metabolisme hepàtic pot incrementar-se fins a un 50%. S'elimina principalment per via renal com a fàrmac inalterat i la semivida d'eliminació és de 19 a 25 hores (semivida en població adulta i en absència d'inductors enzimàtics). Les concentracions plasmàtiques en estat estacionari s'assoleixen després de 4 a 8 dies en pacients amb la funció renal inalterada^{4,5}.

En un estudi dut a terme en pacients pediàtrics d'edats entre 4 i 17 anys, s'observa que l'aclariment plasmàtic del topiramat és més elevat que en els pacients adults, sobretot en els pacients d'entre 4 i 7 anys, i per tant es requereixen dosis més elevades en els pacients pediàtrics per assolir concentracions plasmàtiques terapèutiques⁶.

Eficàcia clínica

El topiramat és un fàrmac antiepilèptic de nova generació que ha demostrat la seva eficàcia en el tractament adjuntiu de crisis epilèptiques parcials i crisis

Correspondència:

Carlota Bernal

*Servei de Farmàcia. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron
Pg. Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona*

Treball rebut: 26-01-2001. Treball acceptat: 21-02-2001.

Bernal C, Barroso C.

Topiramat.

Pediatr Catalana 2001; 61: 109-112.

tonicoclòniques generalitzades, en el tractament dels espasmes infantils i en el tractament adjuntiu de la síndrome de Lennox-Gastaut. Els avantatges potencials del topiramat són l'absència d'interaccions significatives amb d'altres fàrmacs antiepilèptics, les seves característiques farmacocinètiques favorables, i un bon perfil de seguretat respecte als antiepilèptics convencionals.

El topiramat ha demostrat la seva eficàcia com a tractament adjuntiu d'epilèpsies parcials refractàries, amb o sense generalització secundària, tant en població adulta com pediàtrica. El topiramat s'ha avaluat com a teràpia adjuntiva en pacients pediàtrics amb epilèpsies parcials no controlades adequadament amb els fàrmacs antiepilèptics considerats de primera línia. Els resultats d'un estudi multicèntric i aleatoritzat de 4 mesos de durada dut a terme en 86 pacients pediàtrics amb epilèpsies parcials refractàries demostren que l'associació del topiramat al règim terapèutic d'aquests pacients disminueix significativament la freqüència de crisis epilèptiques⁷. En el grup de pacients assignats al tractament amb topiramat, la dosi de l'antiepilèptic es va incrementar progressivament a intervals de 2 setmanes fins a una dosi mitjana de 6 mg/kg/dia. Les crisis epilèptiques es van reduir en un 33.1% de mitjana en el grup tractat amb el topiramat, respecte a una reducció del 10.5% en el grup tractat amb placebo. Les crisis van disminuir en més d'un 50% en un 39% dels pacients tractats amb topiramat respecte a un 20% dels pacients del grup control. En un estudi posterior d'extensió, es va avaluar l'eficàcia i la seguretat del topiramat en els pacients que van completar satisfactòriament l'estudi doble cec i controlat amb placebo, ajustant-se la posologia del topiramat i dels antiepilèptics concomitants per aconseguir la màxima eficàcia clínica amb els mínims efectes adversos⁸. La durada mitjana d'aquest estudi va ser de 441 dies (interval 96-923 dies), essent la dosi del topiramat per terme mitjà de 9 mg/kg/dia (interval 4-22 mg/kg/dia). El percentatge mitjà de reducció de les crisis epilèptiques va ser d'un 65% en els pacients que van ser tractats amb el topiramat durant 3 mesos o més, i d'un 71% en els pacients que van completar més de 6 mesos de tractament. Així mateix, les crisis es van reduir en més d'un 50% en el 57% dels pacients que van completar 3 mesos de tractament i en el 64% dels pacients que van completar com a mínim 6 mesos de tractament. Les crisis van desaparèixer del tot en un 14% dels pacients.

Una altra patologia epilèptica rebel al tractament antiepilèptic convencional és la síndrome de Lennox-Gastaut (LGS), que es caracteritza per crisis epilèptiques molt freqüents i de diferents tipus, essent doncs pacients d'una gran complexitat terapèutica. El topiramat pot ser una alternativa en aquests pacients degut al seu ampli espectre terapèutic. En una primera fase d'un estudi aleatoritzat i controlat amb placebo dut a terme en pacients amb LGS, el topira-

mat va demostrar la seva eficàcia com a tractament adjuntiu, reduint significativament la freqüència de les crisis epilèptiques⁹. Durant la segona fase d'aquest estudi, es va fer un seguiment a llarg termini dels pacients que van completar la fase prèvia, ajustant les dosis del topiramat i dels altres fàrmacs antiepilèptics per optimitzar la resposta clínica¹⁰. Dels 98 pacients que van iniciar l'estudi, 97 pacients d'edats entre 2 i 42 anys van continuar la fase d'extensió, d'una durada mitjana de 539 dies (interval 44-1225 dies); la dosi mitjana del topiramat durant aquesta segona fase va ser de 10 mg/kg/dia (interval 1-29 mg/kg/dia). Durant aquesta fase, les crisis epilèptiques van reduir-se més de la meitat en un 43-45% dels pacients; l'eficàcia del topiramat és significativament superior si es tenen només en compte les crisis epilèptiques de tipus tòniques-atòniques, ja que aquestes es van reduir en més d'un 50% en el 55-57% dels pacients i van desaparèixer aquestes crisis en el 15-17% dels malalts.

