

**MANEJO DE LOS FARMACOS ANTIEPILEPTICOS.**  
**DESVENTAJAS DE LOS ANTIEPILEPTICOS**  
**GENERICOS**

**José Luis Herranz Fernández**  
**Neuropediatría**  
**Hospital Universitario Marqués de Valdecilla**  
**Universidad de Cantabria**  
**Santander.**

**Correspondencia: Prof. José Luis Herranz. Neuropediatría. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. 39008 Santander. Correo electrónico: [pedhfj@humv.es](mailto:pedhfj@humv.es)**

A continuación se refieren los factores que deben ser considerados durante el tratamiento farmacológico de las personas con epilepsia, es decir, los conocimientos básicos que deben tener todos los médicos y personal sanitario que intervienen de una u otra manera en el diagnóstico y en el tratamiento crónico.

## **INICIO DEL TRATAMIENTO ANTIEPILEPTICO**

La enfermedad epiléptica puede inducir en las personas que la padecen limitaciones personales, escolares, académicas, laborales, familiares y sociales, limitaciones que van a condicionar negativamente su calidad de vida. Por eso resulta más obvio que en otras entidades clínicas que el diagnóstico de epilepsia sea correcto e indudable, teniéndose muy en cuenta las siguientes premisas<sup>1</sup>:

- Efectuar el diagnóstico diferencial con trastornos paroxísticos no epilépticos que simulen crisis epilépticas, como los síncope.
- El diagnóstico de epilepsia es fundamentalmente clínico, de modo que no hay epilepsia si no hay crisis epilépticas, concretamente 2 o más crisis.
- EEG alterado no equivale a epilepsia, puesto que pueden objetivarse alteraciones paroxísticas en el EEG en personas que no han padecido ni van a padecer nunca crisis epilépticas, especialmente durante la infancia, con anomalías “paroxísticas” en el EEG en 5-10% de niños hasta la pubertad.

Por otra parte, cuanto más se demora el comienzo del tratamiento antiepiléptico, cuanto más se prolonga el “tiempo perdido” sin tratamiento, tanto más difícil puede resultar el control de las crisis.

Considerando estos factores, cuando el diagnóstico de epilepsia es indudable, debe iniciarse inmediatamente el tratamiento crónico. En la mitad de los casos se controlan las crisis con el primer fármaco, y en otro 20% con el segundo, siempre en monoterapia. De ahí la

importancia de elegir el fármaco antiepiléptico más eficaz y mejor tolerado para el tipo de epilepsia y de crisis del paciente, monoterapia que facilita el ajuste de la dosis, simplifica el tratamiento, potencia el cumplimiento terapéutico, permite una adecuada evaluación de la eficacia y de los efectos adversos, así como identificar interacciones con otros fármacos.

## **SELECCIÓN DEL FARMACO ANTIEPILEPTICO**

Los principales factores que modulan la selección del fármaco antiepiléptico son los siguientes<sup>1-4</sup>:

### **1. Factores relacionados con el paciente:**

- **Edad:** en niños y en ancianos deben evitarse fenobarbital, primidona, fenitoína y benzodiacepinas, por los efectos adversos de dichos fármacos sobre la conducta y las funciones cognitivas.
- **Sexo:** en chicas adolescentes y en mujeres evitar el valproato por riesgo de obesidad, alopecia y amenorrea; en varones evitar el fenobarbital y la primidona por su repercusión negativa en la libido.
- **Peso corporal:** en personas obesas evitar el valproato, gabapentina y pregabalina; en personas muy delgadas evitar el topiramato.
- **Toma simultánea de otros fármacos:** si es posible, evitar antiepilépticos que interaccionan con otros fármacos, antiepilépticos o no.
- **Estilo de vida:** evitar los fármacos que deban tomarse 3 veces al día, especialmente en los pacientes que están fuera de su domicilio durante la comida del mediodía.
- **Cumplimiento del tratamiento:** deben seleccionarse los fármacos que permitan 1 o 2 tomas diarias, tanto más en adolescentes o en las personas que con mayor riesgo de errores u olvidos en la toma regular de la medicación.

### **2. Factores relacionados con la enfermedad epiléptica:**

- **Tipo de epilepsia,** que debe intentarse identificar en cada paciente, para concretar el tratamiento farmacológico más adecuado, así como para informar de las

connotaciones pronosticas inherentes a ese tipo concreto de epilepsia o de síndrome epiléptico.

- **Tipo de crisis epilépticas**, que deben diferenciarse clínicamente o con ayuda del EEG o de vídeo-EEG. En función del tipo de crisis, los antiepilépticos idóneos son los siguientes:
  - Crisis parciales o tónico-clónicas generalizadas: todos los fármacos antiepilépticos pueden ser eficaces, excepto etosuximida.
  - Crisis generalizadas tónico-clónicas, tónicas, mioclónicas y atónicas: valproato, lamotrigina, topiramato, levetiracetam, clobazam y clonacepam.
  - Crisis generalizadas tipo ausencias: valproato, etosuximida, lamotrigina, topiramato, levetiracetam.
  - Espasmos infantiles: vigabatrina, valproato, topiramato, esteroides.
- **Frecuencia de crisis**, que cuando es muy elevada puede hacer recomendable la selección de un fármaco que se pueda introducir rápidamente, en casos concretos incluso por vía parenteral si está comercializada dicha forma de presentación, que de momento solamente existe de fenobarbital, fenitoína y valproato.
- **Tipo de alteraciones del EEG** en casos puntuales, como en pacientes con status eléctrico durante el sueño lento o con el síndrome de Landau-Kleffner, en los que suele instaurarse la asociación de valproato y etosuximida como primera alternativa terapéutica.

