

INFORMACION TERAPEUTICA

del Sistema Nacional de Salud

Vol 28-Nº 2-2004

Dirección Internet: <http://www.msc.es/farmacialinfmedic>

SUMARIO

- Antiepilépticos: aportación de los nuevos fármacos.
- Las nuevas insulinas: revisión.
- Grupos terapéuticos y Principios activos de mayor consumo en el SNS durante 2002.
- Nuevos principios activos: Dutasterida.
- Informaciones de interés: Indicadores de la prestación farmacéutica del SNS a través de receta. Año 2002.

Antiepilépticos: Aportación de los nuevos fármacos

Saiz Díaz RA¹

RESUMEN

■ La epilepsia es una enfermedad crónica frecuente en nuestro medio con un alto coste social y económico. Aproximadamente un tercio de los pacientes no están controlados pese a recibir tratamiento con uno o varios fármacos anticomociales. En nuestro país se han incorporado ocho nuevos antiepilépticos en los últimos años: vigabatrina, lamotrigina, felbamato, gabapentina, tiagabina, topiramato, levetiracetam y oxcarbazepina. Inicialmente indicados para el control de crisis parciales, algunos han mostrado un espectro de acción más amplio. Aportan nuevos mecanismos de acción, mejores características farmacocinéticas y menores interacciones medicamentosas y efectos adversos severos. No obstante no han demostrado mayor eficacia terapéutica que los antiepilépticos clásicos, aunque todavía no hay estudios comparativos de eficacia entre sí y su coste es mayor.

PALABRAS CLAVE: Fármacos antiepilépticos, tratamiento de la epilepsia.

Inf Ter Sist Nac Salud 2004; 28: 33-40

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es el trastorno neurológico crónico severo más frecuente. La incidencia de epilepsia en España se cifra en 50 casos nuevos por 100.000 habitantes y año y su prevalencia en 5-10 casos por 1000 habitantes. De ellos unos 160.000 pacientes no están controlados con medicación. Se estima que el 5% de la población padece alguna crisis epiléptica a lo largo de su vida. La epilepsia es una enfermedad con importantes repercusiones sociales y económicas en la que se demandan tratamientos más eficaces y con menores efectos adversos.

ABSTRACT

■ Epilepsy is a prevalent chronic neurological condition with high social and economic costs. About one third of epileptic patients continue having seizures despite the use of antiepileptic drugs, either alone or in combination. In recent years eight new antiepileptic drugs have been introduced in our country: vigabatrine, lamotrigine, felbamate, gabapentine, tiagabine, topiramate, levetiracetam and oxcarbazepine. Although designed to control partial seizures, some of the new drugs have demonstrated broader spectrum of activity. New antiepileptic drugs offer new mechanisms of action, better pharmacokinetic properties, fewer drug interactions and better adverse effects profiles. Nevertheless new antiepileptic drugs have not shown higher seizure control than traditional antiepileptic drugs, there are no trials that compare the new antiepileptic drugs with each other and new drugs price is considerable more expensive.

KEY WORDS: Antiepileptic drugs, epilepsy treatment.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTICOMOCIALES

Las crisis epilépticas son episodios limitados en los que se altera la función cerebral causados por una actividad anormal y excesiva de grupos de neuronas corticales. La activación neuronal viene dada por el potencial de membrana y este depende de las concentraciones de iones en el espacio intra y extracelular y del flujo de los mismos a través de la membrana. Simplificando, las crisis se originan ante un desequilibrio entre los procesos excitadores e inhibidores. En el sistema nervioso central el glutamato es el más importante entre los neurotransmisores excitadores y el ácido gamma-aminobutírico (GABA) entre los inhibidores. Cada uno de ellos tiene receptores específicos que cambian de configuración cuando el glutamato o el GABA o cualquier agonista se unen a ellos. Esto supone la apertura o cierre de

¹ Neurólogo de la Sección de Epilepsia. Servicio de Neurología. Hospital Doce de Octubre, Madrid.

distintos canales iónicos que originan intercambio de iones entre los espacios intra y extracelular alterando el potencial de membrana. Los anticósmicos clásicos actúan básicamente sobre canales iónicos de sodio o calcio dependientes de voltaje. Los nuevos fármacos antiepilépticos (FAE) han pretendido una acción más marcada sobre los principales neurotransmisores, favoreciendo la acción del GABA a distintos niveles (análogos, inhibidores de la recaptación y de la degradación) o mediante efecto antiglutaminérgico. No obstante, en general actúan a varios niveles y con mecanismos todavía parcialmente conocidos.

