

Nefrolitiasis y topiramato

**H. Alarcón-Martínez, C. Casas-Fernández, N. Escudero-Rodríguez, E. Cao-Avellaneda,
R. Domingo-Jiménez, A. Puche-Mira, T. Rodríguez-Costa**

NEPHROLITHIASIS AND TOPIRAMATE

Summary. Introduction. *Topiramate (TPM) is a new antiepileptic drug whose multiple mechanisms of action justify both its broad therapeutic spectrum and its increasingly widespread use in childhood epilepsy. TPM acts as a carbonic anhydrase inhibitor and, although this does not affect its effectiveness as an antiepileptic, it does account for certain side effects such as nephrolithiasis. The frequency of nephrolithiasis secondary to TPM in childhood is unknown and we have only found reports of five cases in children.* Case reports. *We describe two cases of medication-resistant infantile epilepsy – a 3-year-old female with Dravet's syndrome and a male aged 4.5 years with Lennox-Gastaut syndrome. In both cases the decision was made to introduce TPM as add-on therapy after a prolonged therapeutic programme; a high degree of effectiveness was achieved in both patients. Nevertheless, the two patients developed nephrolithiasis secondary to TPM, which in the second case was related to the simultaneous treatment with adrenocorticotrophic hormone (ACTH), while no known favouring factor was found in the first patient.* Conclusions. *We outline the physiopathogenic mechanism explaining nephrolithiasis secondary to TPM, the risk factors involved and the therapeutic and preventive options available in dealing with this side effect, which occurs in a low percentage of cases but which usually means stopping administration of this therapy. We therefore believe it necessary to analyse the risk factors for nephrolithiasis before prescribing the drug and we suggest that generalised preventive measures should be implemented, especially in children who are carriers of encephalopathies or conditions that reduce mobility.* [REV NEUROL 2006; 42: 91-4]

Key words. Childhood epilepsy. Nephrolithiasis. Physiopathogenesis. Prevention. Topiramate. Urolithiasis.

INTRODUCCIÓN

El topiramato (TPM) es un nuevo antiepiléptico aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense en 1996 y aceptado para uso infantil en 1999. Su mecanismo de acción anticonvulsiva es múltiple (bloquea los canales de sodio dependientes de voltaje, potencia la acción gabérgica, antagoniza el subtipo kainato del receptor glutamato y reduce la amplitud de las corrientes activadas por el calcio en dicho canal dependiente de voltaje) [1,2], lo que justifica tanto su amplio espectro terapéutico como su empleo cada vez mayor en la epilepsia infantil, además y aunque no influye en su eficacia antiepiléptica, inhibe los tipos II y IV de la anhidrasa carbónica, efecto que es responsable de reacciones adversas como la nefrolitiasis [1,2].

La urolitiasis secundaria al TPM es un efecto indeseable detectado en la fase III de ensayos clínicos en pacientes epilépticos [3]. Se considera que aumenta de dos a cuatro veces su riesgo y que aproximadamente el 1,5% de la población adulta tratada con TPM sufre esta complicación [3-6]. Clásicamente, la nefrolitiasis por TPM se ha descrito en hombres entre la tercera y la cuarta décadas de la vida, pero estudios más recientes no han encontrado ninguna relación estadística con la edad, ni con la dosis, ni con la duración del tratamiento [7]. La frecuencia de la nefrolitiasis secundaria al TPM en la infancia es desconocida y tras revisar la bibliografía únicamente hemos encontrado cinco casos comunicados en niños, y todos ellos de edades superiores

