

F. J. Arranz Estévez¹
J. R. Doménech Bisén²

Viejos y nuevos antiepilépticos en psiquiatría

¹ Departamento Médico
Esteve, S.A.
Barcelona

² Servicio de Psiquiatría
Hospital Dos de Maig
Barcelona

Los antiepilépticos, especialmente la carbamazepina y el valproato, se han utilizado en el tratamiento de algunos trastornos psiquiátricos caracterizados por alteraciones afectivas y conductuales prácticamente desde su introducción en la clínica. Sin embargo, en la última década la aparición de una generación de anticonvulsivantes más seguros y manejables ha promovido el uso generalizado de estos agentes por parte de los psiquiatras. Los nuevos anticonvulsivantes son mejor tolerados y más seguros en comparación con los antiepilépticos clásicos y presentan una farmacocinética más conveniente y menos interacciones farmacológicas. Aunque los anticonvulsivantes han demostrado ser eficaces en algunos trastornos psiquiátricos, especialmente en el tratamiento del trastorno afectivo bipolar, su eficacia en muchos otros trastornos no está todavía suficientemente contrastada mediante ensayos clínicos aleatorizados. De hecho, el uso de algunos anticonvulsivantes en muchas entidades psiquiátricas se basa en gran medida en estudios abiertos o en series de casos. Puesto que los mecanismos de acción de los diferentes anticonvulsivantes son diversos, su eficacia en diferentes trastornos psiquiátricos no es un efecto de clase. Por consiguiente hacen falta más estudios para definir con mayor nitidez qué agentes son eficaces y en qué trastornos presenta mayor utilidad cada uno de ellos.

Palabras clave:

Anticonvulsivantes. Farmacoterapéuticos. Efectos adversos. Usos terapéuticos. Psiquiatría.

Actas Esp Psiquiatr 2008;36(Suppl. 3):63-74

Old and new antiepileptics in psychiatry

Antiepileptics, in particular carbamazepine and valproate, have been used in the treatment of some psychiatric disorders characterised by affective and behavioural disturbances practically from their introduction into the clinics. However, in the last decade the appearance of a generation of safer and more easy-to-use anticonvulsants has prompted the widespread use of the-

se agents by psychiatrists. New anticonvulsants are better tolerated and safer when compared with the classic ones and they have more convenient pharmacokinetics and less drug-drug interactions. While anticonvulsants have shown to be effective in a number of psychiatric disorders (notably in the treatment of affective bipolar disorder) as yet, their efficacy in many other conditions has not been well established by means of randomised clinical trials. In fact, the use of some anticonvulsants in many psychiatric entities is largely based on open or case-series studies. Since the mechanisms of action of the different anticonvulsants are diverse, their efficacy in different psychiatric disorders is not a class effect. Therefore, further studies are needed to clearly define which agents and to which disorders they are more useful.

Key words:

Anticonvulsants. Pharmacotherapeutics. Adverse effects. Therapeutics uses. Psychiatry.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento farmacológico de la epilepsia se inicia cuando, en 1857, Sir Charles Locock introduce los bromuros para el tratamiento de las crisis catameniales por su efecto antimasturbatorio, de acuerdo con una teoría de la época según la cual los epilépticos eran onanistas que debían ser castrados¹, si bien es cierto que Locock creía que los casos de «epilepsia histérica» que él trató con bromuro de potasio no eran realmente epilepsia². A principios del siglo xx la invención de la electroencefalografía permitió establecer sin lugar a dudas el origen neuronal de las crisis comiciales y acabó definitivamente con las variadas teorías sobre sus causas, algunas de ellas basadas en una concepción mágica o sobrenatural de la epilepsia. La posibilidad de un registro electroencefalográfico de las crisis permitió además enormes avances en el conocimiento de la fisiopatología de la epilepsia y, desde entonces, el arsenal de fármacos antiepilépticos ha crecido considerablemente (fig. 1). Si bien es cierto que los fármacos anticonvulsivantes (FAC) se han utilizado en psiquiatría durante años, en las últimas dos décadas el desarrollo de antiepilépticos más seguros y mejor tolerados (aunque no necesariamente más eficaces) ha promovido el

Correspondencia:

Francisco Javier Arranz Estévez
Esteve, S.A.

