

Fallo renal agudo probablemente asociado a topiramato

R. FERRIOLS LISART, A. HERAS JAVIERRE¹, M. SANZ MUÑOZ,
E. IBÁÑEZ BENAGES, M. ALÓS ALMIÑANA

*Servicio de Farmacia. ¹Servicio de Medicina Intensiva
Hospital General de Castellón*

Resumen

Se describe un caso de fallo renal agudo probablemente asociado a topiramato. El paciente muestra una elevación significativa y progresiva de los valores de creatinina y urea sérica a los cinco días de iniciar tratamiento con topiramato, así como una reducción del aclaramiento de creatinina con un cuadro de insuficiencia renal aguda no oligúrica, que requiere iniciar hemodiálisis. Tras suspender la administración de topiramato se produce la normalización de los parámetros alterados. La ecografía y biopsia renal no mostraron alteraciones significativas. La relación temporal de los hechos y la ausencia de otros factores sugiere al topiramato como probable causa del fallo renal.

Palabras clave: Topiramato. Toxicidad. Efectos adversos. Fallo renal.

Summary

A case of acute renal failure probably associated with topiramate is discussed. The patient showed a significant, progressive increase in creatinine and serum urea values 5 days after topiramate treatment onset, as well as diminished creatinine clearance and non-oliguric acute renal failure requiring haemodialysis initiation. Upon topiramate discontinuance altered parameters became normal. No significant alterations were revealed by ultrasonography and renal biopsy. Coincidence in time and the absence of other factors suggest topiramate as likely cause of renal failure.

Key words: Topiramate. Toxicity. Adverse events. Renal failure.

Recibido: 23-07-2002

Aceptado: 26-10-2002

Correspondencia: Rafael Ferriols Lisart. Servicio de Farmacia. Hospital General de Castellón. Avda Benicassim s/n. 12004 Castellón. Telf: 964244688. e-mail: ferriols_raf@gva.es

INTRODUCCIÓN

El tratamiento farmacológico de la epilepsia es efectivo en un amplio porcentaje de los pacientes, aunque entre un 30 y un 40% de los mismos continúan presentando crisis y convulsiones. Además de los problemas psicosociales, la epilepsia también está asociada a un mayor riesgo de mortalidad. Actualmente, las posibilidades de tratamiento farmacológico han aumentado significativamente con la aparición de la oxcarbacepina, lamotrigina, gabapentina, tiagabina, topiramato, vigabatrina, felbamato, fosfenitoína, levatiracetam y topiramato (1).

El tratamiento debe basarse en un diagnóstico correcto y se inicia con la administración de un solo fármaco. La dosis se ajusta en base a la respuesta clínica con la ayuda, cuando sea posible, de la determinación de las concentraciones plasmáticas. Si no se consigue el control de la epilepsia es habitual cambiar de fármaco. Cuando el paciente es refractario a 2 ó 3 fármacos en monoterapia a la máxima dosis tolerada, suele ser necesario asociar otro antiepiléptico diferente (1,2).

El topiramato se encuentra dentro del grupo de los nuevos antiepilépticos que, recientemente, han aparecido en el mercado farmacéutico español. Está indicado como tratamiento concomitante con otros antiepilépticos en adultos y niños con crisis epilépticas de inicio parcial, crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut y crisis tónico clónicas generalizadas no controladas con otros fármacos antiepilépticos de primera línea.

El mecanismo de acción no está completamente definido y se ha asociado a una triple acción: la inhibición de los canales de sodio y calcio voltaje dependiente; la estimulación específica del receptor GABA subtipo A, y la inhibición del receptor AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico) (3).

