

BOLETÍN INFORMATIVO

Centro de Información de Medicamentos - CIM

Área Farmacia Asistencial

Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas.

Universidad Nacional de Rosario - Argentina



Año 40 - N° 261

Septiembre - Octubre 2022

Topiramato - Indicaciones aprobadas y uso off-label

1

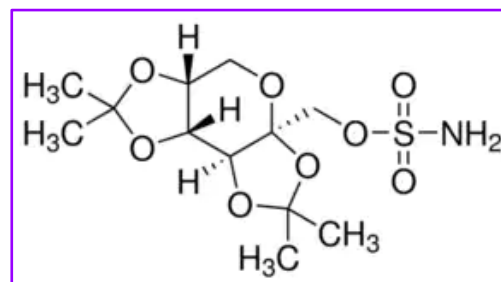
El topiramato es un fármaco aprobado inicialmente para tratar la epilepsia y más tarde para la profilaxis de la migraña. Actualmente es prescrito para un número creciente de patologías.

Código ATC: N03AX11

Es un derivado del monosacárido natural D-fructosa y contiene una funcionalidad de sulfamato, es estructuralmente distinto de otros anticonvulsivantes y contiene una funcionalidad de sulfamato.

Posee varios mecanismos de acción, que incluyen el bloqueo de los canales de sodio dependientes de voltaje, la hiperpolarización de las corrientes de potasio, la mejora de la actividad del receptor del ácido gamma-aminobutírico postsináptico, la supresión del α -amino-3-hidroxi ácido -5-metil-4-isoxazol propiónico (AMPA)/receptor de kainita e inhibición leve de algunas isoenzimas de anhidrasa carbónica. Estas acciones dan como resultado la estabilización de las membranas neuronales hiperexcitadas, la inhibición de los disparos neuronales repetitivos y la disminución de la propagación de los impulsos sinápticos, lo que impide que se produzcan convulsiones.

Se absorbe rápidamente después de la ingesta oral, tiene baja unión a proteínas, atraviesa la barrera hematoencefálica y generalmente se excreta en la orina con una vida media de eliminación de casi 24 horas.



Indicaciones aprobadas

Epilepsia

Epilepsia-monoterapia: Monoterapia en **adultos, adolescentes y niños** mayores de 6 años de edad con crisis epilépticas parciales con o sin crisis generalizadas secundarias, y crisis tónico-clónicas generalizadas primarias.

Epilepsia-tratamiento adyuvante: **adultos y niños ≥ 2 años** para crisis de inicio parcial o crisis tónico-clónicas generalizadas y crisis asociadas al síndrome Lennox Gastaut.

El topiramato se usa ampliamente como monoterapia o terapia complementaria en adultos y niños con convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias o convulsiones de inicio focal. También ha ampliado su espectro de tratamiento a otros tipos de convulsiones y encefalopatías epilépticas.

Ha exhibido efectos neuroprotectores en varios estudios preclínicos, sin embargo, no ha sido aprobado para el uso de neuroprotección en la práctica clínica. Se recomienda usarlo en casos que estén presentes distintas comorbilidades asociadas a la epilepsia como la migraña.

Migraña

Migraña: profilaxis de la migraña en **adultos**. No ha sido estudiada su utilidad en el tratamiento agudo de la cefalea migrañosa.

Las guías de práctica clínica recomiendan el tratamiento preventivo de la migraña en caso de que el paciente tenga tres o más crisis al mes, crisis prolongadas que duran días o muy intensas, no responden al tratamiento sintomático, pacientes que presentan auras prolongadas o no típicas o con crisis epilépticas. Basado en ensayos controlados aleatorios, el topiramato reduce la frecuencia de la migraña y el uso medicamentos en crisis agudas, mejora la calidad de vida y reduce la discapacidad en pacientes con migraña episódica y en aquellos con migraña crónica con o sin dolor de cabeza por uso excesivo de medicamentos. En general, se prioriza el uso del topiramato sobre el resto de alternativas, a pesar de que recomiendan elegir el tratamiento según las preferencias del paciente, las comorbilidades y el perfil de reacciones adversas.

Uso off label del topiramato

La Food and Drug Administration de EEUU (FDA) define el uso off-label de medicamentos como “El uso de un medicamento para una indicación, forma farmacéutica, régimen de dosificación, población o cualquier otro parámetro no mencionado en la etiqueta (prospecto) que ha sido aprobada por la entidad regulatoria”, mientras que la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) lo explicita como las “situaciones donde un producto medicinal es usado intencionalmente para un propósito médico que no concuerda con la información autorizada del producto”. Según ANMAT, las indicaciones “off-label” son aquellas que no fueron evaluadas por esta autoridad, ya que en el proceso de registro no fue solicitada la verificación de la calidad, eficacia y seguridad del producto para esa finalidad. Y aclara que las indicaciones “off-label” son de exclusiva responsabilidad del médico tratante, quien las realiza en el pleno ejercicio de su actividad profesional, basándose en su experiencia y en el conocimiento científico disponible, motivado por la necesidad de brindar una respuesta a problemas de salud para los cuales no existan estándares de tratamiento o que, en caso de existir, los mismos sean de muy difícil acceso. El uso off-label se sostiene en experiencias clínicas, recomendaciones y/o estudios farmacoepidemiológicos que muestran efectividad en esa indicación; pudiendo transformarse en indicaciones aprobadas a través de la presentación de estos últimos estudios, por parte del laboratorio productor, ante la autoridad sanitaria.