a la de nuestros pacientes [2,8-11]. Presentamos dos casos de nefrolitiasis secundaria al TPM, uno en una niña de 3 años de edad y otro en un niño de 4,5 años.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1. Niña con epilepsia mioclónica grave de la infancia (síndrome de Dravet), sin antecedentes familiares de nefrolitiasis ni personales de interés, remitida a los 7 meses de edad a nuestra sección tras la tercera crisis convulsiva tonicoclónica generalizada. Presenta la primera de ellas, de muy larga duración, a los 5 meses y pocas horas después de la administración de la segunda dosis de vacuna DTP (difteria, tétanos y antitosferinosa) y recurre un mes más tarde con características similares. A su ingreso, tanto la exploración física general como la neurológica son normales, pero en pocos meses desarrolla un síndrome epiléptico polimorfo con crisis parciales, en ocasiones con generalización secundaria, hemigeneralizadas y mioclónicas, acompañadas de hipertermia, con incremento progresivo de recurrencia, al tiempo que se detiene la progresión madurativa, tanto en áreas de lenguaje como de motricidad, hecho que se refleja en déficit de estabilidad y equilibrio. Los exámenes complementarios realizados –tomografía axial computarizada (TAC), resonancia magnética (RM), *screening* neurometabólico (lactacidemia y lactorraquia, piruvato, ácidos orgánicos y aminoácidos en sangre y orina y actividad de biotinidasa) y velocidad de conducción sensitivomotora– son normales. Los registros electroencefalográficos (vigilia, sueño tras privación y sueño fisiológico nocturno), inicialmente normales, mostraron a partir de los 20 meses una lentificación inespecífica de la actividad bioeléctrica cerebral de fondo, con incremento posterior, sin haber aparecido hasta el momento alteración paroxística tras la estimulación luminosa intermitente. La evolución del proceso requiere el empleo de diversos fármacos antiepilépticos (FAE), tanto en monoterapia como en politerapia. Desde el comienzo del tratamiento aparecen efectos adversos, por lo que se debe retirar el ácido valproico (VPA), que fue la primera opción terapéutica empleada, por aparecer plaquetopenia e hipertransaminasemia. A continuación se le administra carbamacepina (CBZ), que no es eficaz, y posteriormente TPM asociado a inmunoglobulinas (IgB) y luego a clobazam (CLB) y tiagabina (TGB). En una última fase se suspende el tratamiento con TPM, y se reanuda con VPA asociado a levetiracetam (LEV), sin nuevos problemas de tolerancia.

A los 13 meses del inicio del tratamiento con TPM (dosis media: 7,5-8,5 mg/kg/día) presenta hematuria macroscópica, que induce a realizar un

Aceptado tras revisión externa: 19.09.05.

Servicio de Neuropediatría. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia, España.

Correspondencia: Dra. Helena Alarcón-Martínez. Servicio de Neuropediatría. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Ctra. Madrid-Cartagena. E-30120 El Palmar (Murcia). E-mail: helenaalarconmartinez@yahoo.com

Premiado como mejor comunicación oral en la XXX Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología Pediátrica.

© 2006, REVISTA DE NEUROLOGÍA

examen radiológico simple de abdomen que pone en evidencia cálculos radioopacos en cálices derechos (Fig. 1) y una ecografía renal que detectó litiasis múltiples en cálices derechos con riñones de tamaño y ecoestructura normales; se descarta uropatía obstructiva. Exploración analítica: acidosis metabólica leve con bicarbonato sérico en límite inferior de los valores normales (pH: 7,33; HCO_3^- : 20,8 mM/L; Cl^- : 108). Orina de 24 h: hipocitratúria, 0,14 mM/24 h/1,73 (valores normales: 0,7-4,3), e hipercalciuria, 5,2 mg/kg/día (valores normales: 1-4). Proteinuria negativa. Función renal normal, así como la excreción urinaria de ácido úrico, oxalato, sodio, potasio y cloro. El pH urinario es de 7. Urocultivos seriados negativos. Calcemia, ácido úrico sérico y hormona paratiroidea (PTH) normales. Análisis bioquímico de los cálculos expulsados: fosfocarbonato cálcico en un 100%.

Ante la buena respuesta antiepiléptica obtenida con el TPM, a pesar de la nefrolitiasis, inicialmente se instaura tratamiento preventivo de cálculos renales con hiperhidratación, suplementos de citrato potásico y tiacidas; sin embargo, el fármaco se retira un poco más tarde debido a la aparición de nuevas litiasis que se expulsan finalmente sin complicaciones urológicas.

