

El impacto de los nuevos fármacos antiepilépticos en las epilepsias: Resumen

Perla David

Introducción

En los últimos años hemos asistido a un avance importante en el número de nuevos fármacos antiepilépticos, con muy escasos efectos adversos y con supuesta mejor eficacia, lo que se ha evaluado a través de la práctica clínica además de los estudios farmacológicos previos a su aprobación, sin embargo ellos muestran alrededor de un 5% de reducción de crisis en epilepsias refractarias y persiste el problema de los efectos adversos idiosincráticos y las dificultades en el manejo individual de los pacientes, un aporte importante necesario a estos avances son los estudios de farmacogenética y farmacogenómica.

Resumen

Se efectúa breve reseña de los factores que contribuyen al difícil manejo, el impacto de los nuevos fármacos antiepilépticos (FAE), la resistencia farmacodinámica, la farmacogenética y el impacto de los efectos adversos idiosincráticos y los tratamientos no farmacológicos.

Abstract

Brief review of the factors is made that contribute to the difficult handling, the impact of the new antiepileptic drugs (NDAE), the resistance pharmacodynamic, the pharmacogenetic and the impact of the idiosyncratic adverse effects and the non pharmacological treatments.

GABAPENTINA

GPT es un análogo estructural del GABA no parece actuar a través de ninguno de los mecanismos conocidos del GABA, tiene efecto sobre la actividad neuronal repetitiva, se propone reducir la glutamina y ácido glutámico.

Se absorbe 80% en intestino casi no afectado por alimentos, a dosis más elevada disminuye la frac-

ción absorbida, se une a proteínas plasmáticas y glóbulos rojos, atraviesa la BHE y las concentraciones en LCR 20% y corteza 80%.

Eliminación 100% renal, estado estable 1-2 días.

Ventajas de GBP

Tiene mecanismo de acción que difiere del de otros FAE no induce enzimas hepáticas, no se une a proteínas, por lo que tiene interacción mínima con otros FAE por lo que es útil en asociación de terapias.

No tiene acciones tóxicas graves, hepáticas, renales, hematológicas, pancreáticas ni de hipersensibilidad.

Indicaciones de GBP

Eficaz en pacientes con crisis parciales simples y complejas secundariamente generalizadas no controladas con monoterapia.

Dolor neuropático.

Insomnio, en pacientes psiquiátricos.

Farmacocinética simple, pocos y menores EA en uso crónico.

Dosis y administración GBP

- Dosis habitual: 300-300-300 mgrs
400-400-400 mgrs
- Con buena tolerancia: 1800-2400 mgrs/día

Presentaciones GBP

- Dineurin (Drugtech) 300-400 mgrs
Caja de 30 comprimidos
- Normatol (Parke-Davis) 300-400
Caja de 30 cápsulas

Efectos adversos de GPT

- Somnolencia, vértigo, ataxia, presentes los primeros días de administrada.

- Los pacientes con mayor edad pueden presentarlos con mayor frecuencia.
- Los pacientes renales y/o con hemodiálisis requieren ajuste de dosis con relación lineal con creatinina.
- GBP No es efectiva y puede aumentar Crisis de Ausencia

VIGABATRINA VGB

- Gamma-vinil-Gaba. Inhibidor irreversible de GABA-Transaminasa-aumenta su concentración.
- Espasmos masivos y síndrome de Lennox-Gastaut sintomáticos. Esclerosis tuberosa.
- Crisis parciales con o sin generalización secundaria sintomática.

Farmacocinética de VGB

- Se absorbe por vía oral, V/2 5-7 hrs.
- Sin inducción hepática, excretada sin cambios en orina, sin interacciones con FAE excepto FNT que disminuye 20%.

Efectos adversos VGB

- SNC: Somnolencia, mareos, fatiga, estupor, ataxia, encefalopatía.
- **Retinopatía irreversible**
- Reacciones psicóticas, depresión, hiperactividad, hipersensibilidad.

Administración VGB

- Niños
Dosis inicial 40 mgs/kg/p aumentando a 80-100 mgs/kg/día
- Adultos
Dosis inicial 1 gr. /día
eficacia 2-4 grs. /día
- Ancianos y enfermos renales bajar dosis con depuración de creatinina inferior 60 ml/min.

Presentaciones VGB

Sabril (Hoechst Marion Roussel)
Comprimidos 500 mgrs
Cajas de 60 comprimidos

OXCARBAZEPINA

Pertenece a la familia de los tricíclicos y es un ceoanálogo de la CBMZ metabolizado por enzimas

hepáticas a derivado monohidroxilado MHD, lipofílico, eliminado por excreción renal, las enzimas envueltas en la reducción al MHD no son inducibles.