Entre los usos off label que actualmente se conocen del topiramato se encuentran:

Impulsividad: Una revisión sistemática y metaanálisis que buscó estudiar la eficacia del uso de topiramato en el tratamiento de la impulsividad, un rasgo que comparten **varios desórdenes psiquiátricos** (esquizofrenia, trastorno bipolar, déficit de atención, hiperactividad, trastornos alimenticios y abuso de sustancias entre otros), encontró evidencia alentadora. Se observaron mejores resultados cuando se usaron dosis más altas (superiores a 300 mg/día) y durante periodos de tiempo mayores a 16 semanas. Es necesario llevar a cabo más estudios.

Esquizofrenia: los resultados indican que la terapia **combinada de agentes antipsicóticos con topiramato** es bien tolerada, puede mejorar la psicopatología de la esquizofrenia y reduce el aumento de peso asociado a antipsicóticos. Es necesario continuar estudiando su eficacia y seguridad a largo plazo y en un mayor número de pacientes.

Abuso de sustancias: se ha estudiado el uso del topiramato para el tratamiento de **alcoholismo** demostrando tener mejores resultados que un placebo o que otras alternativas farmacológicas (nalmeveno, naltrexona y acamprosato) al reducir el consumo total de alcohol, aunque la mayoría de los estudios presentaron un alto grado de sesgo y todavía no se ha demostrado que mejore los resultados en salud; también se ha estudiado para adicción a la **cocaína**, pero la evidencia es contradictoria. En ambos casos es necesaria una mayor cantidad de estudios.

Desorden bipolar: Los medicamentos habitualmente indicados son estabilizadores del estado de ánimo, antidepresivos y antipsicóticos, algunos grupos de trabajo consideran que el topiramato puede tener un papel en el tratamiento del trastorno bipolar.

Si bien se han publicado diferentes estudios, una revisión Cochrane actualizada considera que en su mayoría los mismos contienen falencias o sesgos que no permiten llegar a resultados concluyentes. Dos estudios presentan evidencia de alta calidad, donde **el litio es más eficaz que el topiramato** cuando se usa como monoterapia en el tratamiento de episodios afectivos agudos en el trastorno bipolar.

Dolor neuropático: Como en el resto de los antiepilépticos, no se conoce del todo cómo el topiramato actúa en el dolor neuropático. Los estudios más importantes que se han desarrollado con topiramato como tratamiento en el **dolor neuropático se basan en la respuesta de pacientes con neuropatía diabética**. En estos grupos se alcanzaron dosis de unos 400 mg al día y mostraron una clara mejoría respecto al grupo control. En el caso de otros tipos de dolor neuropático se necesitan más estudios, con un mayor número de participantes. **Se recomienda comenzar con dosis bajas, con incrementos periódicos de ser necesario.**

Anorexígeno: se conoce de esta manera a medicamentos usados como supresores del apetito. El **topiramato, al ser usado en sus distintas indicaciones ha demostrado causar pérdida de peso**. Los mecanismos de pérdida de peso asociados a este efecto aún no se han dilucidado si bien se postula la inhibición del efecto orexígeno del glutamato a nivel central.

La FDA no autoriza el uso del topiramato por sí solo como agente reductor del peso, pero si está disponible para ser utilizado junto con Fentermina para tal fin, acompañado de medidas higiénico-dietéticas. Esta combinación fue aprobada por la agencia bajo la condición de que se siguiera estudiando la seguridad cardiovascular y se encuentra supervisada por el programa *Risk Evaluation and Mitigation Strategy*. Por su parte, la EMA rechazó la combinación fentermina/topiramato, basándose en la falta de evidencia en cuanto a efectos adversos a largo plazo, la preocupación en relación con efectos psiquiátricos y cognitivos, y su potencial de abuso.

Seguridad - Precauciones de uso

Embarazo y lactancia

La FDA notificó sobre el aumento del riesgo de labio leporino y paladar hendido en niños cuyas madres fueron tratadas con topiramato durante el embarazo. Hay evidencia positiva de riesgo fetal a teratogénesis basado en datos en humanos, pero los beneficios del uso de este medicamento en el embarazo pueden ser mayores que los riesgos por la enfermedad de base. **Categoría en embarazo: C** Antes de iniciar el tratamiento con topiramato las personas en edad fértil, se deben realizar pruebas de embarazo y se recomienda que utilicen medidas anticonceptivas altamente eficaces, ya que ciertos estudios sugieren posibilidad de eficacia anticonceptiva disminuida en pacientes que estén tomando anticonceptivos orales combinados.

