

Rev. Soc. Esp. Dolor
1: 21-24; 2008

Topiramato y síndrome constitucional en pacientes oncológicos

M. Cortiñas¹, M. Gerónimo¹, M. J. Fajardo², S. Uña¹, M. R. Calero¹, M. Arcas¹

Cortiñas M., Gerónimo M., Fajardo M. J., Uña S., Calero M. R., Arcas M.

Topiramate and constitutional syndrome in the oncological patients

ABSTRACT

Introduction

Neuropathic pain in cancer patients is a difficult problem which represents a difficult challenge, with good answer to the antiepileptic drugs. Diverse studies exist that confirm the good results associated to the use of topiramate in cancer patients with neuropathic pain. The data demonstrate that antiepileptic drugs can differ from substantially in their effects on weight. Approximately a fifth of patients treated with topiramate experience anorexia and/or weight loss.

Clinical cases

Three oncologic patients in the reduction weight associated to the topiramate use was lived like a physical and psychic negative effect.

Conclusions

Topiramate is an effective drug in the treatment of the pain neuropathic. The reduction in weight that is from its use

can be beneficial in patients with important overweight. This effect could be a contraindication relative to its use in patients with anorexic clinic, severe desnutrition and cancer patients. In these last ones, the appearance of this constitutional syndrome can entail an important increase of episodes of anxiety in the family and the own patient, as well as an excess of medical tests to discard a tumorlike progression.

Key Words: Neoplasms. Neuralgia. Diabetic Neuropathies. Anticonvulsants/adverse effects. Weight loss/drug effects. Anxiety/etiology. Neoplasm Recurrence, Local/diagnosis.

RESUMEN

Introducción

Los pacientes oncológicos pueden presentar dolor de tipo neuropático, el cual representa un reto difícil, con buena respuesta a la medicación antiepiléptica. Existen diversos estudios que confirman los buenos resultados asociados al uso de topiramato en pacientes con cáncer y sintomatología neuropática acompañante. Las diferentes drogas antiepilépticas difieren de forma sustancial en sus efectos sobre el peso corporal. El topiramato conlleva cuadros de anorexia y/o pérdida del peso hasta en un 15% de los casos.

Casos clínicos

Tres pacientes oncológicos en los que la pérdida de peso asociada al empleo de topiramato fue vivida como un efecto negativo físico y psíquico, por temor a una posible recidiva tumoral.

Conclusiones

Topiramato es un fármaco eficaz en el tratamiento del dolor de tipo neuropático. La pérdida de peso que resulta de su utilización puede ser beneficiosa en pacientes con sobrepeso importante. Este efecto podría ser una contraindicación relativa a su uso en pacientes con clínica de anorexia, desnutrición severa y en pacientes oncológicos. En estos últimos, la aparición de este síndrome constitucional puede conllevar un

¹ FEA de Anestesiología y Reanimación

² Residente de Anestesiología y Reanimación

Unidad de Dolor Crónico
Servicio de Anestesiología y Reanimación
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

Recibido: 18/12/2007
Aceptado: 15/01/2008

importante aumento de episodios de ansiedad en la familia y el propio enfermo, así como un exceso de pruebas médicas para descartar una progresión tumoral.

Palabras clave: Neoplasias. Neuralgia. Neuropatías Diabéticas. Anticonvulsivos/efectos adversos. Pérdida de Peso/efectos de drogas. Ansiedad/etiología. Recurrencia Local de Neoplasia/diagnóstico.

INTRODUCCIÓN

Los diversos fármacos anticomiciales disponibles en el mercado se correlacionan con cambios significativos en el peso corporal (1). La mayor parte de los antiepilépticos (AEP) se asocian con un aumento de peso, lo cual puede conducir a problemas importantes en el cumplimiento del tratamiento, además de conllevar una importante morbilidad asociada. En contraste, el topiramato se ha asociado con una pérdida de peso (1). En ocasiones, este efecto puede ser beneficioso para el paciente, por ejemplo en aquellos que presentan clínica de radiculopatías y la pérdida de peso les ayuda a controlar su sintomatología algica. No obstante, este efecto puede ser emocionalmente negativo para el paciente en aquellas situaciones en las que una pérdida de peso suponga una experiencia traumática.

