

# Epilepsia y fármacos antiepilépticos: ¿Cuánto hemos avanzado en estos últimos 20 años?

*Dra. Berta Breitling Calderón<sup>1</sup>, Dra. Evelyn Benavides Simón<sup>2</sup>*

## ABSTRACT

*Epilepsy is a neurologic condition that makes patients prone to seizures. Searching for a cure, multiple Anti-Epileptic Drugs (AED) have been tested. Since their discovery, multiple generations of AED have been released to the market, and after the development of the third generation era of AED, clinicians put their hopes and dreams on the illusion that these medications would be disease modifiers, without any luck. Over the last 20 years, 17 new AED have been released, and despite improvements in their molecular structure and the development of diverse action mechanisms, none of them have solved the core issue: the pathogenesis of the disease.*

*In this article, we discuss some of the clinically relevant studies that evaluate the response to drug treatments, AED classification, and we characterize key aspects of third generation AEDs.*

**Keywords:** *Epilepsy, seizures, antiepileptic drugs.*

## RESUMEN

La epilepsia es una condición neurológica que predispone a la ocurrencia de crisis. Desde sus primeras descripciones en la literatura médica, se han utilizado fármacos antiepilépticos (FAEs) con el objetivo de suprimir su manifestación clínica. Desde su descubrimiento,

múltiples generaciones de FAEs han salido al mercado. Desde el advenimiento de la “era de los fármacos de tercera generación”, los especialistas han depositado su esperanza en que dichos fármacos modifiquen las cifras que hemos visto en nuestro quéhacer médico y que han ratificado múltiples estudios hasta la fecha. A pesar de que su estructura molecular ha sido perfeccionada y de que utilizan variados mecanismos de acción, más de 17 nuevos FAEs introducidos al mercado en estos últimos 20 años no han logrado atacar el problema: la fisiopatología de la epilepsia.

A continuación realizaremos una revisión de algunos de los estudios que evalúan la respuesta a terapia farmacológica, realizaremos una revisión acotada de la clasificación de los FAEs y una breve caracterización de los aspectos más relevantes de los FAEs de tercera generación.

**Palabras clave:** Epilepsia, crisis epiléptica, fármacos antiepilépticos.

## INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una condición crónica en la que existe una predisposición a la ocurrencia de crisis, ya sean focales o generalizadas. Afecta a aproximadamente 68 millones de personas en el mundo, es decir, el 1% de la población mundial padece esta enfermedad, la que impacta enormemente la calidad de vida de quien la padece y de su entorno (1).

Dada la alta prevalencia y el impacto que tiene en la vida de nuestros pacientes, no resulta extraño pensar en la imperiosa necesidad de hallar un tratamiento que ataque el problema

1. Residente de Neurología Universidad de los Andes.

2. Neuróloga, departamento de Neurología Clínica Universidad de los Andes, Clínica Dávila.

Recibido: 26-09-2019. Aceptado: 15-10-2019.

(la epilepsia como entidad) y no solo su manifestación (una crisis epiléptica). En los últimos 20 años se han introducido 17 nuevos fármacos anti epilépticos (FAEs) al mercado internacional con dicho objetivo, pero lamentablemente ninguno de ellos ha logrado modificar el curso natural de la enfermedad, o por lo menos así lo afirman múltiples estudios. Uno de ellos, y por lo demás el más reciente, es el estudio que llevó a cabo Chen y colaboradores y que fue publicado en el JAMA Neurology en diciembre del año 2017 (1).

