

SITUACIÓN ACTUAL DEL TRATAMIENTO DE LAS CRISIS EPILEPTICAS EN ONCOLOGÍA

Vicente Valentín Maganto¹

Maite Murillo González²

¹SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

²SERVICIO DE ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA
HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE. MADRID



SITUACIÓN ACTUAL DEL TRATAMIENTO



INTRODUCCIÓN

La epilepsia es el trastorno neurológico crónico severo más frecuente. Se caracteriza por la presencia de crisis convulsivas, que pueden ser de diferentes tipos y comprende diversos síndromes aunque no siempre es posible clasificar a los pacientes en uno concreto. Se estima que su prevalencia se encuentra en torno a un 5-10 por 1.000 y afecta aproximadamente al 3% de la población en algún momento de su vida. Su incidencia varía con la edad y es más alta en niños, desciende en los adultos y vuelve a incrementarse a partir de los 65 años. Aunque la mayoría de los individuos tiene buen pronóstico, se controlan con un solo fármaco y en muchos casos remite, sin embargo hasta un 30% de los pacientes desarrollan epilepsia refractaria y precisan una combinación de fármacos antiepilépticos (FAE) e incluso cirugía o implante.

En los últimos años se han introducido varios fármacos antiepilépticos nuevos, que generalmente se emplean como monoterapia de segunda línea o en tratamiento combinado con los fármacos tradicionales (especialmente fenobarbital, fenitoína, carbamazepina y valproico). Los nuevos fármacos tratan de ofrecer una alternativa a los pacientes refractarios al tratamiento, y pretenden evitar algunas desventajas de los fármacos clásicos, como semivida muy corta que obliga a varias tomas diarias, efectos indeseables sobre el SNC, frecuentes y graves reacciones idiosincrásicas que obligan a la necesidad de realizar controles plasmáticos y por último interacciones medicamentosas, tanto por inducción como inhibición enzimática, que limitan la politerapia.

El consumo de FAE creció entre el año 2001 y el año 2002 un 10% en envases y un 34% en importe dentro del Sistema Nacional de Salud, destacando la gabapentina que se encuentra entre los fármacos que más han aumentado su consumo en el mismo periodo (40% en envases).

En concreto en la CAM entre el año 2002 y el 2004 se ha incrementado el consumo de todos los FAE un 83% salvo de tiagabina y vigabatrina que son los menos utilizados.

Los nuevos FAE poseen diversos mecanismos de acción, distintas características cinéticas y dinámicas, y diferentes indicaciones aprobadas, algunas no relacionadas con la epilepsia, lo que probablemente condiciona formas de utilización y prevalencia de uso muy diferentes. Por tratarse de un conjunto de fármacos tan heterogéneos también existen diferencias en su perfil de seguridad que en algunos no está del todo establecido. (Tabla 1)

Tabla 1. Características de los nuevos FAE

	INDUCTOR ENZIMÁTICO	INHIBIDOR ENZIMÁTICO	% UNIÓN PROTEÍNAS	AJUSTE EN I. RENAL	AJUSTE EN I. HEPÁTICA
Gabapentina	-	-	-	Sí	-
Lamotrigina	-	-	55	-	Sí
Levetiracetam	-	-	-	Sí	-
Oxcarbazepina	Leve CYP3A	-	40	Sí	-
Toporimato	-	-	15	Sí	-
Pregabalina	-	-	-	Sí	-
Vigabatrina	-	-	-	Sí	-

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS FAE

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 une con ellos. Esto supone la apertura o cierre de distintos canales iónicos que originan intercambio de iones entre los espacios intra y extracelular alterando el potencial de membrana. Los FAE clásicos actúan básicamente sobre los canales iónicos de sodio o calcio dependiendo del voltaje. Así actúan como inhibidores de la excitación neuronal bloqueando los canales del Na^+ (carbamecepina, fenitoína, valproato), de Ca^{++} (etosuximida, valproato) o potenciando la inhibición epileptogena por acción directa GABA-érgicas (fenobarbital, primidona, benzodiacepina).