A continuación comunicamos nuestra experiencia en tres pacientes oncológicos libres de enfermedad en los que, por temor a una eventual recidiva tumoral, la pérdida de peso asociada al empleo de topiramato por cuadros de dolor neuropático fue vivida como un efecto negativo físico y psíquico.

CASOS CLÍNICOS

Tres pacientes de 56, 47 y 64 años, remitidos a Unidad de Dolor Crónico con los diagnósticos de presunción de neuropatía diabética en dos de ellos y de síndrome postoracotomía en el tercero, con clínica compatible. Todos presentaban como antecedente oncológico común el de haber sido intervenidos de procesos neoplásicos (carcinoma epidermoide de pulmón, adenocarcinoma de mama y colon) en seguimiento periódico por Servicio de Oncología, y libres de enfermedad en las últimas revisiones. Tratamiento analgésico con segundo escalón de la OMS, con buena tolerancia, dolor controlado y sin presencia de efectos adversos. Los fármacos prescritos eran pa-

racetamol, nabumetona, tramadol, omeprazol, amitriptilina y venlafaxina.

Se inicia tratamiento con topiramato a dosis crecientes durante 2 meses, hasta alcanzar cifras de mantenimiento de 400, 150, 200 mgr/día. Excelente control de la sintomatología de dolor neuropático, rebajando la escala de intensidad del dolor más de un 90%. Se indica importancia de control estricto de las cifras de glicemia en los casos de neuropatía diabética. Los tres pacientes presentaron como efecto adverso un síndrome constitucional típico desarrollado ya en el primer mes de tratamiento, consistente astenia, anorexia y pérdida de peso en 3 meses desde el inicio del tratamiento en torno a un 5% del valor basal (cuantificada en 8, 5 y 7 kg) y, además de ello, un paciente experimentó somnolencia y temblor distal de intensidad leve.

El desarrollo del síndrome constitucional fue vivido con ansiedad tanto por los pacientes como por sus familiares por temor a que tuviese su origen en una recidiva de sus procesos neoplásicos. A pesar de ser informados de que esto es un posible efecto conocido del tratamiento con topiramato, insistieron en ser remitidos al Servicio de Oncología para descartar recidiva tumoral. Esta recidiva fue descartada en los tres casos, pero para ello fue consumido tiempo y medios (como pruebas complementarias realizadas: analíticas diversas, incluidos marcadores tumorales, y exploraciones radiológicas, tanto de radiología simple como de tomografía axial computerizada).

Una vez descartada de forma razonable la recidiva tumoral, el topiramato fue sustituido por oxcarbacepina y pregabalina sin merma en el control analgésico y con desaparición del síndrome constitucional, tras lo cual los pacientes experimentaron ganancia ponderal con retorno a valores basales en los seis meses siguientes, resolviéndose también los cuadros de ansiedad secundaria.

DISCUSIÓN

No existen estudios sistemáticos que analicen los efectos de los AEP sobre el peso corporal. Los diferentes AEP difieren de forma sustancial en sus efectos sobre el peso corporal (1). De forma clásica, la pérdida de peso significativa se define como aquella que produce un 5% de cambio sobre su peso corporal basal, y constituye un aspecto importante en la tolerabilidad de estos fármacos. Algunos, como el ácido valproico y la carbamacepina se asocian a ganancia de peso. El topiramato y el felbamato conllevan una

perdida del peso, y otros, como los AEP fenitoína y lamotrigina no se correlacionan con alteración de este parámetro.

Los ejemplos comentados ilustran cómo los efectos de los fármacos son deseados o indeseados en función del contexto en el que se producen. Es bien conocido que el empleo de topiramato puede producir en los pacientes cierta pérdida ponderal, y este efecto suele ser tan deseado que incluso hay en marcha líneas de investigación para comercializar este fármaco como tratamiento específico de la obesidad (2). No obstante, existen situaciones clínicas, entre las que se incluye la patología tumoral, en las que la pérdida de peso asociada al empleo de topiramato puede tener repercusiones negativas, pues genera importantes dudas diagnósticas y estados de ansiedad innecesarios en los pacientes y allegados.

