



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA



DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SUBDIRECCION GENERAL MÉDICA

CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE, ISSSTE .

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE LA SUBESPECIALIDAD EN NEUROLOGÍA

TEMA

Frecuencia de presentación de acidosis metabólica en pacientes tratados con topiramato en el servicio de Neurología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE

Presenta: Dra. Velvet Jacqueline Ruíz Granados

Director de tesis: Dra. Lilia Núñez Orozco

Asesor de Tesis: Dr. Noel Isaías Plascencia Álvarez

México DF, 2011.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dra. Aura Erazo Valle
Subdirectora de Enseñanza e investigación del "CMN 20 de Noviembre, ISSSTE"

Dra. Lilia Núñez Orozco.
Jefe del Servicio de Neurología, Hospital Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE.
Profesor titular del curso de posgrado para la subespecialidad en Neurología
Director de tesis

Dr. Noel Isaías Plascencia Álvarez
Coautor de tesis

Dra. Jacqueline Ruiz Granados
Autor de Tesis

NUMERO DE REGISTRO DE TESIS

176.2011

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y mis hermanos

A mis maestros

México D.F., 2011.

INDICE

1. ANTECEDENTES
2. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA
3. JUSTIFICACION
4. HIPOTESIS
5. OBJETIVO GENERAL
6. OBJETIVOS ESPECÍFICOS
7. DISEÑO Y METODO
8. UNIDADES DE OBSERVACION
9. CRITERIOS DE INCLUSION
10. CRITERIOS DE EXCLUSION
11. CRITERIOS DE ELIMINACION
12. DEFINICION DE VARIABLES
13. FUENTES DE INFORMACION
14. CONSIDERACIONES ETICAS
15. CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD
16. RECURSOS MATERIALES
17. RECURSOS FINANCIEROS
18. RESULTADOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO
19. CONCLUSIONES
18. BIBLIOGRAFIA

ANTECEDENTES

El Topiramato es un fármaco antiepiléptico de segunda generación, aprobado por la FDA en 1999 para uso como terapia concomitante o monoterapia para crisis generalizadas, crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria y para tratamiento concomitante en síndrome de Lennox Gastaut (1). En cuanto a epilepsia, está aprobado su uso en adultos y en niños mayores de 2 años (2). El topiramato también se recomienda para el tratamiento de algunas otras enfermedades como trastornos psiquiátricos (3-6), profilaxis para migraña (7,8), se postula como una terapia prometedora para control del apetito en pacientes con obesidad (9), tratamiento de dependencia a ingesta de alcohol (10), trastornos de alimentación (11), hipertensión intracraneal idiopática (12), dolor neuropático y tratamiento anti-tabaquismo (13).

Se han descrito 4 mecanismos de acción del topiramato: bloqueo de los canales de sodio dependientes de voltaje (14,15), incremento en la actividad inhibitoria GABA-A (16), antagonismo glutamatérgico mediante bloqueo de receptores no NMDA (17,20), modulador de la activación de los canales de calcio tipo L activados por alto voltaje (18); además se ha encontrado que actúa inhibiendo algunas isoformas de anhidrasa carbónica a nivel renal (16, 19,21, 22).

Según la información inicial del fabricante del topiramato, se han reportado varios efectos adversos durante el tratamiento, entre los que se menciona vértigo, ataxia, cefalea, parestesias, temblor, somnolencia, alteración del estado cognitivo, confusión, agitación psicomotriz, depresión, amnesia, labilidad emocional, diarrea, diplopía y pérdida de peso por hiporexia (23).

Se reporta el desarrollo de acidosis metabólica hiperclorémica como efecto adverso raro (23,26,45). Los ensayos clínicos iniciales de la farmacéutica refieren acidosis metabólica en 1:100- 1:1000 pacientes que toman topiramato (26).

En varias series de casos se ha encontrado frecuentemente acidosis metabólica en pacientes pediátricos (24,25,27,35), sin embargo, se han realizado pocos estudios en adultos. Comparando los casos reportados en adultos y en niños, parece que la incidencia de acidosis metabólica como efecto adverso en el uso de topiramato es más frecuente, sintomática y severa en la población pediátrica, y suele ser un hallazgo durante episodios de desequilibrio ácido- básico en pacientes adultos sometidos a estrés (33).

Citando algunos reportes, Philippi estudio un grupo de 9 pacientes pediátricos en los que se realizó gasometría arterial antes y durante el tratamiento con topiramato a dosis máximas de 8-26 mg/kg/d. Encontró que 8 de los 9 pacientes desarrollaron acidosis metabólica a los 8-26 días (media de 14 días) después del inicio del tratamiento, con descenso del bicarbonato sérico a niveles de 15-18 mM (media de 17 mM). En 5 pacientes se presentaron manifestaciones clínicas de acidosis con hiperventilación, los cuales requirieron aporte oral de bicarbonato de sodio (25).

Recientemente se han realizado estudios clínicos controlados con placebo por parte del laboratorio farmacéutico que patentó el topiramato (www.topamax.com, actualización del 25 de Junio de 2009). Se menciona que se encontró una prevalencia de acidosis metabólica compensada de brecha aniónica normal en 32% de los pacientes adultos que recibían 400 mg/día o más de topiramato, encontrando niveles séricos bajos de bicarbonato, comparado con 1% en el grupo placebo.

