

Colección

Acontecimientos Terapéuticos

Serie

Tratamiento de la Epilepsia

Eficacia y Seguridad del Divalproato en Pacientes con Convulsiones Parciales Complejas

University of Texas, Houston, EE.UU.

Demuestran la Utilidad de la Monoterapia con Divalproato en Pacientes con Epilepsia Parcial

University of Michigan Medical Center, Ann Arbor, EE.UU.;
Veterans Affairs Medical Center, Gainesville, EE.UU.; Abbott Laboratories,
Abbott Park, EE.UU.

Normativas Propuestas para la Monoterapia de la Epilepsia

University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, EE.UU.; Göteborg
University, Göteborg, Suecia; Karolinska Institutet, Estocolmo, Suecia

Superioridad del Valproato en Comparación con Drogas Antiepilépticas más Nuevas

University of Liverpool, Liverpool, Reino Unido; Southport and Formby
District General Hospital, Merseyside, Reino Unido



Carlos Valle Enriquez, «Transparente», acrílico sobre tela, 2009.



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Convulsiones Parciales Complejas

Epilepsia Parcial

Monoterapia

Epilepsia Generalizada

Epilepsia Generalizada

Eficacia y Seguridad del Divalproato en Pacientes con Convulsiones Parciales Complejas

Resumen objetivo elaborado
por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo
Efficacy and Safety of Add-On Divalproex Sodium in the Treatment of Complex Partial Seizures

de los autores
Willmore L, Shu V, Wallin B
Integrantes de la
University of Texas, Houston, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 5 páginas, fue editado por
Neurology
46(1):49-53, Ene 1996

El divalproato sódico es una alternativa eficaz para reducir la frecuencia de las convulsiones parciales complejas en los pacientes refractarios a otros tratamientos antiepilépticos.

Introducción

El control de las convulsiones puede lograrse en el 75% de los pacientes mediante la monoterapia con un antiepiléptico, en tanto que aquellos sujetos en los que no se obtiene respuesta terapéutica con un tratamiento secuencial o con una combinación adecuada de fármacos se consideran refractarios.

Por otra parte, el divalproato sódico (DIV) es un complejo oligomérico integrado por cantidades equimolares de valproato de sodio y ácido valproico en una proporción 1:1. Este fármaco se encuentra disponible para su comercialización en los EE.UU. desde 1983 y ha sido aprobado

para su utilización como monoterapia o en combinaciones terapéuticas para el tratamiento de las ausencias simples o complejas, así como en la terapia adyuvante de múltiples patrones de convulsiones, incluidas las ausencias.

En este análisis, los autores efectuaron la evaluación de la eficacia y la seguridad del DIV en sujetos con convulsiones parciales complejas insuficientemente controladas a pesar del tratamiento con fenitoína o carbamazepina.

Pacientes y métodos

Se incluyeron pacientes con convulsiones parciales complejas procedentes de 24 centros de los EE.UU. y Canadá, que presentaban al menos 4 episodios convulsivos mensuales a pesar del tratamiento con carbamazepina o fenitoína. Se permitió también la participación de sujetos que no recibían terapia farmacológica.

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos de hasta 32 semanas de duración. El protocolo consistió en dos etapas: en una primera fase de 16 semanas se ajustó la dosis de fenitoína o carbamazepina utilizada como tratamiento previo, y en un segundo período de 16 semanas los participantes fueron divididos de modo aleatorio para el agregado de DIV o placebo al esquema terapéutico.

Se definió como criterio principal de eficacia la frecuencia de convulsiones parciales complejas durante la segunda etapa del ensayo comparada con la cantidad de episodios confirmados en la primera fase. A tal fin se efectuaron controles clínicos, electroencefalográficos, bioquímicos y electrocardiográficos. Del mismo modo, se registraron los efectos adversos aparecidos durante el estudio.

Todos los datos reunidos se procesaron con pruebas estadísticas específicas y se consideró significativo un valor de $p \leq 0.05$.

Resultados

Después de efectuar ajustes metodológicos, el grupo de tratamiento con DIV y el grupo control (GC) contaron con 77 y 70 integrantes, en orden respectivo. Para el análisis de eficacia, bajo un modelo por intención de tratar se excluyeron 10 participantes debido a la falta de disponibilidad de algunos datos. No se reconocieron diferencias significativas entre ambas cohortes en términos de variables como la edad, el peso, la distribución por sexos, los antecedentes de convulsiones, el tipo de eventos convulsivos y la clase de tratamiento antiepiléptico previo. El 59% de la población estudiada estaba

constituida por mujeres, y la media global de edad se calculó en 32 años. La mediana de la tasa de convulsiones parciales complejas era de 16 episodios cada 8 semanas. La mayor parte de los pacientes utilizaban en forma inicial monoterapia con carbamazepina ($n = 112$), mientras que otros 35 sujetos recibían fenitoína.