Av. Mare de Déu de Montserrat, 221
08041 Barcelona

Correo electrónico: fjarranz@esteve.es

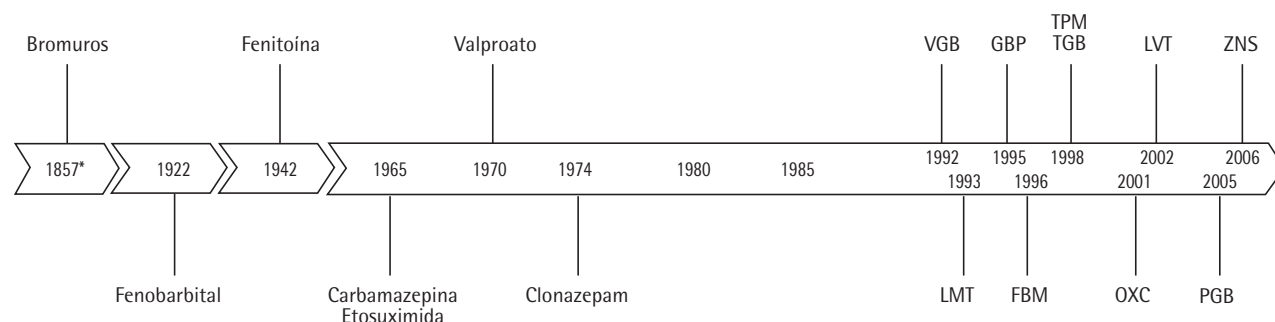


Figura 1 Evolución cronológica de los fármacos antiepilépticos: fechas de comercialización en España. VGB: vigabatrina; LTM: lamotrigina; GBP: gabapentina; FBM: felbamato; TPM: topiramato; TGB: tiagabina; OXC: oxcarbazepina; LEV: levetiracetam; PGB: pregabalina; ZNS: zonisamida. *Año de introducción por Sir Charles Locock.

uso generalizado de estos fármacos en un amplio abanico de trastornos psiquiátricos, en muchos casos de forma empírica^{3,4}. Tanto es así, que actualmente la denominación de «antiepilépticos» no responde al uso que de estos fármacos hacen la mayor parte de médicos y pacientes y, de hecho, es posible que alguna de estas sustancias tenga una utilidad mayor en el tratamiento de algunos trastornos psiquiátricos que en la propia epilepsia. Sirva como ejemplo un reciente estudio estadounidense a gran escala⁵ llevado a cabo en pacientes menores de 18 años que demostró que los pacientes a los que se les prescribió un antiepiléptico tenían una probabilidad cuatro veces mayor de tener un diagnóstico psiquiátrico que una epilepsia; dicho de otra forma, los antiepilépticos se prescribieron cuatro veces más para el tratamiento de trastornos psiquiátricos que para el tratamiento de la epilepsia, lo que contrasta, según los autores del estudio, con los resultados de un estudio similar llevado a cabo en 1992 en el que se observó que sólo el 11% de los pacientes a los que se prescribió un anticonvulsivo padecía un trastorno psiquiátrico como diagnóstico único.

LA ADOPCIÓN DE LOS ANTIEPILEPTICOS POR LA PSIQUIATRÍA

Históricamente, el uso de los anticonvulsivos ha derivado hacia indicaciones psiquiátricas prácticamente de forma simultánea a su introducción como tratamiento de las epilepsias y, a la inversa, algunos sedantes utilizados en psiquiatría devinieron anticonvulsivos al poco tiempo de su introducción. Ya desde el inicio, y a pesar de ser fármacos notablemente tóxicos, los bromuros se utilizaron no solamente en el tratamiento de la epilepsia, sino también en asilos y manicomios debido a sus efectos sedantes. En 1864 Adolf von Baeyer sintetizó el ácido barbitúrico, un compuesto ureico que presumiblemente tomó su nombre a partir de la combinación de las palabras Bárbara (por la festividad del día de su descubrimiento) y urea⁶. A partir de este ácido se sintetizaron numerosos análogos, utilizados en principio como hipnóticos hasta que el azar intervino (como tantas otras veces en la historia de la psicofarmacología)

para que Alfred Hauptmann descubriera el potencial anticonvulsivo del fenobarbital, el primer fármaco verdaderamente eficaz en el tratamiento de la epilepsia, el cual se ensayó también en el control de los trastornos conductuales poco después de su introducción. Aunque con algunos años de retraso a causa de la Primera Guerra Mundial, la mayor eficacia y menor toxicidad de los barbitúricos con respecto a los bromuros quedaron bien establecidas y aquéllos acabaron sustituyendo a éstos como tratamiento de la epilepsia en la década de 1930^{2,6}. Un derivado posterior, la primidona, despertó un considerable interés debido a su carencia de efectos sedantes, aunque posteriormente se demostró que se trata de un profármaco del fenobarbital y en la actualidad se utiliza sólo como una de las últimas opciones en el tratamiento de la epilepsia. Un poco antes, en 1938, había aparecido la fenitoína, introducida por Merritt y Putnam, los cuales enseguida observaron sus propiedades psicótropas^{7,8} y años más tarde lo harían con dos antiepilépticos de elección en las ausencias, trimetadiona y etosuximida. Ya en la década de 1960 aparecieron las benzodiazepinas como tratamiento de la ansiedad y rápidamente se aplicaron al tratamiento de la epilepsia, inicialmente el diazepam en el tratamiento del *status epilepticus* y, más tarde, el clonazepam y el clobazam.

Uno de los hitos más relevantes en la historia de los antiepilépticos fue la introducción, en la década de 1960, de la carbamazepina y el ácido valproico, dos de los fármacos más utilizados en el tratamiento de la epilepsia y los antiepilépticos más ampliamente utilizados en psiquiatría. La carbamazepina fue sintetizada en Estados Unidos por Schindler, quien unos años antes ya había sintetizado la imipramina, un análogo estructural. Casi simultáneamente apareció el ácido valproico, un compuesto cuyas propiedades anticonvulsivas habían permanecido desconocidas durante más de 80 años desde su síntesis en 1882 por Burton hasta que, una vez más, el azar quiso que éstas se reconocieran cuando Carraz lo utilizó como solvente en la investigación de nuevos antiepilépticos^{9,10}. Tras la introducción de la carbamazepina y el valproato en la epilepsia pronto se apreciaron las propiedades eutimizantes y sobre la conducta de ambos (lo

cual no debe extrañar, puesto que los establecimientos psiquiátricos de la época albergaban un porcentaje relativamente importante de pacientes epilépticos) y se ensayó su uso como tratamiento del trastorno bipolar. Sin embargo, el uso generalizado de estos dos fármacos en psiquiatría no llegó hasta unos años más tarde, debido a la poca repercusión que tuvieron las primeras publicaciones aparecidas en francés, japonés o español. Todavía habrían de pasar otros 20 años hasta la aparición de una nueva generación de anticonvulsivantes con un mayor índice terapéutico, que rápidamente van siendo incorporados al arsenal terapéutico psiquiátrico (fig. 1).

CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIEPILÉPTICOS

La epilepsia se caracteriza por la aparición de descargas hipersincrónicas de neuronas hiperexcitables, para lo que se requiere la despolarización repetida de la membrana neuronal¹⁰, de forma que los antiepilépticos son eficaces porque su efecto neto es la estabilización de la membrana. Así, el mecanismo de acción de estos fármacos consiste, fundamentalmente, en la potenciación de mecanismos inhibitorios y/o en la inhibición de mecanismos excitatorios. La primera de estas acciones se obtiene mediante la potenciación de la actividad gabaérgica (posible a través de varios mecanismos), mientras que el bloqueo de los canales de sodio y/o de calcio activados por voltaje o el bloqueo de receptores excitatorios son los principales mecanismos responsables de la disminución de la excitación neuronal¹¹⁻¹³. Por consiguiente, los antiepilépticos podrían clasificarse en función de su mecanismo de acción (tabla 1). Esta clasificación, aunque práctica a efectos didácticos y con un cierto valor orientativo en cuanto a la aplicación de los antiepilépticos en los distintos tipos de crisis, tiene, sin embargo, escaso valor clínico en psiquiatría; en primer lugar, porque la mayoría de ellos tiene más de un mecanismo de acción, y en segundo lugar, porque sus mecanismos de acción no se conocen con detalle en el nivel molecular, de forma que los hasta ahora descritos no permiten predecir la actividad clínica de estas sustancias y, además, es poco probable que alguno de ellos por sí solo se traduzca en eficacia clínica en el amplio espectro de trastornos psiquiátricos en que se utilizan los anticomociales. Finalmente, no hay que olvidar que la fisiopatología de la mayoría de trastornos psiquiátricos no es lo suficientemente conocida como para presumir que los mecanismos de acción que subyacen a la eficacia de estos fármacos en la epilepsia son los mismos que proporcionan eficacia en los diferentes trastornos psiquiátricos.

ANTIEPILÉPTICOS CLÁSICOS

En 1967 Turner publicó el primer ensayo observacional del uso de la difenilhidantoína en el tratamiento de los trastornos afectivos¹⁴ y posteriormente este fármaco se empleó en otros trastornos psiquiátricos, fundamentalmente para el tratamiento de la ansiedad y los trastornos conductuales¹⁵.

Tabla 1

Principales mecanismos de acción de los fármacos antiepilépticos

Bloqueo de canales de sodio

Clásicos

Fenitoína
Carbamazepina

Nuevos

Lamotrigina
Topiramato
Oxcarbazepina
Zonisamida

Bloqueo de canales de calcio

Clásicos

Etosuximida

Nuevos

Oxcarbazepina
Gabapentina
Pregabalina
Lamotrigina
Topiramato
Zonisamida
Levetiracetam

Mecanismos gabaérgicos

Clásicos

Valproato
Barbitúricos
Benzodiazepinas

Nuevos

Vigabatrina
Tiagabina
Topiramato
Levetiracetam

Sin embargo, con los años los primeros antiepilépticos, como los barbitúricos o la propia fenitoína, cayeron en desuso y, tras la introducción del ácido valproico y la carbamazepina, éstos fueron prácticamente los únicos anticomociales utilizados en psiquiatría durante casi 30 años, si se exceptúan las benzodiazepinas.

El ácido valproico fue aprobado en Francia en 1967 para el tratamiento de la epilepsia y desde los primeros estudios su actividad antimaníaca no pasó desapercibida. Ya en 1966 Lambert¹⁶ había utilizado valpromida, una sal desarrollada por Carraz en pacientes bipolares; sin embargo, todavía habrían de transcurrir algunos años hasta la realización de los primeros ensayos abiertos, y no fue hasta la década de 1990 cuando llegaron los estudios doble ciego que demostraron una eficacia superior a la del placebo y similar a la del litio y llevaron a la aprobación del fármaco por la Food and Drugs Administration (FDA) americana como agente antimaníaco.

en 1995. Al mismo tiempo, algunas observaciones apuntaban a la eficacia del valproato en el tratamiento de la conducta agresiva y de la ansiedad. Posteriormente, algunos ensayos han sugerido la utilidad del valproato en el tratamiento algunos trastornos de ansiedad y en la desintoxicación y deshabitación en pacientes con abuso de sustancias⁹. En España el ácido valproico está disponible en varias formulaciones: el valproato sódico (en la forma oral e inyectable), la mezcla de ácido valproico con su sal sódica, utilizada en los comprimidos retard y la valpromida, un derivado que se utiliza con menor frecuencia.