Los efectos adversos asociados a la administración del topiramato son, principalmente, a nivel del sistema nervioso central (vértigo, somnolencia, ataxia, etc.) y altera-

ciones gastrointestinales que pueden reducirse mediante la titulación progresiva de la dosis total diaria deseada. Otros efectos adversos descritos han sido la formación de cálculos renales, por lo que se recomienda una adecuada hidratación del paciente durante el tratamiento con topiramato y la aparición de una pérdida de peso dosis-dependiente, que se acentúa con el tratamiento concomitante con ácido valproico y que presenta el máximo a los 15-18 meses de tratamiento (4).

En este trabajo se describe el caso de un paciente que recibió dosis bajas de topiramato para la profilaxis de crisis epilépticas tónico-clónicas desarrollando un fallo renal no oligúrico que requirió hemodiálisis.

CASO CLÍNICO

Varón de 19 años y 90 kg de peso con neurofibromatosis de tipo I y epilepsia post-traumatismo cráneo-encefálico con fractura de techo de órbita y contusión traumática en región parietal izquierda con crisis de tipo parcial complejo secundariamente generalizadas en tratamiento con carbamacepina (200 mg/8 h) que acude a Urgencias porque desde hace aproximadamente 10 días aumenta la frecuencia de crisis epilépticas (4 crisis parciales complejas diarias y cuatro crisis generalizadas tónico-clónicas) con estupor postcrítico y confusión. El paciente ingresa afebril con bioquímica normal (creatinina sérica de 0,95 mg/dl y urea de 33 mg/dl) y niveles de carbamacepina de 7,8 mg/L (intervalo terapéutico: 4-12 mg/l). Previamente presentó crisis epilépticas por respuesta paradójica a nivel tóxico de carbamacepina (18,8 mg/L). El paciente ingresa en Neurología al persistir las crisis. No presenta complicaciones sistémicas salvo infección respiratoria sistémica manifestada por tos, odinofagia y febrícula, que cede sin antibióticos. Neurológicamente presenta buena evolución de sus crisis, no presentando nuevas crisis generalizadas durante su estancia hospitalaria por lo que, tras ajustar la medicación, se procede al alta hospitalaria. El tratamiento al alta fue: topiramato 25 mg, 1-0-1 (4 días), aumentando la dosis progresivamente de acuerdo al siguiente esquema: topiramato 50 mg, 1-0-1 (10 días); topiramato 50 mg-0-100 mg (10 días); topiramato 100 mg, 1-0-1 hasta próxima revisión. Carbamacepina 200 mg/8 h.

Dos días después del alta hospitalaria presenta varios episodios de crisis parciales (la familia refiere que han olvidado darle la carbamacepina) con pérdida de conciencia y estado post-ictal. Posteriormente, episodio convulsivo tónico-clónico con pérdida de conciencia y relajación de esfínteres quedando en situación post-ictal de 15 minutos de duración, motivo por el que se avisa al Servicio de Atención Médica Urgente que lo traslada al hospital.

En Urgencias presenta escala de Glasgow de 3 y saturación de oxígeno del 85%. Se procede a intubación orotraqueal y ventilación mecánica, con posible broncoaspiración extrahospitalaria. Los resultados analíticos más relevantes fueron: leucocitos: 44.900/ml; creatinina séri-

ca: 1,69 mg/dl; potasio: 4,9 mmol/l; CPK: 281 UI/l; *gasometría arterial con una fracción de oxígeno inspirado (FiO_2) de 0,6 en ventilación mecánica*: pH: 7,2; pO_2 : 207 mmHg; pCO_2 : 37 mmHg; CO_3H : 14,5 mmol/l; exceso de base (ABE): -12,1 mmol/l; saturación de oxígeno de 99,6%. La concentración sérica de carbamacepina era potencialmente subterapéutica (1,4 mg/L).

