

# Topiramato en el tratamiento del dolor neuropático: bases científicas para su utilización

M. MORENO

---

## RESUMEN

Uno de los problemas más importantes a los que se somete un clínico que trata habitualmente pacientes con distintos tipos de dolor es cómo atenuar el producido por lesión o daño a nivel de un nervio. Este tipo de dolor suele ser rebelde a múltiples terapias, y es necesario investigar nuevos y potentes tratamientos en esta patología. Desde hace relativamente poco tiempo, se vienen usando para ello los fármacos llamados anticonvulsivantes, y un fármaco de este grupo, el topiramato, debido a su gran eficacia en otras patologías, a su amplio mecanismo de acción y a su utilización cada vez más extendida en esta enfermedad, supone una importante arma terapéutica. Revisamos en este artículo las bases teóricas y prácticas para su uso en el dolor neuropático

**Palabras clave:** Topiramato. Dolor neuropático. Tratamiento.

---

## SUMMARY

One of the most important problems to which surrenders the clinical physician who treats patients with different types of pain habitually, is how to attenuate the one caused for injury or damage to nerve level. This type of pain is used to be resistant to multiple therapies, so it is necessary to investigate new and powerful treatments in this pathology. For this purpose have been used recently, the treatments called anticonvulsants, and a drug of this group, topiramate, that means an important therapeutic tool due to due to its great efficiency in other pathologies, to its wide mechanism of action, and to its use in this disease increasingly extended. We will review in this article, the theoretical and practical bases for its use in the neurophatic pain.

**Key words:** Topiramate. Neurophatic pain. Treatment.

## INTRODUCCIÓN

El dolor neuropático es un tipo de dolor crónico producido por daño en el sistema nervioso central o periférico, que supone un importante desafío, tanto para el que lo sufre como para el médico a la hora de encontrar una terapia eficaz, ya que normalmente responde parcialmente a los tratamientos analgésicos convencionales. El conocimiento sobre la patogénesis de este tipo de dolor ha aumentado en los últimos años, y, por ejemplo, hoy se sabe que existen muchas similitudes en cuanto a la fisiopatología observada en modelos de epilepsia y dolor neuropático, lo que justifica el uso cada vez más frecuente de fármacos antiepilépticos en el tratamiento sintomático de las enfermedades que cursan con dolor neuropático. Uno de ellos es el topiramato (TPM), el cual presenta múltiples mecanismos de acción que se han involucrado en la cadena de cambios producidos por el daño neuronal, por tanto podría intervenir en el dolor neuropático. El TPM se trata de una molécula derivada de un azúcar, exactamente es una fructopiranososa, con un grupo sulfamato<sup>1</sup>, que en un principio había sido sintetizada para el tratamiento de la diabetes, debido a su capacidad de bloquear la gluconeogénesis, y por tanto con actividad hipoglucemiante, pero se observó que además de poseer gran similitud estructural con algunos fármacos con actividad anticonvulsivante, como, por ejemplo, la acetazolamida, demostró en estudios experimentales su importante capacidad de bloquear la transmisión neuronal en las células sometidas al test de electroshock máximo con el fin de provocar crisis epilépticas<sup>2-4</sup>. TPM ha demostrado, desde su indicación por la FDA en 1995 para el tratamiento de la epilepsia, y en 1998 por las autoridades sanitarias españolas, su gran utilidad tanto en pacientes refractarios como en pacientes en que se utiliza como primera medida para tratar las crisis epilépticas, de forma diferente al resto de fármacos antiepilépticos<sup>5,6</sup>. Con el paso del tiempo, como ha ocurrido con otros fármacos anticonvulsivos, se ha observado, tanto en el laboratorio como en clínica, su capacidad de aliviar el dolor neuropático, que, además, debido a su composición y mecanismo de acción distinto del resto de fármacos de su clase, deberá desempeñar un importante papel en los próximos años en el tratamiento de los síntomas asociados a esta patología. Se resume en este trabajo las bases experimentales básicas y la experiencia que existe de su uso en humanos en el tratamiento del dolor.

## BASES FISIOPATOLÓGICAS

Sabemos que el sistema nervioso está en un continuo balance entre fuerzas excitatorias e inhibitorias. También se sabe que el dolor neuropático se produce por un desbalance entre estas fuerzas. Con el mejor conocimiento de la fisiopatología de este tipo de dolor, se han ido implicando en este complejo sistema múltiples neurotransmisores, receptores y canales, que contribuyen de manera primordial a mantener el equilibrio entre excitación e inhibición. El TPM presenta múltiples mecanismos relacionados con la producción del dolor neuropático. Veamos cada uno de ellos.