De acuerdo con los autores, no se describieron diferencias de significación estadística entre el grupo de DIV y el GC en la media de la dosis diaria de fenitoína o carbamazepina administrada durante ambas etapas del protocolo. Del mismo modo, no se observaron diferencias en las concentraciones plasmáticas de estos fármacos durante la primera fase del ensayo. Sin embargo, los niveles circulantes de carbamazepina y fenitoína disminuyeron de modo significativo durante la segunda mitad del estudio en los individuos del grupo de DIV ($p = 0.05$ para ambos antiepilépticos). En esta etapa, los promedios de la dosis diaria de este fármaco y de la concentración plasmática de valproato se estimaron en 35.6 mg/kg y 66 µg/ml, respectivamente.

Los pacientes del grupo de DIV presentaron una disminución significativa de la cantidad de convulsiones parciales complejas verificadas cada 8 semanas durante la segunda etapa respecto del GC (mediana de la reducción de 7.9 episodios frente a 2.5 eventos, en orden respectivo; $p = 0.001$). Se observó una disminución de al menos el 50% en la frecuencia de las convulsiones parciales complejas en el 46% de los integrantes del grupo de DIV comparado con el 24% de los miembros del GC ($p = 0.006$). Se destaca que 6 de los 7 participantes que no presentaron episodio nuevo alguno de convulsión parcial compleja pertenecían al grupo de DIV.

Si bien no se verificaron alteraciones en los eritrocitos, los recuentos de plaquetas y neutrófilos descendieron significativamente en el grupo de DIV respecto del GC.

Agregan que los efectos adversos asociados significativamente con la administración de la droga en estudio fueron los trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor, anorexia), la astenia, la somnolencia y el temblor. Cinco pacientes tratados con DIV debieron abandonar el estudio, ya sea por la presencia de náuseas y vómitos ($n = 3$), psicosis posictal ($n = 1$) o eritema nudoso ($n = 1$).

Discusión

Los investigadores aseguran que la administración de DIV en los sujetos con convulsiones parciales complejas refractarias se asocia con la reducción significativa de estos episodios en comparación con el uso de placebo. El fármaco provocó el descenso de los niveles de carbamazepina y fenitoína y se vinculó, en general, con efectos adversos leves.

La eficacia de un antiepiléptico se evalúa mediante su agregado a un esquema terapéutico previo en sujetos con convulsiones parciales complejas refractarias con generalización secundaria o sin ella. La eficacia suele definirse por la reducción del promedio o de la mediana de la frecuencia de los episodios convulsivos en relación con la prevalencia inicial, o bien por el porcentaje de pacientes en los que se describe una disminución de al menos el 50% de estos eventos.

Los autores agregan que, al momento de la presentación de este análisis, 1 393 pacientes epilépticos (incluidos 585 niños) habían participado en ensayos clínicos no comparativos en los que fueron tratados con el agregado de valproato a un esquema terapéutico previo. En todos estos estudios los pacientes respondieron de manera inadecuada al tratamiento o presentaron efectos adversos inaceptables. La eficacia del DIV fue del 42% para los individuos que sólo tenían convulsiones parciales com-

plejas, mientras que se calculó en un 51% a un 78% en aquellos en los que este tipo de convulsiones se asociaba con los episodios generalizados. Las tasas de eficacia para los sujetos con ausencias y eventos convulsivos tónico-clónicos fueron del 86% y 67%, respectivamente. El promedio de la dosis de valproato varió entre 20 y 40 mg/kg/día, con una media de concentraciones plasmáticas comprendida entre 50 y 100 µg/ml.

Por otra parte, en los ensayos previos en los que se comparó la monoterapia con valproato con el tratamiento con fenitoína, carbamazepina o fenobarbital, la eficacia terapéutica del DIV se estableció entre el 62% y el 77%. Después de 3 años de tratamiento, la tasa anual de remisión de las convulsiones tanto parciales como tónico-clónicas fue similar para los cuatro fármacos. En otro estudio aleatorizado y a doble ciego en el que se comparó la monoterapia con DIV o carbamazepina ($n = 480$), se observó que ambas alternativas tenían la misma eficacia terapéutica para el tratamiento de las convulsiones tónico-clónicas.

Conclusiones

Los pacientes con convulsiones parciales complejas tienen mayor riesgo de presentar eventos convulsivos a pesar de la terapia con los fármacos disponibles. Los expertos aseguran que, en función de los resultados de este ensayo, el DIV es una alternativa eficaz para reducir la frecuencia de este tipo de eventos convulsivos en sujetos refractarios a otros tratamientos, con efectos adversos escasos. Concluyen afirmando que este fármaco puede agregarse al esquema terapéutico de los pacientes con convulsiones parciales complejas.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010
www.siic.salud.com

Convulsiones Parciales Complejas

Epilepsia Parcial

Monoterapia

Epilepsia Generalizada

Epilepsia Generalizada

Demuestran la Utilidad de la Monoterapia con Divalproato en Pacientes con Epilepsia Parcial

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

Safety and Efficacy of Divalproex Sodium Monotherapy in Partial Epilepsy: A Double-Blind, Concentration-Response Design Clinical Trial

de los autores

Beydoun A, Sackellares J, Shu V

Integrandes de

University of Michigan Medical Center, Ann Arbor, EE.UU.; Veterans Affairs Medical Center, Gainesville, EE.UU.; Abbott Laboratories, Abbott Park, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 7 páginas, fue editado por

Neurology

48(1):182-188, Ene 1997

La monoterapia con divalproato puede considerarse un tratamiento eficaz y seguro para las convulsiones asociadas con la epilepsia parcial.

