

Rev. Soc. Esp. Dolor  
12: 93-97, 2005

## ***Topiramato: una alternativa para los pacientes con dolor neuropático de baja respuesta a los opioides y otros anticonvulsivantes***

J. Cevals<sup>1</sup>, M. Somovilla<sup>1</sup>, C. Rodríguez<sup>1</sup> y J. L. García-Llano<sup>1</sup>

---

Cevals J, Somovilla M, Rodríguez C, García-Llano JL. Topiramate: an alternative for patients with neuropathic pain refractory to treatment with opiates and other anticonvulsants. *Rev Soc Esp Dolor* 2005; 12: 93-97.

### **SUMMARY**

Neuropathic pain in cancer patients is a difficult problem, given the limited effectiveness of treatments that raise a therapeutic challenge for health professionals providing care to these patients. Recent studies have shown again the effectiveness of opiates for the management of this type of pain. The introduction of gabapentin has given hope to patients and health professionals, but it has therapeutic failures with a difficult rescue.

We present a series of 16 patients with advanced cancer and neuropathic pain refractory to prior treatments, including gabapentin, that received low doses of topiramate as rescue therapy. Pain relief was satisfactory in 7 of the 16 patients treated and pain severity score improved more than 50%.

We describe the patient characteristics, the assessment scales that were used and the side effects that were reported. Three patients discontinued the study medication before the end of the study because of psychological effects. © 2005 Sociedad Española del Dolor. Published by Arán Ediciones, S.L.

**Key words:** Neuropathic pain. Lack of therapeutic response. Topiramate.

### **RESUMEN**

El dolor neuropático en los pacientes oncológicos representa un reto difícil, con tratamientos poco exitosos, que representan un desafío terapéutico para los clínicos dedicados al cuidado de estos pacientes. Recientes estudios han vuelto a demostrar la utilidad de los tratamientos con opiáceos en este tipo de dolor. La introducción de la gabapentina ha representado una esperanza para los pacientes y los sanitarios, pero presenta fracasos terapéuticos de difícil rescate.

Se presenta una casuística de 16 pacientes afectados de cáncer avanzado, con dolor neuropático resistente a los tratamientos empleados, inclusive la gabapentina, introduciendo en ellos el topiramato a dosis bajas como forma de tratamiento de rescate. De los 16 pacientes tratados, 7 logran un control satisfactorio del dolor, rebajando la escala de intensidad del dolor más de un 50%.

Se reflejan las características de los pacientes, las escalas de valoración empleadas y los efectos secundarios registrados. Tres de los pacientes abandonaron la medicación antes de tiempo por efectos psicológicos. © 2005 Sociedad Española del Dolor. Publicado por Arán Ediciones, S.L.

**Palabras clave:** Dolor neuropático. Resistencia a tratamiento. Topiramato.

---

### **INTRODUCCIÓN**

El término de dolor neuropático es aplicado a un gran número de síndromes dolorosos, siendo normalmente secundario a una lesión sobre sistema nervioso central o periférico. Se suele asociar con alteraciones de la sensibilidad táctil (hipoestesia, alodinia,

---

<sup>1</sup>Servicio de Oncología y Cuidados Paliativos.  
Fundación Rioja Salud. Hospital de la Rioja. Logroño.

Recibido: 22-03-04.  
Aceptado: 10-02-05.

hiperpatía) del territorio afectado por el dolor. Cuando el daño neurológico ha afectado a un gran plexo suele acompañarse de alteraciones de la fuerza del miembro y de un grado variable de amiotrofia.

Frecuentemente se asocia el dolor neuropático a otros tipos de dolor en los pacientes con cáncer, necesiéndose identificar y tratar cada uno de los diferentes dolores para llegar a un buen control de los síntomas (1).