DESCRIPCIÓN DE LOS NUEVOS FAE

Uno de los principios básicos del tratamiento de las epilepsias es que los FAE escogidos deben ser los indicados para el síndrome concreto, o en su defecto, tipo de crisis que presenta el paciente. Además, debe tenerse en cuenta la edad, si hay enfermedades u otros tratamientos médicos asociados, y el perfil de efectos adversos del fármaco. El *tratamiento inicial siempre* ha de ser con *monoterapia*, con dosis lentamente ascendentes hasta alcanzar un control total de las crisis o la aparición de efectos adversos, de esta manera el 47% de los pacientes permanece libre de crisis a largo plazo. Aproximadamente el 13% de los pacientes que no se controlan con la monoterapia inicial lo harán con un segundo FAE en monoterapia o incluso un tercero (1%). Un 3% de los pacientes no controlados con monoterapia se beneficiarán del uso simultáneo de dos FAE. Pero existe un 30% de pacientes con epilepsia farmacorresistente que no se controla tras probar varios regímenes de politerapia. Dicho de otro modo, sólo el 11% de los pacientes que no responden al primer FAE ensayado llegan a quedar asintomáticos.

Disponemos de amplia experiencia en el uso de los FAE clásicos, especialmente de los cuatro de mayor importancia (fenobarbital, fenitoína, carbamazepina y valproato). Casi todos ellos muestran una eficacia similar en el control de las crisis parciales y generalizadas, salvo el fenobarbital. Hay estudios que consideran a la carbamazepina como algo más superior para el control de crisis parciales complejas. Fármacos de uso menos extendido como la etoxusimida sólo están indicados para el control de las ausencias típicas y el valproato es de elección en las crisis y epilepsias mioclónicas y en las ausencias, además de emplearse en otras epilepsias generalizadas y parciales. El principal problema que presentan gran parte de los fármacos clásicos, aparte de que exista un grupo de pacientes farmacorresistentes, se debe a sus características farmacocinéticas: ejercen una fuerte inducción/inhibición del sistema citocromo P₄₅₀ (dificultades de manejo de otros medicamentos y FAE concomitantes) y se unen en gran medida a prote-

ínas plasmáticas, por lo que habitualmente precisan de monitorización de los niveles plasmáticos. Además hay que vigilar potenciales reacciones adversas hematológicas, hepáticas y cutáneas y pueden tener efectos adversos importantes sobre SNC y otros sistemas (alteraciones hormonales, ovario poliquístico relacionado con valproato, osteoporosis, etc.)

Con el objetivo de soslayar estas desventajas y ofrecer una alternativa a ese grupo de pacientes que no se controla con la monoterapia inicial se han desarrollado los nuevos FAE. Dado que las epilepsias de más difícil control suelen ser las focales, su indicación principal aparece como coadyuvante en este grupo de pacientes refractarios. Posteriormente algunos han demostrado tener un espectro de acción más amplio. Sus principales cualidades son una farmacocinética más idónea y la escasa unión a proteínas, con lo que se facilita su empleo conjunto con otros fármacos. También son menos frecuentes las reacciones idiosincrásicas graves y no es precisa una monitorización de niveles ni de parámetros hematológicos o hepáticos (salvo el felbamato). Sucesivamente hemos dispuesto de Vigabatrina (VGB), Lamotrigina (LTG), Felbamato (FBM) cuyo uso fue restringido solo un año después, Gabapentina (GBP), Tiagabina (TGB), Topiramato (TPM), Levetiracetam (LEV) y Oxcarbazepina (OXC).

En este artículo se revisan las indicaciones en el tratamiento de la epilepsia, aunque algunos de los nuevos antiepilépticos se emplean en el dolor neuropático, profilaxis antimigrañosa y trastornos psiquiátricos con un uso incluso mucho más extendido que en epilepsia.

• VIGABATRINA

Características.- Es una molécula análoga del GABA. Inhibe de manera selectiva e irreversible la GABA transaminasa (encargada de metabolizar GABA) por lo que aumenta su concentración. La absorción oral es rápida, no se une a proteínas plasmáticas y se elimina casi sin modificar en orina.