### Mecanismos de acción del topiramato

Al poseer una estructura molecular diferente al resto de fármacos anticonvulsivos, presenta un amplio mecanismo de acción, lo que podría explicar por qué actúa en patologías distintas, como es la epilepsia y el dolor neuropático. A concentraciones clínicamente relevantes, actúa a 6 niveles distintos:

### *Canales de calcio dependientes de voltaje*

TPM actúa bloqueando 2 subtipos del canal del  $\text{Ca}^{+2}$ , el tipo-L, demostrado a concentraciones de 10  $\mu\text{mol/l}$  en células neuronales, y de forma transitoria actúa en los canales de tipo no-L, a concentraciones mayores (50  $\mu\text{mol/l}$ )<sup>7</sup>. La acción sobre estos canales puede tener gran importancia en explicar su capacidad de controlar la excitabilidad neuronal, ya que interviene de forma crucial en la despolarización, en la regulación presináptica de la liberación de neurotransmisores, en señales de transmisión como segundo mensajero y en la transcripción genética<sup>8</sup>.

### *Canales de sodio dependientes de voltaje*

Los estudios más recientes en la patogénesis del dolor neuropático han demostrado la importancia de la generación de impulsos nerviosos ectópicos por daño neuronal, y en el control de estas descargas anormales intervienen los canales de  $\text{Na}^{+2}$  voltaje-dependientes<sup>9</sup>. El TPM reduce de forma significativa y dosis-dependiente (10-100  $\mu\text{mol/l}$ ) el número de potenciales de acción, así como la duración de éstos en neuronas cultivadas y en rodajas de hipocampo<sup>10</sup>. Estos efectos sobre los canales de  $\text{Na}^{+2}$  y  $\text{Ca}^{+2}$  dependientes de voltaje explicarían la acción moduladora de TPM sobre la generación de los potenciales de acción y secundariamente la transmisión sináptica.

### **Canales de potasio**

Los canales de este ión son tan importantes como los de  $\text{Na}^{+2}$  y  $\text{Ca}^{+2}$  en el control de la excitabilidad de la membrana<sup>11</sup>. La apertura de estos canales permite la salida del potasio de la célula, produciendo la fase de hiperexcitabilidad neuronal. Recientemente, un grupo de investigadores españoles<sup>12</sup> ha demostrado que topiramato facilita esta hiperpolarización de membrana a través de los canales de  $\text{K}^{+}$ , mecanismo no comprobado por otros fármacos anticonvulsivantes utilizados en nuestro medio.

Sin duda, este mecanismo de acción desempeña un papel primordial en la respuesta nociceptiva neuronal.

### **Receptores del glutamato**

El aminoácido glutamato está considerado como el mayor excitador a nivel del sistema nervioso central, y su implicación en el dolor se produce mediado a través de sus receptores, los tipos AMPA, kainato y NMDA. TPM actúa a nivel de los receptores AMPA y kainato, bloqueando las corrientes de este neurotransmisor a nivel del hipocampo en neuronas cultivadas de la rata, de forma dosis-dependiente, entre 10 y 100  $\mu\text{mol/l}$ <sup>13</sup>. Este mecanismo puede ser de gran relevancia en la fisiopatología del dolor, ya que los aminoácidos glutamato y aspartato son parte esencial en la transmisión del dolor a nivel del asta posterior de la médula espinal.

### **Receptores GABA**

Por su parte, el ácido gammaaminobutírico (GABA) es el mayor inhibidor a nivel del sistema nervioso central. El GABA actúa a través de 2 receptores, el GABA-A y el GABA-B. El TPM modula la acción del receptor GABA-A, aumentando el flujo de ión cloro al interior de la célula neuronal<sup>14</sup>, lo que se traduce en una disminución de la activación de estas células. Aunque el receptor más implicado en el dolor parece ser el GABA-B, se sabe que antagonistas del GABA-A inhiben los efectos de las betaendorfinas, lo que puede indicar que los receptores GABA-A estarían involucrados en el sistema endógeno anti-nociceptivo<sup>15</sup>.