### 3. Factores relacionados con el fármaco antiepiléptico:

- **Con sus características farmacocinéticas**, intentando que se aproximen a las del antiepiléptico ideal, es decir<sup>5,6</sup>:
  - Absorción rápida y completa por vía oral
  - No ligazón a las proteínas plasmáticas
  - No metabolización en el hígado
  - Ausencia de metabolitos activos
  - No interacciones con otros fármacos

- Cinética lineal, es decir, relación directa o proporcionalidad entre la dosis administrada y la concentración plasmática alcanzada
  - Vida media de eliminación prolongada, que permite menor número diario de tomas
  - Eliminación renal
  - Rango terapéutico definido y útil, es decir, una buena relación entre la concentración plasmática del fármaco y la eficacia o toxicidad del mismo, de modo que haya un rango terapéutico establecido
  - Posibilidad de administrar el fármaco en 1 o 2 tomas diarias
- **Con sus características farmacodinámicas<sup>5, 7, 8</sup>:**
    - Espectro terapéutico amplio, es decir, eficacia en diversos tipos de crisis, lo cual se observa, de momento, en valproato, lamotrigina, topiramato y levetiracetam.
    - Buena tolerabilidad a corto y largo plazo.
    - Ausencia de efectos idiosincráticos y conocimiento de los factores clínicos de riesgo de los mismos, si se han identificado.
    - Ausencia de efectos adversos dosis-dependientes graves.
    - Comodidad de su forma farmacéutica, con formulaciones adaptadas para su administración en los niños.

Con todas estas premisas, se refieren a continuación las principales características, favorables y desfavorables, de los fármacos antiepilépticos, por orden cronológico de su comercialización en España<sup>1, 5, 7, 9, 10</sup>:

### **Fenobarbital (Luminal, Luminaletas)**

Características favorables:

- eficaz en pacientes con crisis focales y tónico-clónicas generalizadas
- cinética lineal
- vida media larga: una toma diaria, en el desayuno o en la cena
- rango terapéutico definido (20-30 mg/L)

- presentación parenteral.

Características desfavorables:

- interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas.
- inquietud motora y trastornos del sueño con dosis bajas (niveles séricos inferiores a 15-20 mg/L) o terapéuticas.
- somnolencia, sedación, cansancio y afectación de las funciones cognitivas con dosis terapéuticas o elevadas (niveles plasmáticos superiores a 30 mg/L).
- otros efectos adversos: impotencia, menor libido, deficiencia de folatos, hipocalcemia, osteomalacia.
- efectos idiosincrásicos: exantema, hepatotoxicidad.

## **Primidona (Mysoline)**

Favorables:

- eficaz en pacientes con crisis focales, tónico-clónicas generalizadas y ocasionalmente en crisis mioclónicas.
- cinética lineal.
- dos tomas diarias, en desayuno y cena.
- aunque el principal metabolito es el fenobarbital, los otros metabolitos –PEMA y la propia primidona- parecen contrarrestar en cierto sentido los efectos adversos del fenobarbital, mejorando su tolerabilidad.
- Rango terapéutico definido: 20-30 mg/L como fenobarbital.

Desfavorables:

- interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas.
- inquietud motora y trastornos del sueño con dosis bajas, que inducen unos niveles séricos del principal metabolito, el fenobarbital, inferiores a 15-20 mg/L.
- somnolencia, sedación, cansancio y afectación de las funciones cognitivas con dosis terapéuticas o elevadas (niveles plasmáticos de fenobarbital superiores a 30 mg/L).
- efectos idiosincrásicos: exantema, hepatotoxicidad.

## **Fenitoína (Epanutin, Neosidantoina, Sinergina)**

Favorables:

- eficaz en crisis parciales y tónico-clónicas generalizadas.
- 1 o 2 tomas diarias del fármaco.
- presentación parenteral.
- ausencia de efectos psiquiátricos.
- rango terapéutico definido: 10 a 20 mg/L.

Desfavorables:

- cinética no lineal dosis dependiente creciente, de modo que cuando se satura la enzima metabolizadora hepática se produce una elevación desproporcionada del nivel plasmático, con riesgo de toxicidad, lo que hace necesaria la utilización de un nomograma para el ajuste de las dosis del fármaco.
- interacciones farmacocinéticas frecuentes e intensas.
- efectos adversos muy frecuentes, de tipo cosmético (hipertriosis, acné, hiperplasia gingival, deformación facial) y neurológico (ataxia, nistagmo, afectación de las funciones cognitivas).
- efectos idiosincrásicos: exantema, discrasias sanguíneas, hepatotoxicidad, contractura de Dupuytren.
- teratogenicidad.

## **Etosuximida (Etosuximida)**

Favorables:

- eficaz en ausencias epilépticas.
- eficaz ocasionalmente en epilepsias mioclónicas y en los status eléctricos durante el sueño.
- cinética lineal.
- rango terapéutico definido: 40-80 mg/L.

Desfavorables:

- presentación exclusiva en cápsulas, que dificulta la toma oral en niños, los principales beneficiarios del fármaco.
- induce crisis tónico-clónicas generalizadas, por lo que debe utilizarse asociado a otros antiepilépticos.
- efectos adversos digestivos (náuseas, vómitos, anorexia) y neurológicos (agitación, somnolencia, cefaleas).
- efectos idiosincrásicos: exantema, eritema multiforme, agranulocitosis, anemia aplásica.

## **Carbamacepina (Tegretol)**

Favorables:

- eficaz en crisis parciales y tónico-clónicas generalizadas.
- habitualmente dos tomas diarias, en desayuno y cena.
- rango terapéutico definido: 4-8 mg/L.