Indicaciones.- Aunque ha sido un fármaco ampliamente empleado en epilepsias parciales refractarias, su uso actualmente queda casi restringido al tratamiento de los espasmos infantiles (Síndrome de West). Empleado en monoterapia ha demostrado igual eficacia que la ACTH, especialmente en los pacientes con Síndrome de West secundarios a esclerosis tuberosa. No debe utilizarse en pacientes con crisis de ausencia o mioclónicas ya que puede empeorarlas.

Reacciones adversas.- Su principal efecto secundario, que ha limitado extensivamente su uso, es el riesgo de pérdida del campo visual que sucede en el 17-40%

POSOLOGÍA DE LOS NUEVOS FAE

FAE	DOSIS INICIAL (día)	DOSIS MANTENIMIENTO/día
FELBAMATO	Adultos: 600-1200 mg en 2-3 tomas. ↑ 600 mg semanal.	3600 mg Máximo 45mg/Kg
	Niños: 7,5-15mg/Kg en 3-4 tomas.	
GABAPENTINA	Adultos: 300 mg. ↑ 300 mg/d hasta 900 mg(3 tomas) y luego ↑ 300-600 mg semanales	900-3600 mg en 3 tomas
	Niños: 10 mg/Kg. ↑ 10 mg/Kg/d hasta 30 mg/Kg/d en tres tomas	40-50 mg/Kg
LAMOTRIGINA	Adultos: Semana 1 ^a -2 ^a : 25 mg Semana 3 ^a -4 ^a : 50 mg. ↑ 50-100 mg cada 2 semanas. + VPA: MITAD de dosis + FAE INDUCTORES: DOBLE de dosis	100-200 mg (1 ó 2 tomas) 100-200 mg 200-400 mg
	Niños: + VPA: Semana 1 ^a -2 ^a : 0,15mg/kg Semana 3 ^a -4 ^a : 0,3mg/kg +FAE induc.: Semana 1 ^a -2 ^a : 0,6mg/kg Semana 3 ^a -4 ^a : 1,2g/kg	1-5 mg/kg (máx 200mg) 5-15mg/kg (máx 400 mg)
LEVETIRACETAM	1000 mg en 2 tomas. ↑ 500 mg cada 2-4 semanas	1000-3000 mg
OXCARBAZEPINA	Adultos: 600 mg en 2 tomas. ↑ 300-600 mg semanales	1200-2400 mg (2 tomas)
	Niños: 8-10 mg/Kg en 2 tomas. ↑ hasta 10mg/Kg semanales	30 mg/kg
TIAGABINA	5mg en 2 tomas. ↑ 5mg cada semana (repartir en tres tomas)	15-30 mg (3 tomas) 30-60 mg + FAE Inductor
TOPIRAMATO	Adultos: 25-50 mg en 2 tomas durante 2 semanas. ↑ 25-50 mg cada 1-2 semanas.	200-500 mg (2 tomas)
	Niños: 1-3 mg/Kg en 2 tomas durante 2 semanas. ↑ 1-3 mg/Kg cada 1-2 semanas.	5-9 mg/Kg
VIGABATRINA	Niños: 40 mg/Kg Lactantes (West): 50-150 mg/Kg.	0,5-3 g (2 tomas)

de los pacientes. Suele comenzar tras varios meses del inicio del tratamiento y supone una restricción concéntrica del campo visual que afecta preferentemente a los campos nasales, difícil de detectar por ello hasta que el déficit es severo. Se deben realizar campimetrías periódicas de control a todos los pacientes lo que resulta muy difícil en niños pequeños o con retraso psíquico. En el caso de Síndrome de West hay que tratar de retirar lentamente el tratamiento con vigabatrina pocos meses después de lograr el control de las crisis. Otros efectos secundarios son aumento de peso, depresión y psicosis.

• **LAMOTRIGINA**

Características.- Es un compuesto feniltriacínico. Actúa bloqueando canales de sodio dependientes de voltaje (como fenitoína y carbamazepina) pero, sobre todo, en células depolarizadas, con lo que altera escasa-mente la actividad fisiológica eléctrica normal. A mayores concentraciones actúa sobre los canales de calcio disminuyendo la liberación de glutamato.

