

# Uso del Topiramato en Pacientes con Síndrome de Dolor Lumbar Crónico con Síntomas Ansiosos y Depresivos Secundarios a Sensibilización Central con y sin Compromiso Neuropático Resistente a Tratamiento Convencional

Use of Topiramato in Patients with Chronic Lumbar Pain Syndrome with Ansiosius Symptoms and Secondary Depression to Central Sensitization with and without Neuropathic Commitment Resistant to Conventional Treatment

Cornejo, Juan Pablo <sup>(1,2)</sup>; Vivero, Andrea <sup>(2,3)</sup>; Soto, Akim <sup>(3)</sup>; Miranda, Juan Pablo <sup>(4)</sup>

## Resumen

### Introducción:

El dolor lumbar crónico genera alta disfuncionalidad, su tratamiento es complejo y en algunos casos se presenta refractariedad a tratamientos convencionales. El síndrome de sensibilización central por dolor lumbar involucra presencia de síntomas ansiosos, depresivos, trastorno del sueño, fatiga, alteraciones del apetito y disfuncionalidad en actividades de la vida diaria. El manejo del dolor lumbar crónico con síndrome de sensibilización central es difícil, requiere de intervenciones multidimensionales y esquemas farmacológicos atípicos.

### Objetivo:

Se describe el uso de topiramato como fármaco coadyuvante en el manejo de pacientes con dolor lumbar crónico resistente a tratamiento standard en 25 pacientes.

### Materiales y Método:

Seguimiento a 12 semanas y evaluación de funcionalidad, sintomatología ansiosa-depresiva, control del dolor y fatiga a través de múltiples escalas.

### Resultados:

La dosis mediana fue de 300mg. El 72% (18 pacientes) presenta mejoría estadística en síntomas angustiosos, depresivos, sueño, EVA de dolor y fatiga y funcionalidad. Solo el 16% (4 pac) presentan reacciones adversas que obligan a suspensión del fármaco. El 12% (3 pacientes) no presentaron respuesta terapéutica.

### Discusión:

El topiramato podría ser una opción coadyuvante para el manejo del síndrome de dolor lumbar crónico con síndrome de sensibilización central.

**Palabras clave:** dolor, topiramato, dolor neuropático.

## Abstract

### Introduction:

The chronic low back pain causes severe dysfunction, treatment is complex and in some cases it can be refractory to usual treatment. Central Sensitivity syndrome secondary to chronic low back pain is characterized by anxious, depressive, sleep disorders, fatigue, eating disorders and damage in daily activities life. Management of this syndrome must be integrative and multidimensional.

### Objectives:

Describe the use of topiramate in 25 patients with chronic low back pain for pain relief in refractory patients to standard treatment, during 12 weeks.

### Materials and Methods:

Following during 12 weeks, multiples Assessments about anxiety, depression, functionality, sleep quality, VAS pain and fatigue.

### Results:

Median doses 300mg. 72% got pain relief, and decrease in anxious depressive symptoms, improve sleep quality, daily function. 16% didn't get pain relief and suffered adverse effects forcing suspension of the drug. 12% didn't get pain relief without adverse effects.

### Discussion:

Topiramate might be a treatment option for pain relief in these patients.

**Keywords:** Pain, Topiramate, neuropathic pain.

(1) Médico Psiquiatra. Unidad de Dolor Crónico Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago. Chile.

(2) Médico Psiquiatra. Hospital El Carmen Maipú. Santiago. Chile.

(3) Médico Psiquiatra. Instituto Geriátrico. Santiago. Chile.

(4) Médico Internista. Unidad de Dolor Crónico Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago. Chile.

## Introducción

El síndrome de dolor lumbar crónico genera alta disfuncionalidad (1) y sintomatología angustiosa depresiva, desregulación de la conducta alimentaria y desorden del sueño de intensidad severa, debido a los fenómenos de sensibilización central y disfuncionalidad asociada.(2) Las causas del dolor lumbar crónico son variadas, desde dolor lumbar funcional a daño severo osteo-articular, radicular o medular.

