

# Avances recientes en el manejo farmacológico de la Epilepsia

Dra. Andrea Contreras S.  
Departamento de Neurología, Clínica Las Condes.

## Resumen

# Resumen

Numerosos estudios y ensayos clínicos de nuevos fármacos antiepilépticos (FAE) se han desarrollado para el control y manejo de Epilepsias refractarias. En la última década se han incorporado nuevos antiepilépticos, cuyos estudios actuales están orientados a demostrar su eficacia y menores efectos secundarios comparados con los "FAE clásicos", utilizándolos como monoterapia en el control de Epilepsias de reciente diagnóstico.

Diferentes mecanismos de acción han sido investigados en los nuevos FAE, pero el mecanismo fisiopatológico exacto de cada uno ellos aún no está totalmente definido.

Ninguno de los nuevos FAE ha demostrado una eficacia superior a la de los "clásicos" en el control de las crisis parciales y/o generalizadas, con la excepción de algunos estudios que apoyarían una mayor eficacia de Lamotrigina sobre Carbamazepina y de Oxcarbazepina sobre Fenitoína. Mientras que otros nuevos fármacos, como la Vigabatrina, han mostrado una eficacia inferior a la Carbamazepina.

Es ampliamente aceptado que estos nuevos fármacos presentan una mejor tolerabilidad y menores efectos adversos.

Revisaremos en detalle los nuevos FAE aprobados por la FDA, sus mecanismos

de acción, farmacocinética, indicaciones principales y efectos colaterales.

## INTRODUCCIÓN

La Epilepsia es una enfermedad común, caracterizada por ser una condición neurológica crónica de crisis convulsivas recurrentes. Su prevalencia mundial, según estudios europeos, americanos, asiáticos y africanos, fluctúa entre el 0,5 y el 0,9% (1).

Su incidencia es mayor durante el primer año de vida y en el adulto mayor. La gran mayoría de los pacientes responde rápidamente al esquema farmacológico específico indicado. Sin embargo, entre un 30 y un 40% de los pacientes continúan presentando crisis a pesar de FAE en monoterapia o en esquemas combinados, lo que implica una mayor morbimortalidad y una mayor discriminación psicosocial (1, 2, 3).

Previo a 1993, la elección del anticonvulsivante estaba limitada a Fenobarbital, Primidona, Fenitoína, Carbamazepina y Ácido Valproico. Aunque estos "FAE clásicos" tienen la ventaja de su familiaridad y de su probada eficacia, muchos pacientes presentan crisis convulsivas refractarias a éstos y/o efectos adversos indeseados que obligan a discontinuar la terapia. Desde 1993, ocho

## Indicaciones de los Nuevos FAE (10)

| CRISIS PARCIALES   | CRISIS GENERALIZADAS   |
|--|--|
| Felbamato (Felbato)<br>Gabapentina (Normatol, Neurotin)<br>Levetiracetam (Keppra)<br>Lamotrigina (Lamictal)<br>Oxcarbazepina (Trileptal)<br>Topiramato (Tomapax)<br>Tiagabina (Gabitril) | Levetiracetam (Keppra)<br>Lamotrigina (Lamictal)<br>Topiramato (Tomapax) |

nuevos medicamentos anticonvulsivantes han sido aprobados por la Food and Drug Administration (FDA), lo que ha permitido ampliar las alternativas terapéuticas. Estos nuevos FAE tienen la potencial ventaja de presentar menor interacción farmacológica, un mecanismo de acción único; y buscan demostrar una mayor eficacia, con menos efectos colaterales, que los "FAE clásicos", para así ofrecer una mejor calidad de vida a los pacientes portadores de esta enfermedad (1, 2, 4, 9).

El propósito de esta revisión es conocer los nuevos FAE, analizando su eficacia, tolerabilidad, sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas y sus indicaciones clínicas.

## NUEVOS FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS

Nueve nuevos agentes -LAMOTRIGINA (LTG), GABAPENTINA (GBP), TOPIRAMATO (TPM), OXCARBAZEPINA (OXC), FELBAMATO (FBM), TIAGABINA (TGB), LEVETIRACETAM (LEV), VIGABATRINA (VGB) y ZONISAMIDA (ZNS)- han sido aprobados para el tratamiento de la Epilepsia en la última década (5).

