

Topiramato (TPM): Un fármaco de Tercera Generación Disponible en Chile

Perla David, Maritza Carvajal, Javier Escobari

Unidad de Neurología, Hospital Dr. Exequiel González Cortés, Santiago.

RESUMEN

El TPM es un fármaco con múltiples ventajas. La farmacocinética del TPM es rápida, cercana a la absorción total, no es afectada por la ingestión con alimentos, tiene una cinética lineal por lo que es posible predecir su concentración plasmática con los cambios de dosis.

No tiene metabolitos activos. Se une escasamente a proteínas plasmáticas, lo cual limita su interacción potencial.

Se elimina predominantemente por vía renal y tiene una larga vida media, de acuerdo a la dosis con y sin inducción de enzimas hepáticas.

El TPM presenta múltiples ventajas en epilepsias sintomáticas infantiles como espasmos masivos, síndrome de Lennox y crisis TCL en adultos.

INTRODUCCION

Para muchos pacientes con epilepsia los fármacos antiepilépticos (FAE) permanecen siendo su manejo terapéutico principal, los que de acuerdo a su historia pueden ser separados en tres generaciones. Los disponibles hace 30 años o más con estructura química similar como Fenitoína (FNT) Fenobarbital (FNB) y Carbamazepina (CBZ) los que pueden ser vistos como de primera generación y los cuales son efectivos para muchos pacientes. El Acido Valproico (AV) representa la segunda generación de FAE (1-5).

Después viene el desarrollo de la tercera generación de FAE la que llega a estar disponible alrededor de 1990 en Estados Unidos, que incluye Felbamato (FBM) Gabapentina (GBP), Tiagabina (TGB) Oxcarbazepina (OXC) y Topiramato (TPM). Desde este año este último FAE está disponible en Chile. Comparando con años anteriores, nunca los FAE habían sido objeto de más rigurosas evaluaciones clínicas (1,2,3,4,5,6).

El TPM fue sintetizado originalmente como un proyecto de investigación para descubrir análogos estructurales de la fructosa 1,6 difosfato capaces de inhibir su enzima para el bloqueo de la neoglucogénesis. De los nuevos FAE el TPM ha sido sometido a un extenso programa de estudio de FAE en su desarrollo desde ciencias básicas, estudios clínicos y farmacológicos. Se ha dedicado un suplemento de la revista Epilepsia a mostrar con investigaciones su eficacia con énfasis en la excitabilidad neuronal en estudios electrofisiológicos, luego diez trabajos con estudios preclínicos farmacológicos y de farmacocinética de TPM que muestran la actividad anticonvulsivante del TPM en crisis parciales y generalizadas. Su efecto inhibitorio de la anhidrasa carbónica es publicado por Zhang et al (1,2,3).

Los derivados sulfamatos de la fructosa fueron el foco inicial para el esfuerzo de su síntesis porque sus grupos iónicos pueden estimular los transportadores de fosfato a la enzima y así también aumentar la permeabilidad de la membrana (1).

Los estudios clínicos y farmacológicos publicados se basan en los resultados de 6 estudios controlados doble ciego, con placebo que inicialmente demuestran la efectividad del TPM como terapia ad-on en crisis parciales en adultos. Con recientes estudios randomizados se obtienen pruebas de su efectividad en crisis y síndromes específicos. En estudios randomizados en niños con crisis parciales como terapia ad-on, también demuestran su efectividad en niños con espasmos infantiles y síndrome de Lennox-Gastau y en adultos con crisis generalizadas tónico-clónicas, todos con estudios de seguimiento a largo plazo.

En la era moderna las técnicas moleculares y de la biología celular utilizadas permitirán un mejor conocimiento de los factores que contribuyen en los procesos epilépticos. Esta información puede proveer de nuevas y poderosas herramientas para el manejo de las epilepsias resistentes.

Un FAE requiere eficacia y tolerabilidad y el clínico requiere un entendimiento básico del FAE sus características farmacocinéticas, potenciales interacciones con fármacos tales como inhibición de enzimas hepáticas o inducción y asociación o ligadura a proteínas transportadoras. El tratamiento puede ser complicado o facilitado por las características como su vida media, cinética lineal y ausencia de metabolitos activos. Las características pueden hacer que un FAE como éste sea de fácil uso para el paciente y mejor adherencia, por ser más simple de usar por sus características. Aunque siempre la terapia es escogida primero por su eficacia y seguridad.

MECANISMO DE ACCION

Su mecanismo incluye un efecto modulador inhibitorio en el AMPA/Kainato subtipo de receptor glutamato, un efecto modulador positivo en el receptor del ácido gama aminobutírico (GABA_A) con bloqueo y utilización dependiente de canales de sodio activados por voltaje, un efecto modulador negativo en un canal de Calcio neuronal tipo L activado por alto voltaje y un efecto inhibitorio en las isoenzimas de la anhidrasa carbónica.

