

C a p í t u l o 7

FÁRMACOS
ANTIEPILÉPTICOS EN
SITUACIONES ESPECIALES

Eugenio Saigí Grau
Enrique Gallardo Díaz
Susana Martínez Peralta

SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA
HOSPITAL DE SABADELL.
INSTITUTO UNIVERSITARIO PARC TAULÍ.
SABADELL





INTRODUCCIÓN¹

Las crisis comiciales representan hasta un 20% de la sintomatología asociada a tumores cerebrales primarios o metastáticos, lo que supone un problema de manejo clínico en algunos pacientes, especialmente, en situaciones especiales como se revisa en este capítulo.

El tratamiento anticomicial está indicado en pacientes con lesiones en áreas epileptógenas (corteza motora), tumores que invaden el córtex o presencia simultánea de metástasis cerebrales parenquimatosas y leptomeningeas.

Es importante conocer la farmacocinética de los fármacos antiepilépticos para seleccionar la terapéutica más adecuada a cada paciente. Distinguiremos los siguientes procesos²:

ABSORCIÓN

Los antiepilépticos se absorben prácticamente de forma total por vía digestiva, presentando una biodisponibilidad dependiente de la dosis administrada. La Gabapentina constituye una excepción dado que precisa de un transportador a nivel intestinal. Al incrementarse la dosis de Gabapentina, disminuye su biodisponibilidad por saturación del transportador de la mucosa intestinal.

DISTRIBUCIÓN

Es el proceso por el que el fármaco se incorpora a los diferentes órganos o tejidos desde la circulación sanguínea. La penetración en los diversos tejidos depende de las propiedades del principio activo, de su unión a las proteínas plasmáticas y de la perfusión sanguínea del órgano diana.

El parámetro que determina la concentración de un principio activo en un tejido es el volumen de distribución (volumen en el que un fármaco se ha de disolver para tener una concentración igual a la plasmática). Hablamos de alta penetrancia cuando el volumen de distribución es superior a 1 L/kg y de baja penetrancia cuando es inferior a 1 L/kg. Los volúmenes de distribución de los diversos fármacos antiepilépticos están reflejados en la Tabla 1², siendo la Zonisamida un ejemplo de alta penetración, mientras que el Valproato tiene una baja penetración tisular.

La unión a proteínas plasmáticas es uno de los elementos fundamentales en la distribución de los fármacos antiepilépticos, dado que muchos de ellos (Fenitoína, Valproato, Diazepan...) viajan en el plasma unidos a las proteínas, siendo la fracción libre del fármaco la fracción activa desde el punto de vista terapéutico. Las situaciones, tanto fisiológicas como patológicas, que condicionan una disminución de la concentración de las proteínas plasmáticas (insuficiencia renal, insuficiencia hepática, gestación, infancia o edad avanzada) favorecen un aumento de la fracción libre del fármaco y un mayor riesgo de aparición de efectos secundarios. Otras situaciones como la hiperbilirrubinemia, el exceso de ácidos grasos o las interacciones farmacológicas pueden favorecer un incremento de la fracción libre de los fármacos antiepilépticos por competir con ellos en la unión a proteínas.

Finalmente, en el caso de los fármacos anticonvulsivantes debe tenerse en cuenta para su acción terapéutica su paso a través de la barrera hematoencefálica, que es directamente proporcional a su liposolubilidad, siendo la fracción no ligada a proteínas plasmáticas la que puede atravesar la barrera.

BIOTRANSFORMACIÓN

El hígado constituye el principal órgano de biotransformación y participa en la eliminación de la mayoría de fármacos antiepilépticos. Éstos son sustancias liposolubles que precisan de diversas reacciones metabólicas a través de los isoenzimas del citocromo p-450 para convertirse en metabolitos solubles y poder ser eliminados por la orina.



Tabla 1.