Sin duda, una de las principales virtudes de los nuevos FAE es haber sido diseñados de forma más racional, siguiendo las nuevas hipótesis sobre los mecanismos básicos de la epilepsia. Los nuevos 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 anti-glutaminérgico. 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 la crisis o la aparición de efectos adversos, de esta manera el 47% de los pacientes permanece libre de crisis a largo plazo. Aproximadamente un 13% de los pacientes que no se controlan con la monoterapia inicial lo hará con un segundo FAE en monoterapia o incluso con un tercero (1%). Un 30% 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 controlan tras probar varios regímenes de politerapia. Dicho de otra forma, sólo el 11% de los pacientes que no responden al primer FAE ensayado llegan a quedar asintomáticos.

Se dispone de una 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 ligeramente superior para el control de las 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 concomitante) y se unen en gran medida a las proteínas 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.). (Tablas 2 y 3)

Tabla 2. Problemas clínicos FAE clásicos.

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Ineficacia en un 20-30% de pacientes. • Semivida corta. • Efectos secundarios sobre SNC. • Frecuentes e intensas reacciones idiosincráticas. • Determinación frecuente de niveles séricos. | <ul style="list-style-type: none"> • Interacción por: <ul style="list-style-type: none"> – Inhibición enzimática: <i>valproato</i> – Inducción enzimática: <i>fenitoína</i>, <i>carbamazepina</i>, <i>fenobarbital</i>, <i>primidona</i> |
|--|--|



Tabla 3.
Condiciones ideales de un nuevo FAE.

- | | |
|--|---|
| • Más eficaz que los existentes. | • Sin efectos secundarios sobre el SNC. |
| • Útil en todo tipo de crisis y en el dolor neuropático. | • Que no precise controles analíticos ni niveles séricos. |
| • Mecanismo de acción conocido y específico. | • Sin interacciones farmacológicas. |
| • Semivida larga (una o dos dosis/día). | • Que no pierda eficacia con el uso continuado. |
| • Bien tolerado y sin efectos teratogénos. | • Sin problemas al ser retirado. |
| | • Que sea barato y asumible por el SSP. |

Con el objetivo de disminuir 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 FAE 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.

En este capítulo se revisan los nuevos FAE comercializados, describiendo brevemente sus características farmacológicas, mecanismo de acción, eficacia terapéutica, efectos adversos e indicaciones en el tratamiento de la epilepsia aunque algunos de los nuevos FAE se emplean en el dolor neuropático, profilaxis antimigrañosas, neurotoxicidad por quimioterapia y trastornos psiquiátricos.

VIGABATRINA (SOBRILEX®) (VGT)

Características

Es una molécula análoga del GABA. Inhibe de manera selectiva e irreversible la GABA transaminasa (encargada de metabolizar GABA) por lo que aumenta la concentración de GABA cerebral disponible para la acción inhibitoria. La absorción oral es rápida con una semivida entre 4-8 horas, no se une a proteínas plasmáticas y se elimina casi sin modificar en orina. La única interacción conocida es con la fenitoína disminuyendo sus niveles plasmáticos.

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 su uso, es el riesgo de pérdida del campo visual que sucede en el 17-40% de los pacientes. Suele comenzar tras varios meses del inicio de 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. Por consejo de la Agencia Española del Medicamento en el año 2000, se deben realizar campimetrías periódicas de control en todos los pacientes (cada 6 meses) a lo largo de todo el tratamiento, con objeto de detectar precozmente alteraciones antes de que lleguen a ser sintomáticas, lo que resulta muy difícil en niños pequeños o con retraso psíquico. En el caso del Síndrome de West hay que intentar retirar lentamente el tratamiento con Vigabatrina pocos meses después de lograr el control de la crisis. Otros efectos secundarios son aumento de peso, depresión y psicosis.

Dosificación

En adultos la dosis inicial es de 500 mg/día con incrementos de 500 mg cada 1-2 semanas hasta alcanzar los 2 gr/día, con una dosis máxima de 4 gr/día, repartidos en dos tomas diarias. En los niños 40-50 mg/kg/día, con aumentos hasta alcanzar los 75-100 mg/kg/día.

La suspensión del fármaco debe hacerse siempre de forma gradual.