Introducción

El divalproato sódico (DIV) es un oligómero conformado por valproato sódico y ácido valproico en una relación equimolar (1:1), que se encuentra aprobado para su utilización como monoterapia o en esquemas combinados para el tratamiento de las ausencias simples o complejas, o bien como parte de la terapia de los pacientes con diversos patrones de convulsiones. Se considera que es el único antiepiléptico empleado para todos los tipos de crisis convulsivas, incluso en niños y adolescentes.

De acuerdo con los resultados de estudios de diseño metodológico adecuado, se presume que el DIV podrá administrarse como monoterapia en los sujetos con

convulsiones parciales. En este estudio se presentará un análisis de la eficacia y la seguridad de este fármaco en pacientes con formas resistentes de convulsiones parciales complejas.

Metodología

Se incluyeron varones y mujeres de entre 10 y 75 años con diagnóstico de epilepsia parcial y antecedentes de al menos 2 episodios mensuales de convulsiones parciales complejas con generalización secundaria o sin ella, a pesar del tratamiento adecuado con carbamazepina, fenitína, fenobarbital o primidona.

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y de grupos paralelos. Los participantes fueron divididos al azar para recibir una dosis de DIV que permitiera alcanzar niveles plasmáticos elevados de valproato ([NE]: 80 a 150 µg/ml; 555 a 1 040 µmol/l) o bien niveles bajos del fármaco ([NB]: 25 a 50 µg/ml; 175 a 345 µmol/l).

El ensayo se extendió durante 24 semanas. En una primera fase de 8 semanas se efectuó la modificación progresiva de la medicación, mediante la sustitución del esquema terapéutico previo de cada paciente por la monoterapia con DIV. Durante la segunda etapa de 16 semanas se mantuvo el tratamiento con el fármaco en estudio, con control de la cantidad y las características de los episodios convulsivos eventuales.

Se definió como criterio principal de valoración de la eficacia el cambio en la frecuencia de las convulsiones parciales complejas. Asimismo, se determinaron las variables clínicas, neurológicas y bioquímicas relacionadas con la seguridad.

Los datos reunidos se procesaron mediante pruebas estadísticas y se consideró significativo un valor de $p \leq 0.05$ en dos dimensiones.

Resultados

Se incluyeron individuos procedentes de 29 centros de los EE.UU. La población final del estudio estuvo integrada

por 96 sujetos en el grupo de NE y 47 en el grupo de NB. No se describieron diferencias significativas entre ambas cohortes en términos de la distribución por sexos, la edad, el peso, la frecuencia de las convulsiones y la dosis diaria de antiepilépticos. La mayor parte de los pacientes eran mujeres y la media de edad fue de 35 años.

En el último período de la primera fase del ensayo, la mediana de la dosis de DIV fue de 17.7 mg/kg/d a y 47.8 mg/kg/d a para los grupos de NE y NB, respectivamente. Los valores correspondientes durante la segunda fase fueron 15.6 mg/kg/d a y 55.6 mg/kg/d a. La mediana de los niveles circulantes de valproato en el valle de las concentraciones se estimó en 55.8 µg/ml (385 µmol/l)

y 122.6 µg/ml (850 µmol/l), en orden respectivo.

De acuerdo con los expertos, se observó una reducción estadísticamente significativa en la frecuencia de convulsiones parciales complejas ($p = 0.001$) y tónico-clónicas secundariamente generalizadas ($p = 0.018$) en los miembros del grupo de NE, respecto de los integrantes del grupo de NB. La mediana de la reducción relativa en la prevalencia de las convulsiones parciales complejas en relación con los niveles iniciales fue del 30% y del 18%, en orden respectivo. En cuanto a la frecuencia de episodios convulsivos tónico-clónicos secundariamente generalizados, los porcentajes de reducción correspondientes fueron del 70% y del 22%, en el mismo orden.

La mediana de la reducción en la prevalencia de las convulsiones parciales simples también favoreció a los pacientes del grupo de NE, aunque sin alcanzar niveles de significación estadística. Por otra parte, la diferencia en la proporción de participantes que presentaron cualquier nivel de reducción en la frecuencia de convulsiones en comparación con la prevalencia inicial fue superior entre los miembros del grupo de NE. Esta diferencia resultó significativa sólo para las convulsiones parciales complejas ($p = 0.012$). Los investigadores agregan que el 45% de los sujetos del grupo de NB abandonaron el protocolo por falta de eficacia de la monoterapia con DIV comparados con el 13% de los miembros del grupo de NE ($p < 0.001$).

En relación con los efectos adversos, se observó que los índices de trombocitopenia, temblor, alopecia, astenia, diarrea, vómitos y anorexia alcanzaron niveles significativamente superiores entre los sujetos del grupo de NE. Asimismo, se observó una tendencia a la mayor prevalencia de aumento ponderal en esta cohorte ($p = 0.09$). Según los autores, estas reacciones adversas en general fueron leves a moderadas. Como contrapartida, comentan que se describió una mayor prevalencia de cefalea en el grupo de NB. Entre los efectos adversos graves se destacaron la trombocitopenia ($n = 4$) y la

pancreatitis ($n = 3$). Además, las reacciones adversas constituyeron un motivo para la interrupción del tratamiento en el 32% de los miembros del grupo de NE y en el 2% de los pacientes del grupo de NB ($p < 0.001$).