Todos han sido inicialmente estudiados y aprobados como terapias coadyuvan-

tes en Epilepsias de difícil manejo y/o refractarias. Estos estudios no pueden extrapolarse directamente a los pacientes con Epilepsia de inicio reciente por dos razones fundamentales (5):

**1.-** Los resultados de esos estudios pueden estar alterados por la interacción farmacocinética y farmacodinámica de las diferentes politerapias empleadas.

**2.-** Es ampliamente conocido que las crisis convulsivas recurrentes se asocian a un deterioro de la plasticidad neuronal, cognitiva y a cambios psicosociales, que aún no se presentan en los pacientes diagnosticados recientemente.

Estudios específicos de los nuevos FAE para este grupo de pacientes son fundamentales para asegurar su utilización y eficacia a largo plazo.

## FELBAMATO

Fue la primera nueva droga antiepiléptica aprobada por la FDA en 1993.

Tiene un amplio espectro de acción, siendo aprobado su uso tanto en monoterapia como en terapia adjunta, para crisis parciales en el adulto y para crisis parciales y/o generalizadas asociadas al Síndrome de Lennox-Gastaut en los niños (1, 6, 8).

**a.- MECANISMO DE ACCION** (Figura 1).

El Felbamato es un derivado químicamente emparentado con el Meprobamato, pero sin su efecto ansiolítico. El FBM posee propiedades antiepilépticas y neuroprotectoras, cuyo mecanismo de acción estaría relacionado con:

- Bloqueo de canales de sodio y en menor grado los canales de calcio.
- Antagonista de los receptores de NMDA (N-metil-D-aspartato), limitando la acción excitatoria del glutamato.
- Antagonista de aminoácidos excitatorios en receptores no-NMDA.

## b.- FARMACOCINETICA

- Se absorbe rápidamente por la vía oral, alcanzando su máxima concentración plasmática en una a cuatro horas.
- Tiene metabolismo hepático y renal, sin presentar metabolitos activos.
- Tiene una vida media de 13 a 23 horas.
- Presenta interacción farmacológica con otros FAE, reduciendo la concentración plasmática de Carbamazepina y elevando la de Fenitoína y Acido Valproico. Induce además el metabolismo de los anticonceptivos orales, disminuyendo la eficacia de éstos.

## c.- EFECTOS ADVERSOS

Náuseas, anorexia, cefaleas e insomnio. Pérdida de peso, secundario a la anorexia, es frecuente al inicio del tratamiento.