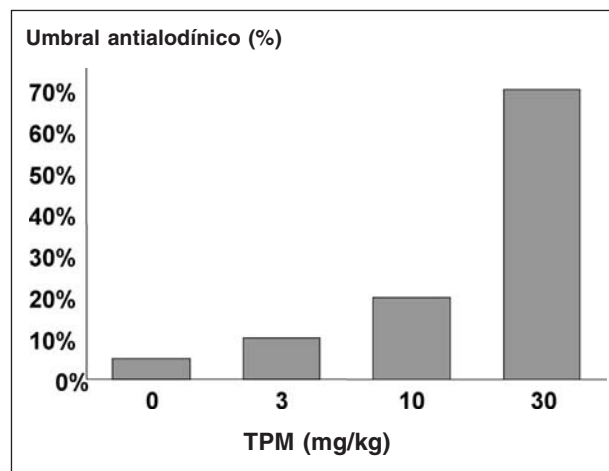
### **Anhidrasa carbónica**

No se conoce con exactitud si este mecanismo tiene propiedades anticonvulsivas o sólo se asocia a efectos adversos propios de este fármaco, como son la parestesias digitales y periorales, aunque hay hipóte-

sis que lo señalan como uno de los mecanismos implicados en su actividad analgésica, debido a que la anhidrasa carbónica, sobre todo en sus isoenzimas II y IV, que son las que se encuentran en mayor porcentaje en el cerebro y precisamente sobre las que actúa TPM<sup>16</sup>, se encuentra implicada de forma indirecta en el incremento del ión  $\text{Mg}^{+}$ -dependiente, lo que produciría una inhibición de los receptores NMDA del glutamato<sup>17</sup>, que, como hemos explicado anteriormente, estarían involucrados de forma esencial en la excitabilidad neuronal.

### **Modelo experimental de dolor neuropático con topiramato**

El TPM ha demostrado en animales de experimentación su utilidad en el dolor neuropático a través del modelo de Chung<sup>18</sup>, que consiste en la ligadura de un nervio espinal lumbar de las ratas, lo que produce daño neuronal que asemeja bastante a la alodinia e hiperalgesia de larga evolución en la pata ipsilateral. Tras introducir TPM oral a dosis de 30 mg/kg, se observó una inhibición mantenida de la alodinia de la rata, comparado al grupo control tratado con placebo ( $p = 0,03$ ). Cuando este experimento se repitió, pero con dosis repetidas a razón de 30 mg/kg/día (en 2 tomas) durante 5 días consecutivos, la inhibición máxima de la alodinia se observó ya al 3<sup>er</sup> día. El alivio de la alodinia fue dosis-dependiente, ya que no se observó efecto a dosis de 3 mg/kg de peso corporal, y un efecto parcial a dosis de 10 mg/kg<sup>19,20</sup> (Fig. 1). Este modelo sirvió de base teórica para indicar que TPM podría ser de utilidad en el tratamiento del dolor neuropático en humanos, de forma dosis-dependiente, y además de forma mantenida en el tiempo.



**Figura 1.** Efecto antialodínico del TPM en modelo experimental animal (modelo de Chung). Adaptado de: Wild KD, et al. Soc Neurosci Abstr 1997;23:2358.

## EXPERIENCIA CLÍNICA EN HUMANOS CON TOPIRAMATO

Cada vez disponemos de más información donde se observa que los pacientes tratados con TPM obtienen mejorías en sus diferentes tipos de dolor de origen neuropático. Gran parte de estos trabajos son estudios observacionales, donde los investigadores recogen su experiencia con el fármaco. Se reúnen en este apartado los resultados obtenidos por algunos de estos estudios, tanto abiertos como ensayos doble ciego.

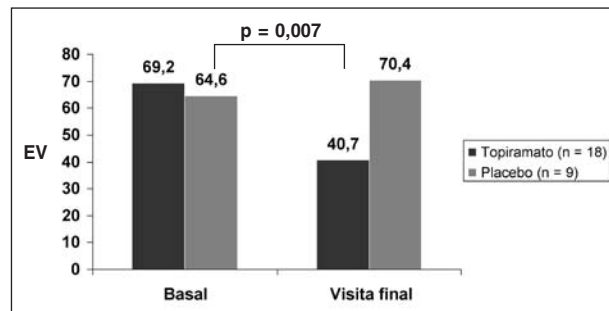
### Neuropatía diabética

Desde los primeros trabajos con TPM en esta patología, ya se empezó a demostrar que podía ser un tratamiento efectivo, ya que se utilizaba en pacientes que no habían sido tratados con éxito con los medicamentos habituales. Así, por ejemplo, Connor, et al.<sup>21</sup>, tras seguir a 20 pacientes tratados con TPM y que padecían diferentes dolores neuropáticos refractarios a estas terapias (12 de los cuales eran de origen diabético), observaron mejoría en 17 de ellos, y además pudieron experimentar cómo 4 de los pacientes diabéticos mejoraron en su función nerviosa sensorial y otros 4 mejoraban sus índices de glucemia.