LAMOTRIGINA (LAMICTAL®) (LTG)

Características

Es un compuesto feniltriacínico. Actúa bloqueando canales de sodio dependientes de voltaje (como fenitoína y carbamacepina) pero, sobre



todo, en células depolarizadas, con lo que altera escasamente 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%. Sé metaboliza por glucoronización hepática y su semivida (24-35 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 VPA). No precisa ajuste de dosis en insuficiencia renal y sí en hepática. No altera la eficacia de los anticonceptivos orales aunque éstos pueden hacer necesario incrementar la dosis del fármaco.

Indicaciones

Inicialmente indicada como tratamiento coadyuvante de crisis parciales en niños, adultos y en el Síndrome de Lennox-Gastaut, después su uso se ha ampliado como 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 (potenciada con la administración conjunta de CBZ). Otros efectos son de tipo gastrointestinal (anorexia, náuseas...). Aproximadamente un 10% de los pacientes desarrolla rash cutáneo, que puede ser muy grave entre el 1/1.000 y 1/10.000 con riesgo potencial para la vida (Síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica). Suele aparecer en las primeras 8 semanas de tratamiento y desaparece al retirar el fármaco. El riesgo de presentar erupción se asocia a la administración de dosis iniciales elevadas o con un escalado de dosis rápido de LTG y a la administración concomitante de VPA. El riesgo de erupciones cutáneas graves

es mayor en niños y en mujeres. Además el rash también se ha comunicado como parte de un síndrome de hipersensibilidad asociado con un patrón variable de síntomas sistémicos, incluyendo fiebre, linfadenopatía, edema facial y alteraciones hematológicas (incluso agranulocitosis) y hepáticas. Por estos motivos, ante la aparición de una erupción en un paciente en tratamiento con lamotrigina, independientemente de su edad, se debe realizar rápidamente una evaluación y retirar el fármaco inmediatamente a menos que de una forma clara la erupción no esté relacionada con el mismo.

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 utilicen asociados, su dosis debe reducirse e introducirse más despacio.

Dosificación

La dosis inicial es de 2 mg/kg/día en dos tomas. Se sube gradual y lentamente cada dos semanas hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 5-15 mg/kg/día. Cuando se asocia al valproato se debe iniciar el tratamiento con 0,2 mg/kg/día, con incrementos cada dos semanas de 0,5 mg/kg/día hasta una dosis de mantenimiento de 1-5 mg/kg/día.

GABAPENTINA (NEURONTIN®) (GPT)

Características

Es una molécula análoga del GABA aunque su efecto terapéutico no se produce 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 1.800 mg/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 ajust-



te de dosis. Entre sus indicaciones están el empleo como monoterapia o tratamiento añadido en crisis parciales o secundariamente generalizada en adultos y niños a partir de 12 años, y como politerapia en niños a partir de 3 años. No es eficaz en crisis generalizada. La experiencia clínica acumulada a lo largo de varios años indica que el beneficio se obtiene con dosis más altas (1.200 mg/día-3.600 mg/día) 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 interacción con otros fármacos, escasos efectos secundarios pero con una eficacia modesta como antiepiléptico. En los últimos años se ha convertido en el FAE con la mayor comunicación de reacciones adversas, pero este hecho está directamente asociado a ser el FAE de mayor consumo, al estar ligada su autorización a su uso como fármaco en el dolor neuropático. Las reacciones más comunicadas han sido correspondientes a alteraciones en el SNC, seguidas de psiquiátricas y cutáneas.

Dosificación

En adultos la dosis media recomendada oscila entre 900 y 1.200 mg/día, en tres tomas diarias. La dosis máxima puede llegar hasta los 3.600 mg/día. En los niños las dosis de mayor eficacia terapéutica está 30-60 mg/kg/día.

Dolor neuropático

La gabapentina forma parte de los fármacos utilizados como adyuvantes analgésicos en el dolor neuropático, lacinante o tipo tic. Debería añadirse a los antidepresivos tricíclicos para el alivio del dolor neuropático, que no ha podido ser completamente aliviado después de 4 a 8 semanas de dosis plenas de estos fármacos. Los FAE pueden ser usados solos en aquellos pacientes que no pueden tolerar tratamiento con antidepresivos y en aquellos que sufren convulsiones mioclonicas secundarias a opioides. La GPT ha sido aprobada para el control de las neuropatías por diabetes y la neuropatía postherpética. Algunos clíni-