Discusión

Sobre la base de los resultados logrados, los autores aseguran que la monoterapia con DIV se asocia con la reducción de la frecuencia de las convulsiones parciales complejas y de las convulsiones tónico-clónicas secundariamente generalizadas en los pacientes con epilepsia parcial. Asimismo, consideran que los sujetos con NE tienen un control de las convulsiones similar o superior al obtenido con su tratamiento inicial. Con el objetivo de evitar errores estadísticos, la cohorte de NB se consideró grupo control en tratamiento activo y se estudió la eficacia terapéutica en función de la concentración plasmática del valproato. Se presume que este diseño metodológico es superior al análisis de la dosis administrada, en el que no se incluyen parámetros relacionados con la variabilidad interindividual (edad, sexo, tasas de absorción y eliminación).

Se destaca que los pacientes del grupo de NB presentaron una reducción de la prevalencia de ambos tipos de convulsiones evaluadas, con una concentración de valproato en el valle de 56 µg/ml (390 µmol/l). Estos índices fueron mayores en el grupo de NE, con una concentración mínima de 123 µg/ml (850 µmol/l). Los investigadores admiten la existencia de controversias acerca del vínculo entre los niveles circulantes de valproato y el efecto terapéutico, debido a la presencia de metabolitos activos que contribuyen a la actividad antiepiléptica. En este estudio se verificó una correlación entre la concentración plasmática y la mejoría significativa en el control de las convulsiones. De todos modos, advierten que no debe considerarse que las concentraciones bajas de valproato

(25 a 50 µg/ml; 175 a 345 µmol/l) no sean eficaces para el control de las convulsiones parciales. En este aspecto, aclaran que los participantes de este protocolo eran sujetos con epilepsia refractaria, por lo que no constituye una cohorte representativa de todos los pacientes con epilepsia parcial.

En otro orden, los efectos adversos de la monoterapia con DIV fueron más frecuentes en los miembros del grupo de NE. En esta cohorte, la prevalencia general de trombocitopenia alcanzó el 31%, mientras que esta reacción adversa no apareció en los integrantes del grupo de NB. Esta relación entre la dosis y la frecuencia de trombocitopenia se había descrito con anterioridad en niños y adultos que reciben monoterapia con DIV. La elevación o normalización del recuento de plaquetas se obtiene con la interrupción o la reducción de la dosis del fármaco. Se propone informar a los pacientes que presentan NE a causa de la administración de valproato acerca de la importancia de la consulta precoz en caso de hemorragia. Por otra parte, se destaca al temblor como el efecto adverso más frecuente en los sujetos que recibieron DIV, en coincidencia con lo señalado en estudios previos.

Conclusiones

Los autores afirman que en este estudio se demostró la eficacia y la seguridad de la monoterapia con DIV en el tratamiento de las convulsiones parciales, por lo que el fármaco podrá constituir una terapia eficaz de primera línea para los individuos con epilepsia parcial.

Normativas Propuestas para la Monoterapia de la Epilepsia

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

ILAE Treatment Guidelines: Evidence-Based Analysis of Antiepileptic Drug Efficacy and Effectiveness as Initial Monotherapy for Epileptic Seizures and Syndromes

de los autores

Glauser T, Ben-Menachem E, Tomson T y colaboradores

Integrantes de

University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, EE.UU.; Göteborg University, Göteborg, Suecia; Karolinska Institutet, Estocolmo, Suecia

El artículo original, compuesto por 27 páginas, fue editado por

Epilepsia

47(7):1094-1120, Jul 2006

En el contexto de la escasez de datos científicos, se presentan normativas para la monoterapia de la epilepsia, sobre la base de una revisión sistemática de la bibliografía disponible.

Introducción

Los anticonvulsivos constituyen el tratamiento inicial de la mayor parte de los pacientes con epilepsia. En general, los médicos eligen el fármaco en función del patrón de convulsiones de cada enfermo, de acuerdo con las clasificaciones disponibles. Sin embargo, durante muchos años no se han efectuado evaluaciones científicas formales de la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de los antiepilépticos. Así, algunas drogas como el fenobarbital y la fenitoína se comercializan en diversos países sin datos de estudios controlados y aleatorizados que hayan demostrado su eficacia y tolerabilidad. La siguiente generación de fármacos (carbamazepina, ácido valproico) fueron evaluados en estudios de eficacia y tolerabilidad, con una calidad

metodológica más formal. Los antiepilépticos más recientes han sido empleados en ensayos aleatorizados y controlados, de los cuales ha sido posible reunir un mayor volumen de datos científicos.