El ácido valproico es un ácido graso de ocho átomos de carbono cuyo mecanismo de acción, no del todo esclarecido, involucra el aumento regional de la concentración de ácido γ -aminobutírico (GABA) mediante acciones en varios niveles¹⁷. Se absorbe casi totalmente por vía oral y circula unido a las proteínas del plasma, generalmente a la albúmina, en más de un 90%, aunque esta unión disminuye con el aumento de la dosis, lo que da lugar a una cinética no lineal. Se metaboliza en el hígado, principalmente mediante glucuronconjugación y betaoxidación, dando lugar a varios metabolitos activos y se elimina por el riñón, siendo su vida media de unas 12 h¹⁸. El valproato es un inhibidor enzimático y como tal puede producir un incremento de niveles plasmáticos de otros fármacos administrados concomitantemente (p. ej., antidepresivos, zidovudina, calcioantagonistas, etc.) y puede también ser inducido o inhibido por otros fármacos, lo que requerirá el ajuste de la dosis de valproato cuando se asocie a éstos. El principal inconveniente del valproato es su potencial de producir efectos adversos, algunos de los cuales pueden ser graves. Puede producirse intolerancia gastrointestinal, somnolencia, temblor, mareo, etc., en general transitorios y de intensidad leve o moderada. Sin embargo, pueden producirse también reacciones más problemáticas, como alteraciones metabólicas, ovario poliquístico con hiperandrogenismo, aumento de peso o caída del cabello, e incluso reacciones graves, como hepatotoxicidad, pancreatitis, trombocitopenia y alteraciones de la coagulación¹⁹.

En cuanto a la carbamazepina, ésta es un derivado de la imipramina que, tras su introducción como antiepiléptico, empezó a utilizarse en Japón para el tratamiento de las crisis maniáticas en pacientes epilépticos como alternativa a otros sedantes, puesto que en ese país todavía no estaba disponible el litio²⁰. Los primeros ensayos abiertos con carbamazepina en el tratamiento y profilaxis de los episodios maniáticos aparecieron a principios de la década de 1970. Posteriormente, un ensayo doble ciego comparado con clorpromazina demostró una eficacia similar de ambos fármacos en el tratamiento de la manía y más tarde otro ensayo comparado demostró una eficacia similar de la carbamazepina y el litio. Sin embargo, como consecuencia de las considerables diferencias existentes entre Japón y la mayoría de los países occidentales en cuanto a las dosis de litio y clorpromazina que se consideraban apropiadas, estos hallazgos tuvieron dificultades para ser publicados en revistas occidentales y escasa repercusión internacional al considerarse

que la dosis de los fármacos utilizados como comparación era demasiado pequeña²¹. Al mismo tiempo, James Ballenger y Robert Post, del National Institute of Mental Health, estudiaron la utilidad de la carbamazepina en el tratamiento de pacientes maniáticos basándose en la actividad preferente de este fármaco sobre las estructuras límbicas alentados por las observaciones previas que indicaban una mejoría del estado de ánimo en pacientes epilépticos tratados con este agente²². Tras un primer estudio con diseño *on-off-on* en pacientes maniáticos refractarios al tratamiento con litio, la eficacia de la carbamazepina en los episodios maniáticos se confirmó con otros estudios más amplios. Así, al final de la década de 1980 este fármaco se utilizaba como alternativa al litio o asociado a éste en pacientes que no respondían o no lo toleraban. Sin embargo, el interés por la carbamazepina en Estados Unidos como agente antimaniático se diluyó con la aprobación del valproato por la FDA para esta indicación, en 1995 y la aprobación de la carbamazepina por la FDA en esta indicación no llegó hasta 2004. Varios estudios sugieren la eficacia de la carbamazepina en una amplia variedad de trastornos psiquiátricos, como la dependencia de cocaína o de alcohol, las conductas agresivas y el trastorno de estrés postraumático²³.

El mecanismo de acción principal de la carbamazepina es la estabilización de los canales de sodio dependientes de voltaje en su modo inactivo. De esta forma bloquea el paso de sodio al interior de la neurona y evita su despolarización. La carbamazepina sufre un metabolismo hepático dependiente del citocromo P450 3A4, que da lugar a un metabolito epóxido activo, el cual contribuye también a la producción de efectos adversos. La carbamazepina es también un potente inductor metabólico y sufre autoinducción, que es evidente sobre todo a partir de las 2-3 semanas de tratamiento²². Su vida media es de unas 24 h, pero tras unas semanas de tratamiento ésta disminuye a 8-10 h. Por consiguiente, su farmacocinética sigue un modelo decreciente dependiente de la dosis y su potencial de interacción por inducción del metabolismo de otros fármacos es alto. Inversamente, agentes que inhiben la actividad del citocromo P450 3A4 pueden incrementar los niveles plasmáticos de carbamazepina. Por otra parte, la carbamazepina produce con frecuencia efectos adversos, algunos de ellos dependientes de la dosis y otros de tipo idiosincrásico²². Pueden producirse efectos adversos que implican al sistema nervioso central, como sedación, fatiga, diplopía, etc.; efectos cutáneos que incluyen el exantema benigno, muy frecuente, pero también casos mucho más raros de necrólisis epidérmica; efectos hematológicos, que van desde la neutropenia benigna a la agranulocitosis y la anemia aplásica; efectos endocrinos y sobre el metabolismo como la hipercolesterolemia, la hiponatremia o el aumento de peso, y efectos hepáticos que pueden manifestarse como elevación asintomática de las transaminasas o como una hepatitis que obligue a la suspensión del tratamiento.