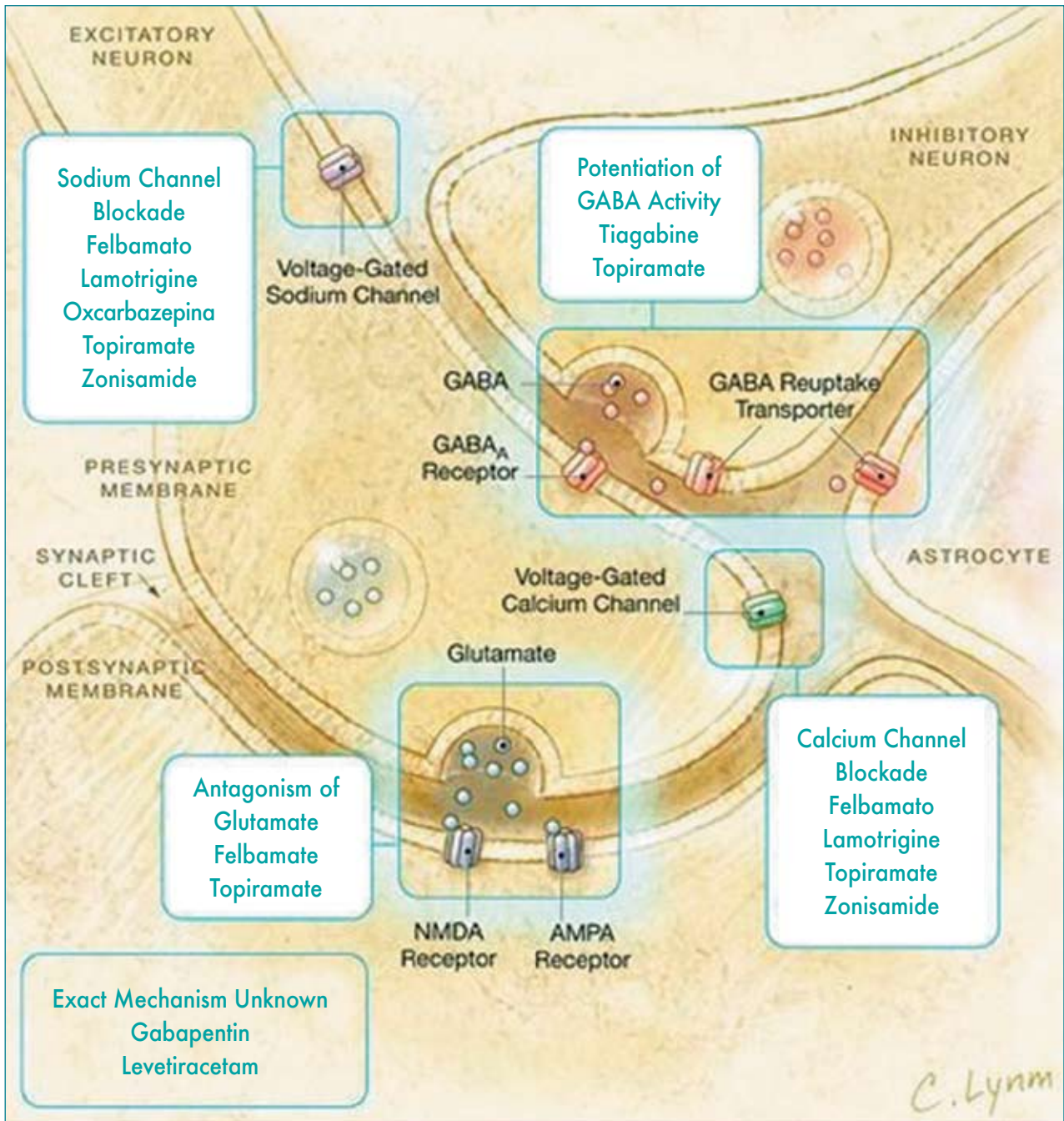


Figura 1

Reacciones idiosincráticas de toxicidad le fueron descritas un año después de su aprobación por la FDA, consistentes en cuadros de **anemia aplástica** y hepatotoxicidad (similar a la descrita para Áci-

do Valproico). Se calcula que el riesgo de anemia aplástica es 20 veces mayor que con el uso de Carbamazepina, teniendo una incidencia de 1 cada 8.000 pacientes expuestos.

#### d.- USOS CLÍNICOS

Debido a su elevada toxicidad, el uso de FBM ha sido muy restringido, limitándose, como último recurso, en pacientes con Síndrome de Lennox-Gastaut o Epi-

lepsias parciales severas, requiriendo un monitoreo hematológico seriado.

#### e.- DOSIFICACIÓN

Adultos: dosis promedio es de 3.600 mg/día, con un rango de 1.200-6.000 mg.

Niños: dosis promedio es de 45 mg/kg,

## GABAPENTINA

Su uso fue aprobado en 1993 como terapia asociada para crisis parciales con o sin generalización secundaria (1, 4, 6, 8).

#### a.- MECANISMO DE ACCIÓN (Figura 1)

Poco conocido, se piensa que incrementa la síntesis de GABA, disminuye la síntesis de glutamato y actúa a niveles de los canales de calcio.

#### b.- FARMACOCINÉTICA

- Tiene una absorción oral parcial (40-60%).
- No se une a proteínas plasmáticas ni tiene metabolismo hepático.
- Se elimina por vía renal.
- Tiene una vida promedio de siete a nueve horas.
- No se le han descrito interacciones farmacológicas.

#### c.- EFECTOS ADVERSOS

Somnolencia, vértigo y fatiga, habitualmente transitorios, que ceden después de la segunda semana de uso. Puede asociarse además a un incremento de peso.

