

TOPIRAMATO**INTRODUCCIÓN**

Es una droga antiepiléptica, estructuralmente distinta a otras drogas antiepilépticas, la cual se clasifica como un monosacárido sulfamato - sustituido.

MECANISMO DE ACCIÓN

Actúa bloqueando la extensión de las convulsiones antes que elevando el umbral de las mismas.

Las propiedades farmacológicas son numerosas:

- Efecto modulador sobre la conductancia del sodio.
- Aumento de la actividad del ácido gama-amino butírico (GABA).
- Débil inhibición de la anhidrasa carbónica.
- Efecto antagonista sobre el ácido kainato aminometil fosfórico (subtipo del receptor glutamato).

Tiene propiedades anticonvulsivantes similares a la fenitoína y carbamacepina.

FARMACOCINÉTICA

Comparándolo con los anticonvulsivantes tradicionales (carbamacepina, ácido valproico y fenobarbital) tiene características inusuales:

- Rápida absorción y biodisponibilidad oral.
- Farmacocinética lineal.
- Poco o nada unión a proteínas.
- Ausencia de metabolitos activos.
- Eliminación predominantemente renal.
- Vida media larga (se puede administrar 1 ó 2 veces por día).

Absorción

Es rápidamente absorbido y prácticamente no se une a proteínas (sólo 9 a 17%), pero sí se une a los eritrocitos hasta que los sitios de unión son saturados. Se puede administrar con o sin alimentos ya que tienen un efecto insignificante sobre la biodisponibilidad.

Tiempo del pico sérico: 1,5 a 4 horas.

Eliminación

Es más rápida en niños que en adultos, por lo cual la concentración plasmática en niños es aproximadamente 30% más baja que en adultos para igual dosis en mg/kg.

Entre el 55 y 97% de la dosis oral es excretada sin cambios en la orina, solamente el 0,72% se recoge en las heces.

Vida media de eliminación: 18 a 24 horas.

USOS TERAPÉUTICOS

En nuestro hospital es de uso restringido para el control de las crisis refractarias al tratamiento habitual. Tiene un espectro de actividad similar a la fenitoína y carbamacepina, y cuando se administra combinado con estas drogas resultan efectos antiepilépticos aditivos.

DOSIS

- Vía oral

Niños: 2-10 mg/kg/día.

Adultos: como adyuvante en convulsiones parciales 400 mg/día dividido en 2 dosis.

Dosis máxima: 1600 mg/día .Se sugiere comenzar con dosis más bajas para minimizar los efectos adversos, principalmente la disfunción cognoscitiva.

Al suspender las drogas antiepilépticas inductoras de enzimas hepáticas debe reducirse la dosis debido al aumento de los niveles plasmáticos de topiramato.

Falla renal: si CL creatinina es menor de 70 ml/min la dosis debe ser la mitad de la recomendada en adultos. Durante la hemodiálisis administrar una dosis suplementaria igual a la mitad de la dosis diaria porque se remueve con la hemodiálisis.

Insuficiencia hepática: el clearance puede disminuir pero no hay guía de dosis preestablecida.

REACCIONES ADVERSAS

- **Efecto sobre el SNC:** más frecuentes: somnolencia, mareos, ataxia, trastornos en el habla, disminución psicomotora, nistagmus y parestesias. Dosis dependientes: fatiga, nerviosismo, dificultad en la concentración, confusión, depresión, anorexia, ansiedad, labilidad emocional, temblores, problemas en el lenguaje y disfunción cognoscitiva.
- **Efectos endócrinos y metabólicos:** pérdida de peso (relacionado a la dosis), acidosis metabólica.
- **Efectos gastrointestinales:** diarrea, anorexia.
- **Efectos renales y genitourinarios:** cálculos renales o nefrolitiasis.
- **Teratogenicidad:** estudios de toxicidad en animales sugieren que puede ser teratogénico. Es clasificado durante el embarazo como droga categoría C, y es utilizado durante el embarazo sólo si los potenciales beneficios pesan más que el potencial riesgo del feto. No se conoce si es excretada en leche materna. Hasta la fecha no hay evidencias de alteraciones clínicamente importantes en valores de laboratorio hematológicos o hepáticos, ni funciones neurológicas. Es bien tolerado cuando el rango de la dosis está entre 200 y 600 mg/día.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la droga.

PRECAUCIONES

- Desórdenes en el comportamiento o déficits cognoscitivos.
- Urolitiasis.
- Parestesia.
- Fallo renal.
- Al igual que otras drogas antiepilépticas, debe suspenderse gradualmente.

INTERACCIONES

- **Inhibidores de la anhidrasa carbónica (acetazolamida, diclorfenamida, metazolamida):** aumentan el riesgo de nefrolitiasis.
- **Carbamacepina:** disminuye la concentración del topiramato, debe aumentarse la dosis del mismo.
- **Digoxina:** disminuye los niveles séricos de digoxina.
- **Contraceptivos orales:** reduce la eficacia contraceptiva (usar otro método alternativo para el control de la natalidad).
- **Fenitoína:** cuando el topiramato se agrega a la fenitoína se aumenta un 25% la concentración de fenitoína; sin embargo cuando el topiramato se administra solo, la concentración del mismo disminuye un 48% cuando se agrega fenitoína.
- **Acido valproico:** disminuye la concentración de topiramato. Inductores de las enzimas como fenitoína y carbamacepina pueden disminuir los niveles séricos de topiramato alrededor de un 50%. La dosis debe ser ajustada cuando los pacientes discontinúan la fenitoína o carbamacepina. Cuando ácido valproico, carbamacepina o

fenitoína son coadministrados, la concentración plasmática del topiramato permanece esencialmente proporcional a la dosis.

PRESENTACIÓN Y COSTO

Comprimidos 25mg: \$ 0,96
de 50 mg: \$ 1,68
100 mg: \$ 2,86

El topiramato es más costoso que la fenitoína, carbamacepina, gabapentín y lamotrigina para la terapia conjunta en el tratamiento de la epilepsia parcial del adulto. Sin embargo, cuando se comparan las opciones para el tratamiento de la epilepsia, el costo directo de la terapia constituye menos del 10% del total. Al reducir la frecuencia de las convulsiones puede reducir el costo directo o indirecto de la epilepsia.

NUEVAS INCORPORACIONES AL VADEMÉCUM

Anfotericina complejo lipídico*
Cefixime*
Cicloserina*
Gammaglobulina específica para varicela IM*
Interferón α 2^a
Iobitridol
Iohexol
Ioversol
Ivermectina*
Loratadine*
Micofenolato*
Ofloxacina*
Praziquantel*
Rifabutina*
Rifampicina – Trimetoprima
Rocuronio
Tacrólimus*
Topiramato*

(*de uso restringido)

Se recuerda que para la prescripción de drogas no incorporadas al Vademécum se debe solicitar autorización a Dirección del Hospital.

Autoras: Farmacéuticas Mariel Pérez y Norma Sberna

Se agradece la revisión del Boletín al Dr. Roberto Caraballo