Cabe concluir que pese a su indudable utilidad el ácido valproico y la carbamazepina no son fármacos ideales y su

manejo puede resultar difícil a veces, ya que suelen utilizarse asociados a otros fármacos con los que pueden generar interacciones farmacodinámicas. Por otra parte, algunos de los efectos secundarios que pueden producir son potencialmente graves y el estrecho margen terapéutico, así como la variabilidad individual, hace necesaria en ocasiones la determinación de los niveles plasmáticos de estos dos fármacos.

NUEVOS ANTIEPILÉPTICOS

A partir de la década de 1990 se han ido introduciendo un buen número de nuevos agentes que podrían considerarse «de segunda generación»; éstos son: vigabatrina, lamotrigina, gabapentina, topiramato, tiagabina, oxcarbazepina, zonisamida, levetiracetam, pregabalina y felbamato, este último ya en desuso debido a su toxicidad.

Tiagabina

Actúa inhibiendo la recaptación de GABA por las células gliales y las neuronas, de forma que aumenta la disponibilidad sináptica de dicho neurotransmisor. Se metaboliza en el hígado prácticamente de forma completa y se elimina por vía biliar con una vida media de 7-9 h, lo que hace que se pueda utilizar sin problemas en pacientes con deterioro de la función renal y ancianos. Se une extensamente a proteínas plasmáticas, pero tiene un potencial de interacciones bajo, aunque su metabolismo, dependiente del citocromo P450, se acelera si se asocian inductores enzimáticos como la carbamazepina. Se trata de un fármaco bien tolerado, cuyos efectos adversos más frecuentes son mareo, astenia, nerviosismo y temblor, que son dependientes de la dosis. La dosis de mantenimiento se sitúa entre los 15-30 mg/día, administrada tres veces al día, aunque el tratamiento se inicia con una dosis de 7,5-15 mg/día, con incrementos semanales de 5-15 mg/día^{13,23,24}.

Vigabatrina

La vigabatrina inhibe de manera selectiva e irreversible la GABA transaminasa, la enzima responsable del metabolismo del GABA. Se une escasamente a las proteínas plasmáticas y se elimina por vía renal prácticamente sin metabolizar, siendo su vida media de 5-7 h. Produce pocas interacciones relevantes y se administra dos veces al día, ya que su efecto persiste hasta que se resintetiza la GABA transaminasa. La administración de vigabatrina se ha asociado con efectos adversos de tipo conductual, habiéndose comunicado casos de psicosis que se atribuyen a la liberación de dopamina producida por el aumento de GABA^{13,25}. Un efecto adverso grave frecuente con vigabatrina es la constricción concéntrica del campo visual, que aparece en un 30% o más de los casos²⁶ y generalmente es irreversible. Por este motivo el fármaco no ha sido aprobado en Estados Unidos y no se emplea como primera línea de tratamiento en la epilepsia y tampoco en psiquiatría.

Lamotrigina

Se trata de un bloqueante de los canales de sodio y de los canales de calcio dependientes de voltaje. Tiene una vida media que permite la administración en una sola dosis diaria. Se metaboliza en el hígado mediante glucuronización, sin influir sobre la actividad del citocromo P450. Sin embargo, la asociación con valproato incrementa notablemente la vida media de aquella y, por el contrario, ésta disminuye ostensiblemente si se asocia a inductores enzimáticos^{13,27}. El fármaco es bien tolerado, aunque presenta un perfil activador con incremento del estado de alerta y puede producir insomnio, lo que aconseja administrarlo por la mañana. Un efecto adverso frecuente con lamotrigina es el exantema, que en la mayoría de casos es reversible, aunque se han dado casos letales de síndrome de Stevens-Johnson. Por consiguiente, ante la aparición de un exantema debe suspenderse inmediatamente la administración del fármaco y no reiniciarla. El tratamiento se inicia con 25 mg/día en una sola toma y la dosis se aumenta lentamente hasta alcanzar la dosis habitual de 200 mg/día administrada en una o dos tomas a las 6 semanas. La lamotrigina es el único de los nuevos fármacos antiepilépticos que tiene aprobada la indicación en la prevención de los episodios depresivos del trastorno bipolar.

Gabapentina

Es un análogo estructural del GABA que, sin embargo, no se une a receptores gabaérgicos y no ejerce un efecto gabamimético directo. Aunque se han propuesto varios mecanismos de acción para la gabapentina, el principal de ellos consiste en unirse específicamente y con una alta afinidad a las subunidades $\alpha_2\gamma$ de tipo 1 y 2 de los canales de calcio dependientes de voltaje y de esta forma reduce la liberación de neurotransmisores al espacio sináptico y también la entrada de calcio y activación de las neuronas postsinápticas^{13,28}. Su vida media es corta, lo que obliga a tres administraciones diarias, pero no se metaboliza ni se une a proteínas plasmáticas, por lo que no presenta interacciones farmacocinéticas relevantes, aunque los antiácidos disminuyen su biodisponibilidad^{13,29}. Es un fármaco bien tolerado, siendo la somnolencia, la fatiga, el mareo y el aumento ponderal sus efectos adversos más frecuentes. La dosis de mantenimiento oscilan entre los 900 y 2.400 mg/día, debiendo reducirse las dosis en los ancianos y en pacientes con insuficiencia renal.