El paciente ingresa en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), donde se le realiza electroencefalograma descartándose estatus epiléptico aunque con actividad eléctrica patológica. Se inicia sedación con propofol y midazolam, con lo que cesan las crisis (Ramsay = 6). Hemodinámicamente estable sin soporte de inotropos con una presión venosa central de 2 mmHg; diuresis escasa que requiere sobrecarga de volumen. Llama la atención la creatinina de inicio de 1,69 mg/dl y la actual de 1,93 mg/dl con valores de urea en aumento (29 mg/dl en urgencias y 44 mg/dl al ingreso en UCI). Temperatura al ingreso de 38,6 °C. Las órdenes médicas para el 1º día de ingreso en UCI son: cloruro sódico 0,9% intravenoso (I.V.) 500 ml c/6 h; bicarbonato sódico 1 M I.V., 100 mEq; amoxicilina-clavulánico I.V. 1g/6 h; ranitidina I.V. 50 mg/12 h; topiramato (de acuerdo al esquema establecido en su último ingreso) y carbamacepina 200 mg c/8 h por sonda nasogástrica.

Al tercer día de ingreso se mantienen balances hídricos positivos, con una elevación gradual de los valores de creatinina (6 mg/dl) y urea (85 mg/dl) y aclaramiento de creatinina reducido (8,26 ml/h) que precisa tratamiento con furosemida para forzar la diuresis. No presenta nuevas crisis epilépticas por lo que se inicia una disminución de la sedación de forma progresiva. La concentración de carbamacepina es potencialmente terapéutica (6 mg/l) y el topiramato se mantiene en pauta ascendente.

Dos días después, el paciente se mantiene con picos febriles y persiste el fallo renal agudo (creatinina de 9,26 mg/dl, urea de 112 mg/dl con diuresis de 6.000 ml/día). Ante la sospecha de una insuficiencia renal no oligúrica por topiramato (el fármaco se había instaurado diez días antes) se suspende su administración y se inicia diálisis por vía femoral.

Se sospecha una posible neumonía por la persistencia de fiebre con crepitantes, disnea y leucocitosis, obteniéndose hemocultivos, cultivo de secreción (BAS) y líquido broncoalveolar (BAL). El tratamiento antibiótico se cambia por levofloxacino I.V. 500 mg/12 h.

La hemodiálisis se realiza durante tres días. Las concentraciones de urea y creatinina descienden hasta alcanzar valores normales a los cuatro y seis días, respectivamente de retirar el topiramato (urea de 23 mg/dl y creatinina de 1,2 mg/dl). El aclaramiento de creatinina al quinto día fue de 58 ml/min. La figura 1 muestra la evolución de las concentraciones séricas de creatinina durante el ingreso del paciente en la UCI. El primer valor representado (0,95 mg/dl) corresponde a la creatinina que presentó en su anterior ingreso, 48 horas antes. Se realizó examen radiológico y biopsia renal bajo visión ecográfica por radiología intervencionista sin encontrar hallazgos anormales a nivel renal.

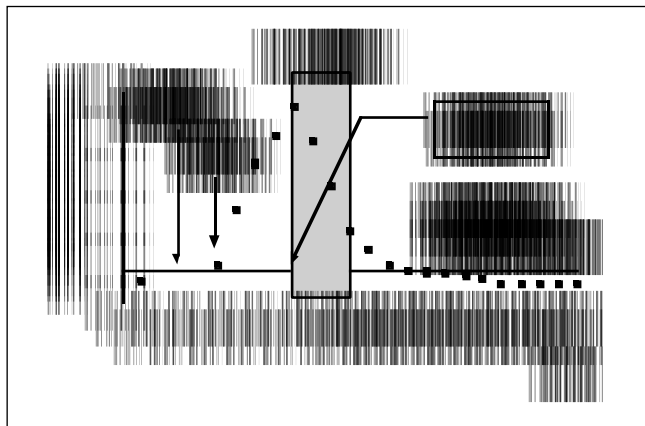


Fig. 1.- Evolución de los niveles de creatinina sérica (mg/dl) durante la estancia del paciente en la Unidad de Cuidados Intensivos (días 5-24). El día 1 corresponde con el valor de creatinina que presentó el paciente en un ingreso anterior y durante el cual se inició la titulación del topiramato. La hemodiálisis se inició el mismo día que se retiró el topiramato por sospecharse que la insuficiencia renal aguda era probablemente atribuible al antiepiléptico.