Farmacocinética.- Se absorbe rápidamente y la unión a proteínas plasmáticas es del 55-60%. Se metaboliza por glucoronización hepática y su semivida (24-

ALGUNAS CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS DE LOS NUEVOS FAE

	Inductor enzimático	Inhibidor enzimático	% unión proteínas	Ajuste en insuficiencia renal	Ajuste en insuficiencia hepática
GABAPENTINA	-	-	-	SÍ	-
FELBAMATO	-	SÍ	22-25	-	Contraindicado
LAMOTRIGINA	-	-	55	-	SÍ
LEVETIRACETAM	-	-	-	SÍ	-
OXCARBAZEPINA	Leve CYP3A	-	40	SÍ	-
TIAGABINA	-	-	96	-	SÍ
TOPIRAMATO*	-	-	15	SÍ	-
VIGABATRINA*	-	-	-	SÍ	-

* Pueden modificar los niveles de DPH

35 horas) se ve muy influida por otros fármacos (14 horas con inductores como PTH y CBZ o hasta 70 horas cuando se administra con ácido valproico). No precisa ajuste de dosis en insuficiencia renal y sí en insuficiencia hepática. No altera la eficacia de anticonceptivos orales aunque éstos pueden hacer necesario incrementar la dosis del fármaco.

Indicaciones.- Estaba inicialmente indicada como tratamiento coadyuvante de crisis parciales en niños, adultos y en el Síndrome de Lennox-Gastaut, después su uso se ha ampliado al empleo en monoterapia en la epilepsia del adulto. Ha mostrado eficacia en controlar tanto crisis parciales como generalizadas (eficacia similar a DPH y CBZ en ensayos comparativos en monoterapia con mejor tolerancia). La respuesta a LTG es especialmente buena en algunas epilepsias generalizadas, sobre todo en las ausencias y crisis atónicas. Su asociación con VPA puede ser muy útil en el control de epilepsias de ausencias y mioclónicas generalizadas.

Reacciones adversas.- En cuanto a los efectos adversos es un fármaco con escaso efecto sedante y sobre la función cognitiva en comparación con otros FAE. La acción sobre SNC implica la posibilidad de cefalea, mareo, ataxia, diplopia (potenciadas con la administración conjunta de CBZ). Otros efectos son de tipo gastrointestinal (anorexia, náuseas...). Aproximadamente el 10% de los pacientes desarrolla un rash cutáneo, que puede ser muy grave (Síndrome Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica). El rash es el principal efecto adverso de la LTG y su frecuencia es mayor si se administra junto con VPA o cuando se inicia el tratamiento con dosis elevadas o con un escalado de dosis rápido.

No altera significativamente los niveles de otros FAE pero su metabolismo se ve acelerado en presencia

de FAE inductores (PTH, CBZ, PB, Primidona) y su semivida se prolonga mucho cuando se administra con VPA (potente inhibidor del citocromo P₄₅₀), por lo que, cuando se utilizan asociados, su dosis debe reducirse e introducirse más despacio.

• FELBAMATO

Características.- Es un dicarbamato que bloquea canales de sodio y calcio voltaje dependientes y antagoniza receptores N-metil-D-aspartato (NMDA).

Farmacocinética.- La disponibilidad oral es elevada y se une escasamente a proteínas (20-25%). Es un potente inhibidor del sistema hepático P₄₅₀ con lo que eleva los niveles de otros fármacos, especialmente de VPA, cuya dosis debe reducirse en un 20-30% si se administran conjuntamente.

Indicaciones.- Aunque presenta un amplio espectro de acción tanto sobre crisis parciales como generalizadas su uso queda muy limitado por su toxicidad potencial. Sólo está autorizado para emplearlo como coadyuvante en pacientes mayores de 4 años con Síndrome de Lennox-Gastaut resistentes a otros FAE y debe aportarse un consentimiento informado. Precisa monitorización de hemograma y perfil hepático.

Reacciones adversas.- Los efectos adversos idiosincrásicos son los más graves: aplasia medular (1 de cada 4000-8000) y hepatotoxicidad severa. Los efectos más frecuentes son leves y consisten en molestias gastrointestinales, anorexia e insomnio.