Así, Maciá et al (3) trataron con topiramato por un cuadro de epilepsia focal criptogénica a una paciente con antecedentes de tuberculosis pulmonar, malabsorción intestinal, y sospecha de trastornos del comportamiento alimentario; en esta paciente la pérdida de peso supuso la realización de numerosas exploraciones complementarias para realizar el diagnóstico diferencial con todas sus patologías de base, y los autores resaltan la importancia de la situación acaecida. En otro orden de cosas, Ribacoba y Puig (4) comunicaron cómo el empleo de topiramato para el tratamiento de cuadros epilépticos fue suspendido en dos pacientes debido al excesivo adelgazamiento, pero la aparición simultánea de diarrea en uno de los casos les hizo descartar causas orgánicas como enfermedad infecciosa, inflamatoria o tumoral, proceso que la paciente vivió con ansiedad. Situaciones como la surgida en este último caso (diarrea) son imprevisibles y no puede hacerse nada por evitarlas, pero no ocurre lo mismo en los casos que hemos comunicado, y en el de Maciá et al, ya que los pacientes presentaban patologías de base ya conocidas; en estas y otras situaciones parecidas debería evaluarse individualmente la conveniencia de emplear topiramato.

La indicación individualizada de este fármaco cobra tanto más sentido cuanto que hay descritos pacientes oncológicos que han ganado peso. En pacientes con mal estado general afectos de neoplasias avanzadas Cervas et al (5) encontraron que el empleo de topiramato para el tratamiento de cuadros de dolor neuropático se siguió de una ganancia ponderal de hasta un 25%; estos autores no atribuyen este efecto ponderal al fármaco per sé, sino a su efecto analgésico y al alivio obtenido en los pacientes, lo que les hizo mejorar en sus condiciones de vida.

Los efectos clínicos del topiramato, principalmente antiepilépticos, antinociceptivos y ansiolíticos (1,2), están mediados por el bloqueo de los canales de sodio, la modulación de los efectos del neurotransmisor inhibitorio GABA, y la interferencia en la transmisión del neurotransmisor excitatorio glutamato en los receptores no NMDA (6), pero se desconoce el mecanismo de acción farmacológico subyacente a la pérdida de peso; en animales de experimentación se ha demostrado que induce pérdida de apetito y disminución del balance energético (7). Clínicamente cerca del 15% (8) de los pacientes experimentan anorexia y pérdida de peso, habitualmente manifestada al tercer mes de tratamiento y con una intensidad que varía en función del peso inicial del paciente, de la dosis de mantenimiento y de la duración del tratamiento, con pérdidas promedio de 1.6 a 6.5 kg (1), aunque los individuos con más sobrepeso presentan una pérdida ponderal de aproximadamente 9% (1). En el Update-2007 sobre el topiramato se comunica que la pérdida de peso inducida se puede cuantificar en un 8-13%, la presencia de anorexia en un 4-24%, mientras que la aparición de náuseas es de un 6-12% (9). La pérdida de peso se mantiene durante aproximadamente 15 a 18 meses, para posteriormente estabilizarse en ese punto. Estos efectos pueden mitigarse realizando una escalada de dosis lenta y empleándolo en monoterapia. El margen terapéutico del topiramato oscila entre 25 y 200 mg/día, pero su dosis de mantenimiento puede llegar hasta 400 mg/día repartido en dos dosis. En los casos comunicados, a pesar de estas precauciones posológicas la pérdida de peso comenzó ya en el primer mes, alcanzando un significativo 5% del peso basal en el tercer mes de tratamiento. El problema físico y emocional fue resuelto tras sustituir el topiramato por la combinación de pregabalina y oxcarbacepina, si bien ha sido descrito que hasta un 8% de los pacientes tratados con oxcarbacepina pueden perder peso (10). No es descartable pero si nos parece improbable por la resolución del cuadro con la retirada del topiramato, la implicación de otras sustancias en la pérdida de peso de nuestros pacientes, pues existen artículos y en la fichas técnicas se comunican casos de pérdida o ganancia ponderal con el uso de venlafaxina, amitriptilina, nabumetona y tramadol (11,12,13).