En 1998, la *International League Against Epilepsy* (ILAE) inició la elaboración de normativas basadas en información científica con el fin de orientar a los médicos clínicos en el tratamiento de la epilepsia. Con el fin de evitar la duplicación de esta tarea, esta organización obtuvo datos de las recomendaciones vigentes en cada país. Una subcomisión evaluó estas normativas en diciembre de 1999 y remitió una nueva solicitud de recomendaciones vigentes a los distintos capítulos de la ILAE en el mundo. En mayo de 2000 se identificaron solo 11 normativas nacionales. Por lo tanto, se propuso la realización de una revisión sistemática de la bibliografía disponible en relación con el tratamiento de la epilepsia. Con este objetivo, se incluyeron aquellos ensayos en los que se proponían normativas, definidas como "recomendaciones prácticas diseñadas en forma sistemática para la orientación y toma de decisiones de los profesionales de la salud y los pacientes en circunstancias clínicas específicas".

Metodología

Se conformó una subcomisión integrada por 10 representantes de la Comisión de Estrategias Terapéuticas de la ILAE, en la cual participaron epidemiólogos, farmacólogos, investigadores clínicos y expertos en estadística.

Después de una definición rigurosa de distintas variables, este grupo de profesionales llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Medline y *Current Contents* sobre los artículos relacionados con la terapia de la epilepsia, publicados entre 1940 y 2005. Por medio de la búsqueda de palabras clave en inglés, se seleccionaron los trabajos aleatorizados y controlados, los metanálisis y las revisiones sistemáticas disponibles. Esta estrategia se complementó con la búsqueda de ensayos de calidad metodológica adecuada en la base de datos *Cochrane Library*. Además, se

solicitó a las empresas farmacéuticas los eventuales datos suplementarios de los trabajos aleatorizados y controlados o de los conceptos relevantes pero no publicados y citados en la información de sus productos.

Se incluyeron aquellos ensayos con criterios principales de valoración definidos adecuadamente en función de la eficacia y la efectividad, con una duración mínima ideal del tratamiento de 48 semanas. Se analizó la calidad de los datos científicos para determinar el nivel de recomendación de la información.

Tras la exclusión de los protocolos que no cumplieron con los parámetros sugeridos, se analizaron un total de 50 ensayos controlados y aleatorizados, además de 7 metanálisis. Solo 4 de los 57 estudios contenían datos científicos de nivel máximo (clase 1, definida por información obte-

nida de estudios de alta calidad metodológica o metanálisis, con demostración de la superioridad de uno de los fármacos evaluados y análisis estadístico adecuado). Otros 2 trabajos se definieron como de nivel intermedio (clase 2, que incluyó ensayos aleatorizados y controlados o metanálisis en los que no se demostró la superioridad de uno de los fármacos o bien el tratamiento se extendió por un lapso de 24 a 48 semanas), mientras que los restantes se clasificaron como de clase 3 (ensayos aleatorizados y controlados que no cumplieron con los demás criterios mencionados). Los autores aclaran que se definieron como estudios de clase 4 a los ensayos no aleatorizados, prospectivos, ya sea controlados o no controlados, o bien a los casos clínicos y a los comentarios de expertos.

Resultados

Para las convulsiones parciales en los pacientes adultos se verificó que la carbamazepina y la fenitoína parecen ser las drogas de primera elección para la monoterapia farmacológica fundamentada en datos científicos. Estos fármacos, en estudios de clase 1, resultaron más eficaces que otros como el fenobarbital. De acuerdo con los autores, el ácido valproico también representa una alternativa probablemente eficaz en este grupo de enfermos. De este modo, se propone la consideración de la carbamazepina, la fenitoína y el ácido valproico para la monoterapia inicial de los adultos con convulsiones parciales de reciente diagnóstico o aún no tratadas. La elección debe integrar las variables y los aspectos específicos y regionales para cada paciente.

Para el análisis de las herramientas terapéuticas de este patrón de convulsiones en los pacientes pediátricos, se reconoce la escasez de datos científicos de clase 1 o 2 reunidos en la bibliografía consultada. Sobre la base de la información disponible, se destaca que la oxcarbazepina parece representar el fármaco de elección para su utilización como monoterapia, si bien podrán considerarse como alternativas de segunda instancia la carbamazepina, el fenobarbital, la fenitoína, el topiramato y el ácido valproico.

Por el contrario, se propone la utilización de gabapentín o lamotrigina como monoterapia de primera línea para las convulsiones parciales de reciente diagnóstico o no tratadas en los ancianos. No se dispone de datos específicos obtenidos de ensayos de calidad adecuada que permitan recomendar el uso de otros antiepilépticos, si bien el topiramato y el ácido valproico se asociaron con eficacia clínica en un único trabajo de clase 3.

En relación con las convulsiones tónico-clónicas inicialmente generalizadas, los expertos reconocen la ausencia de información científica obtenida de estudios de calidad metodológica elevada para definir una recomendación de primera línea. No obstante, diferentes medicamentos se utilizan como monoterapia tanto en adultos como en niños, entre los que se mencionan la carbamazepina, el fenobarbital, la fenitoína, el topiramato y el ácido valproico. La lamotrigina también podrá representar una opción para los adultos afectados.

En otro orden, las ausencias en los pacientes pediátricos constituyen un patrón de convulsiones en el cual podrá recomendarse la monoterapia con etosuximida, lamotrigina y ácido valproico en función de datos procedentes de estudios de clase 2. No se ha definido una recomendación preferencial entre estas drogas y se sugiere que la elección debe fundamentarse en variables específicas para cada enfermo.