• GABAPENTINA

Características.- Es una molécula análoga del GABA aunque su efecto terapéutico no se produce

PRINCIPALES EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS NUEVOS FAE

	EFFECTOS HABITUALES	EFFECTOS IDIOSINCRÁSICOS	CONTROLES RECOMENDADOS
GABAPENTINA	Sedación, ataxia, cefalea, diplopia, fatiga.	-	-
FELBAMATO	Insomnio, pérdida de peso, alteraciones gastrointestinales, somnolencia, cambios del comportamiento	Anemia aplásica Fallo hepático	Hemograma/Perfil hepático
LAMOTRIGINA	Somnolencia/insomnio, diplopia, ataxia, cefalea, nauseas	Alergia (rash), hepatotoxicidad, Síndrome de Stevens Jonson, Fallo multiorgánico	Introducción más lenta si asociado a VPA
LEVETIRACETAM	Somnolencia, mareo, astenia, infección, psicosis, cefalea	-	-
OXCARBAZEPINA	Somnolencia, cefalea, mareo, diplopia, aumento de peso, nauseas	Alergia (rash), alergia cruzada con CBZ 30%	Natremia
TIAGABINA	Mareo, hipotonía, nerviosismo, temblor, ataxia, diarrea, confusión, psicosis	Status epiléptico	-
TOPIRAMATO	Pérdida de peso, parestesias, litiasis renal, ataxia, somnolencia, temblor, alteración cognitiva, depresión, labilidad emocional	-	-
VIGABATRINA	Sedación, cefalea, ataxia, confusión, alteraciones del comportamiento, aumento de peso, temblor	-	Campimetrías periódicas

como agonista gabaérgico y no se conoce bien su mecanismo de acción.

Farmacocinética.- La absorción oral es rápida y la biodisponibilidad es dosis dependiente aunque no de manera lineal con dosis a partir de 1800mg/día por una saturación en su absorción intestinal. No se une a proteínas plasmáticas ni produce inducción o interacción de los enzimas microsomales hepáticos. La excreción es renal y en caso de insuficiencia renal requiere ajuste de dosis. Entre sus indicaciones están el empleo como monoterapia o tratamiento añadido en crisis parciales o secundariamente generalizadas en adultos y niños a partir de 12 años, y como politerapia en niños a partir de 3 años. No es eficaz en crisis generalizadas. La experiencia clínica acumulada a lo largo de varios años indica que el beneficio se obtiene con dosis más altas (1200-3600mg/d) que las utilizadas en los ensayos clínicos iniciales.

Reacciones adversas.- Los efectos adversos son escasos y dosis dependientes: somnolencia, mareo, ataxia e incremento de peso. No se han descrito reacciones adversas graves ni idiosincrásicas. Por tanto, es un fármaco con unas características farmacocinéticas ideales,

ausencia de interacciones con otros fármacos, escasos efectos secundarios pero con una eficacia modesta como antiepiléptico.

• **TIAGABINA**

Características.- Tiene una estructura química relacionada con el ácido nipecótico y actúa inhibiendo la recaptación de GABA en las sinapsis con lo que aumenta la concentración del principal neurotransmisor inhibidor.

Farmacocinética.- Como casi todos los demás FAE, la absorción oral es rápida aunque la semivida es más corta (debe administrarse tres veces al día). Se une en más del 95% a proteínas plasmáticas. Se metaboliza en hígado a través de la enzima CYP3A del citocromo P₄₅₀ (precisa reducir dosis en insuficiencia hepática) aunque no es inhibidor ni activa los sistemas enzimáticos microsomales. A dosis bajas no interacciona con anticonceptivos orales.

Indicaciones.- Se emplea en politerapia con indicación en crisis parciales. Varios estudios han mostrado

INDICACIONES POR EDAD Y TIPO DE CRISIS

	ADULTOS	NIÑOS	CONTRINDICADO
GABAPENTINA	C. Parciales Mono/Politerapia	C. Parciales >12 años: Mono/Politerapia 3-12 años: Politerapia	Epilepsias generalizadas mioclónicas o de ausencias
FELBAMATO	-	>4 años con Sd. Lennox refractario en politerapia. Precisa Consentimiento Informado	-
LAMOTRIGINA	C. Parciales y Generalizadas Mono/Politerapia	C. Parciales y Generalizadas Politerapia	-
LEVETIRACETAM	C. Parciales Politerapia	-	-
OXCARBAZEPINA	C. Parciales Mono/Politerapia	C. Parciales Mono/Politerapia	Epilepsias generalizadas mioclónicas o de ausencias
TIAGABINA	C. Parciales Politerapia	C. Parciales Politerapia	-
TOPIRAMATO	C. Parciales y Generalizadas. Mono/Politerapia	C. Parciales y Generalizadas. Sd. Lennox <11 años: Politerapia	-
VIGABATRINA	-	Sd. West. Mono/Politerapia	Epilepsias generalizadas mioclónicas o de ausencias

C= Crisis; Sd= Síndrome

su eficacia en este sentido, aunque con resultados modestos.