En otro estudio, esta vez comparativo, López-Trigo, et al.<sup>22</sup> evaluaron durante 12 meses consecutivos a 40 pacientes con neuropatía diabética, utilizando o bien TPM (200-400 mg/día) o bien un fármaco estándar en esta patología, como es el antidepresivo tricíclico, amitriptilina (25-75 mg/día), encontrando al final del estudio que TPM fue más eficaz y mejor tolerado que este fármaco.

En un primer ensayo piloto dirigido por Edwards, et al.<sup>23</sup>, se observó que TPM disminuía el dolor asociado a la neuropatía diabética. El estudio contaba con 27 pacientes y era de 14 semanas de duración, en el que los pacientes que presentaban neuropatía diabética dolorosa de más de 6 meses de evolución eran aleatorizados para recibir TPM o placebo. Al final del estudio, se alcanzaron diferencias significativas en el cuestionario abreviado de dolor de McGill (SF-MPQ) y en la escala analógica visual (EVA), con  $p = 0,039$  y  $p = 0,007$ , respectivamente (Fig. 2).

En un último ensayo doble ciego controlado con placebo, esta vez con un número importante de pacientes ( $n = 323$ ), presentado por Vinik, et al.<sup>24</sup>, también en neuropatía dolorosa diabética, demuestra que TPM fue significativamente mejor que placebo



**Figura 2.** Diferencias significativas en la EVA (cm) al final de las 14 semanas de estudio entre TPM y placebo en pacientes con neuropatía diabética. Edwards KR, et al. *Neurology* 2000;54(Suppl 3):81.

al final del estudio (12 semanas) en todas las escalas valoradas, como fueron la EVA ( $p = 0,038$ ), el número de pacientes que redujeron su dolor  $\geq 50\%$  ( $p = 0,005$ ), la puntuación del peor dolor observado en la última semana ( $p = 0,003$ ), en la escala de sueño disruptivo ( $p = 0,020$ ) y en la impresión clínica global ( $p = 0,002$ ).

No menos esperanzador resulta el estudio de este mismo autor<sup>25</sup> en 11 pacientes que padecían de diabetes tipo II, a los cuales se les realizó una completa batería de pruebas para evaluar el daño que esta enfermedad había producido sobre las fibras tipo C. Tras introducir TPM, a las 8 semanas se observó que se habían incrementado de forma significativa la densidad de fibra nerviosa intraepidérmica (determinada por tinción inmunohistoquímica), la longitud de las dendritas y la amplitud de conducción. También se pudo comprobar cómo habían mejorado los síntomas propios de la disfunción de fibra C (respuesta a estímulos nociceptivos, sudoración y flujo sanguíneo dérmico), junto a otros parámetros (Tabla 1). Los autores señalan en este estudio que TPM podría ser el primer fármaco en modificar el curso de la neuropatía diabética a la vez que mejorar otros parámetros propios de la enfermedad.

### Neuralgia del nervio trigémino

Se ha estudiado la utilidad de TPM tanto en pacientes con neuralgia del V par idiopática como secundaria (por esclerosis múltiple). En el segundo caso<sup>26</sup>, TPM se ha mostrado efectivo en el tratamiento de pacientes con neuralgia del trigémino refractaria a múltiples fármacos. En 6 pacientes consecutivos, se obtuvo el alivio total del dolor con dosis de 100 mg cada 12 h (en uno de ellos con 150 mg cada 12 h) consiguiendo reducir este dolor desde la primera semana de tratamiento y de forma prolongada (6 meses). En el caso

**Tabla 1. Cambios observados tras la introducción de topiramato en los pacientes con diabetes tipo II. Vinik AI, et al. Diabetes 2003;52(Suppl 1):15**

Variable	Basal	Tras 8 semanas	Valor p
Presión arterial diastólica	82,7	72,1	0,0061
Colesterol total	191	176	0,002
HbA1c	7,9	7,14	0,0317
TNS	14	11,8	0,04
DFNI	3,66	7,22	0,037
Longitud de dendrita	1,42	2,34	0,036
Amplitud nervio peroneal	2,8	3,2	0,037

HbA1c: hemoglobina glucosilada; TNS: puntuación total para neuropatía; DFNI: densidad de fibra nerviosa intraepidérmica.

de neuralgias de origen desconocido<sup>27</sup>, se estudió en 8 pacientes con neuralgia del trigémino idiopática, y una dosis media de 175 mg/día, obteniéndose una respuesta excelente/buena en 6 de los 8 pacientes, 4 de los cuales quedaron en monoterapia con TPM.