En general, los pacientes consultan por múltiples especialidades antes de ser atendidos en unidades de dolor

crónico especializadas, recibiendo diversos tratamientos con respuestas discretas o insuficientes.

Las unidades de dolor crónico intervienen de manera multidimensional, utilizando el enfoque integrativo multisistémico e individualizado (3), donde los pacientes reciben intervenciones escalonadas, multi-profesionales, abordando todos los ejes deteriorados en el síndrome de dolor crónico, entre ellos atención por equipo de salud mental, ocupacional, rehabilitación y algología de alta especialización.

El dolor lumbar crónico resistente a tratamiento convencional generalmente es atendido por unidades de dolor crónico, donde tratamientos para el manejo del dolor lumbar se focalizan en el control del dolor generalizado y en el síndrome de sensibilización central. El síndrome de sensibilización central involucra síntomas neuropsiquiátricos derivados del dolor crónico (4), tales como ansiedad, temor, miedo, crisis de angustia, síntomas depresivos, trastorno del sueño, bruxismo, fatiga intensa, alteraciones del apetito, síntomas alimentarios asociados, como atracones, purgas y picking; y en mayor compromiso, anhedonia y cuadro depresivo mayor, suicidialidad.

El manejo de la sensibilización central requiere de combinación de esquemas farmacológicos (5), donde los opioides, AINEs e inhibidores de la cox-2 son insuficientes para el control de los síntomas y mejoría de la funcionalidad. Los antidepresivos duales como duloxetina, los alfa-delta ligandos y gabapentinoídes -preganalina y gabapentina-, los miorrelajantes -como ciclobenzaprina- son opciones de manejo.

El topiramato, un anticonvulsivante bloqueador de los canales de sodio y potenciador de la actividad GABA, disminuye la liberación de glutamato y con ello la activación de los canales de calcio en lugares distintos a los otros convulsivantes, es inhibidor leve de la anhidrasa carbónica (6). Está aprobado por la FDA como coadyuvante en epilepsia en adultos y niños, para síndrome de Lennox-Gasteau y profilaxis de migraña (7) y con efecto discreto en angustia generalizada, conductas compulsivas en adicciones, mejoría coadyuvante en trastorno de la conducta alimentaria y síndrome metabólico y obesidad secundario al tratamiento con antipsicóticos, ha mostrado un efecto coadyuvante en algunos síntomas concomitantes en enfermedad bipolar (8). Potencialmente, por su mecanismo de acción, podría tener efecto en manejo de dolor periférico y en el síndrome de sensibilización central (9).

Algunos estudios de pequeñas muestras de pacientes con dolor lumbar crónico han mostrado efecto en el control del dolor y mejoría funcional con el uso de topiramato como tratamiento coadyuvante (10) y este efecto no está mediado por la baja de peso, se hipotetiza que el efecto analgésico se debiese a la acción antineuropática por bloqueos de calcio y sodio y por el efecto central anticonvulsivante.

## Objetivo

Describir el uso y efecto de topiramato en pacientes con dolor lumbar crónico como coadyuvante en el manejo del dolor y síndrome de sensibilización central.

## Materiales y Método

Estudio descriptivo de una cohorte de seguimiento a 12 semanas. Muestra de conveniencia.

Se indica topiramato en dosis crecientes hasta 400mg como coadyuvante en el manejo del síndrome de dolor lumbar crónico y síndrome de sensibilización central en pacientes resistentes a tratamiento standard. Todos los usuarios al momento del inicio de la indicación del topiramato han recibido anti-neuropáticos, AINEs, inhibidores cox 2, opioides, antidepresivos duales (duloxetina y venlafaxina), gabapentinoídes, intervenciones fisiáticas y kinesioterapia. Pese a ello, presentan persistencia intensa del dolor, fatiga, y síntomas angustiosos y depresivos intensos, síntomas de desorden alimentario, como picoteo frecuente, búsqueda de azúcares y comedor nocturno.