cos inician el tratamiento coanalgésico con GPT de forma precoz en el dolor neuropático asociado al cáncer, debido a sus bajos efectos secundarios y a su fácil modificación al alta de las dosis cuando se compara con antidepresivos tricíclicos. La mayoría de los trabajos muestran que es un fármaco rápido, menos tóxico, pero menos efectivo (40% de respuestas) que los antidepresivos tricíclicos (60% de respuesta). En trabajos randomizados recientemente publicados, donde se compara la asociación de opioides con GPT frente a opioides más placebo, se observa una mejoría limitada global, pero significativa en un subgrupo de pacientes con dolor neuropático y cáncer. En la revisión de la Cochrane del 2005 sobre la GPT muestra que no tiene indicación en el dolor agudo, que es efectiva para algunos tipos de dolor neuropático, pero existe la necesidad de más estudios de calidad en relación de la efectividad de los FAE en el dolor neuropático asociado con cáncer.

El mecanismo de acción analgésica de la GPT actualmente aceptado, es que se une a los canales del calcio neurona-específicos. Anticonvulsivantes anteriores como la carbamacepina y el cloracepam son también bloqueadores de los canales del calcio y se han mostrado capaces de disminuir los síntomas neuropáticos. La dosificación de la carbamacepina debería iniciarse a 100 mg/dos veces al día, incrementándose gradualmente hasta que existan niveles terapéuticos documentados en sangre con una monitorización periódica de los recuentos sanguíneos, debido a la rara incidencia del efecto secundario idiosincrásico como la supresión de la médula ósea. El cloracepam es un fármaco particularmente útil en los pacientes con dolor neuropático y ansiedad o mioclonías por uso de opioides. La fenitina es el único FAE que puede ser utilizado en un paciente que no puede utilizar la vía oral para la administración de coanalgésicos y tiene la ventaja de alcanzar niveles terapéuticos dentro de las primeras 24 a 48 horas.

TOPIRAMATO (TOPAMAX®) (TPM)

Características

Es un sulfamato derivado de la D-fructosa. Tiene múltiples mecanismos de acción: bloquea canales de sodio y calcio dependientes del voltaje, refuerza la actividad del GABA y es un antagonista glutaminérgico. 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 sí 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 las 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 después del inicio del tratamiento y guardan relación con la dosis inicial y la velocidad de ascenso. Los más frecuentes son pérdida de peso (20-30%) y anorexia, y efectos sobre SNC (cefalea, nistagmo, temblor, somnolencia con dificultad del 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 se debe valorar su empleo en estos casos), anhidrosis, hipertermia, miopatía y glaucoma.

Debemos remarcar que existe un síndrome conocido en pacientes que están recibiendo este fármaco, consistente en miopía aguda asociada con glaucoma secundario de ángulo cerrado, comunicado tanto en adultos como en niños. Los síntomas incluyen un cuadro agudo de disminución de la agudeza visual y/o dolor ocular, que generalmente se presenta en el primer mes de tratamiento. Los hallazgos oftalmológicos pueden incluir miopía, estrechamiento de la cámara anterior, hiperemia ocular y aumento de la presión ocular pudiéndose acompañar o no de midriasis. La alteración estructural que da origen a este cuadro es un edema supraciliar, que provocaría un desplazamiento anterior del cris-

talino e iris, causando glaucoma de ángulo cerrado y alteraciones en el índice de refracción. Por tanto, en caso de aparición de alteraciones visuales y/o oculares en pacientes con topiramato, se recomienda la rápida retirada del mismo, realizar una valoración y control clínico adecuados y en caso necesario adoptar las medidas adecuadas para reducir la presión intraocular.

La oligohidrosis es una reacción adversa conocida, especialmente en niños, a través de la experiencia post-comercialización y figura en ficha técnica con una frecuencia <1/1.000. Sin embargo, la hipertermia que puede encontrarse en relación con los problemas de sudoración no están descritos y son frecuentes.

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.

Dosificación

En adultos la dosis inicial es de 25-50 mg/día, repartida en dos tomas. Tras incrementos semanales o quincenales de 25-50 mg/día, se llega a la dosis de mantenimiento recomendada de 400-1.000 mg/día. En niños, se comienza con una dosis de 1 mg/kg/día, hasta llegar en aumentos bisemanales a 10 mg/kg/día.