Por último, en un ensayo piloto aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo<sup>28</sup>, se demostró en la variable principal que el TPM a las 12 semanas de tratamiento reducía el dolor por neuralgia idiopática entre un 31-64%. Sin embargo, en el estudio cruzado con placebo, no se pudieron corroborar estos resultados.

### Otros cuadros que cursan con dolor neuropático

TPM ha mostrado eficacia en diversos cuadros que cursan con este tipo de dolor. Por ejemplo, en neuralgia intercostal<sup>29</sup>, dolor herpético y postherpético<sup>30</sup>, dolor secundario a distrofia simpático refleja<sup>32,33</sup>, así como en otros cuadros recogidos en grandes series de casos<sup>33,34</sup>.

Es interesante apuntar que TPM se está posicionando como un fármaco de primera línea para la prevención de distintos tipos de cefaleas, principalmente la migraña y la cefalea en racimos. Ello se debe a 3 motivos principalmente; el primero es que varios de los mecanismos sobre los que actúa TPM podrían estar implicados en la fisiopatología de este tipo especial de dolor neuropático<sup>35</sup>. El segundo motivo es que otro fármaco anticomicial con mecanismos comunes al TPM, el ácido valproico, se viene usando desde hace tiempo con eficacia para esta indicación<sup>36</sup>. Por último, y sobre todo, a los ensayos doble ciego, comparados con placebo, llevados a cabo con TPM en la prevención de la migraña, los cuales han demostrado de forma significativa la eficacia de este fármaco como profiláctico de las crisis migrañosas<sup>37-40</sup>. Las dosis que

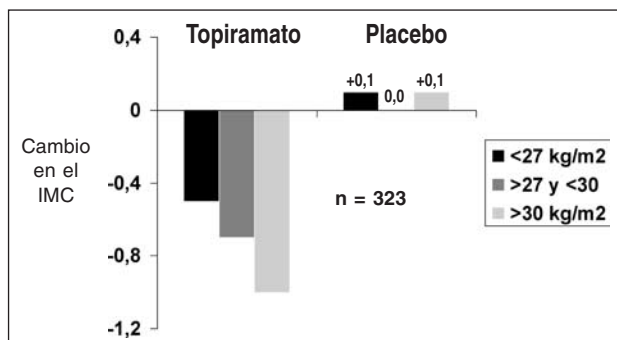
demonstraron mayor eficacia se situaron entre 100 y 200 mg/día, obteniéndose dicha mejoría desde el primer mes de tratamiento.

Se han publicado también estudios observacionales que apuntan a que también puede ser eficaz en la cefalea en racimos<sup>41,42</sup>, tanto en la de tipo episódico, como en la crónica. Las dosis eficaces utilizadas en estos casos fueron aún menores que en migraña, situándose entre 25-75 mg/día.

### TOLERABILIDAD

En cuanto a sus efectos secundarios, lo primero a destacar es que no se asocia con efectos adversos con riesgo potencial para la vida<sup>41,42</sup>. Segundo, es importante conocer bien cómo se comporta el fármaco, ya que posee un perfil de efectos adversos bastante característico; produce efectos propios de los fármacos que actúan a nivel del sistema nervioso central, como son la somnolencia, fatiga, mareo o lentitud mental. Estos efectos suelen aparecer al inicio del tratamiento, sobre todo con titulaciones rápidas, y normalmente desaparecen en pocas semanas. Y efectos más peculiares del fármaco, como son las parestesias (normalmente periorales o en manos y pies), sequedad de boca, cálculos renales y pérdida de peso. Aunque ya se ha hablado bastante sobre ello, comentaremos algunos aspectos interesantes de estos 2 últimos. Los cálculos renales<sup>42,43</sup>, principalmente compuestos de fosfato cálcico, se cree que son debidos a la inhibición de la anhidrasa carbónica. Ocurren sobre todo en varones con predisposición personal o familiar a formar cálculos, con una frecuencia de 1,5% de los pacientes tratados con TPM, aunque hay que saber que la incidencia de cálculos renales en la población normal es del 1%. La mayoría de los pacientes que desarrollan cálculos optan por seguir con el tratamiento<sup>42</sup>. Las parestesias y los cálculos se pueden prevenir recomendando a los pacientes una ingesta abundante de líquidos.