Dicho estudio proporciona datos del seguimiento a 30 años de una cohorte de 1975 pacientes con diagnóstico reciente de epilepsia, en el cual se realizó seguimiento a cada uno de los pacientes (media de edad de 33 años) por un periodo de 2 años o hasta su fallecimiento (1). Los datos obtenidos no mostraron diferencias significativas con respecto a estudios previos (2)(5)(7); un 63.7% respondió a tratamiento, definido como ausencia de crisis clínica por 1 año o más, de los cuales un 86.8% respondieron a monoterapia y casi el 90% logró un control de crisis con el primer o segundo régimen de FAE utilizado. Por otra parte, de los pacientes que no responden a la primera línea de terapia farmacológica, el segundo y tercer régimen de FAEs aportan una tasa de remisión del 11.6% y del 4.4% respectivamente. Los autores concluyen que aquellos pacientes en los que su epilepsia no logra ser controlada adecuadamente con el primer régimen de FAE, tienen 1.73 veces más probabilidad de ser farmacoresistentes (1). El estudio mencionado -que, por cierto, es el estudio con la cohorte más grande y estudiada por mayor tiempo hasta la fecha- constituye la continuación del estudio de Kwan y Brodie, realizado en el año 2000 en la misma institución en Glasgow, Escocia y publicado en el NEJM (2). En dicho estudio se realizó un seguimiento durante 13 años a 525 pacientes con diagnóstico reciente de epilepsia, de los cuales 470 eran vírgenes a tratamiento (2). La conclusión del estudio fue la misma: alrededor de un 60% de los pacientes lograban control

de crisis con monoterapia, 1/3 de los pacientes tenía crisis a pesar del uso adecuado de FAEs y aquellos con respuesta inadecuada a 1 o 2 regímenes de FAEs probablemente desarrollarían refractariedad (2).

Lo anterior deja en evidencia un hecho ya conocido y replicado en múltiples ocasiones; y es que, a pesar de la existencia de nuevas terapias, solo 2/3 de los pacientes responden a terapia farmacológica, dejando a 1/3 sin tratamiento efectivo. Este grupo de pacientes debe recurrir a otras opciones terapéuticas con el fin de disminuir o suprimir sus crisis por completo, como la cirugía resectiva o la estimulación cerebral profunda (3).

Si analizamos las cifras, vemos que estos porcentajes se repiten una y otra vez a lo largo de la historia. Ya en el año 1880 el neurólogo británico Sir William Gowers describía que un 36% de sus pacientes con epilepsia no respondían al bromuro de potasio, uno de los primeros fármacos antiepilépticos utilizados (4).

Han pasado más de 100 años desde esa observación y a pesar de contar con un arsenal terapéutico mucho más amplio, no hemos logrado modificar los números, lo que nos habla de que, hasta la fecha, contamos con medicamentos supresores de crisis, pero no modificadores de enfermedad.

### **Generaciones de FAEs: un poco de historia**

Según su fecha de aparición en el mercado, los FAEs se clasifican en 3 generaciones (5).

- 1. Primera generación:** los primeros en salir al mercado, entre los años 1857 a 1958, e incluyen el bromuro de potasio, el fenobarbital, y los derivados de barbitúricos, incluyendo la fenitoina, primidona, etosuximida.
- 2. Segunda generación:** introducidos al mercado en la década del 60. Incluyen la carbamazepina, ácido valproico, y algunas benzodiazepinas.

**3. Tercera generación:** de forma arbitraria, todos los fármacos antiepilépticos que salieron al mercado después de la carbamacepina y ácido valproico en la década del 60 fueron categorizados como de tercera generación. Sin embargo, y siendo más precisos,

la denominada “era de los FAEs de tercera generación” comienza en 1980, cuando se crean drogas como la vigabatrina, diseñadas específicamente para atacar mecanismos moleculares relacionados a la fisiopatología de las crisis epilépticas (5).

| Primera Generación | Segunda Generación | Tercera Generación |
|--------------------|--------------------|--------------------|
| Bromuro de potasio | Ácido valproico    | Levetiracetam      |
| Bórax              | Carbamacepina      | Lamotrigina        |
| Fenobarbital       | Diazepam           | Lacosamida         |
| Fenitoína          | Clordiacepóxido    | Oxcarbamacepina    |
| Primidona          | Clobazam           | Topiramato         |
| Etosuximida        |                    | Vigabatrina        |