Dentro de la fisiopatología del dolor neuropático se admite que este puede ser mantenido por mecanismos periféricos o del sistema nervioso central (SNC). Dentro de los mecanismos de mantenimiento dependientes del SNC existe un sustrato bioquímico importante para el mantenimiento de la hiperactividad neuronal y de la percepción dolorosa anormal (1):

—*Aumento de la actividad glutaminérgica excitatoria, involucrando receptores NMDA*, que originan reacciones intracelulares en cascada responsables de la hiperexcitabilidad neuronal.

—*Cambios en los canales del sodio*, que alteran la excitabilidad de la membrana neuronal.

—*Pérdida de la inhibición endógena y disminución de la inhibición gabaminérgica, opioide y monoaminérgica*.

Estos mecanismos justifican la introducción de nuevos medicamentos, hasta ahora llamados coadyuvantes, como son los anticonvulsivantes gabaérgicos y los bloqueantes de los canales del sodio para el control del dolor neuropático. Por otra parte la utilización de los opiáceos va ganando terreno, anteriormente perdido, en el tratamiento del dolor neuropático, gracias al mejor conocimiento de la fisiopatología del mismo, así como por los resultados obtenidos con su correcta aplicación, normalmente asociados a los antidepresivos tricíclicos o los gabaérgicos (2,3).

Otros medicamentos, como los *antagonistas de los receptores NMDA*, de los que la ketamina representa el medicamento más efectivo, son también usados por vía subcutánea para el tratamiento del dolor neuropático por cáncer. Un opiáceo bien conocido, como la metadona, también posee efecto bloqueador de los receptores NMDA (4,5).

Los tratados de analgesia reconocidos, introducen los medicamentos anticonvulsivantes si el dolor es paroxístico o lancinante, realizándose de todas formas esta introducción de manera más temprana, debido a la reconocida eficacia y, posiblemente, el futuro de uso pase por la combinación de estos medicamentos ya desde el primer momento y no sólo en los momentos de rebeldía o falta de resultados terapéuticos (4-8).

Dentro de los fármacos antiepilépticos usados en los pacientes con dolor neuropático, se posee más experiencia en el uso de la carbamacepina y progresivamente los gabaérgicos van tomando posiciones, representando la gabapentina el medicamento de referencia, siendo el papel de los nuevos tratamientos como el felbamato, lamotrigina, zonisamida, topiramato y oxcarbazepina de uso momentáneamente minoritario (9).

El topiramato es un monosacárido derivativo que modula los voltajes dependientes de los conductos del sodio, potencia el ácido gammaaminobutírico (GABA) y bloquea un subtipo de los receptores del glutamato (el ácido alfa-amino 3-hidroxi-5 metiloxazol-4 propiónico). Es rápidamente absorbido y exhibe una farmacocinética lineal. El topiramato rápidamente alcanza los niveles del GABA mediante desplazamiento por inhibición competitiva. El GABA es un aminoácido que inhibe la neurotransmisión, actuando sobre dos subtipos de receptores, GABA A, receptor pentamérico transmembrana que se une a GABA, barbitúricos, benzodiazepinas, neuroesteroides y etanol. El GABA B es un regulador de los canales de calcio y potasio, guiando su influjo hacia la guanosina trifosfato (GTP) de unión a proteínas. Cuando los GABA A o GABA B están activados, permiten la entrada de cloro y la salida de potasio, resultando en una inhibición del impulso de transmisión doloroso a la neurona postsináptica (10,11). El topiramato modula la conductancia voltaje dependiente del sodio y aumenta la entrada del cloro estimulada por el GABA. Este aumento del aflujo del cloro mediado por el GABA puede representar un mecanismo que contribuye al impacto del topiramato en el control del dolor neuropático. También bloquea los canales de aflujo del calcio al interior de la célula, de tipo voltaje dependiente, como otro mecanismo de actuación en la fisiología de las neuronas (12-15).

En cuanto a los efectos adversos, los más comunes afectan al SNC y son leves o moderados. Incluyen somnolencia, fatiga, enlentecimiento psicomotor y problemas de concentración. Estabiliza el ánimo de los pacientes y provoca pérdida de peso en cerca de un 30% de los pacientes (13-15).