Parámetros farmacocinéticos de los principales antiepilépticos²⁴

	Absorción oral y biodisponibilidad (%)	Volumen de distribución (L/kg)	Eliminación y metabolismo	Unión a proteínas	Vida media (horas)	Interacciones farmacológicas	Peso molecular
FENITOINA	95	0.3-0.4	100% hepático (o)	90%	12-60h	+++	274.2
CARBAMAZEPINA	80	0.8-2	100% hepático (o)	70-80%	6-15h	+++	236.3
VALPROATO	100	0.19	100% hepático (o + c)	>90%	6-18h	+++	144.2
FENOBARBITAL	80-100	0.4-0.7	75% hepático (o) 25% renal	55%	72-124h	+++	232.2
GABAPENTINA	40-60	0.6-1	Renal	0	5-9h	-	171.2
LAMOTRIGINA	98	1.1	100% hepático (c)	55%	18-30h	++	256.1
FELBAMATO	>80	0.7	50% hepático (o) 50% renal	25%	12-20h	+++	238.2
TOPIRAMATO	80	0.6-0.8	35-55% hepático (o)	<20%	20-30h	+	339.4
OXCARBAMAZEPINA	100	0.3-0.8	95% hepático (r)	40%	8-10h	++	252.3
TIAGABINA	89	1	100% hepático (o)	96%	7-9h	+	412.0
LEVETIRAZETAM	100	0.5-0.7	Renal	<10%	6-8h	-	170.2
VIGABATRINA	80	0.8	Renal	0	7-8h	+	129.2
ZONISAMIDA	80-100	1.2-1.8	50-70% hepático (c)	48%	63h	+	212.2
DIAZEPAM	100	0.95-2	100% hepático (o)	98%	32-36h	+	284.7

ELIMINACIÓN

Básicamente se eliminan por la orina. El proceso de eliminación o aclaramiento del fármaco puede ser renal (fármacos que se eliminan por el riñón directamente) o metabólico (fármacos con eliminación renal posterior a un proceso de transformación metabólica). Su eliminación depende del volumen de distribución del fármaco, la perfusión renal y la unión a proteínas plasmáticas.

Por otra parte, algunos fármacos antiepilépticos³ (Fenitoína, Fenobarbital, Carbamazepina, Topiramato) son potentes inductores enzimáticos de la vía de los isoenzimas del citocromo p-450, lo que favorece las interacciones medicamentosas con otros fármacos, aumentando su aclaramiento metabólico y comprometiendo así su actividad terapéutica. Por el contrario, el Valproico o la Lamotrigina son inhibidores enzimáticos y en caso de interacción con otros fármacos pueden impedir su metabolismo y provocar un mayor riesgo de toxicidad.

La Tabla 1 muestra los valores farmacocinéticos de los diversos fármacos antiepilépticos de uso más frecuente.

Además, existen situaciones clínicas especiales como son la insuficiencia renal o hepática, hemodiálisis o tratamientos en pediatría y adolescencia o en edades geriátricas que pueden incrementar el riesgo de toxicidad y de aparición de reacciones adversas.

INSUFICIENCIA RENAL^{2,4}

En la insuficiencia renal se producen una serie de circunstancias que pueden afectar la farmacocinética de los antiepilépticos:

- Alteración de la distribución tisular por la hipoproteinemia secundaria, lo que origina un incremento de la fracción libre del fármaco.

Tabla 2. Antiepilépticos que precisan ajuste de dosis en insuficiencia renal²⁴

Ajuste de dosis	No ajuste de dosis
Carbamazepina	Fenitoína
Oxcarbazepina	Tiagabina
Gabapentina	Clonazepam
Pregabalina	Ácido valproico
Levetiracetam	
Topiramato	
Fenobarbital	
Vigabatrina	



- Disminución de la velocidad de eliminación de los fármacos con excreción renal y de sus metabolitos, aumentando la intensidad y duración de sus efectos farmacológicos.

El grado en que la insuficiencia renal afecta la eliminación depende de la fracción de excreción renal de cada fármaco y, por tanto, debe tenerse en cuenta para ajustar las dosis en aquellos antiepilépticos con mayor eliminación renal. (Tabla 2)

Tabla 3. Ajuste en función del aclaramiento de creatinina de algunos antiepilépticos⁴