Desfavorables:

- en algunos pacientes, especialmente durante los primeros meses de tratamiento, necesidad de fragmentar la dosis diaria en 3 tomas, cuando tienen efectos adversos intermitentes –ataxia, mareo, nistagmo-, que pueden ocurrir cuando toman 2 dosis.
- interacciones farmacocinéticas.
- cinética no lineal, dosis-dependiente decreciente porque se reduce la eliminación del fármaco por lo que, con dosis elevadas, debe incrementarse mucho la dosis diaria del fármaco si se desea elevar su nivel plasmático.
- metabolito activo tóxico (epóxido-carbamacepina).
- efectos idiosincrásicos: exantemas hasta en 10-15% de casos, que deben motivar la vigilancia durante las primeras semanas; agranulocitosis, trombocitopenia.
- efectos adversos neurológicos (diplopía, visión borrosa, ataxia) y hematológicos (anemia, leucopenia).
- empeoramiento de algunos cuadros electroclínicos, pudiendo inducir status eléctricos durante el sueño en niños con epilepsias parciales benignas.

- teratogenicidad.

## **Valproato (Depakine, Milzone)**

Favorables:

- amplio espectro terapéutico, eficaz en todos los tipos de crisis.
- forma de presentación en suspensión.
- presentación parenteral.
- rango terapéutico definido: 50-100 mg/L.
- no efectos psiquiátricos.

Desfavorables:

- cinética no lineal, dosis dependiente decreciente, por saturación de su unión a las proteínas plasmáticas por lo que, a partir de determinadas dosis, debe aumentarse mucho la cantidad de fármaco para incrementar un poco el nivel plasmático.
- metabolitos activos, responsables de la toxicidad.
- interacciones farmacocinéticas múltiples e intensas.
- efectos adversos digestivos (nauseas, vómitos), cosméticos (alopecia, aumento de peso), neurológicos (temblor), hematológicos (trombopenia, reducción del factor VIII) y hormonales (obesidad, amenorrea); efectos idiosincráticos raros (hepatitis, pancreatitis), y efectos metabólicos (hiperamonemia, hiperglicinemia).
- teratogenicidad.
- forma crono engañosa, porque no es realmente un fármaco de liberación sostenida ni de efecto retardado, por lo que debe administrarse dos veces al día y no tiene ninguna ventaja sobre la presentación normal de valproato.

## **Clonacepam (Rivitril), Clobazam (Noiafren)**

Favorables:

- amplio espectro terapéutico, potencialmente eficaces en todo tipo de crisis, focales y generalizadas.

- cinética lineal.
- no interacción con otros fármacos.

Desfavorables:

- efectos adversos frecuentísimos: neurológicos (sedación, somnolencia, cansancio, hipotonía muscular, irritabilidad, agresividad, psicosis), sialorrea, broncorrea, aumento de peso, raramente exantema.

## **Vigabatrina (Sabrilex)**

Favorables:

- cinética lineal, y casi ausencia de interacciones farmacocinéticas.
- eficaz en pacientes con crisis parciales y en niños con espasmos del síndrome de West.
- rango terapéutico definido: 5-10 mg/L.

Desfavorables:

- aumento del peso corporal y del apetito, especialmente cuando se asocia con valproato.
- irritabilidad y ocasionalmente cuadros psicóticos.
- efecto adverso grave y frecuente, en forma de reducción periférica concéntrica del campo visual en 20% de adultos y en 10% de niños que toman el fármaco, efecto adverso que podría ser reversible a largo plazo en algunos pacientes.

## **Lamotrigina (Lamictal, Labileno, Crisomet)**

Favorables:

- amplio espectro terapéutico, eficaz en pacientes con crisis parciales o con crisis generalizadas, tanto las convulsivas como las no convulsivas (ausencias).
- eficaz en dolor neuropático, migraña y depresión bipolar.
- cinética lineal.
- no induce a otros antiepilépticos ni a otros fármacos.
- posibilidad de una dosis diaria del fármaco, en desayuno o cena.

- se han identificado los factores de riesgo para la producción de efectos idiosincrásicos –comienzo con dosis elevada, instauración brusca del tratamiento, asociación con valproato- que, obviándolos, anulan prácticamente la aparición de los mismos.
- Interacción farmacodinámica positiva asociada a valproato.

Desfavorables:

- efectos adversos idiosincrásicos –exantemas, síndrome de Stevens-Johnson, anemia aplásica-, aunque excepcionales obviando los factores de riesgo.
- otros efectos adversos: somnolencia, diplopía, cefalea, ataxia, insomnio, temblor, náuseas, vómitos, irritabilidad, agresividad.
- es modificada por fármacos inductores enzimáticos, lo que modula sensiblemente su dosificación en politerapia.
- empeoramiento clínico en la epilepsia mioclónica grave de la infancia (síndrome de Dravet).

## **Gabapentina (Neurontin)**

Favorables:

- eficaz en crisis parciales.
- ausencia de interacciones farmacocinéticas.
- eficacia en entidades ajenas a la epilepsia: dolor neuropático, migraña, trastorno bipolar, temblor y otras.
- no efectos idiosincrásicos.
- Rango terapéutico definido: 5-10 mg/L.

Desfavorables:

- absorción muy variable
- cinética dosis dependiente decreciente según la cual, cuanto más dosis se administra del fármaco, menor es la cantidad absorbida, por saturación de los mecanismos transportadores en la mucosa intestinal. Esto tiene la ventaja de prevenir intoxicaciones por sobredosis, pero obliga a incrementar considerablemente la dosis diaria de gabapentina, hasta 2400 mg diarios en niños y 3600 mg o más en adultos.

- necesidad de la toma de 3 dosis diarias, en desayuno, comida y cena.
- efectos adversos: somnolencia, mareo, ataxia, cansancio, diplopía, aumento de peso.