## OBJETIVO DEL ESTUDIO

Se han seleccionado durante los años 2000 y 2001, los pacientes afectos de cáncer, con diagnóstico de dolor de carácter neuropático preponderante, que han sido tratados con medicación convencional incluyen-

do la gabapentina sin obtener control clínico evidente. Se han excluido todos aquellos casos susceptibles de tratamiento mediante técnicas invasivas, al considerarlas de indicación en estos pacientes.

Los objetivos asignados al estudio fueron:

1. Utilizar el topiramato en pacientes refractarios a otras medicaciones para demostrar su efectividad.
2. Valorar su efectividad según las escalas de medida de dolor neuropático.
3. Cuantificar la dosis efectiva y forma de administración.
4. Describir los efectos secundarios.
5. Describir las causas de abandono.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Durante el periodo de estudio, años 2000 y 2001, se han incluido un total de 16 pacientes con las características descritas de dolor por cáncer, de predominio neuropático, resistentes a otras formas de tratamiento médico, incluida la gabapentina y no candidatos a técnicas invasivas.

En todos los pacientes se valoró la intensidad del dolor mediante escala analógico visual y se valoró el componente de alodinia e hipersensibilidad mediante la escala de LANS.

Una vez comprobado que los pacientes cumplían las características de inclusión, se comenzó el tratamiento con topiramato, por vía oral, comenzando a dosis bajas de 12,5 mg cada 12 horas, subiendo progresivamente la dosis, de forma que el segundo día se administraban 25 mg cada 12 horas y posteriormente cada semana se aumentaba la dosis 25 mg cada 12 horas hasta controlar el dolor o superar los 150 mg cada 12 horas.

Cada semana se valoraba la intensidad de dolor mediante EVA y cada 15 días la alodinia e hipersensibilidad mediante escala de LANS.

## RESULTADOS

### Descripción de los pacientes

Se tratan un total de 16 pacientes afectados de cáncer con afectación de dolor neuropático que reúnen las características enumeradas en la Tabla I.

Todos estos pacientes se encontraban en estadio avanzado de su enfermedad, siendo todos ellos metastásicos, salvo el caso del paraganglioma y los cordomas, que eran localmente avanzados e irreseca-

**TABLA I. NÚMERO DE PACIENTES Y SUS DIAGNÓSTICOS**

Carcinoma de próstata	8
Carcinoma de pulmón	3
Cordomas	2
Carcinoma de ovario	1
Melanoma	1
Paraganglioma	1

### Tratamientos previos

En todos los casos los pacientes habían recibido opiáceos de forma previa, en diferentes formas de administración, tanto oral rápida, retardada, fentanilo transdérmico y morfina subcutánea.

En todos los casos se introdujo de forma previa la gabapentina, considerando la dosis de 1.600 mg como mínima para definir la falta de actividad de dicha droga, alcanzando 4 pacientes la dosis de 2.400 mg diariamente como forma de tratamiento, sin efectividad terapéutica.

También estos pacientes habían recibido de forma previa medicamentos coadyuvantes como la dexame-tasona, sin resultados favorables.

### Territorios afectados

De los 16 pacientes tratados 10 presentaban afectación de territorio ciático y pélvico-perineal, 4 de territorio costal y 2 de territorio braquial.

Siete de los 16 pacientes tratados, lograron un control satisfactorio del dolor (43,75%) rebajando la escala de intensidad de dolor (EVA) más de un 50%. Dos enfermos consiguieron una escala inferior a 3 mantenida en más de dos meses.

El seguimiento promedio de los pacientes fue de cuatro meses, con límites de 2 a 12.

Si valoramos la escala de LANS para valoración de hipersensibilidad y alodinia, 11 enfermos consiguen rebajar su escala inicial más de un 50% y 5 logran una escala de alodinia e hipersensibilidad dentro de la normalidad. Es evidente una mejora más importante en la conducción neurológica que en la EVA de dolor, probablemente por expresar un concepto global del dolor.