**Figura 1.** Fármacos antiepilépticos por generación.

Por lo anterior, el gremio científico depositó su esperanza en que, finalmente, los fármacos de tercera generación logran tener un impacto en la fisiopatología de la enfermedad. Sin embargo, y como hemos mencionado anteriormente, múltiples trabajos al respecto han demostrado que la eficacia de estos nuevos fármacos es similar a la de sus predecesores (1)(2)(5)(7).

rrioridad en cuanto a eficacia como monoterapia con respecto a FAEs más antiguos, como el ácido valproico o carbamacepina (7). Una excepción la constituye la vigabatrina como tratamiento en pacientes con síndrome de West, la que ha demostrado superioridad en cuanto a eficacia con respecto a cualquier otro FAE para esta enfermedad, siendo su eficacia similar a la terapia hormonal a largo plazo (8).

Ninguno de los nuevos FAE ha mostrado supe-

| FAE                  | ABREVIATURA INTERNACIONAL | MECANISMO DE ACCIÓN | INDUCTOR HEPÁTICO | UTILIDAD CLÍNICA                |
|----------------------|---------------------------|---------------------|-------------------|---------------------------------|
| Eslicarbazepina      | ESL                       | Canales Na          | -                 | Crisis focales                  |
| Felbamato            | FBM                       | Múltiples           | +                 | Crisis focales y generalizadas  |
| Gabapentina          | GBP                       | Canales Ca          | -                 | Crisis focales                  |
| Lacosamida           | LCM                       | Canales Na          | -                 | Crisis focales                  |
| Lamotrigina          | LTG                       | Canales Na          | -                 | Crisis focales y generalizadas  |
| Levetiracetam        | LEV                       | 5V2A                | -                 | Crisis focales y generalizadas  |
| Oxcarbazepina        | OXC                       | Canales Na          | +                 | Crisis focales                  |
| Pregabalina          | PGB                       | Canales Ca          | -                 | Crisis focales                  |
| Retigabina/Ezogabina | RTG/EZG                   | Canales K           | -                 | Crisis focales                  |
| Rufinamida           | RFM                       | Canales Na          | +                 | Sd. de Lennox-Gastaut           |
| Stiripentol          | STP                       | GABA                | +                 | Sd. de Dravet                   |
| Tiagabina            | TGB                       | GABA                | +                 | Crisis focales                  |
| Topiramato           | TPM                       | Múltiples           | +/-               | Crisis focales y generalizadas  |
| Vigabatrina          | VGB                       | GABA                | -                 | S. de West, esclerosis tuberosa |
| Zonisamida           | ZNS                       | Múltiple            | -                 | Crisis focales y generalizadas  |

**Figura 2.** Fármacos antiepilépticos de tercera Generación.

## Perfil de seguridad y tolerabilidad de los nuevos FAEs

Si bien es cierto las nuevas generaciones de FAEs no han cumplido con las expectativas, no todo son malas noticias. Algunos de los nuevos fármacos antiepilépticos, como el levetiracetam, la gabapentina o la lamotrigina, tienen menor tasa de efectos adversos, principalmente reacciones de hipersensibilidad (9) y menor tasa de interacción medicamentosa dada la ausencia de inducción enzimática y activación del complejo citocromo p450, comparado con fármacos más antiguos como el fenobarbital, lo que determina una mejor tolerabilidad, cualidad que resulta particularmente útil y atractiva en pacientes con polifarmacia (5)(10)(11). Además, el levetiracetam en particular tiene la ventaja de ser un fármaco fácil de usar, tiene bajo riesgo de reacciones cutáneas tipo rash y reacciones de hipersensibilidad (5).