#### d.- USOS CLÍNICOS

Tiene indicación para crisis parciales con o sin generalización secundaria, pero con una eficacia algo más limitada comparada con Carbamazepina. Su principal ventaja

radica en su amplio margen de seguridad, con buena tolerabilidad y una ausencia de interacción farmacológica.

El 80% de sus indicaciones actuales comprenden: dolor neuropático, cefalea vascular, espasticidad y enfermedad bipolar.

#### e.- DOSIFICACIÓN

Dosis de mantención: 900-4.800 mg/día, con un promedio de 1800 mg/día..

## LAMOTRIGINA

FAE de amplio espectro, aprobado en 1994, para el tratamiento adjunto de crisis parciales. Posteriormente se aprobó su uso en monoterapia en crisis generalizadas asociadas al Síndrome de Lennox-Gastaut y en crisis parciales del adulto (1, 4, 6, 8).

#### a.- MECANISMO DE ACCIÓN

Bloqueo de los canales de sodio y calcio.

#### b.- FARMACOCINÉTICA

- Se absorbe completamente por la vía oral, alcanzando su máxima concentración en 1 a 3 horas.
- Tiene metabolización hepática.
- Su vida media es de 23 a 36 horas.
- La coadministración con drogas inductoras del metabolismo hepático reduce la vida media de LTG. Ácido Valproico prolonga la vida media de LTG.
- LTG potencia los efectos tóxicos de Carbamazepina por un mecanismo de tipo farmacodinámico.
- No tiene mayor interacción con los anticonceptivos orales.

#### c.- EFECTOS ADVERSOS

Mareos, visión borrosa, diplopia, somnolencia y temblor. De los efectos idio-

sincráticos, la erupción cutánea es el más importante, presentándose en el 1% de la población pediátrica expuesta y en el 0,3% de la población adulta. Este riesgo aumenta si la droga se introduce rápidamente o se usa concomitantemente con Ácido Valproico.

#### d.- USOS CLÍNICOS

Es efectiva en el control de crisis parciales y generalizadas, tanto en monoterapia como en terapia adjunta. También se ha demostrado su utilidad en epilepsias idiopáticas generalizadas tales como las ausencias y la epilepsia mioclónica juvenil, como en el Síndrome de Lennox-Gastaut.

Su única limitación lo constituye el hecho de requerir un mayor tiempo para alcanzar la dosis terapéutica de mantención (8-12 semanas).

#### e.- DOSIFICACIÓN

Adultos: dosis de mantención es de 200-400 mg/día.

Niños: dosis de mantención es de 2 a 10 mg/kg/día.

Estas dosis deben ajustarse si se administra en concomitancia con drogas inductoras del metabolismo hepático.

## TOPIRAMATO

Fármaco de amplio espectro, aprobado como tratamiento adjunto para crisis parciales y crisis primariamente generalizadas. La FDA aún no ha aprobado su uso en monoterapia (1, 4, 6, 8).

#### a.- MECANISMO DE ACCIÓN (Figura 1)

- Bloquea los canales de sodio y calcio.
- Potenciación del efecto GABA.
- Antagonismo de receptores de glutamato.

**b.- FARMACOCINÉTICA**

- Se absorbe por la vía oral en un 80%.
- Tiene una farmacocinética lineal.
- Sufre metabolización hepática.
- Se elimina por vía renal, con una vida media promedio de 19 a 25 horas.
- La Carbamazepina y Fenitoína reducen hasta en un 50% su concentración plasmática.
- El TPM aumenta hasta en un 25% el nivel plasmático de Fenitoína y reduce el efecto de los anticonceptivos orales.

**c.- EFECTOS ADVERSOS**

Anorexia y pérdida de peso, ataxia, somnolencia y mareos. Reduce la capacidad de concentración y entre el 1 y el 2% se asocia a litiasis renal. Se han descrito casos de glaucoma en pacientes pediátricos (10).

**d.- DOSIFICACIÓN**

Dosis de mantención: 100-200 mg/día (titulación lenta, iniciando con 25mg/día).

**TIAGABINA**

Aprobada por la FDA en 1997 para el tratamiento adjunto de crisis parciales con o sin generalización secundaria. No ha sido aprobado su uso en monoterapia (1,4,6).