En cuanto a la epilepsia benigna con espigas temporales centrales, los expertos recuerdan que el objetivo esencial del tratamiento es la optimización de la calidad de vida en ausencia de eventos convulsivos. Agregan que no se dispone de información procedente de estudios de calidad metodológica alta. Sin embargo, sobre la base de los datos reunidos en ensayos de clase 2, tanto la carbamazepina como el ácido valproico parecen ser una alternativa adecuada para su uso como monoterapia en estos niños.

Por otra parte, los expertos señalan que no se identificaron estudios aleatorizados y controlados en los

cuales se haya descrito una eventual monoterapia de la epilepsia mioclónica juvenil. La información disponible se obtuvo de trabajos de calidad metodológica baja (estudios de clase 4), por lo cual no fue posible reconocer a uno de los antiepilépticos disponibles como tratamiento inicial de elección.

Advierten que la falta de una evaluación rigurosa de los efectos adversos es una limitación para la elaboración de normativas basadas en datos científicos. En este sentido, admiten que la mayor parte de los ensayos controlados y aleatorizados se caracterizaban por problemas del diseño metodológico. Resulta común la comparación entre un medicamento de uso habitual y un fármaco nuevo en fase de experimentación. Recuerdan los impedimentos típicos de comparar una monoterapia farmacológica con un placebo en un individuo con convulsiones. Los estudios comparativos entre una dosis baja y una dosis elevada constituyen una alternativa de interés, aunque no se dispone de datos científicos para predecir la utilidad de las bajas concentraciones de un antiepiléptico para evitar una convulsión o un estado epiléptico.

Conclusiones

Los autores hacen énfasis en que la decisión de la administración de un fármaco anticonvulsivo en un paciente con epilepsia de reciente diagnóstico o no tratada debe fundamentarse no solo en la eficacia, sino en la seguridad, la tolerabilidad, las propiedades farmacocinéticas, la formulación y el costo. Todas estas variables deben considerarse para una decisión adecuada.

De este modo, concluyen haciendo hincapié en el requerimiento de tareas coordinadas multicéntricas e internacionales para el diseño, la realización y el análisis de los ensayos controlados y aleatorizados de relevancia clínica para la confirmación de los parámetros de la presente normativa.

Superioridad del Valproato en Comparación con Drogas Antiepilépticas más Nuevas

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

The SANAD Study of Effectiveness of Valproate, Lamotrigine, or Topiramate for Generalised and Unclassifiable Epilepsy: An Unblinded Randomised Controlled Trial

de los autores

Marson A, Al-Kharusi A, Williamson P y colaboradores

Integrantes de

University of Liverpool, Liverpool, Reino Unido; Southport and Formby District General Hospital, Merseysider, Reino Unido

El artículo original, compuesto por 16 páginas, fue editado por

Lancet

369(9566):1000-1015, Mar 2007

El valproato debe considerarse una droga de primera línea para el tratamiento de la mayoría de los pacientes que presentan epilepsia generalizada idiopática o crisis epilépticas de difícil clasificación.

Introducción y objetivos

Se estima que 50 de cada 100 000 individuos presentan algún tipo de epilepsia y hasta el 40% de los pacientes epilépticos tiene crisis generalizadas al inicio del trastorno. En la mayoría de los casos, la epilepsia es idiopática y generalizada y se presenta durante la infancia o adolescencia. Los cuadros clínicos pueden consistir en ausencias o epilepsia generalizada mioclonica, entre otros.

Durante la última década aparecieron nuevas drogas antiepilépticas cuyo empleo fue autorizado sobre la base de los resultados de estudios realizados en pacientes con cuadros refractarios. La lamotrigina parece ser un agente alternativo al empleo de valproato, especialmente en mujeres en edad reproductiva, debido a los efectos teratogénicos descritos con la administración de valproato. Sin embargo, hasta el momento no se identificaron estudios de comparación directa entre

ambas drogas que permitan sustentar las decisiones terapéuticas. Tampoco existe información suficiente sobre el empleo de topiramato y su eficacia a largo plazo comparado con el valproato.

Dado que la epilepsia es una enfermedad que requiere de un tratamiento a largo plazo, es necesario contar con información sobre la utilidad de las drogas nuevas como primera opción terapéutica. En consecuencia, se llevaron a cabo dos estudios de comparación entre las drogas antiepilépticas clásicas y los agentes nuevos, denominados *Standard and New Antiepileptic Drugs* (SANAD). En estos trabajos se evaluaron el control de las crisis, la tolerabilidad, la calidad de vida y la evolución de los pacientes en términos económicos y de salud general.

En el presente artículo se informaron los resultados de la parte B del estudio SANAD; concretamente, se comparó la información relacionada con la administración de valproato, lamotrigina y topiramato en pacientes en los que el valproato se consideró la primera opción terapéutica al efectuar una comparación frente a la carbamazepina.