## **Topiramato (Topamax)**

Favorables:

- cinética lineal, con interacciones poco intensas, de poca relevancia clínica.
- amplio espectro terapéutico, eficaz en todos los tipos de crisis epilépticas, también en niños con espasmos del síndrome de West y con epilepsia mioclónica grave (síndrome de Dravet).
- eficaz en migraña.
- dos dosis diarias, en desayuno y cena.
- no efectos idiosincrásicos.
- rango terapéutico definido: 2-5 (10) mg/L.

Desfavorables:

- ajuste lento de la dosis, a lo largo de 8 semanas
- repercusión negativa sobre las funciones cognitivas –menor concentración, peor memoria- y sobre el lenguaje –dificultad para encontrar las palabras que se quieren decir-, que condiciona su introducción muy lenta y habitualmente la administración de dosis no superiores a 100 mg diarios.
- anorexia y reducción del peso corporal durante los seis primeros meses de tratamiento.
- hipohidrosis.
- parestesias en manos y pies, especialmente en monoterapia.
- a largo plazo, riesgo de litiasis renal en personas predispuestas.

## **Tiagabina (Gabitril)**

Favorables:

- eficaz en pacientes con crisis parciales.

- cinética lineal.
- interacciones farmacocinéticas poco relevantes.
- no reacciones idiosincrásicas.

Desfavorables:

- espectro terapéutico muy limitado.
- ajuste lento de la dosis, a lo largo de 8 semanas, para mejorar la tolerabilidad inicial sobre sistema nervioso central.
- debe repartirse en 3 tomas diarias.
- no está definido el rango terapéutico.
- efectos adversos: somnolencia, mareo, astenia, nerviosismo, temblor.
- riesgo de inducción de status eléctricos no convulsivos.

## **Oxcarbacepina (Trileptal)**

Favorables:

- eficaz en pacientes con crisis parciales.
- cinética lineal.
- interacciones farmacocinéticas poco relevantes.
- dos dosis diarias, en desayuno y cena.
- forma farmacéutica en suspensión.
- eficaz en migraña y en manía.
- Rango terapéutico definido: 10-25 mg/L de hidroxí-carbacepina.

Desfavorables:

- efectos idiosincrásicos, en 5% de casos, con menor frecuencia que con carbamacepina.
- interacción con anticonceptivos orales.
- efectos adversos: diplopía, mareo, cefalea, somnolencia.
- hiponatremia, excepcional en niños, poco frecuente en adultos, pero puede producirse en 5-7% de ancianos.
- teratogenicidad.

## **Levetiracetam (Keppra)**

Favorables:

- con la cinética más próxima a la del antiepiléptico ideal.
- ausencia de interacciones.
- amplio espectro terapéutico, eficaz en crisis parciales y generalizadas.
- dos dosis diarias, en desayuno y cena.
- forma de presentación en suspensión.
- efectos estimulantes ocasionales.

Desfavorables:

- somnolencia.
- irritabilidad, agresividad.
- rango terapéutico no definido.

## **Pregabalina (Lyrica)**

Favorables:

- con la cinética más próxima a la del antiepiléptico ideal.
- ausencia de interacciones.
- eficaz en crisis focales.
- eficaz en dolor neuropático.
- dos dosis diarias, en desayuno y cena.

Desfavorables:

- Somnolencia, cansancio, ataxia, mareo, visión borrosa, diplopía, temblor.
- Aumento de peso, edemas periféricos.

## **PAUTA DE ADMINISTRACIÓN DEL FARMACO** <sup>1, 2, 11</sup>

La **dosis** de fármaco se calcula, en principio, de acuerdo con la edad y el peso del paciente (Tabla I). El **número diario de tomas** depende de la vida media de eliminación del fármaco. Adoptar un ritmo horario rígido no es necesario ni aconsejable porque induce ansiedad e influye negativamente en la calidad de vida, además de que no tiene ninguna justificación farmacocinética. Por esto, pero también para mejorar el cumplimiento terapéutico y la tolerabilidad digestiva, se recomienda la toma de los antiepilépticos **en las principales comidas**, en el desayuno o en la cena con una toma diaria, en desayuno y cena con 2 tomas diarias, y en desayuno – comida – cena con 3 tomas diarias, sin tener en cuenta el horario de las comidas ni las ligeras variaciones horarias que puede haber entre unos días y otros de la semana.

Nunca debe administrarse la dosis total desde el primer día, porque se producirían indudablemente efectos adversos intolerables o muy desagradables de tipo digestivo –nauseas, vómitos-, neurológico –somnolencia, mareo, ataxia- o alérgico –exantemas- que, por otra parte, condicionarían desconfianza hacia ese y otros fármacos. Se comienza siempre con una dosis diaria, en la cena, de aproximadamente la quinta o la cuarta parte de la dosis total calculada. Esa dosis se mantiene entre 3 y 7 días, según la tolerabilidad de cada persona, y se aumenta en la misma proporción cada 3-7 días, ya repartida en dos o en tres tomas diarias, hasta llegar a la dosis final prevista en el transcurso de 2-3 semanas. Con lamotrigina, tiagabina y topiramato el escalonamiento debe ser siempre más lento, aumentando la dosis cada semana, de modo que deben transcurrir 8 o 10 semanas hasta alcanzar la dosis final calculada.

## **INFORMACIÓN AL PACIENTE Y A SUS FAMILIARES**

El cumplimiento del tratamiento y, en gran parte, el éxito del mismo, depende de que el paciente y sus familiares reciban información sobre los siguientes aspectos<sup>11</sup>:

1. **Naturaleza de la enfermedad epiléptica en general** y su pronóstico en la actualidad. Características y pronóstico de la epilepsia o del síndrome epiléptico concreto que padece esa persona.