V/2Eliminación

OCBZ 1.5-2 hrs.

MHD 8-10 hrs.

Depende en mínimo del Citocromo P450

Comparación con CBMZ

Eficaz, menor toxicidad, menor alergia, cinética lineal, menor inducción enzimática e interacción con FAE y F.

Aceptada por FDA 1ª línea, existe suspensión, mejoría del alerta, menor riesgo de hiponatremia.

Presentaciones

Oxicodal (Drugtech) 300-600 mgrs 20 tabletas
Trileptal (Novartis) 300-600 mgrs 20 y 50 tabletas
Trileptal en suspensión oral.

Dosis y administración

Monoterapia y Politerapia

Niños: 10 inicial, 30 mgrs/kg/p, Suspensión
incremento de 10 mgrs/kg/p

Adultos: 300 inicial hasta 600-1200 mgrs/día

Efectos adversos

Leves y pasajeros, al inicio del tratamiento, los más comunes fatiga, vértigo, ataxia, áuseas, vómitos hiponatremia, fiebre en niños.

Sobredosis

Vigilar funciones vitales especialmente trastornos de conducción cardíaca, hidroelectrolíticos y respiratorios

LAMOTRIGINA (LMTG)

Familia triazidas, V/2 larga (24-30 hrs.), cinética lineal, absorción completa no modificada por alimentos, no utiliza sistema microsomal hepático, se liga 50% a proteínas.

Mecanismo acción

Inhibe liberación de glutamato por acción en canales de Na+ dependientes de voltaje.

Indicaciones

Epilepsias parciales con o sin generalización y tcl generalizadas primarias.

Niños: 0.2-0.5-1- 5 AV dosis única 2 semanas 2 a 10 mgrs /Kg./día mantención.

Adultos: 25-50-100-200 mg/día, dosis única 2 semanas.
óptima 200-400 mgrs 700.

Presentaciones

Lafigin (Drugtech) 25, 50, 100 mgrs 25- 50 comp.
Lomarin (Medipharm) 25, 50, 100 mgrs comp.
Lamictal (Glaxo) 25, 55,100 mgrs. 15-30 comp.

Efectos adversos

Hipersensibilidad, mareos, diplopia, ataxia, visión borrosa, somnolencia.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida.

TOPIRAMATO

FAE con múltiples ventajas:

- Farmacocinética rápida, absorción rápida, casi total, no afectada por alimentos cinética lineal.
- Sin metabolitos activos
- Unión escasa a proteínas
- Eliminación renal 80%
- Metabolización hepática 20%
- Vida media larga 19-23 hrs.
- Variación Inter.-individual baja

Mecanismos de acción

- Inhibición AMPA/Kainato subtipo de receptor Glutamato
- Modulador positivo del receptor GABA_A
- Bloqueo de canales de Na⁺ activados por voltaje.
- Modulador negativo de canal de Ca⁺ neuronal tipo L
- Inhibición Izo enzima de Anhidrasa Carbónica

Indicaciones terapéuticas

- Epilepsias sintomáticas infantiles
- Espasmos masivos
- Lennox Gastaut
Monoterapia o terapia agregada
Crisis focales y tcl en adultos
- Migraña
- Bulimia, ganancia de peso, obesidad, Angelman
- Dolor neuropático
- T. Bipolar
- Alcohol-cigarro-dependencia
- Auto agresividad

Presentaciones

- TOPREL (Drugtech) 25, 50,100 mgrs
Cajas con 28 comprimidos
- TOPAMAX (Janssen) 25, 50 y 100 mgrs
Cajas con 28 comprimidos
- La dosis diaria total recomendada de topiramato como terapia adyuvante es de aproximadamente 5 a 9 mg/kg/día, dividida en dos tomas.
- El ajuste de la dosis deberá comenzar con 25 mg (o menos, en función de un intervalo de 1 a 3 mg/kg/día) todas las noches durante una semana.
- Posteriormente, en intervalos semanales o quincenales, se incrementará la dosis de 1 a 3 mg/kg/día (se administrará dividida en dos tomas), el ajuste de la dosis se irá regulando mediante un seguimiento clínico hasta conseguir respuesta clínica óptima.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

- En niños en politerapia dosis inicial de 1 Mg./kg/ peso titulando lento hasta 9 mgrs.
- Disminuyen EA del SNC
- Ancianos dosis única de 100 mgrs con clearance de 30-69 ml/min.
- Insuficiencia Renal Severa media dosis
- Insuficiencia Hepática compromiso moderado y severo.