Reacciones adversas.- Predominan los efectos adversos de tipo neurológico (mareo, temblor, dificultad en la concentración) y psiquiátrico (irritabilidad, depresión, psicosis) en las primeras semanas y son menores cuando la dosis se reparte en tres o cuatro tomas. En un 1% aparece hipotonía con debilidad muscular intensa. No se han descrito alteraciones del campo visual pero sí algunos casos en los que ha desencadenado un estatus epiléptico no convulsivo.

• TOPIRAMATO

Características.- Es un sulfamato derivado de la D-fructosa. Tiene múltiples mecanismos de acción: bloquea canales de sodio y calcio dependientes de voltaje, refuerza la actividad del GABA y es un antagonista glutamérgico. Es, además, inhibidor de la anhidrasa carbónica.

Farmacocinética.- La absorción oral es rápida y la unión a proteínas muy baja (menor del 15%). Apenas hay metabolismo hepático y el 80% se elimina por orina sin modificar. Su semivida es de 20-30 horas.

Precisa ajuste de dosis en la insuficiencia renal. Disminuye los niveles de digoxina y estradiol, por lo que si se administra con anticonceptivos orales estos deben contener al menos 50 microgramos de estradiol (igual que cuando se administran PTH o CBZ). Probablemente esta última interacción es poco significativa con dosis menores de 200 mg/d.

Indicaciones.- Es un fármaco de amplio espectro. Se emplea como monoterapia en adultos y niños mayores de 11 años. Está indicado como adyuvante para el control de crisis parciales o generalizadas en niños y adultos y en las crisis del Síndrome de Lennox.

Reacciones adversas.- La mayoría de los efectos adversos aparecen en las 6-8 semanas iniciales del tratamiento y guardan relación con la dosis iniciada y la velocidad de ascenso. Los más frecuentes son pérdida de peso (20-30%) y anorexia y efectos sobre SNC (cefalea, nistagmo, temblor, somnolencia y dificultades en el lenguaje en los adultos, depresión). Otros efectos son parestesias y formación de cálculos renales (1,5%, sobre todo en pacientes con antecedentes de nefrolitiasis por lo que debe sopesarse su empleo en estos casos), anhidrosis, hipertermia, miopía y glaucoma.

Interacciones.- Administrado conjuntamente con FAE inductores (PTH, CBZ, PB) debemos incrementar la dosis de TPM casi al doble. Incrementa los niveles y toxicidad de la PTH.

• LEVETIRACETAM

Características.- Su molécula es muy similar al piracetam. El mecanismo de acción, todavía poco conocido, no se parece al de otros FAE.

Farmacocinética.- Por vía oral se absorbe muy rápidamente y la biodisponibilidad es del 100%. Apenas se une a proteínas plasmáticas y el metabolismo es renal, por lo que la dosis debe ser menor en caso de insuficiencia renal. No interacciona con otros FAE ni la mayoría de fármacos.

Indicaciones.- Es el último de los nuevos FAE introducidos hasta ahora en España. Está indicado como adyuvante en el tratamiento de crisis parciales con o sin generalización en adultos y adolescentes mayores de 16 años. Hay estudios que muestran eficacia en epilepsias generalizadas y empleo en niños aunque todavía no está indicado para tales usos.

Reacciones adversas.- Los efectos secundarios más habituales son somnolencia, cefalea, astenia y cuadros catarrales (no debidos a neutropenia). Se pueden producir alteraciones del comportamiento (agitación, irritabilidad, ansiedad, depresión) al inicio del tratamiento hasta en un 13%, en raros casos cuadros psicóticos.

• OXCARBAZEPINA

Características.- Es un cetoderivado de la carbamazepina. El mecanismo de acción es similar al de ésta, bloqueando canales de sodio dependientes de voltaje. Aparece como un fármaco alternativo a la carbamazepina, con menos efectos adversos e igual eficacia.