Un altre grup de pacients que s'han beneficiat del tractament amb el topiramat són els pacients amb la síndrome de West, patologia epilèptica pediàtrica caracteritzada per la presència d'espasmes infantils recurrents i per un retard mental. Aquest tipus de pacients presenten un pronòstic desfavorable a llarg termini i una complexitat terapèutica important, que són sovint refractaris als tractaments antiepilèptics establerts o bé no els toleren. En un estudi pilot realitzat en 11 pacients pediàtrics amb síndrome de West refractaris al tractament amb d'altres fàrmacs antiepilèptics, es va associar gradualment el topiramat al règim terapèutic anterior fins a una dosi mitjana de 15 mg/kg/dia (interval 8-24 mg/kg/dia)¹¹. Les crisis es van reduir en més d'un 50% en 9 pacients (82%) i van desaparèixer del tot en un 45% dels pacients. En un estudi posterior d'extensió, d'una durada mitjana de 18 mesos, l'eficàcia del topiramat es va mantenir en la majoria dels pacients i es va observar una reducció de més d'un 50% dels espasmes en un 88% dels pacients¹².

Un estudi observacional dut a terme recentment en el nostre medi¹³ corrobora l'eficàcia i seguretat del topiramat en pacients adults i pediàtrics amb epilèpsies rebels. Un 78% dels 224 pacients avaluats a l'estudi van respondre positivament a l'associació del topiramat i es van reduir en més d'un 50% les crisis epilèptiques.

Indicacions

El topiramat està indicat en adults i nens de més de 12 anys d'edat pel tractament de les crisis epilèptiques parcials, amb o sense generalització secundària, juntament amb d'altres fàrmacs antiepilèptics, en pacients no controlats per fàrmacs considerats de primera línia.

Posologia

A la població pediàtrica, es recomana iniciar el tractament amb el topiramat a una dosi de 0.5-1 mg/kg/dia i incrementar aquesta a raó de 0.5-1 mg/kg/dia cada 1-2 setmanes, fins a assolir una dosi mínima de 6 mg/kg/dia. Les dosis de manteniment habituals oscil·len entre 9 i 11 mg/kg/dia, i s'ajusten en funció de la resposta clínica^{3,14}. No és necessari monitoritzar les concentracions plasmàtiques. De la mateixa manera que la introducció del topiramat al tractament s'ha de fer gradualment, es recomana retirar el fàrmac progressivament a intervals setmanals.

La posologia recomanada en adults és de 100 a 200 mg cada 12 hores, essent la dosi màxima de 800 mg per dia. Es recomana iniciar el tractament amb dosis baixes que s'incrementaran progressivament, segons la tolerabilitat, fins a obtenir la dosi òptima, que s'administrarà en dues preses al dia.

Efectes secundaris

Els efectes adversos més freqüents associats al tractament amb el topiramat es produeixen a nivell del sistema nerviós central i són els que poden condicionar la continuïtat del tractament³. D'entre aquests efectes neurològics, la somnolència, la lentitud psicomotora, el nerviosisme, l'anorèxia, la labilitat emocional, la dificultat de concentració o atenció, les dificultats de memòria i els problemes de comportament són els que més s'han descrit en els assaigs clínics duts a terme en pacients pediàtrics⁶⁻¹². No obstant això, la majoria d'aquestes efectes secundaris són lleus o moderats, es resolen adequadament ajustant la dosi o fins i tot es resolen amb el tractament continuat, i no condicionen la suspensió del tractament. Els trastorns cognitius i de comportament apareixen més freqüentment a l'inici del tractament, durant el període d'ajust de la dosificació del fàrmac, i s'han relacionat amb la velocitat d'introducció i amb l'existència d'antecedents personals d'alteracions neuropsiquiàtriques¹⁴.

També s'han descrit d'altres efectes adversos associats al topiramat, d'entre els quals destaquen la nefrolitiasi i la pèrdua de pes, que són atribuïbles a la inhibició de l'anhidrasa carbònica pel topiramat.