Pregabalina

Al igual que la gabapentina, la pregabalina es una molécula parecida al GABA (se trata del isobutil GABA) y es también un ligando específico de las subunidades $\alpha_2\gamma$ de tipo 1 y 2 de los canales de calcio dependientes de voltaje. Gracias a esta unión reduce la entrada de calcio en las neuronas y, por consiguiente, la liberación presináptica de neurotrans-

misores y la activación neuronal postsináptica, aunque la pregabalina es de tres a seis veces más potente que la gabapentina^{13,30}. La pregabalina se metaboliza escasamente y se excreta casi totalmente por vía renal como fármaco inalterado, no tiene interacciones y es bien tolerada, siendo sus principales efectos adversos el mareo, la somnolencia, la ataxia y el incremento ponderal, cuya incidencia depende de la dosis empleada. Los mareos y la somnolencia aparecen durante la primera semana de tratamiento y son habitualmente de una intensidad leve o moderada. Otro efecto adverso relativamente frecuente es el edema periférico; de intensidad leve o moderada, su frecuencia también es dependiente de la dosis y aparece tras un período de latencia de 20 a 30 días. La pregabalina está aprobada como tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada³¹. Se administra en dosis de 150-600 mg/día divididos en dos o tres tomas.

Topiramato

Es un derivado del monosacárido D-fructosa diseñado originalmente como un antidiabético oral. Su mecanismo de acción es complejo, ya que su actividad incluye la estabilización de canales de sodio y de calcio del tipo L, el agonismo de receptores GABA_A y el antagonismo de receptores glutamatérgicos del tipo kainato^{13,32}. Presenta una cinética lineal y una escasa unión a las proteínas plasmáticas. Se metaboliza en el hígado, aunque sólo en un 20% y se elimina por el riñón, en su mayor parte como fármaco inalterado. Tiene un potencial de interacciones farmacocinéticas moderado y es en general bien tolerado. Los efectos adversos más frecuentes son de tipo neurológico, como sedación, somnolencia o mareo, aunque puede producir alteraciones cognitivas, que serán menos frecuentes si se titula la dosis lentamente. Por su efecto inhibitorio de la anhidrasa carbónica puede producir, aunque raramente, oligohidrosis, litiasis renal y parestesias. Sus efectos reductores del peso corporal pueden ser beneficiosos, por ejemplo, en pacientes con sobrepeso inducido por litio, neurolépticos u otros anticonvulsivantes³³.

Oxcarbazepina

Se trata de un análogo cetónico de la carbamazepina que comparte con ella la mayoría de sus propiedades farmacodinámicas. Por consiguiente, su mecanismo de acción principal consiste en el bloqueo de canales de sodio. Tiene también una acción bloqueadora de los canales de calcio dependientes de voltaje, aunque, a diferencia de carbamazepina, que bloquea los canales de tipo L, la oxcarbazepina bloquea los canales de tipo N y/o P y/o R. También se ha demostrado que tanto la carbamazepina como la oxcarbazepina incrementan la conductancia a través de los canales de potasio³⁴. La oxcarbazepina puede considerarse como un profármaco, ya que tras su absorción en el tubo digestivo se transforma rápida y casi totalmente, por la acción de las reductasas hepáticas, en su metabolito activo 10-monohidroxiderivado

(MHD), al que debe sus efectos^{35,36}. La diferencia fundamental con carbamazepina radica en su metabolismo, en su mayor parte, independiente de la actividad enzimática del citocromo P450. Por este motivo su metabolismo no es inducible ni saturable y, más importante aún, no genera el derivado epóxido, responsable en parte de la toxicidad de la carbamazepina. Por consiguiente, la oxcarbazepina presenta un menor potencial de interacción que la carbamazepina y es mejor tolerada, por lo que no son necesarios controles hemáticos ni bioquímicos durante el tratamiento con este fármaco^{35,37}. La oxcarbazepina presenta una cinética lineal con una unión a proteínas plasmáticas en torno al 40%. Prácticamente todo el MHD se metaboliza mediante conjugación con ácido glucurónico y se elimina por vía renal en forma de metabolitos. Se tolera bien, siendo los efectos adversos más frecuentes de tipo neurológico: cefalea, vértigo, somnolencia, etc. Raramente puede producirse hiponatremia, más frecuente en los ancianos, que suele ser asintomática y resolverse con restricción de la ingesta de agua o disminuyendo la dosis^{13,38}.

Levetiracetam

Es un análogo estructural del piracetam que se une específicamente a la proteína SV2A de las vesículas presinápticas, la cual participa en la exocitosis, y de esta manera estimula la liberación de neurotransmisores inhibidores como el GABA y la glicina¹³. Exhibe una cinética lineal y se une en menos del 10% a las proteínas plasmáticas. Se metaboliza escasamente mediante hidrólisis enzimática en diversos tejidos, incluyendo las células sanguíneas^{13,39,40}. El levetiracetam se elimina por el riñón, en parte como fármaco inmodificado y en parte como metabolitos inactivos, siendo su vida media de 6-8 h. Tiene un escaso potencial de interacciones farmacocinéticas. Los efectos adversos más frecuentes que presenta son de tipo neurológico: somnolencia, astenia y mareo, en general de intensidad leve o moderada. La dosis inicial es de 500 mg dos veces al día. Esta dosis puede aumentarse en 1.000 mg/día cada 1-2 semanas hasta llegar a 3.000 mg/día si fuera necesario, aunque debe reducirse en pacientes con insuficiencia renal^{13,39,40}.