Por último, sobre el efecto de pérdida de peso referido con pacientes que toman TPM, aunque se sigue sin conocer el mecanismo exacto por el que se produce, parece ser que se debe a un incremento de la termogénesis local, lo que aumentaría el gasto energético de los adipocitos<sup>46,47</sup>. Las grandes series de pacientes (normalmente en población epiléptica) apuntan a que hasta en un 85% de todos los pacientes se produciría en mayor o menor medida este efecto, y se cuantifica dicha pérdida entre un 5-10% del peso corporal total<sup>48</sup>. Se ha relacionado funda-



**Figura 3.** Cambio medio en el IMC (índice de masa corporal) en pacientes con neuropatía diabética tras 12 semanas de tratamiento con TPM o placebo. Vinik A, et al. *Neurology* 2003;60(Suppl 1):154.

mentalmente con 3 variables: con el tiempo de tratamiento, observándose una disminución gradual y alcanzando la meseta a los 18-24 meses, la dosis (también una relación proporcional creciente), y, sobre todo, con el índice de masa corporal (a mayor índice, mayor pérdida), como se demostró en el estudio doble ciego en neuropatía diabética<sup>24</sup> (Fig. 3). Además, se ha observado que esta pérdida de peso se correlaciona con parámetros metabólicos favorables para los pacientes diabéticos, como son la disminución de los requerimientos de insulina y descenso en la glucosa, leptina y colesterol total<sup>49</sup>. En un ensayo doble ciego, comparado con placebo, en pacientes obesos sin ninguna otra patología concomitante, y recientemente publicado<sup>50</sup>, se observó que, tras 6 meses de seguimiento, TPM disminuía de forma significativa el peso a todas las dosis estudiadas, comparado con placebo, con grandes porcentajes de pacientes que perdieron un 5 y un 10% de su peso corporal basal. Concomitantemente, se observó una disminución significativa de la tensión arterial sistólica y diastólica.

## DISCUSIÓN

En primer lugar, hemos repasado cómo TPM posee la cualidad de actuar a distintos niveles, por lo que en teoría reúne todos los mecanismos de acción propios de los fármacos de su clase, con lo cual existiría un potencial sinergismo entre ellos, con menor necesidad de recurrir a otros fármacos. Además, tiene unas características farmacocinéticas consideradas como favorables, al tener absorción oral rápida, alta biodisponibilidad, cinética lineal, baja unión a proteínas plasmáticas, excreción predominante renal, y vida plasmática de 20-30 h<sup>1</sup>. Al contrario que en otras patologías donde se usa habi-

tualmente, la dosis media necesaria para encontrar eficacia suele ser menor, y aunque no existen estudios valorando específicamente este punto, el rango de dosis efectivo oscila entre 100-400 mg/día, ya por encima de esta dosis es difícil encontrar eficacia.

Aunque se hacen necesarios grandes ensayos clínicos y series de casos con importante número de pacientes que demuestren la eficacia de TPM en los diversos tipos de dolor neuropático, los datos experimentales y en la práctica de los que disponemos hacen suponer que podemos contar con un nuevo y prometedor tratamiento entre los que ya se utilizan para tratar esta patología.

