

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>



NUEVOS ANTIEPILEPTICOS

Dr. Jaime Godoy F.
Profesor Adjunto
Depto. de Neurología
Pontificia Universidad Católica de Chile

Aproximadamente un cuarto de los pacientes que sufren epilepsia persisten con crisis, pese al uso de drogas anticonvulsivantes en dosis y combinaciones adecuadas, lo que ciertamente justifica la introducción de nuevos fármacos. No menos importante resulta la significativa toxicidad que presentan los antiepilepticos, la cual no siempre se considera suficientemente en la práctica clínica, al menos en toda su variedad.

Probar la eficacia de un nuevo antiepileptico no es fácil. Los estudios iniciales se realizan en pacientes ya refractarios a otros tratamientos, lo que significa enfrentar los casos más difíciles. Además, los ensayos utilizan la droga como terapia añadida, con las dificultades consiguientes para interpretar los efectos terapéuticos y adversos. Por otra parte, la comparación con los antiepilepticos tradicionales es inicialmente también muy difícil, ya que estos últimos fueron introducidos hace décadas, usando una metodología que no puede compararse con la actual. Por todas estas razones, los estudios que intentan demostrar la eficacia de estas nuevas drogas no son particularmente convincentes a primera vista, pero considerando las dificultades antes mencionadas, los resultados mostrados son aceptables. La real determinación de la eficacia y su comparación con las drogas convencionales podrá obtenerse en ensayos que utilicen estos fármacos en monoterapia y en pacientes sin tratamiento previo.

Los nuevos fármacos desarrollados tienen globalmente varias características que los hacen ventajosos, como un perfil de efectos adversos bajo y bastante menor que el de los anticonvulsivantes clásicos, tanto por número como por severidad. Presentan también características farmacocinéticas más simples, lo que facilita su uso y disminuye la probabilidad de interacciones. Finalmente, varios de ellos tienen mecanismos de acción nuevos, lo que permitirá mejorar y racionalizar las terapias combinadas cuando se requiera.

Revisaremos a continuación dos drogas recientemente introducidas en nuestro país (gabapentina y lamotrigina), otra que estará disponible en breve (oxcarbazepina) y una última utilizada ya por algunos años en varios países de Europa y Latinoamericana (vigabatrina).

Gabapentina

Varias son las ventajas que ofrece este nuevo fármaco, que estructuralmente corresponde a una molécula GABA unida a anillo lipofílico ciclohexano. Posee un mecanismo de acción nuevo, aunque aún desconocido, con sitio de unión específico en el Sistema Nervioso Central, probablemente neuronal. Su farmacocinética es muy simple, pues tiene una estructura y propiedades químicas semejantes a un L-aminoácido y utiliza el sistema

transportador de estos aminoácidos en su absorción. No es metabolizado, no induce ni inhibe el sistema microsomal hepático, no se une a proteínas, por todo lo cual carece de interacciones con otros fármacos (antiepilépticos, anticonceptivos, anticoagulantes, etcétera). Es excretada sin cambios en la orina, con un clearance renal que tiene relación lineal con el de creatinina, lo que permite hacer con facilidad los ajustes necesarios en pacientes con insuficiencia renal. Además es bastante seguro, con pocos efectos colaterales, los que tienen envergadura menor (somnolencia, mareos, ataxia y fatiga) y generalmente pocos días de duración. No hay informes de hepatotoxicidad y los cambios hematológicos, del tipo leucopenia o trombopenia o las alteraciones de la función renal son raros. Su uso crónico no agrega efectos adversos. La teratogenicidad del fármaco no ha sido establecida y de no tenerla llegaría a constituir una importante ventaja.

Entre sus desventajas cabe mencionar una vida media corta, que obliga a su administración a lo menos tres veces al día, y una absorción dosis dependiente (por saturación del sistema transportador de L-aminoácidos a nivel intestinal). Esto último hace que las concentraciones plasmáticas no sean directamente proporcionales a las dosis, con ascenso lineal hasta aproximadamente 1.800 mg/día y luego absorción no lineal, eliminándose por las heces la fracción no absorbida.

La eficacia de la gabapentina ha sido probada en diversos estudios y se encuentra suficientemente demostrada para crisis parciales con o sin generalización secundaria. Los resultados de tres series, inglesa, norteamericana e internacional, con 127, 272 y 306 pacientes respectivamente, todas aleatorias, con uso de doble ciego y control placebo, en grupos paralelos, que usaron gabapentina entre 600 y 1.800 mg/día, mostraron reducción de la crisis en más de un 50% entre 17,6 y 28% de los pacientes estudiados. Ensayos con gabapentina en monoterapia, en pacientes sin tratamiento previo, así como en otras variedades de epilepsia permitirán establecer el rol definitivo de este fármaco en el armamentario anticonvulsivante.