Zonisamida

Es un fármaco con múltiples mecanismos de acción^{13,41,42}. Sus acciones principales son el bloqueo de los canales de sodio activados por el voltaje, así como de los canales de calcio de tipo T y la reducción de la activación postsináptica inducida por el glutamato. La zonisamida se une a los eritrocitos y en un 40-60% a las proteínas plasmáticas y su farmacocinética es lineal. Se metaboliza en el hígado a través del citocromo P450 3A4 y se elimina por el hígado y el riñón, con una vida media de 52-66 h. Puede ocasionar algunas interacciones de importancia, especialmente con otros antiepilépticos⁴². La zonisamida tiene un estrecho margen terapéutico; los efectos adversos más frecuentes comunicados afectan al

sistema nervioso central: somnolencia, mareo, ataxia, cefalea, etc., y pueden mitigarse con una titulación lenta de la dosis^{41,42}. Es también frecuente la aparición de anorexia, efecto que puede utilizarse con fines terapéuticos⁴³. Muy raramente se han comunicado oligohidrosis y litiasis renal.

APORTACIONES DE LOS NUEVOS ANTIEPILÉPTICOS

Aunque se tiende a considerar a todos los anticonvulsivantes aparecidos tras la carbamazepina y el valproato como «nuevos», la realidad es que no lo son tanto y con algunos de ellos se dispone ya de una experiencia clínica considerable, adquirida a través de más de una década de uso en la clínica. Estos nuevos agentes son, en general, más seguros, mejor tolerados y poseen menos interacciones, así como nuevos mecanismos de acción que pueden ofrecer un espectro de actividad más amplio.

Farmacocinética clínica

El perfil farmacocinético de un anticonvulsivante debería, idealmente, tener una absorción completa, no unirse a las proteínas plasmáticas ni originar metabolitos activos, eliminarse por vía renal con una cinética lineal y no influir sobre la actividad de los sistemas microsomales hepáticos a fin de no generar interacciones con otros fármacos⁴⁴. Los antiepilépticos tradicionales tienen una elevada unión a las proteínas plasmáticas, y ello puede dar lugar a un incremento de sus niveles séricos en algunas situaciones en las que la unión a las proteínas disminuye como, por ejemplo, en los pacientes ancianos. Además, algunos de los antiepilépticos tradicionales (fenobarbital, fenitoína, carbamazepina y primidona) se metabolizan en el hígado y son potentes inductores metabólicos del sistema del citocromo P450^{44,45}, lo que produce una eliminación más rápida y, por consiguiente, menores niveles séricos de otros fármacos que se metabolizan por esta vía cuando se administran asociados. Por el contrario, el ácido valproico es un potente inhibidor del metabolismo de muchos fármacos, entre los que se hallan otros anticonvulsivantes. Finalmente, algunos de los antiepilépticos antiguos presentan una farmacocinética no lineal. En el caso de la fenitoína ésta presenta una cinética de tipo exponencial con incrementos desproporcionados de los niveles plasmáticos como resultado de pequeños incrementos de las dosis administradas. Por el contrario, la carbamazepina exhibe una cinética dependiente de la dosis decreciente, lo que implica que los incrementos de dosis producen incrementos de los niveles plasmáticos inferiores a lo que sería esperable⁴⁵. Con estas características resulta evidente que los anticonvulsivantes clásicos distan de ser fármacos ideales y en este aspecto han sido superados por los fármacos de la nueva generación.

Los nuevos antiepilépticos tienen, en general, una absorción oral extensa y muestran una cinética de tipo lineal.

La única excepción es la gabapentina, que exhibe una cinética de absorción saturable, dependiente del sistema intestinal de transporte de aminoácidos. Ello implica que el porcentaje de absorción disminuye progresivamente cuando las dosis sobrepasan los 1.800 mg/día y de esta forma los niveles plasmáticos alcanzan valores desproporcionadamente bajos en relación con la dosis administrada^{13,29}. La mayoría de los nuevos antiepilépticos posee también una menor unión a las proteínas plasmáticas que los fármacos clásicos. Con la sola excepción de la tiagabina, la nueva generación de antiepilépticos muestra uniones a proteínas plasmáticas inferiores al 60% e incluso nulas, como en el caso de la vigabatrina o la gabapentina, lo que redundará en una mayor capacidad de penetración en el tejido cerebral y menor capacidad de interacciones con otros fármacos causadas por el desplazamiento de éstos o de los propios antiepilépticos de su fijación a las proteínas. Precisamente, la menor capacidad de interacciones es, junto con su menor toxicidad, una de las mayores ventajas de estos antiepilépticos. Algunos antiepilépticos de última generación sufren un extenso metabolismo hepático; otros, como la vigabatrina, la gabapentina, la pregabalina y la levetiracetam, se eliminan casi exclusivamente por vía renal^{45,46}. Sin embargo, a pesar de que muchos de los antiepilépticos que se metabolizan en el hígado, especialmente aquellos en cuyo metabolismo interviene el sistema enzimático del citocromo P450, presentan interacciones importantes, su potencial de inducción del metabolismo propio o de otros fármacos es considerablemente inferior al de la carbamazepina, la fenitoína o el fenobarbital y, asimismo, la capacidad de inhibición metabólica es mucho menor que la del valproato. No obstante, estos fármacos son susceptibles de ver alterado su metabolismo por fármacos inhibidores o inductores del metabolismo si se administran conjuntamente^{47,48}. A este respecto, una interacción clínicamente relevante se produce al asociar valproato con lamotrigina, con lo que se prolonga más del doble la vida media de esta última, lo que aconseja introducirla a dosis muy bajas y muy lentamente^{13,27}. Como conclusión, la mayoría de los nuevos antiepilépticos está más cerca de las características farmacocinéticas ideales de lo que lo están los antiepilépticos más antiguos (tabla 2).