Se realiza evaluación inicial psicométrica con múltiples escalas: phq9 y beck para determinar depresión y presencia de ideas suicidas; Osaka test y sad person, en caso de detección de riesgo suicida, escala de anhedonia. Escala de GAD para valorar angustia generalizada, tas 20 que mide grado de alexitimia. Escala de somnolencia de Epworth para determinar calidad de sueño. Funcionalidad con escala de Sheehan funcionalidad y sf36. Escala de coping para observar estrategias de afrontamiento. Escala de EVA para dolor y fatiga. Entrevista por psiquiatra.

Evaluaciones se realizan al inicio del tratamiento y a las 12 semanas. Análisis estadístico paramétricos y no paramétricos.

## Resultados

25 pacientes, 17 hombres y 8 mujeres. 6 de ellos presentan obesidad importante (IMC mayor a 33), 4 mujeres y 2 hombres.

Todos presentan sintomatología ansiosa y depresiva medida por phq9, depresión mayor por escala de Beck y escala de anhedonia. 14 presentan depresión mayor, 5 con riesgo suicida en escala de Osaka test. GAD elevado. Somnolencia de Epworth con intensidad moderada a grave. Estrategias de coping de mala calidad, centradas en la emocionalidad y desregulación afectiva. Puntajes altos en la escala de alexitimia de Toronto. EVA mediana basal de 6/10, crisis 8/10, EVA fatiga basal 7/10, crisis 9/10. Deterioro funcional importante, Sheehan funcionalidad severo, 7 o más puntos en sus tres variables (social, familiar y laboral). SF 36 revela calidad de vida y deterioro funcional grave. Dosis mediana de uso de topiramato 300mg (100-400 mg).

A la evaluación a las 12 semanas; EVA dolor y EVA fatiga basal presentan una disminución de 50% y de 70% ( $p=0,05$ ;  $p=0,03$ ), en crisis de dolor ( $p=0,04$ ;  $p=0,05$ ) en 18 pacientes con dosis óptimas (100-400mg); síntomas angustiosos y depresivos, y suicidialidad remiten en un 60% ( $p=0,03$ ;  $p=0,05$ ;  $p=0,005$ ). Somnolencia y desorden del sueño mejoran en un 60% ( $p=0,005$ ). Funcionalidad mejora globalmente en un 50% ( $p=0,05$ ). No hubo cambios significativos en la escala de alexitimia.

La presencia de mayor puntaje en las escalas de phq9, Beck y anhedonia y TAS 20, se correlacionó con menor mejoría en EVA dolor, fatiga y mejoría funcional ( $p=0,04$ ;  $p=0,03$ ;  $p=0,007$ ), ( $p=0,05$ ;  $p=0,04$ ;  $p=0,004$ ), ( $p=0,05$ ;  $p=0,02$ ;  $p=0,004$ ), ( $p=0,005$ ;  $p=0,007$ ;  $p=0,006$ ). Un mayor puntaje en la escala de alexitimia se correlacionó con mayor EVA y fatiga inicia ( $p=0,008$ ;  $p=0,006$ ) y estrategias de coping de peor calidad.

Los pacientes describen que disminuyó la intensidad de los síntomas alimentarios, especialmente la conducta de comedor nocturno.

4 pacientes no respondieron y cursaron con reacciones adversas, que llevaron a la suspensión del fármaco. La reacción adversa más frecuente fue somnolencia diurna y dificultad en atención y concentración.

3 pacientes respondieron menos de un 50% a dosis máxima tolerada, por lo que se suspendió el fármaco tras llevar 12 semanas de uso.