**a.- MECANISMO DE ACCIÓN ( Figura 1)**

Reduce la recaptación neuronal y astrocitaria de GABA, aumentando la cantidad de éste en la hendidura sináptica.

**b.- FARMACOCINÉTICA**

- Se absorbe por la vía oral en un 100%.
- Tiene metabolismo hepático.
- Su vida media es de siete a nueve horas en pacientes no inducidos, y de dos a cuatro horas en pacientes tratados con-

comitantemente con fármacos inductores enzimáticos.

- Interacciona con otros FAE.

**c.- EFECTOS ADVERSOS**

Vértigo, temblor, sedación, dificultad de concentración, ataxia e insomnio. En la mayoría de los casos son efectos transitorios y leves, y se relacionan con la dosis. La TGB se ha relacionado con casos aislados de status no convulsivo y con la generación de mioclonías.

**d.- DOSIFICACIÓN**

Dosis de mantención: 30-32 mg/día.

**LEVETIRACETAM**

Aprobado en 1999 para el tratamiento adjunto de crisis parciales en el adulto con o sin generalización secundaria. Existen escasos estudios para su uso en niños (1, 2, 4, 6).

**a.- MECANISMO DE ACCIÓN ( Figura 1)**

No bien definido. Se piensa que actuaría a nivel de receptores GABA y bloquearía los canales de calcio y de potasio.

**b.- FARMACOCINÉTICA**

- Se absorbe completamente por vía oral, alcanzando su concentración plasmática máxima en 0,6 a 1,3 horas.
- En su gran mayoría es eliminado por la vía renal.
- Tiene una vida media de seis a ocho horas.
- No se le han descrito interacciones farmacocinéticas con otros medicamentos. Se ha observado una interacción farmacodinámica con la Carbamazepina, con potenciación de la toxicidad de ambas drogas.

**c.- EFECTOS ADVERSOS**

Sedación, cambios de carácter, trastornos de conducta, astenia y mareos. No se le han descrito reacciones de tipo idiosincrásico.

**d.- DOSIFICACIÓN**

Dosis de mantención: 1.000-4.000 mg/día, introducidas en un período de tres a seis semanas.

**OXCARBAZEPINA**

Análogo de Carbamazepina, siendo aprobado su uso tanto en monoterapia como en terapia adjunta para el control de crisis parciales y generalizadas en pacientes  $\geq$  a 4 años. No ha demostrado efectividad en las ausencias o mioclonías (1, 2, 4, 6).

**a.- MECANISMO DE ACCIÓN ( Figura 1)**

- Bloqueo de canales de sodio.
- Modula los canales de calcio.
- Incrementa la conductancia del potasio.

**b.- FARMACOCINÉTICA**

- Buena absorción por vía oral.
- Tiene una vida media de 8 a 10 horas.
- Se elimina principalmente por vía renal.
- Interacciona con otros FAE, produciendo un aumento de concentración plasmática de Fenobarbital y Fenitoína y reduce las concentraciones de los anticonceptivos orales.

**c.- EFECTOS ADVERSOS**

- Vértigo, diplopia, somnolencia, náuseas y ataxia. Habitualmente son transitorios y se reducen con la disminución temporal de la dosis.
- Hiponatremia, especialmente en pacientes adultos mayores y habitualmente es dosis dependiente (7).
- La incidencia de erupciones cutáneas



es menor que lo observado para Carbamazepina.

#### **d.- DOSIFICACIÓN**

Dosis mantención: 900-1.200 mg/día.

Dosis de inicio: 150-300 mg/día.

## ZONISAMIDA

Agente de amplio espectro, se ha demostrado su eficacia en terapia adjunta para el control de crisis parciales y generalizadas,

especialmente en las de tipo Mio-clónicas (1, 4, 6).

#### **a.- MECANISMO DE ACCIÓN**

Es una sulfonamida que actúa bloqueando los canales de sodio y de calcio. Tendría además un débil efecto inhibitor de la anhidrasa carbónica.

#### **b.- FARMACOCINÉTICA**

- Absorción completa por vía oral, alcan-

zando un máximo de concentración plasmática a las dos-cinco horas.

