

Fármacos antiepilépticos

VIRGINIA MECA LALLANA Y JOSÉ VIVANCOS MORA
Servicio de Neurología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. España.

Una vez establecido el diagnóstico de epilepsia con seguridad, se ha de comenzar tratamiento con fármacos antiepilépticos (FAE) de manera precoz. Éste ha de iniciarse de acuerdo con los tipos de crisis y síndrome epiléptico del paciente, el tipo de fármaco y las características del paciente. Hay un consenso que recomienda la monoterapia por su menor toxicidad, el cumplimiento terapéutico más fácil para el paciente y el menor número de interacciones respecto a la politerapia¹.

Elección del fármaco antiepiléptico

Cuando se establece la indicación del tratamiento con fármacos antiepilépticos, la elección ha de realizarse en función de diversos factores, fundamentalmente dependientes del tipo de epilepsia y las características de los diferentes fármacos y del paciente².

Tipo de epilepsia y características de las crisis

El tipo de crisis epilépticas condiciona de manera importante el tipo de fármaco elegido. No todos los tipos

de crisis o de síndromes epilépticos tienen una indicación clara para la selección de un FAE en concreto; sin embargo, en otros casos hay ensayos y experiencia clínica suficiente que avalan el uso de un FAE específico como primera opción terapéutica. Asimismo, algunas crisis pueden empeorar con determinados FAE; por ejemplo, las crisis de ausencia y las mioclonías pueden sufrir un empeoramiento con fármacos como carbamacepina, fenitoína, gabapentina, tiagabina y vigabatrina, en las que se encuentran contraindicadas (tabla 1^{3,4}).

Cuando las crisis epilépticas son muy frecuentes, se debe optar por FAE cuya dosis total terapéutica se alcance en pocos días y en que, además, permitan iniciar el tratamiento vía parenteral para alcanzar concentraciones plasmáticas terapéuticas en pocas horas.

Hay consenso generalizado en recomendar la monoterapia antes que la politerapia. Más de la mitad de las crisis se controlan con un primer fármaco y sólo alrededor del 10% quedaría libre de crisis al añadir un segundo fármaco.

Factores relacionados con el fármaco

Es importante conocer en profundidad las características de los FAE para su correcta utilización. Así, es fundamental conocer su farmacocinética y su mecanismo de acción, así como el espectro terapéutico, la eficacia clínica, los efectos secundarios e interacciones farmacológicas y el riesgo de recurrencia al suspender el fármaco. No resulta menos importante conocer la tolerabilidad de los FAE y la comodidad de su utilización. El fármaco antiepiléptico ideal cumpliría los siguientes requisitos:

- Eficacia en la supresión de crisis y espectro terapéutico extenso.
- Absorción completa y rápida por vía oral.
- Relación directa entre la cantidad de fármaco administrado y su concentración plasmática.
- Poca unión a proteínas plasmáticas.
- Vida media larga y posibilidad de administrar el fármaco en una o dos tomas al día.
- Sin metabolismo hepático ni presencia de metabolitos activos.
- Eliminación renal.
- Sin interacciones farmacológicas.

Puntos clave

- Una vez establecido el diagnóstico de epilepsia, es necesario iniciar el tratamiento con fármacos antiepilépticos. Siempre se debe comenzar con monoterapia.
- Las indicaciones de los fármacos antiepilépticos están determinadas por factores dependientes del tipo y la frecuencia de las crisis, el tipo de fármaco y las características del paciente.
- Los antiepilépticos con metabolismo hepático, y entre ellos los inductores enzimáticos, son los que más interacciones presentan.
- Los fármacos antiepilépticos genéricos pueden tener menor efectividad contra las crisis.
- En situaciones especiales (embarazo, lactancia, ancianos, polimedicación), hay que ajustar las dosis de los fármacos antiepilépticos y estrechar la vigilancia del paciente.

- Sin efectos adversos, idiosincrásicos o teratogénicos.
- Presentación intravenosa y forma pediátrica específica.
- Buena tolerabilidad y comodidad en la administración.
- Bajo coste.

A pesar de la amplia batería de FAE disponibles en el mercado en la actualidad, y aunque los últimos estudios han permitido la comercialización de fármacos que cumplen muchas de estas características, hoy por hoy no existe el fármaco antiepiléptico “ideal” (tabla 2).