Caso 2. Varón con síndrome de Lennox-Gastaut, sin antecedentes familiares de crisis febriles, epilepsia ni nefrolitiasis. Fruto de un parto a término, resuelto por vacuoextracción, se constata anoxia neonatal moderada con test de Apgar: 3/6/10, por lo que es ingresado en la Unidad de Neonatología. Desarrollo psicomotor normal. A los 4 años de edad es atendido en nuestra sección por crisis convulsiva tonicoclónica generalizada en vigilia, de 30 s de duración, con alta recurrencia de crisis en los primeros días de ingreso. Exploración general y neurológica iniciales normales. En los tres meses siguientes desarrolla un síndrome epiléptico polimorfo con crisis focales, parciales complejas, astáticas, tónicas, mioclónicas, tonicoclónicas generalizadas y ausencias atípicas, con progresivo incremento de frecuencia, predominio nocturno y detención psicomotriz, especialmente en las áreas del lenguaje, comportamiento y aprendizaje. Exámenes complementarios: neuroimágenes (TAC y RM) normales. Potenciales evocados somatosensoriales e investigación neurometabólica normales. Electroencefalografía: registros en vigilia, sueño tras privación, sueño fisiológico nocturno y electroencefalograma Holter, inicialmente normales. Posteriormente, se pone en evidencia un trastorno paroxístico generalizado grave, con mayor afectación de regiones anteriores, constituido por punta-onda generalizada y difusa a 2 Hz, sobre una actividad de fondo lenta, desorganizada e hiporreactiva, sin fenómeno fotoparoxístico. La alta recurrencia de crisis desde el inicio del proceso obliga al uso inicial de VPA, fenobarbital (PB) y fenitoína (PHT) intravenosos y posteriormente de diversos FAE, tanto en monoterapia como en politerapia, con el fin de controlar las crisis. Recibe tratamiento con felbamato (FBM), lamotrigina (LTG), hormona corticotropa (ACTH), TPM y vigabatrina (VGB), PHT, etosuximida (ESM) y clonacepam (CLZ). Finalmente, queda instaurado el tratamiento con CLB y VPA, con un aceptable control de la crisis. A los tres meses de iniciar el tratamiento con TPM (dosis media: 8,5-9,5 mg/kg/día), y coincidiendo con el descenso de ACTH, presenta hematuria y dolor en fosa ilíaca derecha, que evidencia cálculos radioopacos en borde derecho del sacro en la radiografía simple de abdomen. En la ecografía renal se aprecia dilatación de grado II/IV del sistema excretor derecho e hidronefrosis izquierda de grado I-II/IV (Fig. 2). Exploración analítica: acidosis metabólica leve con bicarbonato sérico en el límite inferior de la normalidad (pH: 7,31; HCO_3^- : 18,9 mM/L; Cl^- : 111). Orina de 24 h: hipocitratúria, 0,10 mM/24 h/1,73 (valores normales: 0,7-4,3), con proteinuria negativa. Función renal y excreción urinaria de ácido úrico, oxalato, calcio, sodio, potasio y cloro normales. El pH urinario es de 6,5. Urocultivos seriados negativos. Calcemia, ácido úrico sérico y PTH normales. No es posible el análisis bioquímico del cálculo por pérdida de la muestra. Al igual que en el caso anterior, se instaura un tratamiento preventivo con hiperhidratación y suplementos de citrato potásico, que es eficaz. Posteriormente se suspende el TPM por descompensación del proceso epiléptico.

DISCUSIÓN

El término 'nefrolitiasis' engloba la patología originada como consecuencia tanto de la formación como de la migración por el tracto urinario de cálculos. La prevalencia en los países desarrollados oscila entre el 1 y el 10% de la población según la zona



Figura 1. Radiografía simple de abdomen (caso 1): cálculos radioopacos en cálices derechos.

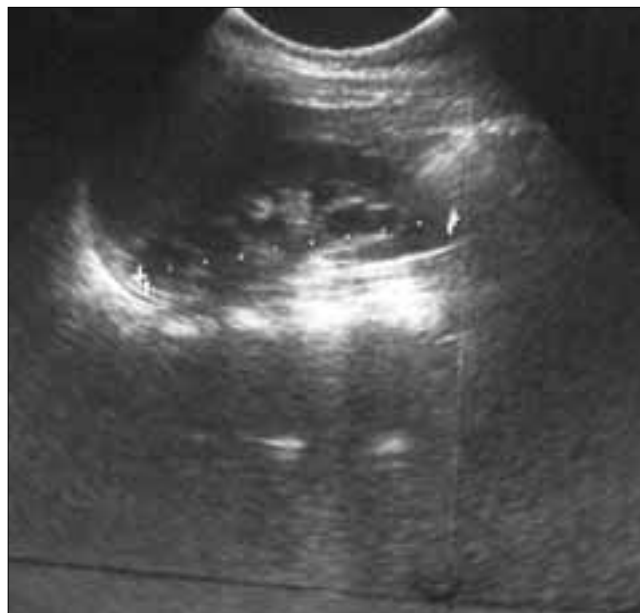


Figura 2. Ecografía renal (caso 2): dilatación grado II/IV del sistema excretor derecho.