- Sufre metabolización hepática, pero no posee un efecto inductor hepático ni induce su propio metabolismo, por lo que no interacciona con otros medicamentos.

- Tiene una vida media de 50-70 horas, lo que permitiría su administración en una sola toma diaria.

- Drogas inductoras hepáticas reducen la vida media de ZNS en un 50%.

Cuadro Comparativo de los Nuevos FAE (10)

| FAE           | ESPECTRO DE ACCIÓN | VIDA MEDIA (horas)   | METABOLISMO / ELIMINACIÓN | EFFECTOS ADVERSOS  |
|---------------|--------------------|----------------------|---------------------------|--|
| Gabapentina   | Limitado           | 5 - 9                | Renal                     | Irritabilidad, somnolencia, aumento de peso              |
| Lamotrigina   | Amplio             | 7 - 60<br>x: 23 - 36 | Hepática                  | Rush cutáneo   |
| Levetiracetam | Amplio             | 4 - 8                | Renal                     | Irritabilidad  |
| Oxcarbazepina | Limitado           | 7 - 12               | Hepática / Renal          | Fatiga, ataxia   |
| Tiagabina     | Limitado           | 4 - 9                | Hepática                  | Letargia, confusión mental                               |
| Topiramato    | Amplio             | 12 - 25              | Hepática / Renal          | Glaucoma, irritabilidad, hiperactividad, pérdida de peso |
| Zonisamida    | Amplio             | 20 - 70              | Hepática                  | Hipertermia, oligohidrosis, rush                         |
| Felbamato     | Amplio             | 13 - 23              | Hepática / Renal          | Náuseas, anorexia, anemia, aplástica                     |

Efectos de los Nuevos FAE sobre los Niveles Plasmáticos de los FAE Clásicos (6, 8)

|                 | GABAPENTINA | LAMOTRIGINA  | FELBAMATO     | TOPIRAMATO            | OXCARBAZEPINA     |
|-----------------|-------------|--------------|---------------|-----------------------|-------------------|
| Fenitoína       | -----       | -----        | Aumenta (25%) | ----- 0 Aumenta (25%) | Aumenta (0 - 40%) |
| Ácido Valproico | -----       | Reduce (25%) | Aumenta (40%) | Reduce (11%)          | -----?            |
| Carbamazepina   | -----       | -----        | Renal         | -----                 | Reduce?           |
| Fenobarbital    | -----       | -----        | No hay datos  | -----                 | Aumenta (15%)     |

**c.- EFECTOS ADVERSOS**

- Anorexia, astenia, somnolencia, mareos, ataxia y pérdida de peso.
- Litiasis renal.
- Erupciones cutáneas, incluyendo el Síndrome Stevens-Johnson, ha sido reportado.
- Oligohidrosis es frecuente en niños.

**d.- DOSIFICACIÓN**

Dosis de mantención: 200-400 mg/día en adultos y 4-8 mg/kg en niños.

**VIGABATRINA**

Su principal utilidad se ha demostrado en el Síndrome de West, especialmente el secundario a esclerosis tuberosa. Como monoterapia tiene menor eficiencia pero mejor tolerada que la Carbamazepina en el control de crisis parciales de inicio reciente.

Hay evidencias de eficacia en el control del Síndrome de Lennox-Gastaut y no está indicada en las epilepsias mioclóni-

cas y ausencias, ya que puede incrementar el número de crisis (1, 4, 6, 8, 11).

**a.- MECANISMO DE ACCIÓN ( Figura 1)**

Inhibe en forma irreversible a la enzima GABA transaminasa, aumentando la disponibilidad de GABA a nivel sináptico.

**b.- FARMACOCINÉTICA**

- Se absorbe en un 80% por la vía oral.
- No tiene metabolismo hepático y se elimina por la vía renal.
- Tiene una vida media de seis a ocho horas.
- Reduce levemente las concentraciones plasmáticas de Fenitoína.

**c.- EFECTOS ADVERSOS**

- Mareos, vértigo, sedación, alteraciones conductuales y ganancia de peso.
- Se ha demostrado una restricción del campo visual irreversible, probablemente por un efecto tóxico por el acumulo de GABA en la retina.