En otro estudio retrospectivo de cohortes en adultos (28), Garris encontró que 48% de los pacientes que recibían topiramato, tenían concentraciones séricas bajas de bicarbonato (<22 mEqL), (P: < 0.001) durante el tratamiento, con una media de diferencia de 5.1mEqL en relación al nivel previo al tratamiento.

Welch, et.al. (29) compararon un grupo de 32 pacientes tratados con topiramato con otro grupo de 50 voluntarios sanos, encontrando en el primero, niveles séricos de dióxido de carbono menores en comparación con el grupo control (23.8 +/- 2 vs. 26.1 +/- 2.1 mEqL, P: <0.001).

Burmeister et al. reportó el caso de un paciente de 46 años con vértigo en el cual se encontró en la gasometría arterial pH de 7.31 y bicarbonato sérico de 8.9 mM (30) durante el tratamiento con topiramato.

Ozer reportó el caso de un paciente de 58 años con epilepsia temporal refractaria, asintomático, en el cual encontró pH arterial de 7.29 y bicarbonato sérico de 20 mM.

Montenegro, et al reportaron los casos de 5 pacientes (2-16 años de edad) en los que se cuantificó el bióxido de carbono arterial 15 días antes y 3 meses después de iniciar tratamiento con topiramato, encontrando disminución estadísticamente significativa desde una media de 25 mM/l previo al tratamiento hasta una media de 21.2 mM/L post tratamiento ($P=6.7 \times 10^{-8}$) (32).

En algunos estudios se menciona la importancia de monitorear periódicamente el estado ácido-base en los pacientes que usan topiramato, en especial los que se encuentran en estados de estrés agudo. Hay varios reportes de casos en los que se desarrolló acidosis sintomática grave durante la inducción de anestesia para cirugía de epilepsia (27, 31, 33,34, 36).

A este respecto, Wilner reportó el caso de un paciente de 52 años con epilepsia y uso de 50 mg al día de topiramato que fue sometido a amigdalohipocampectomía. Durante la inducción de la anestesia, se encontró pH arterial de 7.33 y bicarbonato de 19 mM, evolucionando a pH de 7.29 y bicarbonato de 17 a las 4 hrs del inicio de la cirugía y a pesar del aporte adecuado de líquidos y de bicarbonato intravenoso (33).

Tebl reportó el caso de un niño de 12 años que desarrolló acidosis metabólica severa con pH de 7.28 durante cirugía de fusión vertebral posterior (34).

El mecanismo identificado por el cual el topiramato desencadena acidosis metabólica es mediante inhibición de las isoenzimas II y IV de anhidrasa carbónica (33).

La función de la anhidrasa carbónica es catalizar la reacción bidireccional de bicarbonato e hidrogeniones hacia agua y bióxido de carbono o a la formación de ácido carbónico (44).

Se han descrito 16 isoenzimas de anhidrasa carbónica en humanos, las cuales difieren por su actividad de hidrasa, distribución tisular, localización subcelular y susceptibilidad a inhibición. La anhidrasa tipo II predomina en riñón, promueve la reabsorción en el túbulo proximal del 85-90% del HCO_3 filtrado, acidificando la orina (39).

La isoenzima II proporciona el 95% de la función renal de anhidrasa, el otro 5 % está dada por la anhidrasa tipo IV y la tipo XII (39). En tejido encefálico, se ha encontrado anhidrasa carbónica en células gliales, en donde parece tener una función amortiguadora al catalizar la hidratación y deshidratación de bióxido de carbono. Al inhibirse la acción de la anhidrasa carbónica en estas células se retiene CO_2 , ocasionando disminución de la excitabilidad neuronal, lo cual puede contribuir al efecto antiepiléptico del fármaco (37). La inhibición de esta enzima mediante topiramato, es menor que la obtenida con el uso de acetazolamida, siendo ésta de 10-100 veces más potente para la inhibición de la anhidrasa (43). La Acetazolamida se utiliza también para control de crisis epilépticas, sin embargo, no se ha visto que tenga mejor efecto antiepiléptico que el topiramato (38).

El resultado de la acción de topiramato sobre estas enzimas es el desarrollo de acidosis tubular renal tipo 2 (proximal) (40, 42). Si se incrementa la pérdida renal de bicarbonato, habrá una disminución compensatoria del nivel sérico de bióxido de carbono (39).

La importancia de los estados crónicos de acidosis, radica en los cambios que ocasiona en varios órganos y sistemas. A nivel renal incrementa el riesgo de nefrolitiasis y nefrocalcinosis, lo cual puede resultar en osteomalacia y osteoporosis (44). En niños disminuye el crecimiento y desarrollo esquelético (40). Provoca alteración del estado mental, cefalea crónica, depresión del estado de conciencia hasta el coma, cambios en la microcirculación pulmonar, disminución de la contractilidad cardíaca, colapso cardiovascular, vasodilatación arterial periférica, vasoconstricción central, edema pulmonar y disminución de la respuesta a catecolaminas (34, 41). Por todo lo anterior, hay una inadecuada respuesta metabólica al trauma y estados menores de estrés, deshidratación y ayuno prolongado, desencadenándose acidemias severas que pueden poner en riesgo la vida de los pacientes.

En los artículos de ensayos clínicos, reportes de casos y estudios de cohorte citados en esta revisión acerca de la acidosis inducida por topiramato, los autores mencionan las siguientes conclusiones.