Farmacocinética.- La biodisponibilidad oral es alta e inmediatamente se convierte en su metabolito activo MHD (un 10-monohidroxi derivado) que se une en un 40% a proteínas plasmáticas. Su metabolismo es hepático, tiene escasa capacidad inhibidora del sistema citocromo P₄₅₀ pero induce a un subgrupo enzimático de este sistema, el CYP3A, involucrado en el metabolismo de los anticonceptivos orales, por lo que deben administrarse compuestos con un contenido estrogénico alto (mayor de 50 microgramos de estradiol) para evitar fallos en la eficacia del anticonceptivo. A diferencia de la carbamazepina no autoinduce su metabolismo. Precisa ajuste de dosis en la insuficiencia renal.

Indicaciones.- La oxcarbazepina está indicada para el tratamiento de crisis parciales con o sin generalización secundaria, ya sea como monoterapia o fármaco añadido. En estudios comparativos con carbamazepina,

fenitoína o valproico no ha mostrado diferencias en cuanto a eficacia.

Reacciones adversas.- Los efectos adversos más frecuentes son dosis dependientes y afectan básicamente al SNC (sedación, ataxia, diplopia, náuseas...). No produce leucopenia ni alteración de otros parámetros hematológicos pero sí se incrementa el riesgo de hiponatremia frente a la carbamazepina, sobre todo en ancianos. Las reacciones cutáneas de hipersensibilidad también son menos frecuentes y, en teoría, sólo se producen en un tercio de los pacientes que ya la han presentado a carbamazepina.

EMPLEO DE LOS NUEVOS FAE: DISCUSIÓN

• COMPARACIÓN DE LOS NUEVOS FAE ENTRE SÍ

Gran parte de los nuevos FAE han comparado su eficacia frente a alguno o varios de los fármacos clásicos (carbamazepina, fenitoína y valproico). Sin embargo, no hay estudios publicados que comparen los nuevos antiepilépticos entre sí. Disponemos de varios meta-análisis que ofrecen información valiosa aunque no definitiva, ya que comparan estudios sobre eficacia y efectos adversos de cada fármaco con diseños, características y duración muy heterogéneos. Según todo esto, algunos fármacos son aparentemente más eficaces (VGB, TPM y LEV) pero sin diferencias significativas con el resto. En cuanto a la seguridad TPM, TGB, OXC y VGB se asocian a riesgo significativamente superior a placebo de retirada por efectos adversos.

• ¿SON LOS NUEVOS FAE SUPERIORES A LOS TRADICIONALES?

El diseño de los nuevos FAE ha pretendido, por un lado, ser una alternativa para el control de los pacientes con epilepsia farmacorresistente y, por otro, ofrecer unas características farmacocinéticas y clínicas más ventajosas. En general son fármacos con buena biodisponibilidad y con una cinética lineal, evitan el metabolismo hepático y la unión a proteínas plasmáticas (VGB, GBP, LEV, TPM) con lo que no necesitan monitorización de niveles plasmáticos y son mínimas las interacciones entre sí y con otros medicamentos. Los efectos adversos suelen ser tolerables y la incidencia de reacciones idiosincrásicas graves mucho menor que con los FAE clásicos (salvo felbamato y lamotrigina). Sigue siendo una asignatura pendiente desarrollar fármacos cuya posología sea cómoda, ya que sólo se titulan rápido a dosis eficaces la gabapentina y vigabatrina, siendo la escalada de dosis especialmente lenta (1-2 meses) en los casos de tiagabina, lamotrigina y topiramato y algo más rápida para levetiracetam y oxcarbazepina. Otra de las desventajas de los nuevos antiepi-

lépticos es su alto precio frente a los clásicos, no olvidemos que la epilepsia es una enfermedad crónica. Tampoco hay todavía experiencia suficiente como para saber si pueden resultar más o menos teratogénicos que los FAE clásicos.

Aunque los nuevos anticomociales aparecieron como una alternativa para el control en politerapia de las crisis parciales (con o sin generalización secundaria), algunos de ellos han demostrado un espectro más amplio, con eficacia sobre crisis primariamente generalizadas (lamotrigina y topiramato) y en monoterapia de crisis parciales (gabapentina, lamotrigina, oxcarbazepina y topiramato). No obstante, hasta el momento ningún estudio controlado ha demostrado claramente que su indicación en monoterapia sea superior al empleo de anticomociales clásicos.