Pacientes y métodos

La parte B del estudio SANAD se realizó en pacientes con antecedente de dos o más crisis epilépticas espontáneas durante el último año que, a criterio del médico tratante, obtendrán un beneficio mayor al recibir valproato en vez de carbamazepina. Se incluyeron pacientes con epilepsia de diagnóstico reciente o antecedentes de respuesta inadecuada a la monoterapia antiepiléptica, entre otros. Al inicio del estudio se recabó información sobre las características demográficas, los antecedentes de trastornos del aprendizaje o madurativos, las enfermedades neurológicas o epilepsia en familiares de primer grado. Se solicitó a los médicos que clasificaran las crisis y los síndromes epilépticos de acuerdo con los criterios de la *International League Against Epilepsy*. También se obtuvo información sobre los resultados de los estudios complementarios realizados a los pacientes.

Los participantes fueron distribuidos de manera aleatoria para recibir valproato, lamotrigina o topiramato.

Las dosis de cada droga fueron decididas de acuerdo con el criterio del médico tratante y las recomendaciones vigentes. El objetivo del tratamiento fue lograr el control de las crisis con la mínima dosis eficaz posible. Los parámetros principales de evaluación fueron el tiempo transcurrido desde la distribución aleatoria hasta el fracaso terapéutico y hasta alcanzar un año de remisión. En segundo lugar se evaluó el tiempo transcurrido desde la distribución aleatoria hasta los 2 años de remisión y la frecuencia de efectos adversos clínicamente significativos. Por último, se evaluó la calidad de vida de los pacientes y la rentabilidad del tratamiento.

Resultados

Participaron 716 pacientes. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en términos de características demográficas y clínicas. Un total de 21 individuos tenían entre 5 y 9 años, y otros 100 tenían entre

10 y 15 años en el momento de la distribución aleatoria. La mayoría de los participantes presentaban epilepsia generalizada idiopática o no clasificada. Entre los cuadros de epilepsia generalizada idiopática se incluyeron casos de ausencias de la infancia y ausencias juveniles, epilepsia mioclonica juvenil, epilepsia tónico-clónica generalizada y epilepsia generalizada idiopática inespecífica.

Los médicos evaluaron la utilidad de diferentes dosis de las drogas antiepilépticas antes de considerar el fracaso terapéutico debido al control inadecuado de las crisis. Como se esperaba, las dosis asociadas con dicho fracaso—debido a la aparición de eventos adversos—fueron inferiores a las dosis asociadas con el fracaso del tratamiento relacionado con la ausencia de control de las crisis. Además, el fracaso terapéutico debido a la aparición de eventos adversos tuvo lugar principalmente durante las primeras etapas del estudio, en tanto que el fracaso terapéutico debido a la ausencia de control de las crisis se observó con posterioridad.

El valproato resultó superior al resto de las drogas al evaluar la frecuencia de fracaso terapéutico. Concretamente, el valproato resultó superior en el aspecto estadístico comparado con el topiramato, mientras que la lamotrigina se ubicó en posición intermedia. La asociación entre la administración de lamotrigina y la aparición de eventos adversos intolerables fue menos frecuente respecto de lo observado para el topiramato. A su vez, este último resultó significativamente inferior en este sentido comparado con la lamotrigina y el valproato. En cambio, la lamotrigina fue significativamente inferior al valproato al considerar el fracaso terapéutico debido a la imposibilidad de controlar las crisis. En este sentido, el topiramato fue inferior al valproato, aunque la diferencia entre ambas drogas no fue significativa. La eficacia del valproato fue aun superior al considerar los resultados correspondientes al subgrupo con epilepsia generalizada.

Más del 80% de los pacientes lograron la remisión del cuadro durante un año de tratamiento. El valproato fue la mejor opción terapéutica para alcanzar este objetivo y resultó significativamente superior a la lamotrigina. Entre las drogas restantes, el topiramato se ubicó en un

lugar intermedio. Al restringir el análisis a los pacientes con epilepsia generalizada idiopática se observó un aumento de la diferencia entre las drogas a favor del valproato. Luego de 24 meses de seguimiento, el resultado del tratamiento coincidió con lo hallado luego de un año de terapia. El valproato fue la droga más eficaz en términos de tiempo transcurrido hasta la aparición de una crisis, en tanto que la lamotrigina fue la menos efectiva. La eficacia del topiramato fue intermedia pero significativamente superior respecto de la lamotrigina. Dado que el valproato fue más eficaz entre los pacientes con epilepsia idiopática generalizada, se realizó un análisis para evaluar la interacción entre el tipo de epilepsia y el resultado del tratamiento. No se observó interacción alguna entre el tipo de epilepsia y el tiempo transcurrido hasta el fracaso terapéutico. No obstante, el análisis general de los resultados permite sugerir que el valproato fue la droga más útil, especialmente en caso de epilepsia parcial generalizada.

La aparición de eventos adversos tuvo lugar en el 36% al 45% de los pacientes en algún momento del estudio. El topiramato fue la droga asociada con la incidencia más elevada de eventos adversos, principalmente fatiga y síntomas psiquiátricos. El tratamiento con valproato se vinculó en mayor medida con aumento ponderal, en tanto que la lamotrigina principalmente provocó exantemas. Estos efectos adversos fueron los que generaron más interrupciones del tratamiento con cada una de las drogas. No se hallaron diferencias significativas entre los grupos en términos del índice de respuesta y de los parámetros evaluados. Debe destacarse que la información proporcionada por los pacientes no indicó una asociación entre la administración de topiramato y el aumento del nivel de ansiedad o depresión. La calidad de vida difirió según la evolución clínica de los pacientes. Si bien no se verificaron diferencias significativas al respecto entre los grupos, la calidad de vida de los individuos que alcanzaron la remisión o no abandonaron el tratamiento fue la más elevada. La lamotrigina resultó más costosa y menos eficaz que el topiramato o el valproato. Por último, el valproato fue superior a la lamo-

trigina y el topiramato al considerar el costo del tratamiento por cada crisis evitada.