2. **Evitar factores desencadenantes**, como la privación de sueño, la hiperventilación, y la televisión o los videojuegos, aunque solamente en las personas con fotosensibilidad demostrada.
3. **Tipo de vida y actividades** que se pueden realizar hasta conseguir la supresión de las crisis, y después de alcanzar dicho objetivo. La mayor parte de las personas con epilepsia pueden y deben hacer vida normal, como cualquier otra persona de la misma edad y cociente intelectual que no padezca epilepsia. Las prohibiciones de actividades o acciones que no sean realmente perjudiciales, empeoran innecesariamente la calidad de vida del paciente.
4. En adolescentes y en adultos, **evitar el alcohol**, que induce crisis epilépticas, reduce la eficacia y aumenta la toxicidad de los fármacos.
5. **Peculiaridades del fármaco seleccionado**, características favorables y desfavorables.
6. **Importancia del cumplimiento minucioso del tratamiento**, consecuencias del olvido de las tomas y procedimientos para mejorar el cumplimiento: adaptar el número de tomas diarias al horario académico o laboral, tomar el fármaco siempre durante las comidas principales, y repartirlo en el menor número posible de tomas diarias. Si se **olvida alguna dosis** debe tomarse en cuanto se descubra ese olvido, o asociarla a la dosis siguiente, de modo que se respete la dosis total diaria del fármaco. Cuando se produce un vómito, si no han transcurrido 30 minutos desde la toma del antiepiléptico, seguramente se habrá expulsado con el vómito, por lo que es conveniente volver a tomar esa dosis.
7. **Carácter prolongado del tratamiento**, informando de que va a tener una duración de, al menos, 2 o 3 años *a partir de la última crisis*, que no es lo mismo que a partir del inicio del tratamiento, argumento que debe potenciar la toma regular de la

medicación, para que el incumplimiento de la misma no motive nuevas crisis y el tener que volver a esperar ese intervalo de 3 años de ausencia de manifestaciones clínicas.

9. Posibilidad de que se produzcan **efectos adversos** al comienzo del tratamiento o a lo largo del mismo, para que informen de los mismos al médico responsable del tratamiento. Información de los efectos adversos potenciales del fármaco seleccionado<sup>1, 5, 11</sup>.
10. Posibilidad de **interacciones** con otros fármacos<sup>5, 12</sup>.
11. Proporcionar **canuletas de diazepam** de 5 mg (para niños menores de 2 años) o de 10 mg (para niños mayores de 2 años y para adultos), para su administración por vía rectal si se produce una crisis convulsiva.
12. Informar acerca de la periodicidad y del contenido de los **controles** que se van a realizar a lo largo del tratamiento, y del significado de los mismos.
13. Entregar información escrita –libros, guías, folletos- que puedan leer y consultar tranquilamente en casa.
14. Indicar la forma en que deben ser valoradas y anotadas las crisis y los efectos adversos, utilizando un **calendario de crisis** cuando éstas sean muy frecuentes y/o de diversos tipos.

### **PRIMER CONTROL DEL PACIENTE** <sup>11, 13</sup>

El primer control se realiza habitualmente **cuatro semanas después de alcanzarse la dosis total** de fármaco, puesto que entonces se ha alcanzado el nivel plasmático estable con todos los antiepilépticos, pudiendo obtenerse simultáneamente información sobre la eficacia y la

tolerabilidad del fármaco, habiendo desaparecido, si los hubo, los efectos adversos iniciales.

En este primer control se realiza la primera **determinación del nivel plasmático del antiepiléptico**, con extracción de sangre antes de tomar la dosis de la mañana, aproximadamente 12 horas después de la dosis de la noche. La observación de este horario de extracción de la muestra sanguínea es especialmente importante en fármacos de vida media corta, como valproato o carbamacepina, pero es práctico adoptarlo para todos los antiepilépticos, de modo que puedan interpretarse correctamente los resultados.

Con la información sobre la eficacia y la tolerabilidad del fármaco, y con el resultado del nivel plasmático alcanzado, se mantiene o se modifica la dosis, procurando que el nivel sérico esté dentro del rango terapéutico, para que minimizar el riesgo de recidivas por niveles séricos insuficientes, o de efectos adversos por niveles séricos excesivos.

## **CONTROLES PERIODICOS A LO LARGO DEL TRATAMIENTO**<sup>11, 13</sup>

Los controles sucesivos se programan con la frecuencia adecuada para ajustar la dosis definitiva del fármaco, entendiendo como tal la dosis que consigue el control total de las crisis sin producir efectos adversos. A partir de entonces, se realizan controles **cada 3 o 6 meses**, dependiendo de cada caso individual, valorando en cada uno de ellos:

1. **Eficacia:** frecuencia e intensidad de las crisis.
2. **Efectos secundarios:** cambios favorables o desfavorables relacionados con el fármaco.
3. **Calidad de vida:** aspecto fundamental, porque el paciente puede estar libre de crisis y de efectos adversos, pero puede tener limitaciones en su relación social, académica, laboral o familiar. Estos aspectos se pueden objetivar utilizando cuestionarios sencillos de calidad de vida en epilepsia, como el QOLIE-10 en adultos y el CAVE en niños<sup>14</sup>.

**4. Nivel plasmático del antiepiléptico**, que se determina de nuevo en las siguientes circunstancias:

- Cuando persisten las crisis, para decidir el aumento de la dosis del fármaco o la supresión del mismo.
- Cuando se desea verificar el cumplimiento terapéutico.
- Cuando se refieren efectos adversos.
- Cuando se asocian otros fármacos, antiepilépticos o no, para prevenir pérdida de eficacia o inducción de toxicidad.
- Cuando se modifica sustancialmente el peso corporal del paciente.