Interaccions

Una de les característiques que condicionen la selecció d'un determinat fàrmac antiepilèptic és el grau d'interacció amb d'altres antiepilèptics, ja que les interaccions poden incrementar els efectes adversos del tractament i, per tant, cal evitar-les. S'ha observat que el topiramat no altera significativament les con-

centracions plasmàtiques de carbamazepina, àcid valproic o fenobarbital, però pot disminuir l'aclariment plasmàtic de la fenitoïna en alguns pacients i augmentar-ne les concentracions plasmàtiques. En canvi, l'administració d'altres antiepilèptics que són potents inductors enzimàtics del citocrom P450, com la fenitoïna o la carbamazepina, produeix un augment de l'aclariment plasmàtic del topiramat; es requereix ajustar la dosificació del topiramat en cas d'afegir, retirar o modificar la dosi d'aquests inductors enzimàtics en pacients tractats amb el topiramat. L'àcid valproic també pot augmentar l'aclariment plasmàtic del topiramat i disminuir les seves concentracions plasmàtiques, encara que en menor grau.

D'altra banda, el topiramat pot augmentar l'aclariment plasmàtic del component estrogènic dels contraceptius orals amb risc de pèrdua de l'activitat de l'eficàcia contraceptiva. Així mateix, en algun estudi s'ha descrit que el topiramat pot disminuir les concentracions plasmàtiques de la digoxina i, encara que la significació clínica d'aquesta interacció no està ben establerta, es recomana monitoritzar les concentracions plasmàtiques de la digoxina en cas de teràpia concomitant⁴⁻⁵.

Presentació

El topiramat està comercialitzat pel laboratori Janssen-Cilag com a Topamax® en quatre presentacions per via oral:

- Topamax® 25 mg 60 comprimits. PVP (IVA inclòs): 6.426 ptes.
- Topamax® 50 mg 60 comprimits. PVP (IVA inclòs): 10.853 ptes.
- Topamax® 100 mg 60 comprimits. PVP (IVA inclòs): 18.598 ptes.
- Topamax® 200 mg 60 comprimits. PVP (IVA inclòs): 28.913 ptes.

Conclusions

El topiramat és un nou antiepilèptic d'ampli espectre que constitueix una bona alternativa per al tractament adjuvant d'epilèpsies refractàries als tractaments convencionals i de patologies epilèptiques de gran complexitat terapèutica, com la síndrome de Lennox-Gastaut i la síndrome de West. El topiramat és ben tolerat en la majoria dels pacients tant a curt com a llarg termini i, encara que els seus efectes secundaris més freqüents es produeixen a nivell del sistema nerviós, la majoria són lleus i transitoris i condicionen poques vegades la suspensió del tractament.

Bibliografia

- 1** Pellock JM. Managing pediatric epilepsy syndromes with new antiepileptic drugs. *Pediatrics* 1999; 104: 1106-1116.
- 2** Dichter MA, Brodie MJ. New antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 1996; 334: 1583-1590.
- 3** Glauser TA. Topiramate. *Epilepsia* 1999; 40 (Suppl 5): 71-80.
- 4** Langtry HD, Gillis JC, Davis R. Topiramate: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in the management of epilepsy. *Drugs* 1997; 54: 752-773.
- 5** Garnett WR. Clinical pharmacology of topiramate: a review. *Epilepsia* 2000; 41 (Suppl 1): 61-65.
- 6** Rosenfeld WE, Doose DR, Walker SA, Baldassarre JS, Reife RA. A study of topiramate pharmacokinetics and tolerability in children with epilepsy. *Pediatr Neurol* 1999; 20: 339-344.
- 7** Elterman RD, Glauser TA, Wyllie E, Reife R, Wu SC, Pledger G, the Topiramate YP Study Group. A double-blind, randomized trial of topiramate as adjunctive therapy for partial-onset seizures in children. *Neurology* 1999; 52: 1338-1344.
- 8** Ritter F, Glauser TA, Elterman RD, Wyllie E, the Topiramate YP Study Group. Effectiveness, tolerability, and safety of topiramate in children with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2000; 41 (Suppl 1): 82-85.
- 9** Sachdeo RC, Glauser TA, Ritter F, Reife R, Lim P, Pledger G, the Topiramate YL Study Group. A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology* 1999; 52: 1882-1887.
- 10** Glauser TA, Levisohn PM, Ritter F, Sachdeo RC, the Topiramate YL Study Group. Topiramate in Lennox-Gastaut syndrome: open-label treatment of patients completing a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2000; 41 (Suppl 1): 86-90.
- 11** Glauser TA, Clark PO, Strawsburg R. A pilot study of topiramate in the treatment of infantile spasms. *Epilepsia* 1998; 39: 1324-1328.
- 12** Glauser TA, Clark PO, McGee K. Long-term response to topiramate in patients with West syndrome. *Epilepsia* 2000; 41 (Suppl 1): 91-94.
- 13** Herranz JL. Datos actuales sobre el topiramato. *Rev Neurol* 2000; 30 (Suppl 1): 132-136.
- 14** Gerber PE, Hamiwka L, Connolly MB, Farrell K. Factors associated with behavioral and cognitive abnormalities in children receiving topiramate. *Pediatr Neurol* 2000; 22: 200-203.