Se excreta de forma significativa en la leche materna, a pesar de lo cual los niveles séricos en lactantes son prácticamente indetectables. No se han observado problemas clínicos ni de desarrollo psicomotor en lactantes cuyas madres lo tomaban.

Efectos adversos

- Los efectos adversos relacionados con el sistema nervioso central son comunes y generan mayores malestares a los pacientes.

Muy frecuentes (10 % o más de los pacientes): parestesia, somnolencia, mareos.

Frecuentes (1 % a 10 %): alteración de la atención, deterioro de la memoria, amnesia, trastorno cognitivo, deterioro mental, deterioro de las habilidades psicomotoras, convulsiones, coordinación anormal, temblor, letargo, hipoestesia, nistagmo, trastorno del equilibrio, disartria, sedación.

Poco frecuentes (0,1 % a 1 %): depresión del nivel de conciencia, convulsión gran mal, defecto del campo visual, convulsiones parciales complejas, trastorno del habla, hiperactividad psicomotora, síncope, alteración sensorial, babeo, hipersomnolia, afasia, habla repetitiva.

-Gastrointestinales: Muy comunes: náuseas, diarrea; frecuentes: vómitos, estreñimiento, dolor abdominal superior, dispepsia, dolor abdominal, sequedad de boca, malestar estomacal, parestesia oral, gastritis, malestar abdominal.

- Genitourinarios: reportes de farmacovigilancia: cálculos renales, nefrocalcinosis.

- Metabólicos: muy frecuente: disminución de peso; frecuentes: anorexia, aumento de peso

- Complicaciones oftalmológicas: Se informó miopía aguda con glaucoma de ángulo cerrado secundario.

- Acidosis metabólica: las manifestaciones pueden incluir hiperventilación, arritmias cardíacas o estupor.

Bibliografía:

-Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AEMPS. Ficha Técnica Topiramax. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/61875/FichaTecnica_61875.html.pdf

-ANMAT. Indicaciones médicas fuera de prospecto. 2016.

-Bermejo V, Pedro E y Velasco Calvo R. Nuevos fármacos antiepilépticos y dolor neuropático. De la medicina molecular a la clínica. Medicina Clínica. 2007;129(14): 542-550.

-Cabo López I, Canneti B, Puy-Núñez A. Epilepsia y lactancia materna: del mito a la realidad. Rev Neurol. 2019; 69(2):68-76.

-Chapron S, Nourredine M, Dondé C y col. Efficacy and safety of topiramate for reducing impulsivity: A transdiagnostic systematic review and meta-analysis of a common clinical use. Fundam Clin Pharmacol. 2022; 36(1):4-15.

-CIME Hospital Garrahan. Guía preliminar para la prevención de teratogénesis causada por medicamentos. 2018.

-Cuadrado E, Garrido G y Marrero P. Tratamiento de la Migraña en Adultos: de la crisis a la profilaxis. Butlletí d'informació terapèutica. 2019; 30(5).

-Drug Information Database. Consultado: 6/10/22. Disponible en: https://www.drugs.com/mtm_esp/topiramate.html

-European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP).2014. London, United Kingdom: Science Medicines Health.

-Katz M, Cappelletti A, Papalia L y col. Tratamiento Farmacológico de la Obesidad. Actualización en Nutrición. 2019; 20(2): 51-62.

-Neubert, A., Felisi, M., Bonifazi, A., Manfredi, C., Wong, I.C.K y Ceci, A. (2009). Off-label and unlicensed use of medicines for children. Pharmaceuticals Policy and Law. 2009; 11(1,2): 41-49.

-Okuyama Y, Oya K, Matsunaga S y col. Efficacy and tolerability of topiramate-augmentation therapy for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Neuropsychiatr Dis Treat. 2016; 12:3221-3236.

-Palpacuer C, Duprez R, Huneau A y col. Pharmacologically controlled drinking in the treatment of alcohol dependence or alcohol use disorders: a systematic review with direct and network meta-analyses on nalmefene, naltrexone, acamprosate, baclofen and topiramate. Addiction. 2018; 113(2): 220-237

-Pigott K, Galizia I, Vasudev K y col. Topiramate for acute affective episodes in bipolar disorder in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016;(9).

--Silberstein, SD. Topiramate in Migraine Prevention: A 2016 Perspective. Headache. 2017; 57(1):165-178.

-Siniscalchi A, Bonci A, Biagio Mercuri N y col. The Role of Topiramate in the Management of Cocaine Addiction: a Possible Therapeutic Option. Curr Neuropharmacol. 2015;13(6):815-818.

-Yun-Fei B, Chang Z, Miaomiao J y col. Molecular mechanisms of topiramate and its clinical value in epilepsy. Seizure. 2022; 98. 51-56.