Su mecanismo de acción, su perfil farmacocinético, experiencia en animales y en humanos, así como su perfil de efectos secundarios predecible, hacen de este fármaco una prometedora herramienta terapéutica para paliar esta difícil y desafiante enfermedad, como es el dolor neuropático.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Shank RP, Gardocki JF, Streeter AJ, Maryanoff BE. An overview of the preclinical aspects of topiramate: Pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action. *Epilepsia* 2000;41(Suppl 1):3-9.
2. Gardocki JF, Labinsky LS, Brown GL, Matyanoff BE. Anticonvulsant activity of McN-4853 (M) (2,3:4,5-bis-O-[l-methylethylidene]-B-D-fructopyranose sulfamate in mice and rats. *Epilepsia* 1986;27:648-
3. Maryanoff BE, Nortey SO, Gardocki JF, Shank RP, Dodgson SP. Anticonvulsant 0-alkyl sulfamates: 2,3:4,5-bis-O-(l-methylethylidene)-βD-fructopyranose sulfamate and related compounds. *J Med Chem* 1987;30:880-7.
4. Shank RP, Gardocki JF, Vaught JL, et al. Topiramate: preclinical evaluation of a structurally novel anticonvulsant. *Epilepsia* 1994;35:450-60.
5. Gatti G, Bonomi I, Jannuzzi G, Perucca E. The new antiepileptic drugs: Pharmacological and clinical aspects. *Curr Pharm Des* 2000;6:839-60.
6. Elferink AJA, Van Zwieten-Boot BJ. Analysis based on number needed to treat shows differences between drugs studied. *BMJ* 1997;314:603.
7. Zhang XL, Velumian AA, Jones OT, et al. Modulation of high-voltage activated calcium channels in dentate granule cells by topiramate. *Epilepsia* 2000;41(Suppl 1):52-60.
8. Catterall WA. Structure and function of voltage-gated ion channels. *Annu Rev Biochem* 1995;64:493-531.
9. Devor M, Seltzer Z. Pathophysiology of damaged nerves in relation to chronic pain. En: Wall PD, Melzack R (eds). *Textbook of pain*. 4ª ed. Londres: Churchill Livingstone 1999:29-164.
10. Wu SP, Tsai JJ, Gean PW. Frequency-dependent inhibition of neuronal activity by topiramate in rat hippocampal slices. *Br J Pharmacol* 1998;125:826-32.