Interacciones con FAE

- NP TPM disminuye
- 40% al asociarse a CBZ
- 48% con FNT
- 17% con AV

Efectos adversos >5% :

Somnolencia, mareos, nerviosismo, ataxia, fatiga, alteraciones Y problemas relativos al habla, enlentecimiento psicomotor, visión anormal, dificultades de memoria, confusión, parestesia, diplopía, anorexia, nistagmo, náuseas, pérdida de peso, problemas del lenguaje, dificultades de concentración/atención, depresión, dolor abdominal, astenia

Nefrolitiasis: Los factores de riesgo incluyen: formación anterior de cálculos, historia familiar de nefrolitiasis e hipercalciuria. Ninguno de estos factores de riesgo puede predecir realmente la formación de cálculos durante el tratamiento con Topiramato.

Indicaciones Levetiracetam

Crisis focales que no logran control, crisis secundariamente generalizadas, epilepsias resistentes candidatos a cirugía, paciente con alimentación enteral, porfiria aguda, mujer en edad fértil, con uso de AC, epilepsias con espectro autista, mioclonos corticales crónicos y espasmos masivos.

LEVETIRACETAM LEV

Enantiomero único no relacionado químicamente con ningún FAE.
Absorción oral rápida y completa, (1 hr) cinética lineal, baja variabilidad interpersonal, V/2 6-8 hrs. aumenta en anciano y renales, se une a proteínas en 10 % Metabolización por hidrólisis enzimática y excretado sin cambios por orina, no altera ni se altera con FAE.

Farmacocinetica LEV

La metabolización más importante es la hidrólisis enzimática del grupo acetamida y 66% es excretado sin cambios por orina.

El clearance de LEV está disminuido en compromiso renal.

Actúa en neuronas anormales. No usar en profilaxis.

Interacciones LEV

Probenecid: bloqueador de secreción tubular, disminuye clearance renal de su metabolito.

Ancianos: clearance disminuye 38% y la vida media

aumenta 2.5 hrs. por disminución de función renal

Insuficiencia Renal

50-80 ml/min.	disminuye 40%
30-50 ml/min.	50%
menor de 30 ml/min.	60%
pacientes anuricos	70%

Administración LEV

Adultos: Eficaz dosis 1000 - 3000 inicial 500, 2 veces al día c/12 hrs.

2000 mgs/día

Niños: 50 mgrs/kg/p

Presentaciones LEV

- Kopodex (Drugtech) 500-1000 mgrs
- Ceumid (Pharma-Investi) 500-1000 mgrs

Efectos adversos LEV

Somnolencia, astenia, mareos e infección la mayoría primeras 4 semanas

LACOSAMIDA

- Indicaciones en adultos con epilepsias con crisis parciales con o sin generalización
- EA mareo, diplopia
- 60% de las crisis epilépticas son parciales

RUFINAMIDA

- Síndrome de Lenox Gastaut
- Derivado triazolico sin relación estructural con el resto de FAE. Compuesto lipofílico prolonga la fase inactiva de canales de na np de rfm aumenta con aumento de dosis ingerida
- Se liga a prot. plasm. de 26-35%
- V-2 6-8 hrs.
- Elimina metabolito 705 por orina

Interacciones RFM

- RFM dism np cbz 13%
- LMT -13%
- FNB 13%
- FNT 13%-tóxicos av rfm 60-70%
- FNB, FNT, CBZ, VGB -RFM 25-46%

Eficacia RFM

EA idiosincráticos

Farmacogenética, farmacogenómica terapia individual

- Resultan del desequilibrio entre la producción de metabolitos tóxicos y su capacidad de Detoxicación
- Papel de Farmacogenómica en reducción de efectos idiosincrásicos
- Valorar si FAE se metaboliza por enzima con polimorfismos con atención a alelos descritos en la población del paciente
- Considerar fármacos que no utilicen esas enzimas en su metabolismo
- Monitorización de EA
- Si el paciente tiene EA valorar genotipo y detectar enzima defectuosa
- Medicina personalizada, tratamiento a la carta minimiza EA idiosincrásicos

Resistencia farmacodinámica

- Alteraciones en lugares de acción donde deben actuar los fae. variabilidad interindividual diferentes polimorfismos de enzimas metabolizadoras del fae p450 y sus inductores
- Sobre expresión de las sustancias transportadoras del fae glucoprotina p =pgp) y las proteínas asociadas a la resistencia a múltiples medicamentos mrp
- El polimorfismo de las enzimas que intervienen en la fase ii del metab en conjugación de fae
- Los polimorfismos en los canales iónicos y en los receptores gaba y glutamato

Farmacogenética

- Ciencia que estudia los factores genéticos que modulan la actividad de las Enzimas Metabolizantes de FAE.
- Farmacogenómica estudia dichos factores y los genes que los codifican.
- Ambas estudian factores de variabilidad interindividual.
- Su desarrollo representa ayuda considerable en el tratamiento de epilepsias.