Factores dependientes del paciente

Un aspecto fundamental a la hora de iniciar terapia antiepiléptica es el paciente al que se va a administrar el tratamiento. La edad condiciona el tipo de fármaco, y se debe evitar en niños y ancianos los fármacos que puedan alterar la conducta, el grado de vigilia y las funciones cognitivas, como fenobarbital, primidona, fenitoína y las benzodiazepinas. Estos fármacos también han de evitarse en pacientes con algún tipo de deterioro cognitivo. En mujeres y adolescentes, es importante evitar el ácido valproico por sus potenciales efectos secundarios (alopecia, amenorrea y obesidad). En personas con sobrepeso, hay que evitar el valproato, mientras que en personas con tendencia a perder peso se evitarán la zonisamida y el topiramato⁵. Es importante conocer los fármacos que ya está tomando el paciente para evitar interacciones farmacológicas. A la hora de iniciar un tratamiento como éste, que se mantendrá a largo plazo de forma diaria y cuyo

cumplimiento es fundamental para su efectividad, es necesario conocer el estilo de vida del paciente para asegurar la continuidad.

Efectos secundarios

Los FAE producen gran cantidad de efectos secundarios, aunque en pocas ocasiones son graves y condicionan la suspensión del tratamiento⁶. Los efectos secundarios pueden ser:

Tabla 2. Farmacocinética

Fármaco	Unión a proteínas	Metabolización hepática
Fenobarbital	45-60%	Oxidación (> 80%)
Fenitoína	70-95%	Oxidación (> 90%)
Carbamacepina	75-85%	Oxidación (> 95%)
Clobazam	83%	Oxidación (> 95%)
Etosuximida	escasa	Oxidación (80%)
Primidona	25%	Oxidación (50%)
Valproato	85-95%	Oxidación (> 95%)
Gabapentina	No	No
Lamotrigina	55%	Glucuronidación (90%)
Vigabatrina	No	No
Topiramato	15%	Oxidación (20%)
Levetiracetam	< 10%	No
Oxcarbacepina	67%	Hidroxilación (> 95%)
Pregabalina	No	No
Tiagabina	96%	Oxidación (> 95%)
Zonisamida	40-60%	Glucuronidación (67%)

Modificado de Sociedad Española de Neurología¹.

Tabla 1. Indicaciones de los fármacos antiepilépticos

Fármaco	Crisis parciales	Generalizadas tonicoclónicas	Ausencias	Mioclónias o tónicas	Atónicas
Ácido valproico	+	+	+	+	+
Carbamacepina	+	+	—	—	=
Clonacepam/clobazam	+	+	?	+	+
Etosuximida	=	=	+	=	=
Fenitoína	+	+	—	—	
Fenobarbital/primidona	+	+	=	?	?
Gabapentina	+	+	—	—	
Lamotrigina	+	+	+	+	+
Levetiracetam	+	+	+	+	?
Oxcarbacepina	+	+	=	=	=
Tiagabina	+	+	—	—	=
Topiramato	+	+	?	=	+
Pregabalina	+	+	?	?	?
Vigabatrina	+	+	—	—	?
Zonisamida	+	+	+	+	?
Rufinamida (síndrome Lennox-Gastaut)	+	?	?	?	?
Lacosamida (no disponible en España)	+	?	?	?	?

—: contraindicado; ?: sin evidencia; +: indicado; 0: no modifica.
Modificado de Brodie et al⁹.

- Dependientes de la dosis, que varían en función del fármaco en cuestión. Los más frecuentes suelen ser somnolencia, mareo, cefalea, fatiga y alteraciones cognitivas o del comportamiento, aunque dependen de cada fármaco. Son más frecuentes en el comienzo del tratamiento. El inicio progresivo con escalada de dosis, así como el control plasmático de los fármacos de forma periódica, es fundamental para evitarlos.
- Reacciones idiosincrásicas, no dependientes de la dosis: exantema, discrasias sanguíneas y hepatotoxicidad son los más frecuentes. El eritema multiforme es uno de los más severos. Suponen la suspensión del tratamiento.

Interacciones

Los FAE pueden interactuar con multitud de fármacos, ya sean otros FAE o de otro tipo; por ello es necesario informar de ellos al paciente. Las interacciones pueden producir tanto la toxicidad del FAE en caso de que, por ejemplo, se administre con fármacos que aumenten la fracción libre del FAE (interacción en la fijación a proteínas plasmáticas), como la disminución de las concentraciones plasmáticas si se administra con fármacos inductores enzimáticos^{5,7} (tabla 3).