LEVETIRACETAM (KEPPRA®) (LEV)

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 uno de los últimos FAE comercializados en España. Está indicado como adyuvante en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización en los adultos y adolescentes mayores de 16 años. Hay estudios recientes que muestran eficacia en epilepsias generalizadas y su empleo en niños, aunque todavía no está indicado para esos 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% y en muy raros casos cuadros psicóticos. Se han descrito un número mínimo de reacciones adversas graves, y cuando aparecen es en mujeres (67%) con una edad media de 39 años.

OXCARBAZEPINA (TRILEPTAL®) (OXC)

Características

Es un cetoderivado de la carbamazepina. El mecanismo de acción es similar al de esta, 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 por vía oral es alta e inmediatamente se convierte en un 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 CBZ no autoinduce su metabolismo. Precisa ajuste de dosis en la insuficiencia renal.

Indicaciones

La oxcarbazepina está indicada para el tratamiento de las 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 secundarios más frecuentes son dosis dependientes y afectan básicamente al SNC (sedación, ataxia, diplopia, náuseas..). No produce leucopenia ni alteración de otros parámetros hematológicos, pero si se incrementa el riesgo de hiponatremia frente a la carbamazepina, sobre todo en ancianos. Este efecto está descrito en su ficha técnica y en ella se indica que generalmente se normaliza cuando se interrumpe el tratamiento o se trata al paciente de manera conservadora. Por tanto en pacientes con un trastorno renal preexistente asociado con niveles bajos de sodio, y en los que reciben tratamiento concomitante con fármacos que reducen los niveles del sodio (diuréticos, desmopresina) así como AINEs, se recomienda medir los niveles séricos de sodio antes de iniciar el tratamiento, aproximadamente a las dos semanas, y luego a intervalos mensuales durante los 3 primeros meses o con una mayor frecuencia si se considera adecuado. Estos controles también deben realizarse en los pacientes que estando con oxarbazepina inicien tratamiento con medicamentos que disminuyan los niveles de sodio y debe prestarse especial atención en los ancianos. En los pacientes con insuficiencia cardíaca y fallo cardíaco se debe controlar regularmente el peso, y en caso de retención de líquidos o empeoramiento de la enfermedad cardíaca deben monitorizarse los niveles de sodio. También están descritas arritmias y trastornos de la conducción. Las reacciones cutáneas de hipersensibilidad son mucho menos frecuentes y, en teoría, solo se producen en un tercio de los pacientes que ya la han presentado a la carbamazepina.

PREGABALINA (LYRICA®) (PGBB)

Características

La pregabalina, al igual que su predecesor gabapentina, es un análogo del GABA, el principal neurotransmisor con función inhibitoria del SNC. Estructuralmente se trata de una modificación química del mismo, el (S)-3-isobutilgaba, el único isómero farmacológicamente activo. Aunque se trata de un análogo GABA no se liga al receptor ni es capaz



de desarrollar acciones gabaérgicas. El mecanismo de acción por el que se desarrolla su acción farmacológica, está basado en su capacidad de ligarse a la fracción subunidad proteica de los canales del Calcio voltaje dependiente en el SNC. La unión a estos ligandos a nivel periférico (músculo cardiaco, hígado, bazo, pulmones y páncreas) es irrelevante a dosis terapéuticas por lo que sus efectos adversos a estos niveles son inapreciables. Sin embargo, a nivel del SNC su afinidad por la subunidad proteica puede ser mayor que la gabapentina.

El efecto analgésico está firmemente ligado a esta unión entre el fármaco y la subunidad alfa-2-delta, ya que produce una modulación de la entrada del calcio a través de estos canales y como consecuencia una disminución de la liberación de neurotransmisores excitadores como glutamato, noradrenalina y sustancia P que, por añadidura, se traduce en una disminución de la excitabilidad neuronal patológica o anómala en distintas áreas del SNC relacionadas con patologías como dolor neuropático, epilepsia y ansiedad.