Se debe tener cuidado especial en los pacientes en tratamiento con topiramato que se encuentran en riesgo de deshidratación, que se someterán a estados de estrés agudo o cursan con estados comórbidos precipitantes de acidosis como falla renal, enfermedades pulmonares crónicas, cardiopatías, infecciones severas o respuesta inflamatoria sistémica. En niños está contraindicado el uso de topiramato en epilepsias secundarias a errores innatos del metabolismo y manejo concomitante con dieta cetogénica y con acetazolamida por riesgo de acidosis severa (32, 45, 46). Así también en ancianos que toman salicilatos (47) o se encuentran en terapia dialítica (48).

Los autores también coinciden en recomendar monitoreo de pH, CO₂ y bicarbonato antes y durante el uso de topiramato (45). Se recomienda suplemento de bicarbonato en pacientes con acidosis sintomáticas y en pacientes asintomáticos con déficit moderado a severo de bicarbonato (45, 49).

Se sugiere realizar gasometría arterial en la valoración preanestésica y corregir estado ácido-base antes de ir a cirugía (31).

No se encontró en todos los casos relación entre el desarrollo de acidosis metabólica y dosis de topiramato (25, 33, 35), pero en todos los casos se documentó reversibilidad del estado acidótico posterior a la suspensión del fármaco (24, 50, 51, 52, 53).

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

¿Cuál es la frecuencia de presentación de acidosis metabólica en relación al uso de topiramato en los pacientes con epilepsia del servicio de Neurología de este CMN 20 de Noviembre que reciben este tratamiento farmacológico?

JUSTIFICACION

Es importante describir la frecuencia de acidosis metabólica secundaria a Topiramato, ya que ésta condición ocasiona alteraciones severas en la homeostasis y respuesta metabólica, aumentando la morbilidad en condiciones especiales.

Al establecer una descripción de la presencia de acidosis metabólica en los pacientes con epilepsia tratados con Topiramato, podríamos identificar una de las complicaciones en el tratamiento crónico y así limitarle, mejorando su pronóstico y calidad de vida.

HIPOTESIS

Hipótesis verdadera: Existe una elevada presentación de acidosis metabólica en los pacientes con epilepsia que reciben tratamiento con Topiramato y acuden a la consulta externa del servicio de Neurología de este CMN "20 de Noviembre", ISSSTE.

Hipótesis Nula: No existe una elevada presentación de acidosis metabólica en los pacientes con epilepsia que reciben tratamiento con Topiramato y acuden a la consulta externa del servicio de Neurología de este CMN "20 de Noviembre", ISSSTE.

OBJETIVO GENERAL

Describir la presentación de acidosis metabólica inducida por topiramato en los pacientes ambulatorios del servicio de Neurología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Comparar la frecuencia de acidosis metabólica por topiramato encontrada en nuestra población con la reportada en la literatura.
2. Describir si la dosis de topiramato está relacionada a la presentación de acidosis metabólica.
3. Describir si la asociación de uso de topiramato a otros fármacos favorece el desarrollo de acidosis metabólica.
4. Describir si hay datos clínicos sutiles relacionados a acidosis que hayan reportado los pacientes durante la consulta y se encuentren asentados en el expediente clínico.

DISEÑO

Dentro del CMN "20 de Noviembre", ISSSTE, dadas las circunstancias en la atención dentro del instituto, se decidió elegir una muestra, a partir de un muestreo no aleatorio consecutivo, captando pacientes que acuden en forma regular a la consulta externa del servicio de Neurología, con diagnóstico de Epilepsia y recibiendo Topiramato. Se evaluarán las condiciones respecto a gravedad y evolución clínica del trastorno neurológico de base. Para el cálculo de tamaño de muestra se utilizó una fórmula comparando muestra con población general en base a proporciones. Considerando que en la revisión del marco teórico no se encontraron estudios que establecieran una prevalencia mundial o regional de pacientes con epilepsia y recibiendo Topiramato que hayan desarrollado una alteración en el pH, se eligieron las series de casos más graves reportadas en la literatura.

La proporción de acidosis metabólica en el reporte de casos más grande es de 32 % y en la población de un hospital general en consulta externa de Neurología en un centro de atención de tercer nivel es de 48%, considerando valores críticos de la distribución normal, (Z alfa), con un valor de 1.96 representando una probabilidad a 2 colas incluyendo el 95% de la población general. Poder, (Z beta), capacidad de un estudio para detectar un nivel de significancia de acuerdo al nivel Z alfa con un valor de 0.84 traduciendo 80% de potencia en el estudio.

$$n = \frac{p_0q_0 \left(Z_\alpha + Z_\beta \sqrt{\frac{p_1q_1}{p_0q_0}} \right)^2}{(p_1 - p_0)^2} = \frac{(.32)(.68) \left((1.96) + (.85) \sqrt{\frac{(.48)(.52)}{(.32)(.68)}} \right)^2}{((.48) - (.32))^2} = 70 \text{ pacientes}$$

El resultado del cálculo del tamaño de la muestra es de 70 Pacientes.

El diseño del estudio consiste en ser por intervención; Observacional, al evaluar un fenómeno dado sin modificaciones a sus variables, Sin Asignación, Descriptivo; al no haber comparación respecto a su análisis, abierto y transversal respecto al seguimiento y recolección de datos en un momento determinado y en un grupo específico, retrolectivo por la recopilación de datos de las variables disponibles en los expedientes clínicos.