**4. Hematología y bioquímica**<sup>13</sup>: antes de iniciar el tratamiento crónico es conveniente conocer el recuento de leucocitos si se va a administrar carbamacepina; hemograma, plaquetas, AST, ASL y bilirrubina cuando se van a administrar valproato. Esos parámetros se deben controlar con carbamacepina siempre que se determinen los niveles plasmáticos; con valproato cuando se utilicen dosis elevadas del fármaco o cuando haya signos o síntomas que lo justifiquen: somnolencia, astenia, anorexia, vómitos, hematomas, ictericia. En niños pequeños en los que se vaya a administrar valproato y no haya todavía un diagnóstico etiológico definitivo, determinar previamente amonio, glicina y ácido láctico para no enmascarar una enfermedad metabólica. En adultos es conveniente conocer la natremia antes de instaurar tratamiento con oxcarbacepina, y efectuar el control de la misma cada 6 meses, especialmente cuando se emplean dosis elevadas del fármaco o cuando se toman simultáneamente diuréticos.

**6. Electroencefalograma**: cuando la evolución clínica es buena se hace un registro EEG al año, frecuencia que aumenta en las personas con epilepsias rebeldes al tratamiento. Si la colaboración no es buena, como en los niños pequeños o en las personas con retraso mental, los registros EEG deben efectuarse siempre durante el sueño espontáneo. En realidad, en todos los pacientes es conveniente hacer algún registro EEG de sueño de varias horas de duración, con objeto de tener la mayor información

posible de su cuadro electroclínico. Por otra parte, debe informarse a los pacientes y a sus familiares de que la mejoría o el empeoramiento de la epilepsia depende de la evolución de las crisis, de la tolerabilidad del fármaco y de la calidad de vida, siendo un error hacer el comentario de que el EEG "ha mejorado o ha empeorado", y todavía más absurdo el modificar la pauta terapéutica o el juicio pronóstico tomando como referencia el registro EEG.

## **CAMBIO DE TRATAMIENTO Y POLITERAPIA**

Si el primer antiepiléptico es ineficaz o produce efectos adversos intolerables, se sustituye por otro, también en monoterapia, aumentando progresivamente las dosis del mismo, con una metodología análoga a la efectuada cuando se instauró el primer fármaco. Si el segundo antiepiléptico es eficaz, se reduce escalonadamente la dosis del primero hasta su anulación.

Cuando fracasan dos o tres fármacos en monoterapia, se asocian dos antiepilépticos, ajustando las dosis de ambos en función de las **interacciones** que puedan existir entre ellos<sup>12</sup> (Figura 1). Al mes de alcanzarse la dosis final con ambos fármacos, se determinan los niveles plasmáticos y se ajustan sus dosis en base a esos resultados, a la eficacia y a la tolerabilidad clínica.

Las normas básicas de la politerapia son las siguientes:

1. No asociar más de dos antiepilépticos simultáneamente.
2. Asociar dos fármacos antiepilépticos con mecanismos de acción diferentes.
3. Y con espectros de acción complementarios.
4. Evitando la asociación de fármacos que interacciones entre sí.
5. O que potencien los efectos adversos.
6. Y no administrando 3 fármacos simultáneamente, salvo en situaciones excepcionales o en períodos de transición, mientras se cambia de pauta terapéutica.

## **INTERACCIONES CON FARMACOS NO ANTIEPILÉPTICOS**

Es necesario informar de las mismas, para prevenir la aparición de efectos tóxicos cuando otros fármacos aumentan los niveles plasmáticos del antiepiléptico, o para prevenir el riesgo de nuevas crisis cuando los reducen. Las interacciones de los antiepilépticos entre sí y con otros fármacos se refieren en una monografía editada recientemente<sup>12</sup>. Las interacciones más frecuentes son las siguientes:

- Isoniacida, sulfamidas, cloramfenicol, cimetidina, omeprazol y propoxifeno aumentan los niveles plasmáticos de fenitoína. Rifampicina reduce los niveles de fenitoína. Fenílbutazona aumenta la concentración libre de fenitoína, sin alterar su concentración total. La ingesta aguda de alcohol aumenta los niveles de fenitoína, mientras que el alcoholismo crónico los reduce.
- Isoniacida, propoxifeno, macrólidos y antagonistas del calcio aumentan los niveles de carbamacepina. La eritromicina aumenta los niveles séricos de la carbamacepina.
- Los salicilatos reducen la concentración total de fenitoína y de valproato sódico, sin alterar o aumentando su concentración libre.
- El ácido fólico reduce los niveles de fenitoína y de fenobarbital.
- Los antihistaminicos y descongestivos nasales potencian la acción sedante del fenobarbital y de las benzodiazepinas.
- Fenitoína, fenobarbital, primidona y carbamacepina reducen los niveles séricos de ácido fólico, vitamina D3, vitamina K, anticoagulantes orales, ciclosporina y corticoides.
- Fenobarbital, fenitoína, primidona, carbamacepina, topiramato y oxcarbazepina reducen la eficacia de las concentraciones séricas de estrógenos, lo cual debe tenerse en cuenta

en mujeres que toman **anticonceptivos orales**. No interaccionan con anticonceptivos: valproato, clonacepam, clobazam, vigabatrina, lamotrigina, gabapentina, tiagabina, levetiracetam y pregabalina.

## **SUPRESIÓN DEL TRATAMIENTO**<sup>1, 11</sup>

La decisión de suprimir el tratamiento crónico se debe tomar de manera individualizada y de mutuo acuerdo entre el médico y el paciente o sus familiares, después de informarles de que la tasa media de recidivas al suprimir la medicación está en torno al 25%, riesgo que aumenta en casos concretos: en determinados síndromes epilépticos, cuando fue muy laborioso alcanzar el control inicial de las crisis, en epilepsias sintomáticas y cuando siguen detectándose alteraciones paroxísticas en el EEG.