11. Cook NS. The pharmacology of potassium channels and their therapeutic potential. *Trends Pharmacol Sci* 1988;9:21-8.
12. Herrero AI, Del Olmo N, González-Escalada JR, Solís JM. Two new actions of topiramate: inhibition of depolarizing GABAA-mediated responses and activation of a potassium conductance. *Neuropharmacology* 2002;42:210-20.
13. Gibbs JWi, Sombati S, Delorenzo RJ, Coulter DA. Cellular actions of topiramate: Blockade of kainate-evoked inward currents in cultured hippocampal neurons. *Epilepsia* 2000;41(Suppl 1):10-6.
14. White HS, Brown SD, Woodhead JH, Skeen GA, Wolf HH. Topiramate enhances GABA-mediated chloride flux and GABA-evoked chloride currents in murine brain neurons and increases seizure threshold. *Epilepsy Res* 1997;28:167-9.
15. Suh HW, Kim YH, Choi YS, et al. Effects of GABA receptor antagonists injected spinally on antinociception induced by opioids administered supraspinally in mice. *Eur J Pharmacol* 1996;307:141-7.
16. Topiramate is an inhibitor of carbonic anhydrase isoenzymes. *Epilepsia* 2000;41(Suppl 1):35-9.
17. Staley KJ, Soldo BL, Proctor WR. Ionic mechanisms of neuronal excitation by inhibitory GABAA receptors. *Science* 1995;269:977-81.
18. Kim SH, Chung JM. An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain* 1992;50:355-63.
19. Wild KD, Yagel SK, Shank RP. The Anticonvulsant Topiramate is Anti-Allodynic in a Rat Model of Neuropathic Pain. *Soc Neurosci Abstr* 1997;23:2358.
20. Shadiack AM, Molino LJ, Yagel SK, Shank RP. The novel anticonvulsant topiramate is antiallodynic in a rat model of neuropathic pain. *Analgesia* 1999;4:173-9.
21. Connor GS. Efficacy of the Anticonvulsant Topiramate in Treatment-Resistant Diabetic or Idiopathic Neuropathic Pain. Abstract of the 19<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the American Pain Society. Atlanta 2000.
22. López-Trigo J, Serra J, Ortiz P, Sancho J. Topiramate vs Amitriptyline on Diabetic Peripheral Neuropathic Pain. *J Neurol Sci* 2001;187(Suppl 1):369.
23. Edwards KR, Glantz MJ, Button J, Norton JA, Whittaker T, Cross N. Efficacy and safety of topiramate in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 2000;54(Suppl 3):81.
24. Vinik A, Hewitt D, Xiang J, Jordan D, Rosenthal N. Topiramate in the Treatment of Painful Diabetic Neuropathy: Results from a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Neurology* 2003;60(Suppl 1):154.
25. Vinik AI, Pittenger GL, Anderson SA, Stansberry KB, Mcnear E, Barlow PM. Topiramate Improves C-Fiber Neuropathy and Features of the Dysmetabolic Syndrome in Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2003;52(Suppl 1):15.
26. Zvartau-Hind M, Din MU, Gilani A, Lisak RP, Khan OA. Topiramate relieves refractory trigeminal neuralgia in MS patients. *Neurology* 2000;55(10):1587-8.
27. Haugh MJ, Connor GS. Favorable response of trigeminal neuralgia to the anticonvulsant topiramate: a retrospective study. *Cephalgia* 2000;20(4):379.
28. Gilron I, Boohar SL, Rowan JS, Max MB. Topiramate in trigeminal neuralgia: a randomized, placebo-controlled multiple crossover pilot study. *Clin Neuropharmacol* 2001;24(2):109-12.
29. Bajwa ZH, Sami N, Warfield CA, Wootton J. Topiramate relieves refractory intercostal neuralgia. *Neurology* 1999;52(9):1917.
30. Solís JM, González-Escalada JR. Mecanismos de acción del topiramato y su importancia en el tratamiento del dolor. *Rev Soc Esp Dolor* 2003;10(1):40-9.
32. Backonja MM. Topiramate in the Treatment of Chronic Neuropathic Pain: A Retrospective Chart Review. *Ann Neurol* 2001;50(Suppl 1):63-4.
33. Potter D, Edwards KR. Potential Role of Topiramate in Relief of Neuropathic Pain. *Neurology* 1998;50(Suppl 4):255.
34. Jenson MG, Royal MA, Ward S, Movva V, Bhakta B, Gunyeh I. Topiramate for the Treatment of Neuropathic and Chronic Pain Syndromes: An Open Label Trial. *Am J Pain Manage* 2002;12(1):6-23.
35. Welch KM. Pathogenesis of migraine. *Semin Neurol* 1997;17(4):335-41.
36. Corbo J. The role of anticonvulsants in preventive migraine therapy. *Curr Pain Headache Rep* 2003;7(1):63-6.
37. Edwards KR, Potter DL, Wu SC. Topiramate in the preventive treatment of episodic migraine: a combined analysis from pilot, double-blind, placebo-controlled trials. *CNS Spectr* 2003;8(6):428-32.
38. Mathew NT, Schmitt J, Jacobs D. Topiramate in Migraine Prevention (MIGR-001): Effect on Migraine Frequency. *Neurology* 60(Suppl 1):336.
39. Forde G, Bhattacharaya S, Neto W, Jacobs D. Topiramate in Migraine Prevention: Safety and Tolerability Assessments from a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study (MIGR-001). *Headache* 2003;43(5):538.
40. Brandes JL, Jacobs D, Neto W, Bhattacharaya S. Topiramate in the Prevention of Migraine Headache: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Study (MIGR-002). *Neurology* 2003;60(Suppl 1):236.
41. Wheeler SD, Carrazana EJ. Topiramate-treated cluster headache. *Neurology* 1999;53(1):234-6.
42. Lainez MJA, Pascual J, Pascual AM, Santonja JM, Ponz A, Salvador A. Topiramate in the Prophylactic Treatment of Cluster Headache. *Headache* 2003;43(7):784-9.
43. Shorvon SD. Safety of topiramate: adverse events and relationships to dosing. *Epilepsia* 1996;37(Suppl 2):18-22.
44. Jones MW. Topiramate-safety and tolerability. *Can J Neurol Sci* 1998;24:13-5.
45. Takhar J, Manchanda R. Nephrolithiasis on Topiramate Therapy. *Can J Neurol Sci* 2000;45:491-3.
46. Picard F, Deshaies Y, Lalonde J, Samson P, Richard D. Topiramate reduces energy and fat gains in lean (Fa/?) and obese (fa/fa) Zucker rats. *Obes Res* 2000;8(9):656-63.
47. York DA, Singer L, Thomas S, Bray GA. Effect of topiramate on body weight and body composition of Osborne-mendel rats fed a high-fat diet: alterations in hormones, neuropeptide, and uncoupling-protein mRNAs. *Nutrition* 2000;16(10):967-75.
48. Slater JD, Reife RA, Kamin M. Weight Changes in Epilepsy Patients Treated with Topiramate. *Neurology* 2002;58(Suppl 3):422.
49. Ben-Menachem E, Axelsen M, Johanson EH, Stagge A, Smith U. Predictors of Weight Loss in Adults with Topiramate-Treated Epilepsy. *Obes Res* 2003;11(4):556-62.
50. Bray GA, Hollander P, Klein S, et al. A 6-month randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial of topiramate for weight loss in obesity. *Obes Res* 2003;11(6):722-33.