Discusión y conclusiones

De acuerdo con los resultados obtenidos, el valproato debe considerarse una opción terapéutica de primera línea para los pacientes con crisis epilépticas de inicio generalizado o de difícil clasificación. La droga fue significativamente superior respecto del topiramato en términos de fracaso terapéutico; además, fue significativamente superior a la lamotrigina al evaluar la remisión del cuadro clínico luego de 12 meses de tratamiento. A la hora de valorar los resultados, debe tenerse en cuenta que el 60% de los pacientes fueron del sexo masculino. No obstante, los autores consideraron que los resultados obtenidos pueden aplicarse igualmente a la población de sexo femenino.

El 63% de los pacientes presentaban epilepsia generalizada idiopática en el momento de la distribución aleatoria, en tanto que el 27% tenía una epilepsia sin clasificación. El valproato fue el fármaco menos asociado con fracaso terapéutico vinculado con la falta de control de las crisis, seguido por el topiramato y, en última instancia, por la lamotrigina. Los resultados no difirieron al considerar el subgrupo con epilepsia generalizada idiopática, aunque la diferencia entre el valproato y las otras drogas fue sustancial. Es decir, el valproato fue la droga más útil al evaluar la remisión luego de 12 y 24 meses de estudio. Es posible que la eficacia de este agente se haya visto afectada por el antecedente de tratamiento con lamotrigina o topiramato.

Es necesario señalar que la lamotrigina fue la droga más elegida por los profesionales durante la parte A del estudio. La información disponible resulta limitada para considerar a la lamotrigina un fármaco antiepiléptico de amplio espectro, aunque los resultados del estudio permiten indicar que este agente no debe considerarse en esta categoría. Sin embargo, es una droga de primera línea para los pacientes con crisis de inicio parcial, entre otros.

El valproato resultó especialmente superior entre los pacientes con epilepsia idiopática generalizada pero ser a menos eficaz en caso de epilepsia parcial y otros sín-

dromes. Esto indica que, en el futuro, los estudios sobre la eficacia de la monoterapia antiepiléptica deben incluir la clasificación de los pacientes según el síndrome que presentan. El resultado del análisis del costo del tratamiento también permite sugerir que el valproato es una opción terapéutica de primera línea para los pacientes con epilepsia idiopática generalizada o epilepsia sin

clasificación. No obstante, el topiramato también sería un agente rentable.

El valproato debe considerarse una droga de primera línea para el tratamiento de la mayoría de los pacientes con epilepsia generalizada idiopática o crisis epilépticas de difícil clasificación. La lamotrigina debería evitarse debido a su eficacia menor comparada con el valproato,

en tanto que el topiramato sería una opción menos aceptable que el valproato debido a su perfil de tolerabilidad. Son necesarios estudios adicionales al respecto, concluyen los autores.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010
www.siicsalud.com



Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Directora PEMC-SIIC
Rosa María Hermitte

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer, Avda. Belgrano
430 (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4342 4901
comunicaciones@siicsalud.com
www.siic.info

Los textos de Acontecimientos Terapéuticos (AT) fueron seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por Abbott Laboratories Mexico. Los artículos de AT fueron resumidos objetivamente por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de AT es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en Mexico, xxxxx de 2010. Colección Acontecimientos Terapéuticos (AT), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11.723.

El estabilizador de la membrana neuronal¹

VALPROATO	
DOSIS TOTAL DIARIA (mg)	Una vez al día (mg)
500 – 875	1000
1000 – 1375	1500
1500 – 1750	2000
1875 – 2250	2500
2375 – 2750	3000
2875 – 3125	3500

Liberación prolongada que favorece el **apego** a la terapia:

Epival[®] ER
Valproato semisódico

“1 sola toma al día”²”



- **Epival comprimidos**
Reg. No. 082M87SSAIV
Clave IPP: IEAR-06350122070035/RM 2006
- **Epival ER Tabletas**
Reg. No. 487M2001SSAIV
Clave IPP: BEAR-06350160100150/RM 2007

1. Van Dongen AMJ, Van Erp MG, Voskuyl RA. Valproate reduce excitability by block of sodium and potassium conductance. *Epilepsia* 2007;27(3):177-182.

2. EPIVAL[®] ER Información para Prescribir Amplia Reg. No. 487M2001 SSA IV Clave IPP: BEAR-06350160100150/RM 2007.

3. Henry TR. The History of Valproate in Clinical Neuroscience. *Psychopharmacology Bulletin* 2003;37(2):5-16.

4. Drug treatment of Epilepsy, ILAE. Disponible en: <http://www.ilae-epilepsy.org/Visitors/Centre/Brochuresforchapters.cfm6>