Con respecto al uso de FAEs de tercera generación en pacientes embarazadas, algunos de ellos, como la lamotrigina o el levetiracetam, parecieran reportar menor tasa de efectos teratogénicos, similar a lo reportado por carbamazepina e inferior a lo reportado por ácido valproico (conocido por ser uno de los FAEs que causan mayor daño al feto en desarrollo) (12). Lamentablemente, y por razones éticas obvias, no contamos con estudios randomizados que evalúen y comparen este riesgo con FAEs de distinta generación, por lo que la información con respecto a estas materias sólo se obtiene a partir de la experiencia clínica diaria con estos fármacos en este tipo de pacientes.

Por lo tanto, la evidencia hasta el momento es insuficiente para afirmar con certeza que todos los nuevos FAEs son más seguros o mejor tolerados que sus predecesores. Lo que sí sabemos, es que algunos de los FAEs de tercera generación (como la gabapentina, la lamotrigina y el levetiracetam, entre otros) parecen tener un perfil de seguridad superior y son mejor tolerados con respecto a otros de la misma gene-

ración, como la vigabatrina, o de generaciones previas, como el ácido valproico o el fenobarbital (5).

## Conclusiones

Los resultados no son lo que esperábamos; a pesar de contar con nuevos FAEs, los que difieren tanto en propiedades farmacológicas como en su mecanismo de acción con respecto a los FAEs clásicos, éstos no han logrado disminuir el número de crisis en forma significativa, y pareciera ser que además, ninguna intervención farmacológica ha logrado modificar ese tercio de pacientes que permanece refractario a terapia médica, lo que nos da cuenta de que aún no logramos atacar la patogénesis de esta enfermedad.

Sin embargo, los nuevos FAE proporcionan menos efectos adversos y su tolerabilidad e interacciones con otros fármacos parece ser superior a la de sus predecesores, sin perder eficacia con respecto a los previos, lo que resulta particularmente útil en pacientes con polifarmacia.

Nuestro objetivo como clínicos, es que nuestros pacientes logren libertad de crisis por el mayor tiempo posible, mejorando de esta forma su calidad de vida. Si bien es cierto durante estos últimos 20 años se ha trabajado sin descanso intentando encontrar fármacos que logren dicho objetivo con resultados poco satisfactorios, tenemos la esperanza que con el avance tecnológico en el desarrollo de nuevas terapias y perfeccionando nuestro conocimiento acerca de la patogénesis de esta compleja enfermedad, podamos, en estos próximos 20 años, encontrar un fármaco que logre tratar realmente esta enfermedad.

## REFERENCIAS

1. Chen Z, Brodie MJ, Kwan P. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new

- antiepileptic drugs: a 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurol.* 2017.
2. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med.* 2000.
  3. Hamani C. et al Deep brain stimulation for the treatment of epilepsy. *Int J Neural Syst.* 2009.
  4. Gowers WR. *Epilepsy and Other Chronic Convulsive Diseases: Their Causes, Symptoms, and Treatment.* London, England: Churchill; 1881.
  5. Löscher W, Schmidt D. Modern antiepileptic drug development has failed to deliver: ways out of the current dilemma. *Epilepsia.* 2011.
  6. Brodie MJ, et al Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2007.
  7. Marson AG, et al A randomised controlled trial examining the longer-term outcomes of standard versus new antiepileptic drugs. The SANAD trial. *Health Technol Assess* 2007.
  8. Darke K, et al. Developmental and epilepsy outcomes at age 4 years in the UKISS trial comparing hormonal treatments to vigabatrin for infantile spasms: a multi-centre randomised trial. *Arch Dis Child* 2010
  9. Elger CE, Schmidt D. Modern management of epilepsy: a practical approach. *Epilepsy Behav* 2008.
  10. Schmidt D. Drug treatment of epilepsy: options and limitations. *Epilepsy Behav* 2009.
  11. Wilby J, et al. Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2005.
  12. Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic medications. *Neurol Clin* 2009.