UNIDADES DE OBSERVACION

Las unidades de observación serán pacientes del Servicio de Neurología del CMN 20 de Noviembre con diagnóstico de Epilepsia mayores de 16 años, que se encuentren tomando topiramato a cualquier dosis y no tengan otra patología comórbida que altere el estado ácido-base o se encuentren tomando algún otro medicamento inhibidor de la anhidrasa carbónica o que altere el metabolismo ácido-base, que hayan acudido a la consulta externa de Neurología en el periodo del 1 de Enero de 2009 al 31 de Diciembre de 2010 y tengan una gasometría en el expediente realizada en alguna de esas consultas.

CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes del servicio de Neurología del CMN 20 Noviembre ISSSTE con diagnóstico de epilepsia, que hayan acudido a la consulta externa de Neurología en el periodo del 1 de Enero de 2009 al 31 de Diciembre de 2010 y tengan una gasometría en el expediente realizada en alguna de esas consultas y cumplan los siguientes requisitos:

1. Estar en tratamiento con topiramato a cualquier dosis, sin importar duración de tratamiento
2. Mayor de 16 años
3. Cualquier género
4. Que no tengan alguno de los criterios de exclusión

CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Condiciones que modifiquen el estado ácido-base o balance nitrogenado, en específico.
 - Síndromes epilépticos relacionados a errores innatos del metabolismo
 - Enfermedad renal previa
 - Enfermedad pulmonar crónica
 - Enfermedades digestivas agudas que cursen con vómito o diarrea
 - Aporte de fármacos con sales de calcio o quelantes de calcio
 - Aporte de fármacos con magnesio
 - Ingesta de suplementos o fármacos con aminoácidos

CRITERIOS DE ELIMINACION

1. Que no dispongan de una gasometría realizada de forma ambulatoria en el periodo determinado.

DEFINICION DE VARIABLES

Acidosis metabólica: variable dependiente

Epilepsia: variable independiente

VARIABLE	CATEGORÍA	ESCALA	MEDICIÓN
Edad	Cuantitativa	Discreta	Años
Sexo	Cualitativa	Nominal	Masculino/Femenino
pH arterial	Cuantitativa	Continua	Unidades
Bicarbonato arterial	Cuantitativa	Continua	mEq/L
Dióxido de carbono arterial	Cuantitativa	Continua	mmHg
Dosis de topiramato	Cuantitativa	Continua	Miligramos
Tiempo de uso de topiramato	Cuantitativa	Continua	Meses
Otros fármacos administrados simultáneamente	Cualitativa	Dicotómica	Presente / Ausente
Síntomas relacionados a acidemia	Cualitativa	Dicotómica	Presente/ ausente

DEFINICION DE CADA UNA DE LAS VARIABLES:

Principales.

1. Determinación de pH arterial: medición automatizada por medio del gasómetro que determina la concentración de iones hidronio en la sangre arterial, tomando como rango de normalidad un pH de 7.36 a 7.44, expresado como número entero con dos decimales, sin unidad de medida.
2. Determinación de Bicarbonato arterial: Derivado del ácido carbónico cuya función en la sangre es amortiguar la acidez otorgada por los hidrogeniones (fórmula química: H_3CO). Se toma como rango de normalidad de 22-26 en unidades de mili equivalentes por litro (mEq/L)
3. Determinación de dióxido de carbono arterial: Cantidad de gas carbónico en sangre arterial, tomando como rango de normalidad de 35-45 milímetros de mercurio (mmHg).

Secundarias:

1. Determinación de dosis de topiramato: miligramos de topiramato al día que toma el paciente
2. Determinación del tiempo de uso de topiramato: Tiempo, expresado en meses, durante el cual el paciente ha tomado topiramato ininterrumpidamente.
3. Otros fármacos administrados simultáneamente: cualquier otro medicamento antiepiléptico administrado en el momento de realización de la gasometría.
4. Determinación de síntomas relacionados a acidemia: interrogación a cada paciente mediante cuestionario acerca de la presencia de parestesias, náusea, taquipnea, vértigo o cefalea crónica desde que inicio el tratamiento con topiramato.

FUENTES DE INFORMACION

Se revisaron los expedientes de los pacientes del Servicio de Neurología de este CMN "20 de Noviembre", ISSSTE con diagnóstico de Epilepsia y tratamiento con topiramato, en busca de un resultado de gasometría arterial realizada de forma ambulatoria en alguna de las consultas de Neurología en el periodo del 1 de Enero de 2009 al 31 de Diciembre de 2010. Una vez realizada la selección inicial de pacientes, se hará una segunda selección revisando los criterios de inclusión y exclusión. Todos los pacientes resultantes conformarán el grupo de estudio.

CONSIDERACIONES ETICAS

El estudio se apega a las buenas prácticas clínicas, no requiere intervenciones farmacológicas ni diagnósticas y no implica riesgo alguno para los pacientes incluidos en el estudio.

No requiere consentimiento informado.