Lamotrigina

Corresponde a una nueva familia farmacológica, la de las triazinas. Actúa produciendo bloqueo presináptico de los canales de sodio dependientes de voltaje, impidiendo la liberación del neurotransmisor excitatorio glutamato. Desde el punto de vista farmacocinético, tiene como ventajas una vida media larga (24-30 Horas) y cinética lineal; se excreta como conjugado glucurónico, y no utiliza el sistema microsomal hepático, lo que disminuye la probabilidad de interacciones significativas. No posee metabolitos activos ni tóxicos, su ligazón a proteínas es de aproximadamente un 50% y su absorción es virtualmente completa y no modificada por los alimentos. Entre las desventajas debe mencionarse que otros antiepilépticos producen cambios en su vida media; ésta se acorta a 13,5-15 horas con los inductores enzimáticos, (como carbamazepina y fenitoína) y se duplica con el ácido valproico. La lamotrigina no altera la farmacocinética de otros antiepilépticos ni interactúa con los anticonceptivos y la warfarina.

Respecto de su eficacia clínica, varios estudios como terapia añadida, con control placebo y dosis fijas, han demostrado reducción significativa del número de crisis parciales, con o sin

generalización secundaria. Un metanálisis de 4 ensayos mostró que el 27% de los pacientes reducía el número de crisis a menos de la mitad. Para este fármaco existen estudios comparativos con carbamazepina. Brodie et al muestran los resultados de monoterapia con lamotrigina o carbamazepina, en 260 pacientes sin tratamiento previo con doble ciego. No se encontró diferencia en la eficacia de ambas drogas; los pacientes libres de crisis fueron el 38% con carbamazepina y el 39% con lamotrigina, para crisis parciales con o sin generalización secundaria. La lamotrigina fue mejor tolerada, ya que se retiraron 15% de los pacientes por efectos adversos, versus 27% con carbamazepina, siendo la aparición de un exantema el principal problema.

Los efectos adversos neurológicos más comunes son mareos, diplopia, ataxia, visión borrosa y somnolencia, de intensidad generalmente leve y que no requieren discontinuación. La causa más común de retiro del fármaco es un exantema, que aparece en las primeras 4 semanas y puede acompañarse de linfadenopatía, fiebre, eosinofilia y compromiso del estado general; se relaciona con la dosis de inicio, se presenta en 2,3-10% y puede variar desde una erupción maculopapular a un síndrome de Steven-Johnson. La potencialidad teratogénica de la lamotrigina no se ha establecido.

Vigabatrina

Corresponde a la gamma-vinil-GABA, un inhibidor irreversible de la GABA transaminasa, enzima que cataliza la degradación del GABA, aumentando las concentraciones de este último neurotransmisor. Por su mecanismo de acción, la duración del efecto terapéutico depende más de la vida media de la enzima inhibida que de la del fármaco. También tiene una farmacocinética bastante simple: no se une a proteínas, no tiene capacidad inductora enzimática y es excretada sin cambios por la orina, todo lo cual determina que no presente interacciones con otros fármacos, con la sola excepción de la fenitoína, sobre la que produce un descenso de los niveles plasmáticos de alrededor de un 20%, por un mecanismo no dilucidado. Su vida media es de 5 a 7 horas.

Varios estudios han mostrado la eficacia de la vigabatrina en crisis parciales, con o sin generalización secundaria; oscila entre 33 y 64% el número de pacientes que muestran reducción de las crisis a menos de la mitad. También se dispone de estudios comparativos con carbamazepina para esta droga. Kalviainen usó monoterapia con carbamazepina versus vigabatrina en 100 pacientes sin tratamiento previo, obteniendo control completo de las crisis en el 52% de los que recibieron el antiepiléptico clásico, versus 32% de los tratados con vigabatrina; sin embargo, el grupo bajo carbamazepina tuvo un 24% de pacientes que se retiraron por efectos adversos, lo que no se dió en ninguno de los pacientes con el nuevo fármaco. La eficacia en niños con crisis parciales también ha sido demostrada; cerca de un tercio de estos pacientes consigue reducir las crisis en más de un 50%. Especial mención merece su uso en el síndrome de West sintomático, donde también se ha mostrado eficaz.