Algunas interacciones importantes de FAE con otros no antiepilépticos son:

- Fenobarbital, primidona, fenitoína, carbamacepina, oxcarbacepina y topiramato interactúan con anticonceptivos hormonales orales y reducen su efectividad. No interactúan valproato, clonazepam, clobazam, vigabatrina, gabapentina, tiagabina, levetiracetam, pregabalina y zonisamida. La lamotrigina no disminuye la efectividad de los anticonceptivos hormonales orales, pero su concentración plasmática se reduce a causa de éstos.
- El consumo agudo de alcohol aumenta la concentración sérica de fenitoína, y el alcoholismo crónico la reduce.
- Isoniazida, sulfamidas, cimetidina, cloramfenicol y omeprazol aumentan la concentración sérica de fenitoína.
- Los salicilatos reducen la concentración de fenitoína y valproato, pero puede no interferir en la fracción de fármaco libre.
- Isoniazida, macrólidos, eritromicina y antagonistas del calcio aumentan la concentración de carbamacepina.
- El efecto sedante de fenobarbital y fenitoína puede verse potenciado por los antihistamínicos.

Tabla 3. Interacciones farmacológicas de los fármacos antiepilépticos

Antiepiléptico asociado	Fenobarbital	Primidona	Fenitoína	Carbamacepina	Etosuximida	Valproato
Fenobarbital		NE	↑↓	↓	↓	↓
Primidona	NE		↑↓	↓	↓	↓
Fenitoína	↑↓	↑		↓	↓	↓
Carbamacepina	↑↓	↓	↑↓		↓	↓
Etosuximida	NE	NE	NE	NE		NE
Valproato	↑	↑	↑↓	↑	↑	
Vigabatrina	NE	NE	↓	NE	NE	NE
Lamotrigina	NE	NE	NE	↑	NE	↓
Gabapentina	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Tiagabina	NE	NE	NE	NE	NE	↓
Topiramato	NE	NE	↑	NE	NE	↓
Oxcarbacepina	↑	NE	↑	NE	NE	NE
Levetiracetam	NE	NE	NE	NE	NE	NE

Antiepiléptico asociado	Vigabatrina	Lamotrigina	Gabapentina	Tiagabina	Topiramato	Oxcarbacepina	Levetiracetam
Fenobarbital	NE	↓	NE	↓	↓	↓	NE
Primidona	NE	↓	NE	↓	NE	NE	NE
Fenitoína	NE	↓	NE	↓	↓	↓	NE
Carbamacepina	NE	↓	NE	↓	↓	↓	NE
Etosuximida	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Valproato	NE	↑	NE	NE	NE	NE	NE
Vigabatrina		NE	NE	NE	NE	NE	NE
Lamotrigina	NE		NE	NE	NE	NE	NE
Gabapentina	NE	NE		NE	NE	NE	NE
Tiagabina	NE	NE	NE		NE	NE	NE
Topiramato	NE	NE	NE	NE		NE	NE
Oxcarbacepina	NE	NE	NE	NE	NE		NE
Levetiracetam	NE	NE	NE	NE	NE	NE	

NE: interacción no esperada.

Modificado de Sociedad española de Neurología¹.

- Fenitoína, fenobarbital, primidona y carbamacepina reducen la concentración de ácido fólico, vitamina D, vitamina K, anticoagulantes orales, ciclosporina y corticoides.
- El ácido fólico reduce la concentración de fenitoína y fenobarbital.
- El fenobarbital, la primidona y la carbamazepina disminuyen la eficacia de los antidiabéticos orales.

Cuándo suspender el tratamiento antiepiléptico

La decisión de suspender el tratamiento antiepiléptico ha de realizarse de acuerdo con el paciente y su familia, informándolos de manera clara y concisa de los riesgos de recidiva.

Por norma general, cuando un paciente se encuentra libre de crisis entre 3 y 5 años y ya no persiste la causa de la epilepsia, se puede plantear la suspensión del tratamiento, aunque ha de ser un proceso individualizado para cada paciente (tipo de crisis, control de las crisis, etc.). En ocasiones, los tratamientos se mantienen de por vida. La retirada debe ser siempre progresiva y lenta para minimizar el riesgo de crisis. Las recidivas suelen ser más frecuentes en el primer año tras la suspensión del fármaco. En caso de politerapia, se suele iniciar la retirada del fármaco que se presuma menos eficaz.