Por todo ello siempre se debe individualizar el tratamiento de la epilepsia. No conviene tener sólo en cuenta el tipo de crisis, si no la edad (niños, mujer fértil, anciano), enfermedades concomitantes (especialmente si existe insuficiencia hepática o renal), tratamientos coexistentes, incluso aspectos como el peso o efectos adversos que se pueden potenciar por las características del paciente y el fármaco (aspectos cognitivos o psiquiátricos). La utilización de los nuevos antiepilépticos como primera opción en monoterapia no debe ser indiscriminada ya que algunos FAE clásicos, como la carbamazepina y el ácido valproico, mantienen un papel importante. En el caso de los pacientes refractarios, los principios generales de la politerapia se basan en combinar FAE con distintos mecanismos de acción, evitar aquellos que tienen toxicidad similar y en la medida de lo posible, no asociar inductores enzimáticos por la dificultad de su manejo conjunto. Por ello, hoy en día la biterapia se puede plantear como combinación de un FAE clásico con uno de los nuevos o más de un antiepiléptico nuevo.

CONCLUSIONES

Las principales ventajas de los nuevos fármacos antiepilépticos sobre los clásicos se deben a su perfil de tolerabilidad y características farmacocinéticas aparte de menor necesidad de monitorización de parámetros hematológicos, bioquímicos o determinación de niveles. Han mostrado similar eficacia en el control de las crisis parciales y, en algunos casos, también generalizadas. No obstante, no existen todavía estudios comparativos entre sí, su coste es claramente superior al de los fármacos clásicos y tampoco hay suficiente experiencia en cuanto a efectos adversos a largo plazo. Han supuesto, especialmente para los pacientes con epilepsias refractarias, expandir las posibilidades de tratamiento y reducir efectos secundarios aunque no hemos observado un incremento llamativo de la cifra total de pacientes controlados con medicación.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Brodie MJ, Kwan P. Staged approach to epilepsy management. *Neurology* 2002; 58(Suppl 5): S2-8
2. LaRoche SM, Helmers SL. The New Antiepileptic drugs. *JAMA* 2004; 291:605-614.
3. Garaizar C, Villaverde A, Pérez Concha T, Herrera Isasi M, Álvarez A. Fármacos antiepilépticos utilizados en la infancia. Nuevos productos y nuevos conceptos. *Ann Pediatr* 2003; 58 (2):136-145.
4. Mateos Beato F. Nuevas perspectivas en el tratamiento farmacológico de la epilepsia. *Inf Ter Sist Nac Salud* 1999 ;23:104-110.
5. Steinhoff BJ, Hirsch E, Mutani R, Nakken KO. The ideal characteristics of antiepileptic therapy: an overview of old and new AEDs. *Acta Neurol Scand* 2003;107(2):87-95.
6. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *Lancet Neurol* 2003;2 (8):473-481.
7. Deckers Cl, Knoester PD, de Haan GJ, Keyser A, Renier WO, Hekster YA. Selection criteria for the clinical use of the newer antiepileptic drugs. *CNS Drugs* 2003;17:405-421.
8. Begin AM, Connolly M. New antiepileptic drug therapies. *Neurol Clin N Am* 2002; 1163-1182.
9. Faugt E. Clinical trials for treatment of primary generalized epilepsies. *Epilepsia* 2003;44 (Suppl 7):44-50.
10. Shorvon S. Antiepileptic drugs. En: Shorvon S ed. *Handbook of epilepsy treatment*. Oxford: Blackwell Science Ltd 2000;85-172.
11. Hancock E, Osborne J, Milner P. Treatment of infantile spasms. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3):CD001770.
12. Hancock E, Cross H. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3):CD003277.
13. Gil-Nagel A. Review of new antiepileptic drugs as initial therapy. *Epilepsia* 2003;44 (Suppl 4):S3-10
14. Sancho J .Características e indicaciones de la gabapentina. *Rev Neurol* 2002; 35 (Supl 1):S85-87.
15. Rufo-Campos M. Características e indicaciones de la lamotrigina. *Rev Neurol* 2002; 35(Supl 1):S74-84.
16. Herranz JL, Argumosa A. Características e indicaciones del levetiracetam. *Rev Neurol* 2002; 35 (Supl 1) : S110-116.
17. Herranz JL, Argumosa A. Características e indicaciones de la oxcarbazepina. *Rev Neurol* 2002; 35 (Supl 1):S101-109.
18. Casas Fernández C, Domingo-Jiménez R. Características e indicaciones de la tiagabina. *Rev Neurol* 2002; 35 (Supl 1):S96-100.
19. Nieto-Barrera M. Características e indicaciones del topiramato. *Rev Neurol* 2002; 35(Supl 1):S88-95.