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

No aplica

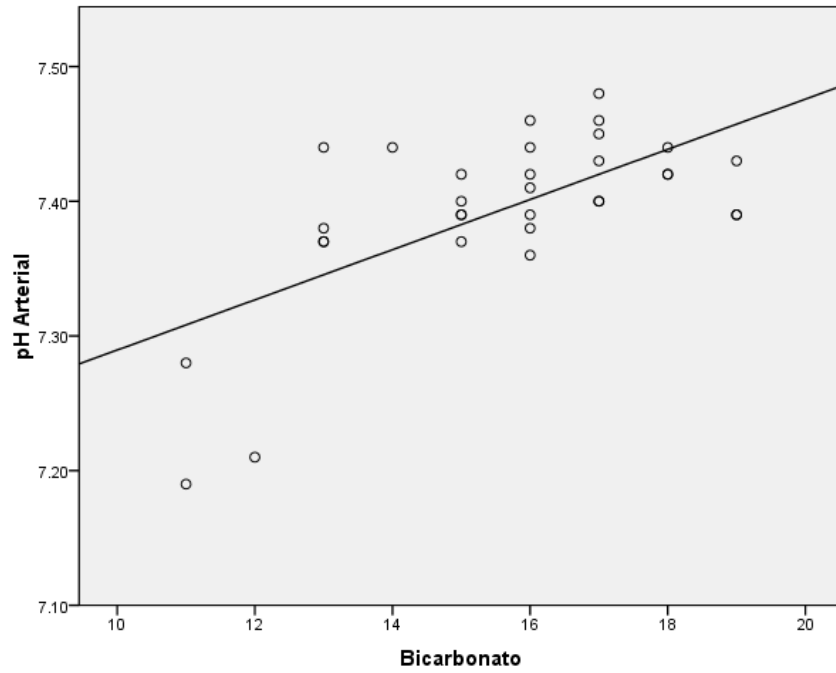
RECURSOS MATERIALES

Se utilizaron los siguientes materiales:

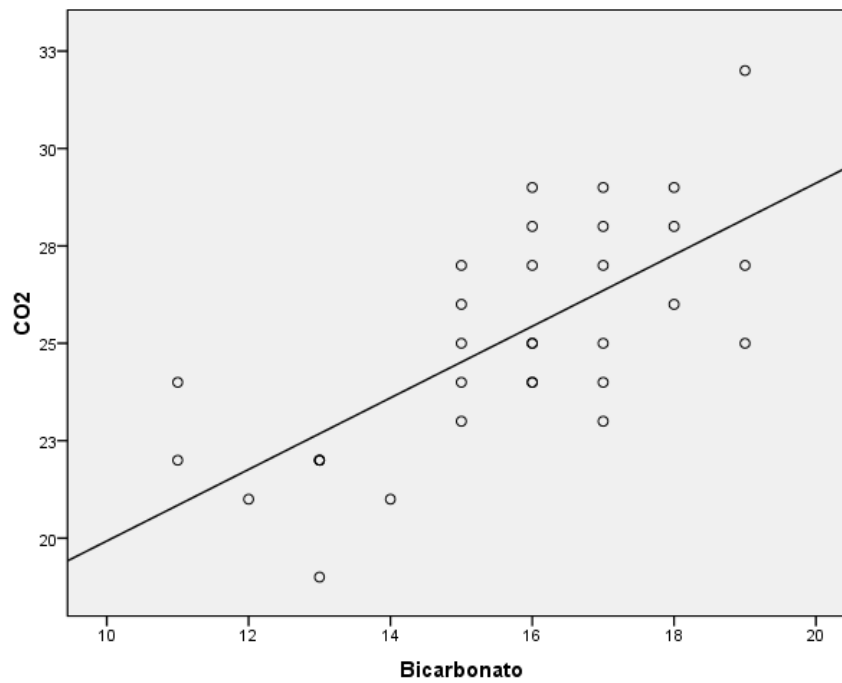
- Sistema Informático Hospitalario
- Expedientes Clínicos (físicos) de los pacientes incluidos en la segunda selección.
- Plumas y hojas blancas
- Programa para diseño de hoja de cálculo

RECURSOS FINANCIEROS

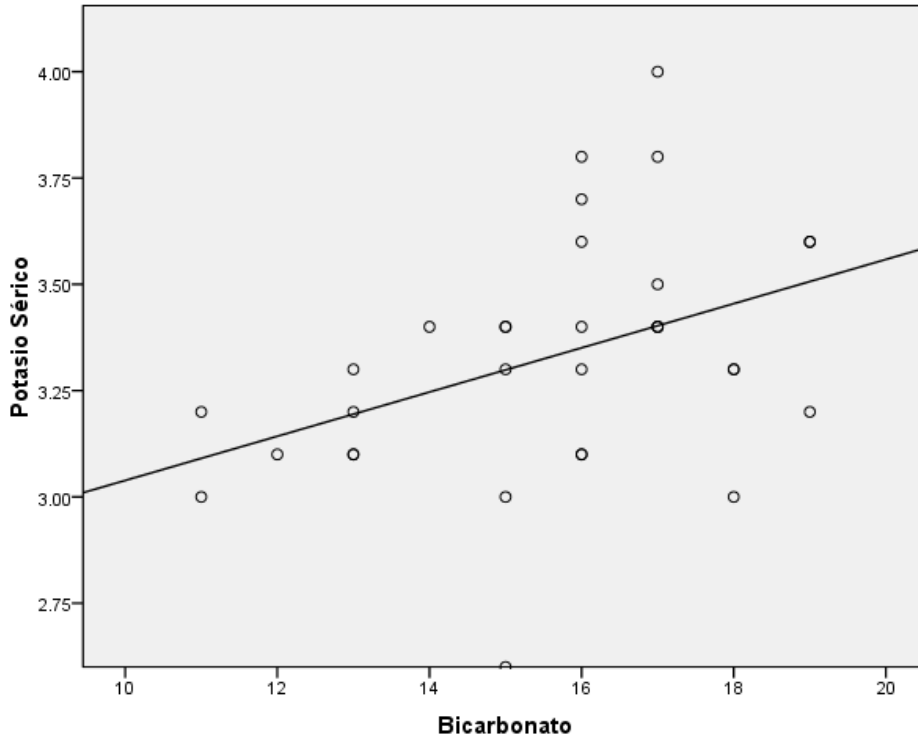
El costo aproximado es de \$ 50.00 en total por todos los recursos materiales utilizados, lo cual será financiado por el investigador.