ABSORCION Y BIODISPONIBILIDAD

La absorción del TPM por vía oral es rápida y casi completa con peak de concentración alrededor de 2 horas después de una dosis de 400 mg. La absorción es lineal y no es afectada por ingestión conjunta con alimentos. Los alimentos no alteran el Nivel Plasmático (NP) en forma significativa.

En tiempo de absorción no cambia, sean gránulos, tabletas o cápsulas.

El aumento de dosis con la titulación es lineal con el aumento de la ingestión.

La curva de concentración inicial y de concentración máxima es igual.

Distribución y unión a proteínas: Se une en forma escasa a las proteínas plasmáticas (9-17 %).

Metabolismo Hepático

Solo se metaboliza un 20% cuando se metaboliza solo o en ausencia de inducción, se forman sus metabolitos inactivos y constituyen el 5% de la dosis administrada. Cuando es coadministrado con otros FAE su metabolización hepática llega a 40 o 50%.

Eliminación y Vida Media

Sigue dos rutas: En ausencia de inducción enzimática 80% es excretado sin cambios en la orina en ausencia de inducción la media de eliminación plasmática es de 19-23 horas de vida media.

Cuando es coadministrado con un FAE con inducción en enzimática se reduce a 12-15 horas en estado estable. En pacientes con función renal normal es de 4 días con o sin FAE con inducción enzimática.

Interacción con FAE

El TPM fue estudiado al agregar a pacientes en monoterapia uno de los FAE: Fenitoína (FNT), CBZ o AV, después de la estabilización del TPM (400 mg). Los FAE iniciales fueron entonces removidos en 25% con disminución semanal hasta llegar a monoterapia con TPM.

Efectos de otros FAE en TPM

La concentración plasmática de TPM fue disminuyendo en 40% con CBZ y 48% con FNT en coadministración, comparándolo con su concentración cuando se administró TPM solo. La concentración de TPM generalmente aumenta y es necesario reducir su dosis y se debe monitorear el aumento de crisis o signos de toxicidad de FAE.

Durante la coadministración con AV decrece el NP de TPM en 17%, esto es leve y la discontinuación de AV aumenta el NP de TPM en menos del 20%.

El decrecimiento del AV puede reflejar que el AV induce el aumento del clearance de TPM o lleva a una reducción en la absorción de TPM.

En un escaso número de pacientes que recibió FNB o Primidona y TPM no se alteró clínicamente, tampoco con GBP, LMTG, TGB. Estos FAE parecen no alterar clínicamente y/o no se han publicado sus cambios con GBP, LMTG, TGB con TPM.

Efectos de TPM en otros FAE

La concentración plasmática de TPM disminuye un 40% cuando se asocia a CBZ y un 48% con asociación a FNT en relación a cuando se administra solo, cuando se discontinúan o se ajusta dosis. Sin embargo con AV el 17% de disminución en el NP de TPM es poco, pero va acompañado de aumento de 13% del clearance del TPM y la discontinuación aumenta el TPM en 20% cuando el AV se retira. Sin embargo clínicamente los efectos en la farmacocinética del TPM no han sido nunca publicados en los estudios.

INTERACCION CON FARMACOS

El TPM en dosis de 100, 200 y 400 mg producen disminución en el componente estrogénico de los anticonceptivos en 18,21% y 30% respectivamente y su mecanismo es desconocido por lo que se recomienda el uso de anticonceptivos con estrógenos con dosis mayores por la probabilidad de reducir su efecto anticonceptivo.

El TPM con la digoxina aumenta en 13% el clearance y reduce el NP de digoxina en un 12%. Su mecanismo no ha sido establecido por lo que se recomienda su vigilancia.

FARMACOCINETICA EN CONDICIONES ESPECIALES

En niños de 4 a 17 años se ha estudiado el TPM asociado con 1 o 2 FAE con dosis inicial de 1 mg al día, titulando hasta 9 mg /kg/peso día, el nivel plasmático aumenta linealmente en proporción a la dosis. El clearance en ellos aparece 50% mayor que en adultos en los estudios y el NP en niños es 33% menor que en adultos con dosis similares (en general los niños tienen clearance 3 a 4 veces mayor que los adultos). El efecto de la coadministración en ellos es similar que en adultos.

En un estudio piloto en niños con Espasmos Infantiles (24 a 30 meses) en monoterapia fue el doble que en adultos y en concomitancia con inductores enzimáticos aumentó el clearance de TPM en niños en 50 a 100%. Esto indica que los niños requieren dosis más altas en mg por kg de peso que los adultos a igual nivel plasmático de TPM.