geográfica analizada, ya que los factores de riesgo tienen reflejo en muy diversos aspectos generales (ambientales, climáticos, dietéticos, y condiciones socioeconómicas) e individuales (antecedentes familiares, raciales, sexo y edad). Se considera que del 1 al 2% de los pacientes con nefrolitiasis se localizan en la edad infantil [12]. La etiopatogenia no es completamente conocida, preconizándose múltiples y complejas teorías (teoría de la nucleación, del inhibidor del cristal, de la partícula fija, etc.). Se considera que una orina no litogénica es la que mantiene un adecuado equilibrio entre la concentración de los solutos, el pH urinario, que determina la fuerza iónica de los ácidos y las bases que

se encuentran en la orina, y una serie de sustancias, entre las que se hallan el fosfato, el citrato, el sulfato y las proteínas, que se unen a los solutos para formar complejos solubles y evitar así que éstos precipiten [13]. La formación de cálculos secundaria a fármacos es excepcional (inferior al 0,5% de las nefrolitiasis), y se producen por dos mecanismos fundamentales:

- Por la precipitación del propio fármaco o de su metabolito en el tracto urinario.
- Por alterar el fármaco la composición de la orina [14] y, por tanto, el equilibrio anteriormente referido.

A este último grupo pertenece el TPM, que al inhibir la anhidrasa carbónica del túbulo contorneado proximal produce la pérdida de bicarbonato y sodio por la orina y una acidosis metabólica leve [15]. Esta última consecuencia, la acidosis metabólica, favorece la reabsorción de citrato en el riñón, la disminución del citrato urinario y del complejo calcio-citrato [16], incrementando, por tanto, los niveles de calcio iónico en la orina. Asimismo, al fármaco se le atribuye una acción en el túbulo contorneado distal, inhibiendo la excreción de protones (H^+) y favoreciendo la alcalosis urinaria [17]. El aumento del pH urinario incrementa la disociación de ácidos débiles como el fosfato. La asociación entre hipocitraturia y alcalosis urinaria favorece una supersaturación urinaria de iones calcio y fosfato y la producción de cálculos de fosfato cálcico.

La nefrolitiasis por TPM se ha descrito fundamentalmente en el adulto y parece ser infrecuente en la infancia, pues únicamente se ha informado de cinco casos en niños hasta el momento actual. No obstante, consideramos que la incidencia real en niños se desconoce, ya que en la literatura médica se hallan datos discordantes, posiblemente debido a que las publicaciones existentes refieren series cortas de pacientes. Hian-Tat et al [11] no encontraron ningún caso en 22 niños tratados con el fármaco (edad media: 7 años y 9 meses) controlados durante 12 meses con ecografías renales efectuadas antes de iniciar el tratamiento, a los 6 meses y a los 12 meses del tratamiento. Sin embargo, Barnett et al [10] refieren una incidencia superior a la de la población adulta en su serie de 40 niños tratados con TPM.

Existen factores de riesgo capaces de provocar nefrolitiasis por TPM que deben ser considerados al prescribir este fármaco.

El riesgo es mayor en aquellos pacientes con antecedentes familiares y/o personales de nefrolitiasis, y anomalías de las vías urinarias, así como en aquellos con excreción urinaria aumentada de sodio, calcio y oxalato. Asimismo, debe extremarse la precaución en los pacientes que siguen tratamiento con otros inhibidores de la anhidrasa carbónica, como acetazolamida, ESM y zonisamida, con fármacos que producen hipercalcemia como los corticoides y ACTH (caso 2) y aquellos que están sometidos a dieta cetogénica. Esta última circunstancia requiere una mención especial al tratarse de una actitud terapéutica que produce acidosis metabólica y favorece igualmente la litiasis renal, fundamentalmente de ácido úrico. No obstante, recientemente se ha considerado que la asociación de TPM con dieta cetogénica no aumenta el riesgo de nefrolitiasis, sino que favorece que ésta se desarrolle más precozmente, sobre todo si el primer tratamiento instaurado es el TPM [18,19].