De manera general, cuando se alcanzan 3 años sin crisis suele estar indicada la supresión del tratamiento antiepiléptico, período de tiempo que se reduce a 2 años en niños con ausencias típicas, pero que se prolonga hasta 3 o 4 años en pacientes de cualquier edad con crisis parciales criptogénicas, hasta 5 o 6 años con crisis focales sintomáticas, y hasta 10 años o más en los que padecen una epilepsia mioclónica juvenil.

Casi todas las recidivas se producen en el primer año, cuando se está suprimiendo el fármaco, y casi todos los pacientes vuelven a controlarse si se reintroduce el mismo fármaco que había sido eficaz anteriormente. Las recidivas suelen ser menos frecuentes cuando se retira el fármaco antiepiléptico muy lentamente: el 20% de la dosis total en los 3 primeros meses, otro 20% durante los 3 meses siguientes y, después, 20% cada 2 meses, prolongándose el proceso de supresión del tratamiento durante un año. Si el paciente está tomando dos fármacos, se anula primero el teóricamente menos eficaz o más tóxico, y después el que consiguió el control definitivo de las crisis, cada uno de ellos a lo largo de un año.

## **DESVENTAJAS DE LOS ANTIEPILEPTICOS GENERICOS**

Aunque los recursos económicos del Gobierno son limitados, el gasto farmacéutico se incrementa anualmente en España entre un 5 y un 12 %, lo que hace necesarias las medidas encaminadas a aumentar la eficiencia de los bienes sanitarios consumidos. Una de esas medidas es la utilización de fármacos genéricos. La Ley 13/1996, de 30 de diciembre, de Medidas Fiscales, Administrativas y del Orden Social<sup>15</sup> establece, mediante la modificación de la Ley del Medicamento, la denominación de especialidad farmacéutica genérica (EFG), como: “especialidad con la misma forma farmacéutica e igual composición cualitativa y cuantitativa en sustancias medicinales que otra especialidad de referencia, cuyo perfil de eficacia y seguridad esté suficientemente establecido por su continuado uso clínico. La especialidad farmacéutica genérica debe demostrar la equivalencia terapéutica con la especialidad de referencia mediante los correspondientes estudios de bioequivalencia”.

Con estudios de biodisponibilidad de dosis única realizados en voluntarios sanos, los fabricantes de genéricos deben demostrar a las autoridades reguladoras que sus versiones satisfacen los requisitos de bioequivalencia (normalmente con una diferencia de  $\pm 20\%$  respecto a la formulación convencional)<sup>15, 16</sup>. Sin embargo, el término de bioequivalencia usado en la mayoría de las publicaciones implica equivalencia en la biodisponibilidad de dos formulaciones, pero no equivalencia en el efecto clínico que producen en un paciente. De hecho, puede ocurrir que dos productos sean bioequivalentes y produzcan efectos clínicos diferentes.

La prescripción de EFG tiene factores favorables que la hacen recomendable en diferentes áreas de la medicina (Tabla II). El principal atributo de los genéricos es su bajo coste, lo que representa un ahorro para los proveedores de salud. Pero los EFG tienen también desventajas: la velocidad y el grado de absorción pueden diferir cuando las características fisicoquímicas (tamaño de las partículas, excipientes, etc) son diferentes de las del producto de marca, determinando diferencias en las concentraciones plasmáticas<sup>17</sup>, que pueden ser responsables de efectos negativos en la eficacia o en la tolerabilidad del tratamiento.

En áreas terapéuticas concretas, como en la epilepsia, se producen problemas únicos. El estrecho índice terapéutico, la baja solubilidad y la farmacocinética no lineal de algunos antiepilépticos hacen que el intervalo de biodisponibilidad legalmente permitido, que hace a los EFG aceptables en otras especialidades, se considere demasiado amplio para los fármacos antiepilépticos<sup>18</sup>. **La Administración permite una diferencia de biodisponibilidad de  $\pm 20\%$  entre una EFG y un producto original**, hecho que desconocen todos los usuarios y la mayor parte de médicos. Con esa norma, los comprimidos de 200 mg de carbamacepina genérica, pueden tener legalmente tan poco como 180 mg (y ser responsable de recidiva de crisis) o tanto como 220 mg de carbamacepina (y ser motivo de efectos adversos)<sup>19</sup>. Puesto que no hay evidencia científica de que ese rango de  $\pm 20\%$  pueda ser asumido en los pacientes con epilepsia, la Epilepsy Foundation of America recomendó establecer rangos de bioequivalencia diferentes para los FAEs<sup>20</sup>, puesto que en la epilepsia, “bioequivalencia” puede no significar “mismo efecto clínico”.

La repercusión clínica de la diferente bioequivalencia entre los fármacos originales o de marca y los genéricos fue valorada por Crawford y cols en más de 1200 pacientes que seguían tratamiento con carbamacepina, valproato o fenitoína<sup>21</sup>. En 18.7% de los pacientes se había cambiado el fármaco original por un genérico o viceversa en los dos años anteriores. De ellos, el 10.8 % tuvo algún problema de eficacia o tolerabilidad claramente atribuible al cambio de tratamiento, mayoritariamente en el caso de cambio de producto de marca a genérico. Esto implica que, aunque se ahorra dinero al cambiar el tratamiento con FAE originales por productos genéricos, el deterioro experimentado por algunos pacientes, la pérdida económica personal incurrida como resultado de éste y el consiguiente trabajo adicional que se necesita de médicos y servicios sociales aumentan, en realidad, los costes globales, ya suficientemente elevados en las personas con epilepsia<sup>22, 23</sup>.