La dosis máxima tolerada, sin efectos secundarios notables, fue de 125 mg cada 12 horas (250 mg.día<sup>-1</sup>), siendo la dosis media eficaz de 40 mg cada 12 horas (80 mg.día<sup>-1</sup>).

### Efectos secundarios

Dentro de los efectos secundarios registrados en estos pacientes, destaca el hecho de que 3 enfermos abandonaron el estudio en la tercera semana de tratamiento por intolerancia "psíquica", definida en un caso por la inducción en el paciente de un nerviosismo extremo, que cesó tras su administración y en 2 casos por imposibilidad de concentración y expresión verbal correctas, valorando los pacientes mejoría notable tras el abandono de la medicación.

El resto de los efectos secundarios detectados fueron los ennumerados en la Tabla II.

**TABLA II. EFECTOS SECUNDARIOS**

Somnolencia	7 pacientes (43,75%)
Sudación	2 pacientes (12,5%)
Temblor distal	3 pacientes (18,75%)
Vómitos leves	3 pacientes (18,75%)
Pérdida de peso	0
Ganancia peso > 5%	4 pacientes (25%)

### DISCUSIÓN

El dolor neuropático se produce por destrucción, infiltración, compresión de tejido nervioso, pudiendo tener dos formas principales de manifestaciones clínicas, bien disestésico como el ocasionado tras el herpes zóster o bien el dolor neurálgico, con paroxismos o dolor lancinante, como el de la neuralgia del trigémino.

En nuestros enfermos de cáncer avanzado, con diferentes formas de dolor, la clasificación de un dolor neuropático en una de las dos formas descritas es muchas veces imposible, ya que se mezclan ambas características y frecuentemente diferentes tipos de dolor. En la práctica clínica esto dificulta enormemente la valoración de la intensidad del dolor y por tanto su alivio, así como se precisa algún sistema de valoración de los componentes específicos del dolor neuropático, como son la alodinia y la hipersensibilidad.

Dentro de nuestro estudio hemos aplicado como valoración de la intensidad de dolor la escala visual analógica y como valoración de los componentes de alodinia e hipersensibilidad la escala de LANS, fácilmente valorable en la práctica clínica diaria por personal entrenado.

Los enfermos tratados son los más resistentes a los tratamientos convencionales empleados e incluso

pueden englobarse en resistencia a fármacos como la gabapentina. No obstante presentan resultados favorables al empleo de productos como el topiramato, sin efectos tóxicos relevantes, aunque con resultados no espectaculares, como es lógico en este tipo de pacientes.

Los tres casos de abandono del tratamiento fueron decisiones de los propios pacientes debidas a nerviosismo, intolerancia psíquica y alteraciones en la ideación y torpeza mental, posiblemente más inducidos por la polimedición que por el propio topiramato, aunque los pacientes mejoraron en estos aspectos tras el abandono de la droga. Estos pacientes habían recibido de forma previa tratamientos con antidepresivos del tipo de la flutamida y paroxetina como característica coincidente.

Por otra parte, no se registró pérdida de peso en el periodo de control y sí ganancia, siempre inferior al 5% del peso total, probablemente debido al mal estado previo de los pacientes, en donde el alivio obtenido justifica esta ganancia de peso inesperada.

En la revisión bibliográfica efectuada, se han encontrado referencias adecuadas para considerar la introducción del topiramato dentro del arsenal de tratamiento destinado al dolor neuropático, como es el caso de los trabajos de Portenoy (10), Tremont Lukas (12) y Rosenfeld (14) que describen el mecanismo de acción del fármaco y su utilización, pero hay pocas descripciones de su uso en pacientes con baja respuesta a opioides y otros anticonvulsivantes.

El trabajo publicado por Biton (16) describe y concreta el proceso de la titulación y el estudio de la tolerabilidad, pero apenas se introduce la comparativa de eficacia clínica comparado con otros medicamentos.