CARBAMAZEPINA	ClCreat < 10ml/h	75% dosis habitual
OXCARBAZEPINA	ClCreat < 30ml/h	50% dosis habitual
GABAPENTINA	ClCreat > 80ml/h " 50-79ml/h " 30-40ml/h " 15-29ml/h " <15ml/h	Dosis habitual 600-1800mg/24h (3 dosis) 300-900mg/24h (3 dosis) 300mg/48h a 600mg/24h 300mg/48h a 300mg/24h
PREGABALINA:	ClCreat > 60ml/h " 30-59ml/h " 15-29ml/h " <15ml/h Dosis adicional diálisis:	Dosis habitual Dosis inicial 75mg. Máximo 300mg/24h (2-3 dosis) Dosis inicial 25-50mg. Máximo 150mg/24h (1-2 dosis) Dosis inicial 25mg. Máximo 75mg (1 dosis) Dosis inicial 25mg. Máximo 100mg/24h (dosis única)
TOPIRAMATO	ClCreat < 30ml/h	Ajustar dosis según niveles plasmáticos
FENOBARBITAL	ClCreat < 10ml/h	Ajustar dosis según niveles plasmáticos

En la mayoría de los casos existe una relación lineal entre la disminución del aclaramiento del fármaco y el aclaramiento de creatinina, por lo que el ajuste de dosis ha de efectuarse en función de este último. (Tabla 3)

Para evitar la posible toxicidad en pacientes con insuficiencia renal a los que se debe administrar un tratamiento antiepiléptico, los ajustes de dosis deberán tener en cuenta que:

- En fármacos con semivida plasmática corta y administración a intervalos cortos es preciso aumentar el intervalo posológico.
- En fármacos con semivida plasmática larga ha de disminuirse las dosis de mantenimiento.
- En caso de insuficiencia renal avanzada es recomendable tanto aumentar el intervalo posológico como disminuir las dosis de mantenimiento.
- Finalmente, en tratamientos con fármacos cuya efectividad y toxicidad son dosis-dependientes, es necesario monitorizar los niveles plasmáticos del fármaco para asegurar que éstos sean constantes con el fin de mantener su efectividad y evitar alcanzar niveles tóxicos.

HEMODIÁLISIS

En pacientes sometidos a hemodiálisis, hay que tener en cuenta que ésta utiliza un mecanismo de difusión para la eliminación de la mayor parte de los fármacos. Por tanto, la eliminación de un fármaco por este sistema varía en función de:

- **Peso molecular.** La ultrafiltración, al favorecer el transporte convectivo, facilita la eliminación de fármacos con un mayor peso molecular y la capacidad de eliminación por este sistema varía en razón inversa a la raíz cuadrada de su peso molecular.
- **Unión a las proteínas plasmáticas.**
- **Volumen de distribución.**

De esta manera, los antiepilépticos con peso molecular inferior a 500 y los que presentan una escasa afinidad a la unión con proteínas transportadoras entran rápidamente en equilibrio con el espacio extravascular y, por tanto, se dializan con mayor facilidad. Por el contrario, los fármacos con elevado volumen de distribución presentan una eliminación más reducida. (Tabla 1)



De forma general, la hemodiálisis no influye de forma clínicamente significativa en las concentraciones séricas de anticonvulsivos de uso habitual como la Fenitoína, Carbamazepina o Valproato.

La diálisis peritoneal no es tan eficaz como la hemodiálisis en la eliminación de fármacos, aunque es muy útil en la extracción de aquéllos con mayor peso molecular.

INSUFICIENCIA HEPÁTICA⁵

La mayoría de fármacos antiepilépticos se metabolizan por vía hepática, a excepción de la Gabapentina y la Vigabatrina, que presentan un metabolismo o excreción fundamentalmente extrahepático. (Tabla 4)

Tabla 4. Metabolismo de los antiepilépticos¹⁴⁵

Metabolismo hepático predominante	Metabolismo hepático parcial	Metabolismo o excreción extrahepática
LAMOTRIGINA OXCARBAZEPINA FENOBARBITAL BENZODIAZEPINAS CARBAMAZEPINA ETOXUSIMIDA FELBAMATO FENITOINA TIAGABINA VALPROATO	TOPIRAMATO ZONISAMIDA	GABAPENTINA VIGABATRINA LEVETIRAZETAM

En caso de insuficiencia hepática, se puede alterar por diferentes vías y por diferentes causas el metabolismo de los fármacos antiepilépticos, cuyos efectos clínicos serán dependientes, en gran medida, del grado de alteración de la función hepática.

El metabolismo hepático de los fármacos depende de:

- Flujo sanguíneo hepático.
- Concentración de albúmina (proteína transportadora).
- Integridad funcional del hepatocito.
- Integridad del sistema hepatobiliar.

Una alteración en cualquiera de estos niveles puede ocasionar cambios en la biotransformación y, por tanto, el acúmulo de metabolitos activos con posibles repercusiones clínicas.