En la situación actual<sup>24</sup>, asumiendo que 64.000 personas con epilepsia están siendo tratadas con carbamacepina, el coste anual de este fármaco es de aproximadamente 7.461.184 €. Con la introducción de un EFG en el 9% de estos pacientes, el coste total descendería a

7.364.053 €, y si se sustituyese en el 20% de casos, a 7.264.763 €. El coste de los acontecimientos derivados del cambio de tratamiento de carbamacepina de marca por la EFG, alcanza los 3.777.785 € en el supuesto del 9% de los pacientes y los 20.466.331 € en el del 20%. En consecuencia, es evidente que el coste total del tratamiento con carbamacepina es progresivamente mayor para el sistema sanitario según se aumenta el porcentaje de pacientes a los que se les cambia de una formulación de marca a una genérica, a pesar del ahorro inicial que supone la utilización de una presentación farmacéutica más barata.

Ejemplos idénticos pueden referirse con gabapentina y lamotrigina, otros dos antiepilépticos con formulaciones genéricas.

El margen de  $\pm 20\%$  de los fármacos genéricos debe ser considerado inapropiado, al menos cuando se trata de fármacos antiepilépticos. Debería exigirse a los EFG las mismas propiedades galénicas e idéntica biodisponibilidad que a los fármacos de marca originales, es decir, sin superar fluctuaciones del 10%. De modo que el precio inferior de los EFG estuviera condicionado por no haber invertido en investigación, desarrollo y comercialización del producto, pero en modo alguno por unos márgenes amplios de la cantidad de producto, que ocasionan complicaciones clínicas, y en definitiva un incremento del gasto sanitario<sup>24</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Herranz JL. Epilepsias en la infancia. Barcelona: Grupo Ars XXI, 2004, 64 páginas.
2. Perucca E. General principles of medical treatment. En: Shorvon S, Perucca E, Fish D, Dodson E, editors. The treatment of epilepsy (2ª edición), Oxford: Blackwell Publishing, 2004, 139-159.
3. French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne Y, Harden C, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new onset epilepsy. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004; 62: 1252-1260.
4. French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne Y, Harden C, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs, II: treatment of refractory epilepsy. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004; 62: 1261-1273.
5. Armijo JA, Herranz JL. Fármacos antiepilépticos y anticonvulsivantes. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. *Farmacología Clínica*, 4ª edición. Barcelona: Masson; pág. 517-542.
6. Herranz JL. Características farmacocinéticas de los antiepilépticos. *Neurología* 2005; 1 (Suplemento 2): 10-16.
7. Beghi E. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs: comparison of two recent guidelines. *Lancet Neurol* 2004; 3: 618-621.
8. Glauser TA. Idiosyncratic reactions: new methods of identifying high-risk patients. *Epilepsia* 2004; 41 (Suppl. 8): S16-S29.
9. Armijo JA, Adín J, Sámchez-Baglietto N, Vega N. Monitorización de los niveles séricos de los nuevos antiepilépticos. *Rev Neurol* 2002; 35 (Suplemento 1): S116-S134.
10. Villanueva V, Molins A. Ventajas de los nuevos fármacos antiepilépticos respecto a los clásicos. *Neurología* 2005; 1 (Suplemento 2): 54-61.
11. Herranz JL (editor). *Vivir y comprender la epilepsia*. 4ª edición. NILO, Madrid, 2003, 140 páginas.

12. Armijo JA, Adín J, Herranz JL. Interacciones de los antiepilépticos entre sí y con otros fármacos. UCB Barcelona, 2005, 84 páginas.
13. Viteri C, Gastón I. ¿Con qué frecuencia y qué tipo de controles deben realizarse durante el tratamiento antiepiléptico crónico? *Rev Neurol* 1997; 25: 367-371.
14. Herranz JL, Casas C. (1996). Escala de calidad de vida del niño con epilepsia (CAVE). *Rev Neurol*, 24: 28-30.
15. Ley 13/1996 de 30 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y del orden social, que modifica a la Ley 25/1990 de 20 de diciembre del medicamento (BOE núm. 315, del 31 de diciembre de 1996).
16. European Community. The rules governing medical products in the European Community 1992; 3 (addendum 2): pág. 149.
17. Richens A. Impact of generic substitution of anticonvulsants on the treatment of epilepsy. *CNS Drugs* 1997; 8: 124-133.
18. Besag FMC. Is generic prescribing acceptable in epilepsy? *Drug Safety* 2000; 23: 173-182.
19. Brown B. The use of generic mood stabilizers: carbamazepine. *J Clin Psychiatry* 1997; 15: 11-14.
20. EFA Commentary. *J Epilepsy* 1990; 3: 55-59.
21. Crawford P, Hall WW, Chappell B, Collings J, Stewart A. Generic prescribing for epilepsy. Is it safe? *Seizure* 1996; 5: 1-5.
22. Argumosa A, Herranz JL. Childhood epilepsy: a critical review of cost-of-illness studies. *Epileptic Disord* 2004; 6: 31-40.
23. Argumosa A, Herranz JL. Aspectos económicos de la epilepsia. *Rev Neurol* 2000; 30 (Supl. 1): S154-S160.
24. Argumosa A, Herranz JL. Impacto clínico y económico de los fármacos genéricos en el tratamiento de la epilepsia. *Rev Neurol* 2005; 41: 45-49.

## **LEYENDAS**

**Tabla I:** Fármacos antiepilépticos comercializados en España con indicación de las dosis medias para niños y adultos, el número diario de tomas y el rango terapéutico.

**Figura 1:** Interacciones farmacocinéticas de los antiepilépticos entre sí (Ver el significado de las siglas en la Tabla I).

**Tabla II:** Ventajas y desventajas de las especialidades farmacéuticas genéricas (EFG).