En el estudio de Jenson (17) se introducen más datos clínicos comparativos con el presente trabajo, reflejando en un subapartado la actividad del topiramato tras el fracaso de la gabapentina, pero no es el objeto del estudio descrito su comparación, no pudiendo por tanto, compararse cifras de ambos estudios.

Podemos concluir que el uso de agentes como el topiramato representa una esperanza en estos pacientes difíciles y de cara al futuro, la introducción más temprana y posiblemente en combinación de fármacos gabaérgicos represente un futuro más halagüeño en estos casos.

El topiramato es por tanto un fármaco útil en el tratamiento del dolor neuropático, a dosis bajas, y el futuro posiblemente pase por su uso más temprano y en combinación, sobre todo en pacientes rebeldes al tratamiento convencional.

CORRESPONDENCIA:

Javier Cevas  
Servicio de Oncología y Cuidados Paliativos  
Fundación Rioja Salud  
Hospital de La Rioja  
Avda. de Viana, 1  
26001 Logroño  
Tel.: 941 297 310. Fax: 941 249 445  
e-mail: fcevas@frs.seris.es

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Cancer pain: A monograph on the management of cancer pain. Health and Welfare Canada, Ottawa, ON 1984.
2. Bruera E, Watanabe S. New developments in the assessment of pain in cancer patients. *Support Care Cancer* 1994; 2: 312-8.
3. Ingham J, Portenoy R. Symptom assesment. In: Cherny N, Foley K, eds. *Hematology and oncology clinics of North America, pain and palliative care*. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1996. p. 21-40.
4. Bruera E, Ripamonti C. Alternate routes of administration of opioids. In: Patt R, ed. *Cancer Pain*. Philadelphia: J.B. Lippincott Company 1993. p. 161-84.
5. Bruera E, Mac Donald S. audit. Methods: the Edmonton symptom assesment system. In: Higginson I, ed. *Clinical audit in palliative care*. Oxford: Radcliffe Medical Press 1993. p. 61-77.
6. Management of pain. In: Doyle D, Hanks G, MacDonal N, eds. *Oxford textbook of palliative medicine*. Oxford: Oxford Medical Publications, 1994. p. 140-281.
7. Faisinger RL, Bruera E. How should we use transdermal fentanyl for pain management in palliative care patients? *J Palliative Care* 1996; 12: 48-53.
8. De Stoutz N, Bruera E, Suárez Almanzor M. Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10: 378-84.
9. Bruera E, Ripamonti C. Adjuvants to opioid analgesics. In: Patt R, ed. *Cancer Pain* 1993; 10: 143-60.
10. Portenoy R. adjuvant analgesics agents. In: Cherny N, Foley K, ed. *Hematology and oncology clinics of North America: pain and palliative care*. Philadelphia: W.B. Saunder Company 1996. p.103-20.
11. Oneshuck D, Bruera E. The dark side of adjuvant analgesic drugs. *Progress in Palliative Care* 1997; 5: 5-13.
12. Tremont-Lukats IW, Megeff C, Backonja MM. Anti-convulsivants for neuropathic pain syndromes: mechanisms of action and place in therapy. *Drugs* 2000; 60: 1029-52.
13. Beydoun A. Pharmacotherapy of painful peripheral neuropathies. *Progress in anesthesiology* 1999; 11: 27-35.
14. Rosenfeld WE. Topiramate: a review of preclinical pharmacokinetic, and clinical data. *Clin Ther* 1997; 19: 1294-308.
15. Privitera MD. Topiramate: a new antiepileptic drug. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 1164-73.
16. Biton V, Edwards KR, Motouris GD, Sackellares JC, Harden CL, Kamin M. Topiramate tritiation and tolerability. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 173-99.
17. Jenson MG, Royal MA, Sameh Ward, et al. Topiramate for the treatment of neuropathic syndromes and chronic pain. *American Journal Pain Management* 2002; 12: 16-23.