Hay que tener en cuenta que los antiepilépticos pueden inducir durante las primeras semanas de tratamiento una elevación de transaminasas en ausencia de enfermedad hepática. Por ello, se tendrán en cuenta otros parámetros como la hipoalbuminemia o el aumento del tiempo de protrombina como indicadores de daño hepático. Sin embargo, una elevación de transaminasas por encima de 2-3 veces el valor límite superior de normalidad se asocia con riesgo de enfermedad hepática subyacente, por lo que se recomienda su estudio.

En general, en caso de insuficiencia hepática leve-moderada, no se precisa la reducción de dosis de ningún antiepiléptico. En otras situaciones en que se precisa un ajuste de dosis no existen unas recomendaciones generales y deberá considerarse en cada grupo farmacológico según su comportamiento en relación a la función hepática. (Tabla 5)



Tabla 5.

Recomendaciones de uso de antiepilépticos en caso de alteración del funcionamiento hepático²⁴

Tipo de Fármaco	Metabolismo	Hepatotoxicidad	Recomendación
Benzodiazepinas	Hepático Renal mínimo	No descrita	Reducir dosis en enfermedades hepáticas
Carbamazepina	Hepático	Elevación de transaminasas. Hepatitis aguda. Hepatitis granulomatosa	No administrar en enfermedades hepáticas
Oxcarbazepina	Hepático	Elevación enzimas hepáticos	No reducir dosis en I. Hepática leve.
Fenitoína	Hepático	Elevación de transaminasas. Reacciones de hipersensibilidad	Reducir dosis según niveles plasmáticos. Retirar en caso de reacciones de hipersensibilidad
Topiramato	Hepático 25-30% Renal 70-75%	No descrita	Reducción de dosis en caso de I. Hepática severa
Ac. Valproico	Hepático	Elevación de transaminasas. Fallo hepático idiosincrásico	No aconsejable su uso en I. Hepática
Levetiracetam	Hepático 30% Renal 70%	No descrita	Reducción de dosis en I. Hepática severa
Gabapentina	Extrahepático	No descrita	No precisa reducir dosis
Vigabatrina	Extrahepático	No descrita	No precisa reducir dosis

GERIATRÍA⁶

El tratamiento antiepiléptico en pacientes con edad superior a 65 años posee características propias que hacen que su manejo difiera en varios aspectos del tratamiento en pacientes con edades inferiores. Fundamentalmente, se producen diferencias farmacocinéticas debidas a la edad que se concretan en:

- Disminución de la absorción activa.
- Alteración del volumen de distribución por :
 - Aumento del tejido graso.
 - Disminución del agua corporal total alterando el volumen de distribución y la vida media de algunos fármacos (ej: la vida media del Diazepam se incrementa de 20 a 90 horas a los 80 años).
 - Disminución de la concentración de proteínas plasmáticas (ej: la Fenitoína o el Valproico, debido a su alta unión a proteínas, pueden aumentar su concentración sérica libre en un 60 % en personas de edad avanzada).
- Alteración del metabolismo hepático.
- Disminución del filtrado glomerular aún con función renal dentro de los límites de la normalidad, aumentando la toxicidad de los antiepilépticos que no precisan de metabolismo para su eliminación (Vigabatrina o Gabapentina).

Estos cambios farmacocinéticos condicionan una reducción en la capacidad de distribución, metabolismo y excreción de los fármacos y, consecuentemente, provocan una mayor concentración de fármaco libre, que ocasiona una mayor sensibilidad al efecto terapéutico y un mayor riesgo de toxicidad.

Además de estas variaciones fisiológicas secundarias a la edad, también se ha de considerar en estos pacientes la presencia de patología asociada (hepática, renal y/o metabólica) y a posibles interacciones con otros fármacos (ya que suelen ser pacientes polimedicados), que pueden contribuir a aumentar el riesgo de toxicidad y a la aparición de reacciones adversas.

En general, deben considerarse una serie de criterios a la hora de indicar un tratamiento anticomitial en pacientes de edad avanzada:

- Debe introducirse de una forma más progresiva que a edades inferiores (especialmente la Carbamazepina).
- La elección del antiepiléptico se realizará en función del perfil de efectos secundarios, las potenciales interacciones con otros fármacos y la presencia de patología concomitante.
- Habitualmente se recomienda una reducción de dosis de hasta un 20 -30% ante el mayor riesgo de toxicidad sobre el sistema nervioso



central con las dosis habituales (ej: se recomienda reducir la dosis de mantenimiento de Fenitoína de 300 a 200 mg/día).