En los casos presentados nos planteamos inicialmente si era necesario retirar el TPM, ya que los cálculos de fosfato cálcico tienen, habitualmente, un diámetro inferior a 1 cm, se eliminan en un 67% de las ocasiones sin producir complicaciones y la probabilidad de recidiva tras un primer cólico es del 25%. Además, se han comunicado casos de adultos con nefrolitiasis por TPM en los que, ante el buen control de la crisis, se optó por el tratamiento preventivo de nuevas litiasis [13], y se continuó con esta opción antiepiléptica. Como nuestros pacientes padecían síndromes epilépticos de difícil control, decidimos mantener el tratamiento con TPM e iniciar el tratamiento preventivo con hiperhidratación, suplementos de citrato, limitación de la ingesta de sodio y calcio y uso de tiacidas en caso de existir hipercalcemia (caso 1).

En conclusión, y dada la inocuidad del tratamiento preventivo, creemos que en todos los niños en los que se inicie tratamiento con TPM, con y sin factores de riesgo, ha de insistirse en la conveniencia de la hiperhidratación, informando a los padres del posible riesgo y estando alerta por si aparece clínica sugestiva, sobre todo en aquellos pacientes donde el riesgo de nefrolitiasis está aumentado, incluyendo en este grupo a los pacientes inmvilizados y con encefalopatías, en los que además la escasa ingesta de líquidos es frecuente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Glauser TA. Topiramate. *Epilepsia* 1999; 40 (Suppl 5): S71-80.
2. Herranz JL. Datos actuales sobre el topiramato. *Rev Neurol* 2000; 30 (Suppl 1): S132-6.
3. Takhar J. Nephrolitiasis on topiramate therapy. *Can J Psychiatry* 2000; 45: 491-3.
4. Ribacoba R. Eficacia y tolerancia del topiramato a largo plazo en la epilepsia refractaria del adulto. *Rev Neurol* 2002; 34: 101-5.
5. Natsch S. Newer anticonvulsant drugs: role of pharmacology, drug interactions and adverse reactions in drug choice. *Drug Safe* 1997; 17: 228-40.
6. Raritan NJ. Package insert-topamax (topiramate) tablets and topamax (topiramate capsules) sprinkle capsules. Ortho-McNeil Pharmaceutical; 2000.
7. Lhatoo SD. The safety and adverse event profile of topiramate. *Rev Contemp Pharmacother* 1999; 10: 185-91.
8. Shields DW. Safety of topiramate in children with epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40: 126.
9. Marín J, Hernández R, Del Castillo C, Tortajada JL, Vega M, Cánovas A. Litiasis renal por topiramato: caso clínico. XXIX Congreso Nacional de Nefrología Pediátrica; 2003.
10. Barnett SM, Jackson AH, Braden GL, Garb JL, Gilmore HE, Rosen BA, et al. Nephrolithiasis and nephrocalcinosis in children taking topiramate for seizures. New Orleans: American Epilepsy Society; 2004.
11. Hian-Tat O, Wei-Ling L, Wei-Kin G, Poh-Sim L. Low risk of developing renal stones or nephrocalcinosis in paediatric patients on topiramate-6 and 12 months follow-up. 56th Annual Meeting of the AES. Seattle, WA; 2002.
12. Adriano R. Epidemiology of nephrolithiasis. *J Nephrol* 2000; 13 (Suppl 3): S45-50.
13. Fredric L. The pathogenesis and treatment of kidney stones. *N Engl J Med* 1992; 327: 1141-50.
14. Bernhard H. Drug-induced urolithiasis. *Curr Opin Urol* 1998; 8: 331-4.
15. Takeota M, Holmes GL, Thiele EA, Bourgeois BF, Helmers SL, Duffy FH, et al. Topiramate and metabolic acidosis in pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42: 387-92.
16. Wasserstein AG, Rak I, Reife RA. Investigation of the mechanistic basis of topiramate-associated nephrolithiasis of urinary and serum constituents. *Epilepsia* 1995; 36 (Suppl 3): S153.
17. Ramsay LK. Topiramate-induced nephrolithiasis. *J Endourol* 2002; 16: 229-31.
18. Takeota M, Riviello JJ Jr, Pleifer H, Thiele EA. Concomitant treatment with topiramate and ketogenic diet in pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43: 1072-5.
19. Kossoff EH, Pyzik PL, Furth SL, Hladky HD, Freeman JM, Vining EP. Kidney stones, carbonic anhydrase inhibitors and the ketogenic diet. *Epilepsia* 2002; 43: 1168-71.