Si bien no existen estudios sistemáticos que analicen los efectos de los antiepilépticos sobre el peso corporal, parece prudente comenzar el tratamiento en pacientes oncológicos con otras opciones como las citadas pregabalina u oxcarbacepina, o fármacos que no afecten al peso del paciente (lamotrigina, fenitoína) o

que incluso produzcan ganancia ponderal (ácido valproico, carbamacepina), y reservar el topiramato para aquellas situaciones de dolor de difícil control.

CONCLUSIÓN

Topiramato es un fármaco eficaz en el tratamiento del dolor de tipo neuropático. La pérdida de peso que resulta de su utilización puede ser beneficiosa en pacientes con sobrepeso importante. Este efecto podría ser una contraindicación relativa a su uso en pacientes con clínica de anorexia, desnutrición severa y en pacientes oncológicos. En estos últimos, la aparición de este síndrome constitucional puede conllevar un importante aumento de episodios de ansiedad en la familia y el propio enfermo, así como un exceso de pruebas médicas para descartar una progresión tumoral.

CORRESPONDENCIA

Dr. Manuel Cortiñas Sáenz
C/Emperatriz Eugenia 26, 7-C
18003 Granada.
Telef.: 958277027
E-mail: stl967523977@wanadoo.es
Financiación: Ninguna
Conflictos de interes: No declarados

BIBLIOGRAFÍA

1. Biton V. Effect of antiepileptic drugs on bodyweight. Overview and clinical implications for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs* 2003; 17: 781-91.
2. Astrup A, Toubro S. Topiramate: A new potencial pharmacological treatment for obesity. *Obesity research* 2004; 12: 167-73.
3. Maciá C, Cortejoso R, Carrio I, Arias M. Pérdida de peso asociada al tratamiento con topiramato. *Rev Neurol* 2002; 34: 397.
4. Ribacoba R, Salas J. Eficacia y tolerancia del topiramato a largo plazo en la epilepsia refractaria del adulto. *Rev Neurol* 2002; 34:101-105
5. Cervas J, Somovilla M, Rodríguez C, García-Llano JL. Topiramato: Una alternativa a los pacientes con dolor neuropático con baja respuesta a los opiáceos y otros anticonvulsivos. *Rev Soc Esp Dolor* 2005; 12: 93-97.
6. Rosenfeld WE. Topiramate: a review of preclinical pharmacokinetic, and clinical data. *Clin Ther* 1997; 19: 1294-1308.
7. Richard D, Ferland J, Lalonde J et al. Influence of topiramate in the regulation of energy balance. *Nutrition* 2000; 16: 961-66.
8. Stephen LJ, Sills GJ, Brodie MJ. Topiramate in refractory epilepsy: a prospective observational study. *Epilepsia* 2000; 41: 977-80.
9. Up To Date, 2007, topiramate. Drug information. http://www.utdol.com/utd/content/topic.do?topic-Key=drug_1_2z/266083&view=text
10. Pedersen B, D'Souza J. Oxcarbazepine therapy results in no clinically significant changes in weight. Poster presented at 5th European Congress of Epilepsy; 2002; 6-10, 2002; Madrid, Spain.
11. Russell JM, Mackell JA. Bodyweight gain associated with atypical antipsychotics: epidemiology and therapeutic implications. *CNS Drugs* 2001; 15: 537-551.
12. Schwartz TL, Nihalani N, Virk S et al. Psychiatric medication-induced obesity: treatment options. *Obesity Reviews* 2004; 16: 217-232.
13. Núñez C, Ventura P, Martínez JA. AINEs "clásicos" e inhibidores selectivos de la COX-2. Boletín Farmacoterapéutico de Castilla la Mancha 2001; 2: 1-8.