Durante su ingreso en la UCI, y tras la recuperación de la función renal, el paciente desarrolló una neumonía nosocomial por *Acinetobacter baumannii* que precisó tratamiento con amikacina y cotrimoxazol. El paciente fue dado de alta al Servicio de Neurología para control evolutivo.

COMENTARIO

El topiramato, al igual que el resto de los nuevos antiepilépticos, no ha demostrado una mayor eficacia que los antiepilépticos tradicionales (fenitoína, valproico y carbamacepina) en pacientes con monoterapia (2). Sin embargo, existen pacientes que no responden a estos últimos y sí lo hacen a los nuevos fármacos. Aproximadamente, entre un 20 a un 50% de pacientes con epilepsia refractaria disminuyen hasta en un 50% la frecuencia de convulsiones al añadir un nuevo antiepiléptico al tratamiento.

La principal ventaja de estos nuevos antiepilépticos es su mejor perfil de seguridad. Sin embargo, los diseños de estos estudios comparativos muestran algunas deficiencias en su diseño que tienden a favorecer a los nuevos antiepilépticos. Así, la vigabatrina y el felbamato están asociados a una mayor toxicidad (1).

La efectividad del topiramato en politerapia para el tratamiento de las crisis parciales en adultos ha sido puesta de manifiesto en seis ensayos clínicos controlados doble ciego frente a placebo. La reducción en la frecuencia de convulsiones fue de al menos un 30 frente al 13% del placebo (1,3). En un meta-análisis, se observó como el topiramato producía una reducción significativa ($p < 0,001$) en la frecuencia de convulsiones parciales simples, parcia-

les complejas y tónico-clónicas secundariamente generalizadas (1).

En este caso se describe una insuficiencia renal aguda, cuya secuencia temporal, señala al topiramato como posible causa. Los diferentes ensayos clínicos realizados con topiramato o las distintas publicaciones realizadas sobre este fármaco no describen este efecto adverso asociado al tratamiento con topiramato. Los autores de este caso realizaron una búsqueda bibliográfica en varias bases de datos (Medline® e Índice Médico Español- IME®) sin aparecer ninguna referencia que relacionase esta alteración renal con el fármaco.

El paciente acudió a urgencias por aumento de la frecuencia de crisis convulsivas con una función renal normal (creatinina = 0,95 mg/dl). Ingresó en Neurología donde se inicia tratamiento con topiramato y continúa con la pauta de carbamacepina, que tomaba desde hacía años. A los tres días de empezar con la pauta de titulación se procede al alta hospitalaria. Dos días después reingresa por reagudización de las crisis epilépticas. La concentración de carbamacepina es baja (1,4 mg/l), pero se observa una creatinina elevada (1,7 mg/dl), la cual aumenta progresivamente hasta la retirada del topiramato donde se inicia la disminución paulatina de las concentraciones de creatinina y urea, así como la normalización del aclaramiento de creatinina a los 3-4 días. El fallo renal causado por topiramato es probablemente atribuible a una reacción de tipo idiosincrásico.

El paciente no tomaba ninguna otra medicación, excepto el tratamiento antiepiléptico. La medicación prescrita en la UCI no ha sido asociada a fallo renal agudo. La hemodiálisis aumenta la eliminación del topiramato, reduciendo su semivida plasmática y facilitando la recuperación de la función renal del paciente (4).