NEFROLITIASIS Y TOPIRAMATO

Resumen. Introducción. El topiramato (TPM) es un nuevo antiepiléptico cuyo mecanismo de acción múltiple justifica tanto su amplio espectro terapéutico como su empleo cada vez mayor en la epilepsia infantil. Aunque no influye en su eficacia antiepiléptica, el TPM inhibe la anhidrasa carbónica, efecto que es el responsable de reacciones adversas como la nefrolitiasis. La frecuencia de la nefrolitiasis secundaria al TPM en la infancia es desconocida y únicamente hemos encontrado cinco casos comunicados en niños. Casos clínicos. Se presentan dos casos de epilepsia infantil refractaria al tratamiento farmacológico, una niña de 3 años con síndrome de Dravet y un niño de 4,5 años con síndrome de Lennox-Gastaut, en los que después de un prolongado programa terapéutico se decide introducir TPM en terapia añadida, obteniendo en ambos pacientes un elevado grado de eficacia. No obstante, los dos desarrollan nefrolitiasis secundaria al TPM, que en el segundo caso relacionamos con el tratamiento simultáneo con hormona corticotropa (ACTH) no existiendo un factor favorecedor conocido en el primero. Conclusiones. Se hace una exposición del mecanismo fisiopatogénico de la nefrolitiasis secundaria al TPM, de los factores de riesgo implicados y de las opciones terapéuticas y preventivas de este efecto adverso, que representa un porcentaje muy bajo, pero que obliga usualmente a prescindir de esta alternativa terapéutica, por lo que creemos que se deben analizar los factores de riesgo de nefrolitiasis antes de prescribir este fármaco y que se deben generalizar las medidas preventivas, especialmente en los niños portadores de encefalopatías o de patologías que reduzcan la movilidad. [REV NEUROL 2006; 42: 91-4]

Palabras clave. Epilepsia infantil. Fisiopatogenia. Nefrolitiasis. Prevención. Topiramato. Urolitiasis.

NEFROLITÍASE E TOPIRAMATO

Resumo. Introdução. O topiramato (TPM) é um novo antiepiléptico cujo mecanismo de acção múltiplo justifica, tanto o seu amplo espectro terapêutico como a sua, cada vez maior, utilização na epilepsia infantil. Ainda que não influa na sua eficácia antiepiléptica, o TPM inibe a anidrase carbónica, efeito responsável pelas reacções adversas, como a nefrolitíase. A frequência da nefrolitíase secundária ao TPM na infância é desconhecida e encontramos apenas cinco casos comunicados em crianças. Casos clínicos. Apresentam-se dois casos de epilepsia infantil refractária ao tratamento farmacológico, uma menina de 3 anos com síndrome de Dravet e um menino de 4,5 anos com síndrome de Lennox-Gastaut, aos quais, depois de um prolongado programa terapéutico, se decide introduzir TPM em terapia auxiliar, obtendo em ambos os doentes um elevado grau de eficácia. Não obstante, os dois desenvolvem nefrolitíase secundária ao TPM, que no segundo caso relacionamos com o tratamento simultâneo com a hormona adrenocorticotrófica (ACTH), não existindo um factor favorecedor conhecido no primeiro. Conclusões. Faz-se uma exposição do mecanismo fisiopatogénico da nefrolitíase secundária ao TPM, dos factores de risco implicados e das opções terapêuticas e preventivas deste efeito adverso, que representa uma percentagem muito baixa, mas que obriga usualmente a prescindir desta alternativa terapêutica, pelo que cremos que se devem analisar os factores de risco da nefrolitíase antes de prescrever este fármaco e que se devem generalizar as medidas preventivas, especialmente nas crianças portadoras de encefalopatias ou de patologias que reduzam a mobilidade. [REV NEUROL 2006; 42: 91-4]

Palavras chave. Epilepsia infantil. Fisiopatogenia. Nefrolitíase. Prevenção. Topiramato. Urolitíase.