Farmacocinética

La PGBB se absorbe rápidamente por vía digestiva con una C_{max} de 1 hora tras la administración oral, consiguiendo el estado de equilibrio en 24-48 h. La biodisponibilidad es del 90% y la semivida es de 6,3 h. Todos estos perfiles se mantienen estables aunque se varíen las dosis diarias y su farmacocinética es altamente predecible y lineal, con baja variabilidad interindividual. Además el perfil concentración/tiempo es el mismo si las dosis se administran dos o tres veces al día. No se une a proteínas plasmáticas y no se metaboliza en hígado por lo que no se producen interacciones farmacológicas a estos niveles. El 98% de la PGBB circulante se elimina inalterada en orina. Esto condiciona que las dosis administradas deben ser modificadas en caso de insuficiencia renal. No está establecido la seguridad y eficacia en niños menores de 12 años y embarazadas. En el anciano no hay tener consideraciones especiales.

Reacciones adversas

Tomando como referencia los estudios controlados con placebo, los efectos adversos más frecuentes han sido: mareos (30%), somnolencia

(23%), edema periférico y sequedad de boca. Otros, como cefaleas e infecciones concomitantes son similares al grupo placebo. Se advierte un comportamiento dosis dependiente, por lo que es posible deducir una mejora del efecto adverso al disminuir la dosis sin tener que abandonar el fármaco. Pese a todo un 12% de los enfermos tienen que abandonar el tratamiento.

No existe interacción con otros fármacos y como única prevención su uso simultáneo con oxicodona y lorazepam, puede potenciar los efectos motores, cognitivos o sedantes de aquellos, así como potenciar los efectos del alcohol. Por otra parte, se ha descrito ganancia de peso moderada, siendo también dosis dependiente. Este dato debe tenerse en cuenta en donde pueda representar un problema como son los pacientes diabéticos.

Dosificación

El rango de dosis es de 150-600 mg/día. En el dolor, la dosis inicial es de 150 mg/día en dos tomas, el incremento es cada 3-7 días hasta un máximo de 600 mg/día. Existen algunas experiencias, que en función de la edad, tipo de dolor, medicación previa inician la titulación con dosis bajas desde 50 mg/día con escalada más lenta. En la epilepsia la titulación es similar comenzando con 150 mg/día y en función de la respuesta y tolerabilidad llegar a 300 mg/día. La interrupción del tratamiento, tanto en la epilepsia como en el dolor neuropático, debe hacerse de forma gradual en un plazo no menor a una semana.

Dolor Neuropático

La PGB es el primer FAE que se ha estudiado desde el desarrollo de la molécula buscando su implicación en dolor. Su perfil farmacocinético, tanto por su rapidez de acción y su vida media prolongada, permiten mejorar el perfil de sus predecesores, que requerían largos periodos de titulación para conseguir los efectos terapéuticos, y en muchos casos precisaban la dosificación triple diaria.

PGB se ha mostrado efectivo en varios modelos clínicos de dolor neuropático en humanos. Tanto en la neuralgia postherpética como en la neuropatía diabética PGB ha demostrado una eficacia superior a placebo a partir



de dosis de 150 mg diarios. Este efecto es progresivo y dependiente de las dosis, de tal manera que dosis de 600 mg/día manifiestan un marcado efecto analgésico. Pero hay que destacar que los efectos secundarios siguen de forma paralela la misma curva, de tal forma que con dosis altas es mucho más frecuente la aparición de efectos secundarios. Sin embargo en aquellos pacientes que toleran bien el fármaco, estas dosis no se manifiestan tóxicas, no interfieren con otros fármacos, se eliminan totalmente por orina sin secuelas ni residuos, lo que hace posible llegar a ellas sin asumir mas riesgos. Siempre según respuesta individual, la dosis se debe mantener durante algunos días para explorar su eficacia, pero debe considerarse que la dosis media efectiva en todos los estudios efectuados en estos pacientes se cifra en 450 mg. Por tanto, el rango entre 300 mg y 600 mg diarios, implican la efectividad óptima. Los efectos secundarios, si aparecen, marcarán el límite de la dosis recomendable y el balance beneficio/seguridad debe imperar para conseguir la mejor calidad de vida de los pacientes tratados con PGB, siempre con una individualización y personalización de cada tratamiento. La analgesia y la mejoría del área del sueño producen en los pacientes una importante percepción de mejora, tanto en su sintomatología como de su calidad de vida, hasta el punto de que hasta el 80% de los pacientes incluidos en todos los ensayos clínicos manifestaron algún tipo de mejoría con el tratamiento; este hecho concuerda con la alusión que se hace de la baja variabilidad interpacientes comparada con otros FAE.