Efectos idiosincráticos

1. Los nuevos FAE, al igual que los clásicos, son anticonvulsionantes, no son FAE propiamente dichos.
2. Hay poca experiencia con los nuevos FAE en

monoterapia, muy pocos estudios que comparen en doble ciego los nuevos FAE en monoterapia en pacientes no tratados previamente, con los FAE clásicos con eficacia ya conocida; información escasa en niños.

3. Se menosprecian y no se utilizan, los niveles plasmáticos de los nuevos FAE, lo que conlleva inseguridad para su manejo, los nuevos FAE se dosifican con la metodología empírica de los FAE clásicos. Se aplican las dosis iniciales recomendadas, pero son las recidivas de las crisis las que suelen motivar el incremento de la dosis y los efectos adversos lo que condiciona la reducción de la dosis. En esta situación ineficaz o intolerable un FAE?
4. Inseguridad y desconfianza, que no se atreva a utilizar los nuevos FAE como los clásicos.

Referencias

1. French JA, et al. "There is no unifying definition of refractory epilepsy. Often patients are referred to as refractory or treatment resistant when they have failed 3 or more AEDs." *Neurology*. 2004;62:1261-1273
2. Brodie MJ and Kwan P. Refractory Epilepsy *Neurology*. 2002;58(suppl 5):S2-S8.
3. Beydoun A et al Oxcarbazepine: Proven Efficacy in Patients Transitioned to Monotherapy *Neurology*. 2000;54:2245-2251
4. Trevathan E, Gilliam F. Refractory Epilepsy *Neurology*. 2003;61:432-433. Mohanraj R and Brodie MJ. *Eur. J Neurol*. 2006;13:277-282. Identifying Refractory Epilepsy.
5. Dupont S, et al. Identifying Features of Refractory Epilepsy *Arch Neurol*. 2000;57:1331-1336.
6. Mosewich RK, et al. *Epilepsia*. 2000;41(7):843-849. Kwan P and Brodie MJ. Dimensions of Refractory Epilepsy *Seizure*. 2002;11:78.
7. Wheless JW. *Quality of Life Survey Effects of Refractory Epilepsy on Quality of Life Epilepsy Behav*. 2006;8:756-764.
8. Arroyo S et al. Topiramate Monotherapy: Pivotal Double-Blind Dose-Controlled Study *Acta Neurol Scand* 2005;112:214-222.
9. Glauser TA, et al. Pediatric Study: Most Frequent Treatment-Emergent Adverse Events in Phase III Placebo-Controlled Trial *Neurology*. 2006;66:1654-1660.
10. Gil-Nagel Newly Diagnosed Epilepsy General Principles *Epilepsia* 2003; 44:3-10
11. Yakoub et al. Early diagnosis of severe myo-

- clonic epilepsy in infancy. *Brain Dev* 1992; 14:299-303.
12. Fernández et al. Diagnóstico en la epilepsia mioclónica severa de la infancia: estudio de 13 casos. *Rev neurol* 1998; 26: 759-62.
 13. Nieto et al. Epilepsia mioclónica severa de la infancia: estudio epidemiológico analítico. *Rev neurol* 2000; 30: 620-4.
 14. Nieto M. Epilepsia mioclónica severa de la infancia. *Rev neurol* 1994; 22: 143-6
 15. Sugama M, Oguni H, Fukuyama Y. Clinical and electroencephalographic study of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Jpn J Psychiatry neurol* 1987; 41: 463-5
 16. Shuji W, Masami I, Hiroshi N, Obtundation status caused by complex partial status epilepticus in a patient with severe myoclonic epilepsy in infancy. *Epilepsia* 1996; 37: 1020-2.
 17. Dalla et al. Epilepsie myoclonique grave de la première année. *Rev EEG Neurophysiol* 1982; 12: 21-5
 18. Martínez et al. Electroencefalograma en la epilepsia pediátrica, Madrid, Diaz de Santos, 1997, págs 123-54.
 19. Nieto M. Epilepsia mioclónica severa de la infancia. Síndrome de Dravet. Madrid., Janssen-Cilag; 2001, págs 53-6.
 20. Hurst D. Severe myoclonic epilepsy of infancy. *Pediatr Neurol* 1987; 3: 269-72
 21. Chiron et al. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a placebo-controlled trial. *Epilepsia* 1999; 40: S180.
 22. Guerrini R et al. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a placebo controlled trial. *Epilepsia* 2002; 43:S155.