Al igual que sucede con otros antiepilépticos, los efectos adversos más frecuentes asociados al topiramato son los relacionados con el sistema nervioso central. Reife y cols., detectaron en más del 10% de los pacientes que tomaban topiramato la aparición de mareos, somnolencia, ataxia, fatiga, confusión, alteración de la concentración y parestesias (5). La incidencia de efectos adversos se ha relacionado con la fase de titulación hasta alcanzar la dosis de mantenimiento con incrementos semanales de 200 mg/día. Generalmente, a los 4 meses de iniciado el tratamiento desaparecen los efectos adversos en el 80-90% de los pacientes (4). Actualmente, se recomienda una fase de titulación menos agresiva con incrementos semanales de 50 mg (4,6). En este caso la titulación se realizó de acuerdo a este esquema. Otros efectos adversos asociados al topiramato son la nefrolitiasis (1,5%), parestesias y pérdida de peso. No se han observado alteraciones en los parámetros hematológicos o bioquímicos (3,4,7).

La presencia de otros inductores enzimáticos como la carbamacepina puede producir una disminución significativa de las concentraciones séricas de topiramato. No obstante, el topiramato no afecta las concentraciones de carbamacepina o fenobarbital por producir una inhibición

selectiva de la isoforma CYP2C19 del citocromo p-450 (8-10). La carbamacepina fue monitorizada y ajustada a concentraciones potencialmente terapéuticas. Respecto a la posible monitorización del topiramato, aunque existen datos preliminares que sugieren la existencia de una relación entre las concentraciones sanguíneas y la respuesta clínica, estos son insuficientes para establecer unos valores objetivos (11).

En el estudio de las reacciones adversas debidas a medicamentos es fundamental establecer una relación causal entre el fármaco sospechoso y el hecho clínico observado. El estudio de la imputabilidad medicamen-

to/efecto adverso puede realizarse mediante métodos no estandarizados (diagnóstico diferencial) o métodos estandarizados. La probabilidad de la causalidad del fallo renal agudo producido por el topiramato fue evaluada mediante el algoritmo de Naranjo (12) y el de Karch-Lasagna (13). En ambos casos, la reacción adversa fue clasificada como probable, notificándose al Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad Valenciana mediante el sistema de la tarjeta amarilla.

En conclusión, la evolución clínica y temporal de la función renal detectadas señalan al topiramato como probable responsable del fallo renal agudo.

Bibliografía

1. Perucca E. Marketed new antiepileptic drugs: are they better than old-generation agents? *Ther Drug Monitor* 2002; 24: 74-80.
2. Schwabe SK. Challenges in the clinical development of new antiepileptic drugs. *Ther Drug Monitor* 2002; 24: 81-4.
3. Privitera MD. Topiramate: a new antiepileptic drug. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 1164-73.
4. Sachdeo RC. Topiramate: clinical profile in epilepsy. *Clin Pharmacokinet* 1998; 34 (5): 335-46.
5. Reife RA, Lim P, Pledger G. Topiramate: side effect profile in double-blind studies. *Epilepsia* 1995; 35 (Supl. 3): 34.
6. Biton V, Edwards KR, Montouris GD, Sackellares JC, Harden CL, Kamin M and the Topiramate TPS-TR Study Group. Topiramate titration and tolerability. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 173-9.
7. Littrell KH, Petty RG, Hilligoss NM, Peabody CD, Johnson CG. Weight loss with topiramate. *Ann Pharmacother* 2001; 35 (9): 1141-2.
8. Hachad H, Ragueneau-Majlessi I, Levy RH. New antiepileptic drugs: review on drug interactions. *Ther Drug Monitor* 2002; 24: 91-103.
9. Sabers A, Gram L. Newer anticonvulsants. Comparative review of drug interactions and adverse effects. *Drugs* 2000; 60 (1): 23-33.
10. Anderson GD. A mechanistic approach to antiepileptic drug interactions. *Ann Pharmacother* 1998; : 554-63.
11. Perucca E. Is there a role for therapeutic drug monitoring of new anticonvulsants? *Clin Pharmacokinet* 2000; 38 (3): 191-204.
12. Naranjo CA. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-45.
13. Karch FE, Lassagna MD. Towards the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 21: 247-54.