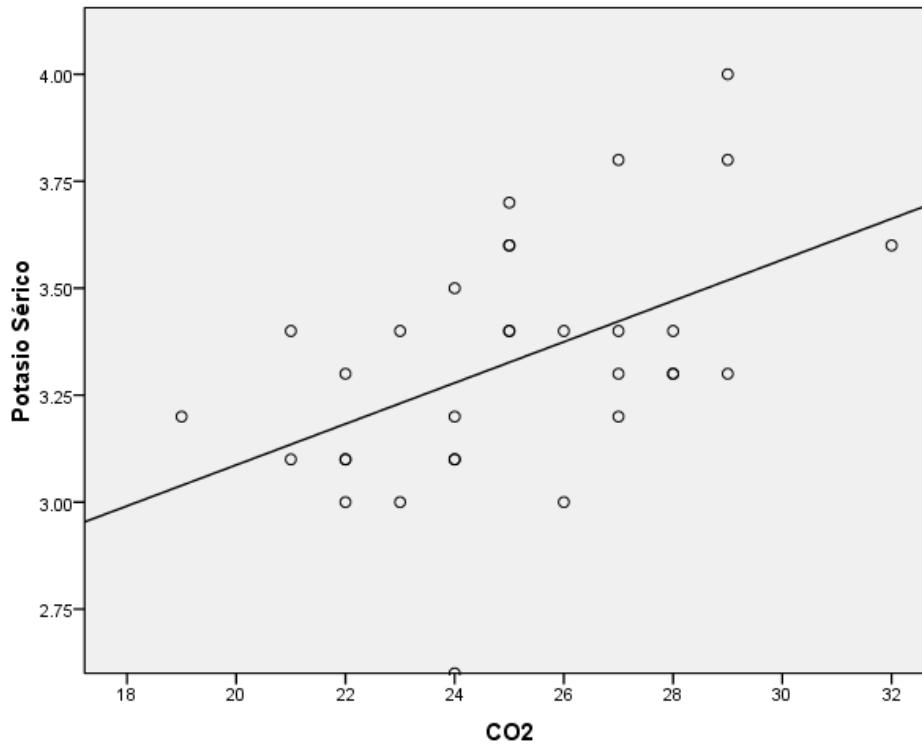
Grafica 1. Relación lineal entre el pH arterial y el nivel de bicarbonato sérico. Muestra como a menor nivel de bicarbonato, menor valor de pH. Valor de la correlación de Pearson: 648, P .000



Gráfica 2. Relación lineal entre el nivel de Dióxido de carbono arterial y el de bicarbonato sérico. Muestra como a mayor valor de bicarbonato, mayor cantidad de co2 arterial. Valor de la correlación de Pearson: 703, P .000



Gráfica 3. Relación lineal entre potasio sérico y bicarbonato arterial. Muestra como a mayor bicarbonato el nivel de potasio sérico es mayor. Valor de la correlación de Pearson: 406, P. .021



Gráfica 4. Relación lineal entre el nivel de potasio sérico y el valor del CO2 arterial. Muestra como a mayor co2, mayor potasio. Valor de la correlación de Pearson: .489, P. .005

VALORES ESTADISTICOS

Variable	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación St
Edad	32	23	56	39.75	10.314
pH Arterial	32	7.19	7.48	7.3944	.06355
Bicarbonato	32	11	19	15.62	2.211
CO2	32	19	32	25.09	2.889
Potasio Sérico	32	2.60	4.00	3.3313	.28334
Dosis de Topiramato	32	100	400	242.19	108.590
Tiempo de uso en meses	32	6	64	29.00	17.649
Otros FAES*	32	0	3	1.28	1.085
Número de pacientes	32				

*FAES: Fármacos antiepilépticos.

RESULTADOS

De los 32 pacientes incluidos en el estudio, 23 fueron mujeres. La media de edad fue de 39.7 años, la media del pH arterial fue de 7.39 y la del nivel de bicarbonato arterial de 15.6 mEq/l con una desviación estándar de 2.2.

La media del potasio sérico fue de 3.3 mEq/L, con una desviación estándar de 0,28 y la media de la dosis de topiramato fue de 242 mg al día.

La media del CO2 arterial fue de 25 mmHg, con una desviación estándar de 2.8.

El 9.3 % de los pacientes se encontraron académicos ($\text{pH} < 7.36$), sin embargo, el 100% de los pacientes estuvieron metabólicamente acidóticos ($\text{HCO}_3 < 22$ mEq/L).

Aunque el potasio sérico no era inicialmente una variable a cuantificar, llama la atención que el 90.6 % (n:29) de los pacientes se encontraron con hipokalemia ($\text{K} < 3.7$ mEq/L), como es de esperarse en casos de acidosis.