FAES genéricos

Mediante estudios de biodisponibilidad realizados en voluntarios sanos, los fármacos antiepilépticos genéricos demuestran la bioequivalencia respecto a la formulación convencional (la Administración permite una diferencia de biodisponibilidad del 20%). Sin embargo, biodisponibilidad no equivale a efecto clínico, que puede ser diferente a pesar de que los fármacos sean bioequivalentes. Los excipientes utilizados y determinadas características fisicoquímicas pueden diferir del producto original y con ello pueden variar la velocidad de absorción, las concentraciones plasmáticas, etc., lo que hace ineficaz al fármaco. En un estudio realizado por Crawford et al⁸ en pacientes en tratamiento con carbamazepina, valproato o fenitoína, se objetivaron problemas de eficacia en un 10,8% de los pacientes en los que se había sustituido la formulación convencional por un genérico. Por ello, tratándose de fármacos antiepilépticos, cuyas concentraciones plasmáticas tienen intervalos tan sensibles y estrechos, se debe considerar inapropiado el margen del 20%. Por ello no se recomienda la sustitución del FAE original por el genérico. En caso de iniciar tratamiento con un FAE genérico, es conveniente mantener siempre la misma marca de genérico.

Fármacos antiepilépticos en situaciones especiales

Embarazo y lactancia

Es fundamental que, en toda mujer epiléptica en edad fértil en tratamiento con FAES, se planee antes del

embarazo la actitud terapéutica que se va a seguir. En caso de que se encuentre libre de crisis al menos 2 años, se podrá plantear la retirada del tratamiento al menos 1 año antes de la gestación. En caso de que precise tratamiento, es preferible la monoterapia con dosis mínimas para el control de crisis. Durante el embarazo debe incrementarse el seguimiento de la paciente y vigilar las posibles malformaciones en el feto. Las crisis en este periodo pueden incrementarse en un 17-31% y éstas suponen un riesgo importante tanto para el feto como para la madre. En caso de tratamiento con fármacos inductores enzimáticos, se recomienda el uso de vitamina K a partir de la semana 36 y hasta el parto. No es necesario suspender la lactancia materna. Se recomienda fraccionar la dosis total en varias tomas, administrar fármacos con poco poder de difusión a la leche, dar el pecho varias horas tras haber tomado la medicación y vigilar posibles complicaciones en el neonato⁹.

Ancianos

Es necesario tener en cuenta las enfermedades concomitantes y los fármacos que ya está tomando el paciente antes de la elección de un FAE. Se debe evitar los fármacos que interfieran en la función cognitiva y el nivel de alerta.

Otras

En otras situaciones, como enfermedad hepática o renal, se debe evitar el uso de fármacos con metabolismo en dichos órganos. En caso de enfermedades digestivas, endocrinas o respiratorias, hay que vigilar la posible interacción farmacológica con terapias concomitantes¹⁰.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

- Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento de la epilepsia. Grupo de estudio de Epilepsia. Barcelona: Sociedad Española de Neurología; 2004.
- Rufo Campos M. Principios básicos en Epilepsia. Madrid: Ergón; 2006.
- Brodie MJ, Kwan P. Staged approach to epilepsy management. Neurology. 2002;58 Suppl 5:S2-8.
- Cañadillas Hidalgo FM. Zonisamida. En: Continua Neurológica. Epilepsia. Barcelona: Sociedad Española de Neurología; 2004.
- Asconapé J. Farmacología clínica de los antiepilépticos. En: Asconapé J, Gil-Nagel A, editores. Tratado de epilepsia. Madrid: McGraw-Hill; 2003. p. 273-88.
- Zarranz JJ. Neurología. 4.ª ed. Madrid: 2007.
- Armijo JA, Adín J, Herranz JL. Interacciones de los antiepilépticos entre sí y con otros fármacos. Barcelona: UCB; 2005.
- Crawford P, Hall WW, Chapell B, Collings J, Stewart A. Generic prescribing for epilepsy: a critical review of cost-illness studies. Epileptic Disord. 2004;6:31-40.
- Forcadas I, Martínez M, editores. Epilepsia y mujer. 2.ª ed. Madrid: Harcourt; 2002.
- Mauri-Llerd JA. Tratamiento del epiléptico en situaciones especiales. Rev Neurol. 2004;38:156-61.