**d.- DOSIFICACIÓN**

Dosis de mantención: 2-4 gr/día en una o dos dosis.

**CONCLUSIÓN**

El desarrollo de nuevas drogas antiepilépticas ha permitido ampliar las opciones terapéuticas y ofrecer ventajas significativas en el manejo de la enfermedad, especialmente en el sentido de menores efectos adversos y un mayor control de crisis que han sido refractarias con los FAE clásicos.

Numerosos ensayos clínicos controlados apoyan la eficacia y buena tolerabilidad de los nuevos FAE. Aunque aún faltan evidencias para demostrar que los nuevos medicamentos son más eficaces, varios estudios han demostrado su amplio espectro de actividad, escasas interacciones medicamentosas y su mejor tolerabilidad, enfatizando que hasta el momento, ninguno de los nuevos fármacos ha de-

mostrado una mayor eficacia que los clásicos. Se les acepta una eficacia similar, con la excepción para LTG y OXC que tendrían una mayor efectividad que la Carbamazepina y Fenitoína.

Dejando en claro que la mejor tolerabilidad de estos nuevos FAE es lo ampliamente aceptado hasta la fecha, el alto costo de estos medicamentos hace cuestionar la ventaja de su uso.

En la medida que aumente la experiencia con el uso de estos medicamentos, y futuros estudios sean desarrollados, las ventajas de estos nuevos FAE será más evidente.

## BIBLIOGRAFÍA

1> LaRoche S, Helmers S. "The New Antiepileptic Drugs. Scientific Review". JAMA.2004; 291:605-614.

2> LaRoche S, Helmers S. "The New Antiepileptic Drugs. Clinical Applica-

tions". JAMA.2004; 291:615-620.

3> Díaz-Arratia R, Agostini M, Van Ness P. "Evolving Treatment Strategies for Epilepsy". JAMA.2002; 287:2917-2920.

4> Kwan MD P., Brodie M. "Clinical trials of antiepileptic medications in newly diagnosed patients with epilepsy". Neurology.2003; 60.N°11.

5> Schachter S. "Epilepsy: major advances in treatment". The Lancet Neurology.2004; 3.N°1.

6> Arroyo S., Asconapé J. "Nuevos Fármacos Antiepilépticos". Epilepsias, Diagnóstico y Tratamiento.2004; 32:470-487.

7> Stephen L., Brodie M. "Epilepsy in elderly people" Lancet.2000; 355: 144-148.

8> Curry W., Kulling D. "Newer Antie-

pileptic drugs: Gabapentin, Lamotrigine, Felbamate, Topiramate and Fosphenytoin". Clinical Pharmacology.1998; February 1.

9> Dichter MA, Brodie MJ. « New Antiepileptic drugs ». N England J.Med. 1996; 334:1583-90.

10> Holmes G., Bergey G. "Recent Advances in the Management of Epilepsy". Live Web Conference.January 14, 2004.

11> Moya P., Godoy J. "Efectos Adversos visuales de las Drogas Antiepilépticas". Cuadernos de Neurología. 2003; vol XXVII.

12> Brodie MJ., Kwan P. "Staged approach to Epilepsy management". Neurology.2002; 58 (suppl S): S2-8.

13> Brodie MJ. "Do we need any more new antiepileptic drugs?" Epilepsy Res.2001; 45: 3-6.

Efectos de los FAE Clásicos sobre los Niveles Plasmáticos de los Nuevos FAE (8)

|               | FENITOÍNA    | AC. VALPROICO  | CARBAMAZEPINA | FENOBARBITAL |
|---------------|--------------|----------------|---------------|--------------|
| Gabapentina   | -----        | -----          | -----         | -----        |
| Lamotrigina   | Reduce (50%) | Aumenta (100%) | Aumenta (40%) | Reduce (40%) |
| Felbamato     | Reduce (40%) | -----          | Reduce (40%)  | No hay datos |
| Topiramato    | Reduce (48%) | Reduce (14%)   | Reduce (40%)  | No hay datos |
| Oxcarbazepina | Reduce       | Aumenta        | Reduce        | Reduce       |