CONCLUSIONES

En éste grupo encontramos que **todos** los pacientes tratados con topiramato tuvieron acidosis metabólica asintomática.

No hubo relación entre el nivel de acidosis y la edad.

No hubo relación entre el nivel del bicarbonato y la dosis de topiramato ni el tiempo de uso del fármaco.

El potasio sérico NO se tomó como una variable al inicio del estudio, sin embargo es de gran relevancia que el 90.6% de los pacientes se encontraron con hipokalemia. Se atribuye esto a efecto intrínseco del fármaco por su acción sobre la anhidrasa carbónica y a la acidosis metabólica.

Según los resultados de este estudio es importante monitorizar periódicamente los gases sanguíneos y electrolitos de los pacientes que toman topiramato en cualquier etapa del tratamiento. En aquellos en los que se va a iniciar la terapia, se recomienda monitorizar el estado metabólico antes y después de introducir el fármaco. Lo anterior se justifica por los resultados que mostraron que en nuestro grupo el 100% de los pacientes se encontraron con acidosis metabólica e hipokalemia, y como se mencionó en los antecedentes, las consecuencias de la acidosis metabólica crónica y la respuesta metabólica al trauma en los pacientes crónicamente acidóticos pueden poner a los enfermos en escenarios que ponen en peligro la vida independientemente de la patología neurológica.

BIBLIOGRAFIA

1. Guerrini R, Parmeggiani L. Topiramate and its clinical applications in epilepsy. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7:811–23.
2. Abramowicz M ed. *Drugs for Epilepsy. Treat Guide Med Lett.* 2003; 9: 57–64.
3. Nickel MK, Nickel C, Mitterlehner FO, et al. Topiramate treatment of aggression in female borderline personality disorder patients: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2004;65: 1515–1519.
4. Janowsky DS, Kraus JE, Barnhill J, et al. Effects of topiramate on aggressive, self-injurious, and disruptive/destructive behaviors in the intellectually disabled: an open-label retrospective study. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:500–504.
5. Vasudev K, Macritchie K, Geddes J, Watson S, Young A. Topiramate for acute affective episodes in bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD003384.
6. Berlin HA. Antiepileptic drugs for the treatment of post-traumatic stress disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2007; 9: 291–300.
7. Brandes JL, Saper JR, Diamond M, et al. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. *JAMA* 145: 419–420, 2004.
8. Ramadan NM, Buchanan TM. New and future migraine therapy. *Pharmacol Ther* 2006; 112: 199–212.
9. Supuran CT, Di Fiore A, De Simone G. Carbonic anhydrase inhibitors as emerging drugs for the treatment of obesity. *Expert Opin Emerg Drugs* 2008; 13: 383–92.
10. Baltieri DA, Daro FR, Ribeiro PL, de Andrade AG. Comparing topiramate with naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Addiction* 2008; 103: 2035–44.
11. McElroy SL, Guerdjikova AI, Martens B, Keck PE, Pope HG, Hudson JI. Role of antiepileptic drugs in the management of eating disorders. *CNS Drugs* 2009; 23: 139–56.
12. Celebisoy N, Gokcay F, Sirin H, Akyurekli O. Treatment of idiopathic intracranial hypertension: topiramate vs acetazolamide, an open-label study. *Acta Neurol Scand* 2007; 116: 322–7.
12. Bendaly EA, Jordan CA, Staehler SS, Rushing DA. Topiramate in the treatment of neuropathic pain in patients with cancer. *Support Cancer Ther* 2007; 4: 241–6.
13. Campayo JG, Sobradie N, Alda M, Mas A, Andres E, Magallon R, Crucelaegui A, Sanz B. Effectiveness of topiramate for tobacco dependence in patients with depression; a randomised, controlled trial. *BMC Fam Pract* 2008; 9: 28.

14. Zona, c., Ciotti, m.f. & Avoli, m. Topiramate attenuates voltage-gated sodium currents in rat cerebellar granule cells in culture. *Neurosci. Lett*, 1997;231, 123–126.
15. De Lorenzo ,R. j., Sombati, S. & Coulter, D.A. Effects of topiramate on sustained repetitive firing and spontaneous recurrent seizure discharges in cultured hippocampal neurons. *Epilepsia*, 2000; 41, S40–S44.
16. White HS, Brown SD, Woodhead JH et al. Topiramate enhances GABA-mediated chloride flux and GABA-evoked chloride currents in murine brain neurons and increases seizure threshold. *Epilepsy Res* 1997; 28: 167–179.
17. Angehagen, M., Ben-Menachem, E., Shank, R., Ronnback, L. & Hansson, E. Topiramate modulation of kainate-induced calcium currents is inversely related to channel phosphorylation level. *J. Neurochem.*, 2004; 88, 320–325.
18. Zhang, X., Velumian, A.A., Jones, T.J. & Carlen, P.L. Modulation of high-voltage-activated calcium channels in dentate granule cells by topiramate. *Epilepsia*, 2000; 41, S52–S60.
19. La Roche SM, Helmers SL. The new antiepileptic drugs. *Scientific Review. JAMA* 2004; 291: 605–614.
20. Gibbs JW, Sombati S, Delorenzo RJ et al. Cellular actions of topiramate: blockade of kainate-evoked inward currents in cultured hippocampal neurons. *Epilepsia* 2000; 41: s10–s16.
21. Rho JM, Sankar R. The pharmacologic basis of antiepileptic drug reaction. *Epilepsia*, 1999;40:1471–83.
22. [Sacré A](#), [Jouret F](#), [Manicourt D](#), [Devuyst O](#):. Topiramate induces type 3 renal tubular acidosis by inhibiting renal carbonic anhydrase. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Oct;21(10):2995–6. Epub 2006 May 30.
23. Walsh PM. Topamax (topiramate) product information. In: *Physician's Desk Reference*. Montvalle, NJ: Thompson PDR 52nd edn, 2003. 2501 pp.
24. Takeoka M, Holmes GL, Thiele E et al. Topiramate and metabolic acidosis in pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42: 387–392.
25. Philippi H, Boor R, Reitter B. Topiramate and metabolic acidosis in infants and toddlers. *Epilepsia* 2002; 43: 744–747.
26. *Physicians Desk Reference*. Topamax (topiramate) product information. 52nd ed. 1998: p 2061.
27. Groeper K, McKann ME. Topiramate and metabolic acidosis: a case series and review of the literature. *Paediatr Anaesth* 2005;15: 167–70.
28. Garris SS, Oles KS. Impact of topiramate on serum bicarbonate concentrations in adults. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 424–6.