## Discusión

El uso de topiramato en dosis mediana de 300 mg produjo mejoría estadísticamente significativa de síntomas neuropsiquiátricos asociados al dolor lumbar crónico, mejoras en la funcionalidad y en el control del dolor y fatiga. Podría ser una alternativa coadyuvante de tratamiento para pacientes resistentes a las otras intervenciones estándar para el manejo del cuadro y que tienen además síntomas neuropsiquiátricos ansiosos y depresivos secundarios al síndrome de sensibilización central. Esto debido a su mecanismo de acción de bloqueo de canales de sodio, calcio, aumento de la actividad GABA, disminución de glutamato e inhibición de la anhidrasa carbónica (11). El topiramato podría ser un fármaco potencial de tercera línea y coadyuvante, pues no es suficientemente potente para ser utilizado como monoterapia y requiere de la combinación de opioides, antidepresivos duales, según el caso y de intervenciones múltiples no farmacológicas (12).

## Conflicto de Interés:

Autor(es) no declaran conflicto de interés en el presente trabajo:

Recibido el 24 de octubre 2018, aceptado para publicación el 30 de octubre 2018.

### Correspondencia a:

Dr. Juan Pablo Cornejo

Unidad de Dolor Crónico Hospital Clínico  
Universidad de Chile.

Santiago. Chile.

E-mail: drcornejopsiquiatria@gmail.com

## Referencias Bibliográficas

- (1) Enthoven WTM, Roelofs PDDM, Deyo RA, van Tulder MW, Koes BW. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 2. Art. No.: CD012087. DOI: 10.1002/14651858.CD012087.
- (2) Wiffen PJ, Derry S, Lunn MPT, Moore RA. Topiramate for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 5. Art. No.: CD008314. DOI: 10.1002/14651858.CD008314.pub2.
- (3) Kamper SJ, Apeldoorn AT, Chiarotto A, Smeets RJ, Ostelo RWJG, Guzman J, van Tulder MW. Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 9. Art. No.: CD000963. DOI: 10.1002/14651858.CD000963.pub3.
- (4) Apkarian AV, Hashmi JA, Baliki MN. Pain and the brain: specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain. *Pain* 2011;152(3 Suppl):S49-S64. [DOI: 10.1016/j.pain.2010.11.010]
- (5) Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 2008;136(3):380-7. [DOI: 10.1016/j.pain.2007.08.013]
- (6) Muehlbacher, MK Nickel, C Kettler, K Tritt, C Lahmann, PK Leiberich, C Nickel, J Krawczyk, FO Mitterlehner, WK Rother, TH Loew, P Kaplan. Topiramate in treatment of patients with chronic low back pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clinical journal of pain*, 2006, 22(6), 526-531
- (7) S Khoromi, A Patsalides, S Parada, V Salehi, JM Meegan, MB Max. Topiramate in chronic lumbar radicular pain. *Journal of pain*, 2005, 6(12), 829-836
- (8) Topiramate in the Treatment of Sciatica. ClinicalTrials.gov - NCT00011804, 2001.
- (9) The Role of Psychosocial Processes in the Development and Maintenance of Chronic Pain. Robert R. Edwards. *The Journal of Pain*, Vol 17, No 9 (September), Suppl. 2, 2016: pp T70-T92.
- (10) Propuesta de política pública para el manejo del dolor crónico musculoesquelético en Chile. Centro de Políticas Públicas UC, realizado el 2 de noviembre de 2017.
- (11) Pharmacotherapies in Geriatric Chronic Pain Management. Zachary A. Marcum, PharmD, PhD.
- (12) Multimodal Interventions in chronic pain management. Third generation Therapies. Experience in medical school Clinical Hospital University of Chile. Cornejo JP (1,2), Miranda JP (1), Barros P (2), Miranda A (1). (1) Chronic Pain relief Unit Medical School Hospital University of Chile. (2) Psychodrama Study Center, FIP/IAGP Member