De todo lo expuesto se deduce que las indicaciones de PGB son amplias. Su principal indicación sería el dolor neuropático periférico, siendo sus patologías dianas la neuralgia postherpética, neuralgia diabética, neuropatías tóxicas por fármacos y étlicas, las metabólicas y las carenciales, las neuralgias funcionales, las compresiones nerviosas y las lesiones nerviosas periféricas, siendo necesario esperar las experiencias en marcha.

DISCUSIÓN

VALORACIÓN DE LOS NUEVOS FAE

Los viejos FAE han demostrado ser muy efectivos logrando, cuando se usan de forma apropiada, el control completo de las crisis en aproxima-

damente dos tercios de los pacientes. Sin embargo, la necesidad de nuevos FAE, no se circunscribe solamente a ese tercio de pacientes con crisis rebeldes, sino que también se intenta corregir los importantes problemas de tolerancia y seguridad que provoca su uso continuado.

Cuando se inicia un tratamiento antiepiléptico, la elección de un FAE se hace en función del tipo de crisis, con independencia de su etiología y, en muchas ocasiones, a esto se añade un importante componente de preferencia personal. Actualmente, se está produciendo un claro cambio de mentalidad, y se prefiere la monoterapia sobre la politerapia, se opta por criterios más racionales y se valora no solo el control clínico, sino también que la calidad de vida del paciente mejore.

Con fines terapéuticos y valorando el pronóstico a largo plazo, los pacientes epilépticos se pueden dividir en cuatro grupos:

- El primer grupo (un 30%) padece una epilepsia leve, autolimitada, que suele remitir en poco tiempo.
- El segundo grupo (otro 30%) tiene crisis que se controlan bien con los FAE clásicos y que en un plazo de pocos años estarán curados.
- El tercero, padece una epilepsia crónica con respuesta incompleta a los FAE, aunque se utilicen en politerapia y con periodos de remisión más o menos largos (20%).
- Por último, el 20% restante, incluye aquellos pacientes crónicos con escasa respuesta a la medicación, con pocas remisiones y con mala calidad de vida.

En los dos primeros grupos, los ataques se tratan fácilmente con los fármacos clásicos, y serían candidatos a los nuevos FAE los dos últimos, en los que la mayoría de los pacientes sufren crisis parciales complejas, o ataques generalizados atónicos como sucede en el síndrome de Lennox-Gastaut.

En un principio, los nuevos FAE se aconsejan como terapia asociada, en ese 30-40% de epilépticos crónicos y rebeldes a la medicación convencional. Tras un corto periodo de rodaje, se pasó a su empleo en monoterapia, y en la actualidad, algunos trabajos aconsejan su empleo como fármacos de elección en los epilépticos de reciente aparición.



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 FAE entre sí. Disponemos de varios meta-análisis que ofrecen información valiosa aunque no definitiva, ya que comparan estudios de eficacia y efectos adversos de cada fármaco con diseños, características y duración muy heterogéneos. Según estos resultados, algunos fármacos son aparentemente más eficaces (VGB, TPM y LEV) pero sin diferencias significativas con el resto. En cuanto a su seguridad TPM, 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 disponibilidad y con una cinética lineal, evitan el metabolismo hepático y la unión a proteínas plasmáticas 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. Sigue siendo una asignatura pendiente desarrollar fármacos cuya posología sea cómoda. Otra de las desventajas de los nuevos FAE es su alto precio frente a los clásicos, no olvidemos que la epilepsia y/o el dolor crónico neuropático son 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 anticomiciales 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 (gaba-

entina, 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 anticonvulsivos 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) (Tabla 4). La utilización de los nuevos FAE 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