Los efectos adversos que presenta son semejantes a los de otros antiepilépticos, incluyendo somnolencia, mareos y fatiga, pero puede inducir cuadros psiquiátricos, como reacciones psicóticas y depresión, así como hiperactividad en niños. No produce alteraciones

hematológicas ni hepáticas significativas. Los efectos adversos obligan a suspender el fármaco en el 2 a 9% de los casos.

Oxcarbazepina

Este compuesto pertenece a la familia de tricíclicos y es un ketoanálogo de la carbamazepina. Su mecanismo de acción no se encuentra completamente establecido. A diferencia de la carbamazepina, que sufre oxidación, la oxcarbazepina sufre reducción y da lugar a un monodroxiderivado, con propiedades antiepilépticas y otras semejantes al compuesto madre, pero con vida media mucho más larga; este metabolito es probablemente el principal responsable del efecto clínico. La vida media de eliminación alcanza a 1,5-2 horas para la droga madre y 8 a 10 horas para el metabolito activo. La oxcarbazepina no es inductora de sistemas enzimáticos (con la sola excepción de la subfamilia IIIA del citocromo P450) ni autoinduce su metabolismo, y por ello son poco probables las interacciones con otros fármacos (a diferencia de lo que ocurre con la carbamazepina); esto ha sido confirmado para valproato de sodio, fenitoína, carbamazepina y warfarina. La eritromicina, cimetidina y dextropropoxifeno, que inducen una elevación significativa de los niveles séricos, de carbamazepina, no producen este efecto en la oxcarbazepina. La oxcarbazepina disminuye la biodisponibilidad del etinilestradiol y levonorgestrel, presumiblemente por cambios en su metabolismo o ligazón a proteínas.

Desde el punto de vista terapéutico, la oxcarbazepina tiene una eficacia comparable a la carbamazepina, cubriendo el mismo espectro de crisis, tanto en monoterapia como en terapia combinada. Friis et al., en un estudio retrospectivo y multicéntrico, muestran los resultados del uso de oxcarbazepina en 947 epilépticos, adultos y niños, con mono o politerapia; encuentran que los pacientes con crisis parciales, simples o complejas, con o sin generalización secundaria, redujeron el número de episodios entre un 32,1 y 39,8%, mientras el subgrupo de crisis primariamente generalizadas lo hizo en un 40,8%. Dam et al compararon la eficacia de la oxcarbazepina versus carbamazepina, en un estudio multicéntrico, aleatorio y doble ciego, que incluyó a 235 pacientes con diagnóstico reciente y que no habían recibido tratamiento antiepiléptico previamente, encontrando que la eficacia anticonvulsivante fue la misma para ambos fármacos. Existió en cambio una diferencia estadísticamente significativa en la ocurrencia de efectos adversos serios, siendo estos menos frecuentes con la oxcarbazepina. Los efectos adversos son en general menores con oxcarbazepina que con su análogo, excepto para hiponatremia, que es de severidad variable pero frecuentemente asintomática; se comunica hasta en un 25% de los pacientes y su mecanismo productor no se ha establecido. Sólo un 25% de los pacientes alérgicos a carbamazepina lo son también a la oxcarbazepina.

En resumen, este fármaco tiene un perfil terapéutico semejante a la carbamazepina, pero con una cinética más favorable, que redundo en menores efectos adversos y menos interacciones farmacológicas.

Referencias escogidas

1. Ben-Menachem E. Vigabatrin. *Epilepsia* 36 (Suppl. 2): S95-S104, 1995.
2. Dam M., Ostergaard L. Oxcarbazepine en Levy R.H. et al Eds. *Antiepileptic Drugs*, Raven Press, New York, 1995: 987-995.
3. Kalviainen R., Aikia M., Saukonnen A.M. et al Vigabatrin versus carbamazepine monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy a randomized, controlled trial. *Arch. Neurol.* 52: 989-996, 1995.
4. Mc Lean, M.J. Clinical pharmacokinetics of gabapentin. *Neurology* 44: (Suppl.5): S17-S22, 1994.
5. Richens A., Yuen A.W. Overview of the clinical efficacy of lamotrigine. *Epilepsia* 32 (suppl. 2): S13-S16, 1991.
6. U.S. Gabapentin Study group as add-on therapy in refractory epilepsy: a double blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Neurology* 43: 2292-2298, 1993.