29. Welch BJ, Graybeal D, Moe OW, Maalouf NM, Sakhaee K. Biochemical and stone-risk profiles with topiramate treatment. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 555–63.
30. Burmeister JE, Pereira RR, Hartke EM, Kreuz M. Topiramate and severe metabolic acidosis: case report. *Arq Neuropsiquiatr* 2005; 63: 532–4.
31. Ozer Y, Altunkaya H. Topiramate induced metabolic acidosis. *Anaesthesia* 2004; 59:830.
32. Montenegro MA, et.al. . Predisposition to metabolic acidosis induced by topiramate. *Arq Neuropsiquiatr*. 2000 Dec;58(4):1021–4.
33. Wilner A, Raymond K, Pollard R. Topiramate and metabolic acidosis. *Epilepsia*. 1999; 40(6):792–5.
34. Tebl Z, Tobias, J.: New Anticonvulsants, New adverse effects. *South Med J*. 2006; 99 (4): 375–379.
35. Chun-hun k, Chi-Keung K. Topiramate-induced metabolic acidosis. Report of two cases. *Dev Med Child Neurol*. 2001, 43: 701–704.
36. Rodriguez L, Valero R, Fàbregas N: Intraoperative metabolic acidosis induced by chronic topiramate intake in neurosurgical patients. *Neurosurg Anesthesiol*. 2008; 20(1):67–8.
37. Engel J. *Seizures and epilepsy*. Philadelphia: FA Davis, 1989:429.
38. Product Information Reference Source, Topamax (topiramate) Tablets. Department of Medical Information, New Jersey: Ortho-McNeil Pharmaceutical, 1997: 1–7.
39. Purkerson JM, Schwartz GJ. The role of carbonic anhydrases in renal physiology. *Kidney Int*. 2007; 71: 103–15.
40. Mirza N, Marson A, Pirmohamed M: Effect of topiramate on acid-base balance: extent, mechanism and effects. *Br J Clin Pharmacol*, 2009; 68 (5): 655–661.
41. Forsythe SM, Schmidt GA. Sodium bicarbonate for the treatment of lactic acidosis. *Chest* 2000; 260 –7.
42. Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. Topiramate-induced renal tubular acidosis. *Am J Med* 2004;116:281–2.
43. Dodgson SJ, Shank RP, Maryanoff BE. Topiramate as an inhibitor of carbonic anhydrase isoenzymes. *Epilepsia*, 200; 41: (Suppl. 1) 35–9.
44. Warner BW, et.al.: Induction of progressive profound hypocitraturia with increasing doses of topiramate. *Urology*. 2008; 72(1):29–32; discussion 32–3. Epub 2008 Apr 24.
45. Kramer LD, Riefe RA. Topiramate. In: Engel J Jr, Pedley TA, eds. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998:1593–8.

46. DeVivo DC. How to use other drugs (steroids) and the ketogenic diet. In: Morsell PL, Pippenger CE, Penry JK, eds. Antiepileptic drug therapy in pediatrics. New York: Raven Press, 1983:289.
47. Engel J, Pedley T. Epilepsy: a comprehensive textbook. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998.
48. De Marchi S, Cecchin E. Severe metabolic acidosis and disturbances of calcium metabolism induced by acetazolamide in patients on hemodialysis. Clin Sci 1990;78:295-302.
49. Shiber JR. Severe Non-Anion Gap Metabolic Acidosis Induced By Topiramate. A Case Report. J Emerg Med. 2009
51. Stowe CD, Bollinger T, James LP et al. Acute mental status changes and hyperchloremic metabolic acidosis with long term topiramate therapy. Pharmacotherapy 2000; 20: 105-109.
52. Ko CH, Kong CK. Topiramate induces metabolic acidosis: report of two cases. Dev Med Child Neurol 2001; 43: 701-704.
53. Tartara A, Sartori I, Manni R, Galimberti CA, Di Fazio M, Perucca E. Efficacy and safety of topiramate in refractory epilepsy: a long-term prospective trial. Ital J Neurol Sci 1996; 17: 429-32.