ADMINISTRACION EN ANCIANOS

En ellos no hubo diferencias, sin embargo se debe considerar la posibilidad de que asocien insuficiencia renal por lo que se debe considerar evaluar la función renal con clearance antes de su administración. Una dosis única de 100 mgrs de TPM se indica con clearance de creatinina de 30 a 69 ml (ml/min).

INSUFICIENCIA RENAL SEVERA

Con clearance de creatinina menor de 30 ml/min (Lo normal es igual a más de 70 ml/min). Se recomienda utilizar la mitad de la dosis habitual con titulaciones de acuerdo a la respuesta individual. Los pacientes con Hemodiálisis suelen requerir dosis suplementarias.

COMPROMISO DE LA FUNCION HEPATICA

Sólo el 20% de la dosis de TPM es removida por eliminación hepática.

Se debe evaluar compromiso funcional moderado y severo, como se define por Child-Pugh Classification. Se comparan con sujetos sanos y parean por edad, peso y sexo y se definen como 26 % y 36 % respectivamente el compromiso moderado y severo. En estos estudios no es necesario el ajuste de dosis por lo que no se ha efectuado estudios clínicos.

LA FARMACOCINETICA

En el TPM su interacción con otros FAE está limitada al aumento de clearance plasmático en presencia de inducción de enzimas hepáticas (FNB, FNT, CBZ). Sin embargo el TPM puede aumentar el nivel plasmático de FNT en algunos pacientes con otros FAE. El TPM puede reducir la efectividad de los anticonceptivos orales.

Los niños requieren dosis más altas en mgrs/kg de peso que los adultos por un aumento del clearance de TPM.

VENTAJAS DE TPM

El TPM ha demostrado múltiples características farmacocinéticas favorables como: rápida absorción después de la ingestión por vía oral, sin cambios en su biodisponibilidad significativos con la ingestión de alimentos, una relación lineal, predecible entre dosis y concentración plasmática, es excretado sin cambios, predominantemente por vía renal y una eliminación dosis independiente de su vida media, y su variabilidad inter-individual es baja.

En la interacción con otros FAE, concomitantemente administrados, no han aparecido problemas. Sí debe considerarse con Fenitoína FNT por su cambio en el NP y debe considerarse la necesidad de ajustar TPM cuando se agregan o retiran inductores enzimáticos. El TPM parece inducir el metabolismo de la digoxina y del etinilestradiol (componente de anticonceptivos). Estos pacientes con coadministración requerirán más altas dosis de TPM para mantener la respuesta clínica deseable.

Topiramato (®) Topamax (Janssen) presentaciones de 25 mg, 50 mg y 100 mg, cajas con 28 comprimidos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. White HS, Ph.D and Privitera MD, MD. Guest Editors. Topiramate in Epilepsy: A Compendium of Basic Science and Clinical Research. *Epilepsia* 2000;41: (Suppl 1) S3-94.
2. Shank RP, Gaaddock JF, Streeter AJ, and Maryanof BE An overview of the preclinical aspect of Topiramate: Pharmacokinetics, and mechanism of action. *Epilepsia* 2000, 41 (Suppl 1) S3-9.
2. Yen DJ, Yu HF, Guo, Chen C, Yiu CH, and Su MS. A Double-Blind, placebo-Controlled Study of Topiramato in Adult Patient with Refractory Partial Epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41:9: 162-166.
3. Lhatoo SD, Wong ICK and Sander JWA. Prognosis factors affecting long-term retention of Topiramato in patient with chronic epilepsy. *Epilepsia* 2000;41:3:338-341.
4. Lhatoo SD and MC Walker Epilepsy Research Group, Institute of Neurology, Queen Square, London. The safety and adverse event profile of Topiramato.
5. Johnson S & Johnson FN Editors. Reviews in Contemporary Pharmacotherapy, 1999, 10; 3:133-91.
6. David P. Acido Valproico. *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría* 1996; 34:331-336.
7. David P. Farmacoterapéutica Antiepiléptica. Nuevos Fármacos antiepilépticos *Revista Chilena de Epilepsia* 2000;1,1:36-42.
7. Shorvon S. Handbook of Epilepsy Treatment. London. Blackwell Science Ltd, First Edition, 2000.
8. Aldenkamp AP, Baker G, Mulder OG, Chadwick D, Cooper P, et al. A Multicenter, Randomized Clinical Study to Evaluate the effect on Cognitive Function of Topiramate Compared With Valproate as Add-On Therapy to Carbamazepine in Patients with Partial-Onset Seizures. *Epilepsia* 2000;41:9: 1167-1179.
9. Garnett WR. Clinical Pharmacology of Topiramate: A Review. *Epilepsia* 2000;41: (Suppl 1) S61-S65.
10. Johnson S & Johnson FN. Prognostic Factors Affecting Long-Term Retention of Topiramate in Patients with Chronic Epilepsy. Reviews in Contemporary Pharmacotherapy. Topiramate 1999;10:3.133-191.