- En las personas de edad avanzada debe tenerse en cuenta el impacto que estos fármacos producen en el metabolismo óseo llegando, en algunos casos, a producir Osteomalacia por reducción de la Vitamina D. Sin embargo, no se ha demostrado que la nueva generación de antiepilépticos como Levetiracetam o Vigabatrina que altere dicho metabolismo.
- Como recomendación general, los fármacos anticomiciales con un mejor perfil de eficacia / toxicidad en pacientes de edad avanzada son Lamotrigina, Valproato sódico, Topiramato o Gabapentina.

PEDIATRÍA Y ADOLESCENCIA ^{7,8}

En general se utilizan los mismos fármacos que en los adultos. Sin embargo, los niños tienden a metabolizar los fármacos más rápidamente que los adultos y, además, suelen presentar hipoalbuminemia de forma fisiológica, lo que condiciona un incremento de la fracción libre de aquellos anticomiciales con alta afinidad por la unión a proteínas como el Valproato o la Fenitoína.

En la infancia es más frecuente la aparición de determinados efectos secundarios, especialmente de tipo conductual, cognitivo o de crecimiento.

Las dosis recomendadas de los fármacos antiepilépticos en la infancia se han de ajustar al peso y la talla y el tratamiento de elección está en relación con el tipo de crisis que presente el paciente.

RECOMENDACIONES GENERALES

El tratamiento antiepiléptico en pacientes oncológicos, especialmente en situaciones de insuficiencia renal o hepática, debe ser seleccionado de acuerdo a sus características farmacocinéticas y su perfil de toxicidad.

En pacientes de edad avanzada, además de consideraciones farmacocinéticas debidas a la edad hay que considerar las posibles interacciones medicamentosas ya que se trata de una población polimedicada.

En general, no es necesaria la evaluación de la función hepática cuando inicialmente se descarta una alteración basal. Sin embargo, la hepatotoxicidad secundaria al tratamiento anticomicial puede precisar de reducción de dosis sin recomendarse la supresión del tratamiento, con excepción del Felbamato y el Ac. Valproico.

La determinación de los niveles plasmáticos puede ser muy útil para reducir el riesgo de toxicidad.

Las posibles interacciones entre fármacos antiepilépticos y citostáticos, que son tratamientos comunes de asociar en pacientes oncológicos, deben tenerse en cuenta en el momento de indicar la terapéutica anticomicial. En este sentido, el Ac. Valproico ha sido el fármaco de elección aunque, más recientemente, el uso de antiepilépticos de nueva generación como el Levetiracetam o la Gabapentina que no utilizan la vía del citocromo p-450 en su metabolismo presentan un menor riesgo de interacciones farmacológicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Charles J Vecht, G. Louis Wargner, and Erik B. Wilms. Treating seizures in patients with brain tumors: drug interactions between antiepileptic and chemotherapeutic agents. *Seminars in Oncology*, Vol 30, N°6, Suppl 19 (December), 2003: 49-52
2. Manuel G. Campos, Andrés M. Kanner. *Epilepsias. Diagnóstico y tratamiento*. Capítulos 30-32, 50-53. Ed. Mediterráneo Ltda. 2004
3. Anderson GD. Pharmacogenetics and enzyme induction/inhibition properties of antiepileptics drugs. *Neurology*. 2004 Nov 23; 63 (10 Suppl 4): S3-8
4. Martindale. *Guía completa de consulta farmacoterapéutica*. Pharma Editores, SL. 2003.
5. Ahmed SN, Siddiqi ZA. Antiepileptic drugs and liver disease. *Seizure*. 2006 Apr; 15 (3): 156-64
6. Willmore LJ. The effect of age on pharmacokinetics of antiepileptics drugs. *Epilepsia*. 1995; 36 Suppl 5: S14-21
7. Guerrini R. Epilepsy in children. *Lancet*. 2006 Apr 8; 367 (9517): 1143-4
8. Elisabeth J Donner, O. Carter Snead. New generation fort he treatment of epilepsy in children. *NeuroRx*. Volume 3, Issue 2, April 2006, 170-80