Tabla 4. Interacciones más frecuentes de los FAE

FÁRMACO	INTERACCIÓN CON	RESULTADO
ACIDO VALPROICO	Fenitoína, fenobarbital, carbamazepina	Disminuye niveles séricos
LAMOTRIGINA	Fenobarbital, carbamazepina, fenitoína	Disminuye niveles séricos
	Acido valproico	Aumenta los niveles con riesgo de toxicidad
FENOBARBITAL	Fenitoína y ácido valproico	Aumentan los niveles de fenobarbital
	Etolol	Depresión del SNC por suma de efectos
CARBAMAZEPINA	Fenitoína y fenobarbital	Reducen su efecto, pero aumenta toxicidad
	Acido valproico, Lamotrigina	Aumenta toxicidad por aumentar metabolitos
	Cimetidina, diltiazem, verapamilo, fluoxetina	Aumenta toxicidad. Pueden provocar parkinson y síndrome serotoninérgico
FENITOINA	Cimetidina, fluoxetina dicumarol amiodarona, etanol	Aumentan los niveles de fenitoína con riesgo de toxicidad
	Fenobarbital	Efecto variable
	Salicilatos	Desplazan la unión a proteínas plasmáticas
	Vigabatrina	Disminuye los niveles de fenitoína
	Antiácidos	Disminuye los niveles de fenitoína



F AE 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 FAE nuevo.

CONCLUSIÓN

Las principales ventajas de los nuevos fármacos antiepilépticos sobre los clásicos se deben a su perfil de tolerabilidad y características farmacocinéticas aparte de una menor necesidad de monitorización de parámetros hematológicos, bioquímicos o determinación de niveles. Han demostrado 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 los efectos adversos a largo plazo. Han supuesto, especialmente para los pacientes con epilepsia refractarias, aumentar las posibilidades de tratamiento y reducir los efectos secundarios aunque no se ha evidenciado un incremento llamativo de la cifra total de pacientes controlados con medicación.

En relación con el dolor crónico neuropático los resultados son muy prometedores, pero todavía existe la necesidad de estudios de efectividad relativa de los diferentes FAE en los síndromes de dolor crónico y su comparación con antidepresivos y otros anticonvulsivos. La utilidad de estos estudios se vería enormemente mejorada a partir de una mejora paralela en los ensayos definiendo objetivos y métodos de análisis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lucas K., Lipman A.G. Recent Advances in pharmacotherapy for cancer pain management. *Cancer Practice*. May/Jun 2002, Vol. 10. Suppl.1. S14-20
2. Shorvon SD. The epidemiology and treatment of chronic and refractory epilepsy. *Epilepsia* 1996; 37 (suppl.2): S1-3
3. Never drugs for adults with epilepsy. National Institute for Clinical Excellence. Appraisal Consultation Document. <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=76382>

4. Chadwick D. The epidemiology and treatment of chronic and refractory epilepsy. *Epilepsia* 1996; 38 (suppl.9): S16-S20
5. Debra B., Gordon RN., June L et al. American pain society recommendations for improving the quality of acute and cancer pain management. *Arch Intern Med.* Vol: 165, Jul. 2005. 1574-80
6. Valentín V. Co-Autor. Guía farmacoterapéutica de urgencias en Atención Primaria. Editado INSALUD. Marzo 2001. Deposito Legal: M-15536-2001. ISBN: 84-699-4671-4
7. Gonzalez-Escalada J.R. Pregabalina en el tratamiento del dolor neuropático periférico. *Rev Soc Esp Dolor.* 12: 169-80. 2005
8. Caraceni A, Zecca E, Bonezzi C y col. Gabapentin for neuropatic cancer pain: A randomized controlled trial from the gabapentin cancer pain study group. *JCO* 22. (14). 2004. 2909-17
9. Wiffen P, Collins S, McQuay H, y col. Fármacos anticonvulsivantes para el dolor agudo y crónico. The Cochane Colaboration. www.update-software.com
10. Epilepsy: The diagnosis and management of epilepsy in children and adults. NICE guideline. Second Draft for Consultation, March 2004. http://www.nice.org.uk/pdf/Epilepsy_Fullguideline_2ndcons_2nd_draft.pdf
11. Saiz Díaz RA. Antiepilépticos: Aportación de los nuevos fármacos. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2004; 28: 33-40
12. Centro de Farmacovigilancia de la CAM. Seguridad de los nuevos antiepilepticos. *RAM*; 11, nº2/Septiembre 2004
13. Gilron I, Bailey JM, Dongsheng M y col. Morphine, Gabapentin, o their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 352; 13. March, 2005: 1324-34