Tolerancia y seguridad

La mejora del perfil de tolerancia y seguridad de los antiepilépticos de reciente introducción en comparación con los antiepilépticos clásicos es, sin lugar a dudas, la aportación más importante de estos medicamentos. Todos ellos gozan de un índice terapéutico más amplio que el de sus predecesores, aunque esto no significa que estén exentos de efectos adversos, pero sí que son más seguros y tienen un menor número de contraindicaciones. Los efectos adversos de los antiepilépticos pueden clasificarse en una de las siguientes categorías⁴⁵: efectos reversibles y dependientes de la dosis, efectos crónicos lentamente reversibles y efectos no relacionados con la dosis o idiosincrásicos, aunque la distinción entre dichas

Tabla 2

Características farmacocinéticas de los antiepilépticos en relación con un fármaco ideal

FAC ideal	FAC clásicos				Nuevos FAC								
	PB	PHT	CBZ	VPA	VGB	LTG	GBP	TPM	TGB	OXC	LEV	PGB	ZNS
Absorción completa	+	+	+	+	+	+	±	+	+	+	+	+	+
Baja unión a proteínas	-	-	-	-	+	±	+	+	-	±	+	+	±
Ausencia de metabolismo por citocromo P450	-	-	-	-	±	-	+	±	-	+	+	+	-
Cinética lineal	+	-	-	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+
Bajo potencial de interacciones	-	-	-	-	+	±	+	±	±	±	+	+	±
Número de tomas/día	1	2	2	2	2	1-2	3	2	3	2	2	2-3	1-2

PB: fenobarbital; PHT: fenitoína; CBZ: carbamazepina; VPA: valproato; VGB: vigabatrina; LTG: lamotrigina; GBP: gabapentina; TPM: topiramato; TGB: tiagabina; OXC: oxcarbazepina; LEV: levetiracetam; PGB: pregabalina; ZNS: zonisamida.

categorías no siempre es posible. Entre los primeros se incluyen sedación y somnolencia, ataxia, diplopía, parestesias, mareos y alteraciones cognitivas, mientras que entre los segundos se cuentan modificaciones del peso corporal o hirsutismo. Estos efectos secundarios suelen ser más leves cuando se utilizan los antiepilépticos de nueva generación, aunque algunos de estos fármacos deben introducirse lentamente para atenuar la aparición de algunos efectos indeseables. Por el contrario, los efectos idiosincrásicos (p. ej., exantemas, hepatotoxicidad o discrasias sanguíneas) no están relacionados con la dosis administrada, puesto que pueden aparecer a dosis muy bajas y, por tanto, son impredecibles, soliendo aparecer al poco tiempo tras la administración del fármaco. El mecanismo por el cual se producen no está suficientemente aclarado y, generalmente, pueden evitarse si el fármaco se introduce muy lentamente. Con los nuevos antiepilépticos este tipo de reacciones es menos frecuente, aunque pueden producirse. Un claro ejemplo entre los nuevos antiepilépticos lo constituye la aparición de un síndrome de Stevens-Johnson, que puede llegar a ser mortal con la administración de lamotrigina. No obstante, cuando se evitan los factores de riesgo, que incluyen no sólo la titulación rápida, sino también los antecedentes de exantema inducido por antiepilépticos, la administración concomitante de valproato y la edad inferior a 13 años, la aparición de un síndrome de Stevens-Johnson es excepcional. Con todo, hay que tener presente que si bien los nuevos agentes son, en general, mejor tolerados que los clásicos, no están exentos de potenciales efectos negativos, que pueden ser importantes con el uso de algunos de ellos⁴⁶. Así, con vigabatrina es muy frecuente el desarrollo de defectos del campo visual periférico, que pueden ser graves²⁶; con zonisamida y con topiramato se ha descrito un ligero aumento de la incidencia de cálculos renales y con oxcarbazepina aparecen, con poca frecuencia, hiponatremias sintomáticas^{12,13,48}. Algunos de los nuevos antiepilépticos aumentan el peso corporal, al igual que lo hacen la carbamazepina y el valproato; éste es el caso de la gabapentina, la pregabalina y el vigabatrina. Por el contrario, el topiramato y la zonisamida produ-

cen una disminución ponderal que puede ser útil en algunos pacientes. Otros agentes, como oxcarbazepina, lamotrigina y levetiracetam, no modifican sustancialmente el peso corporal⁴⁹. Por otra parte se han comunicado con frecuencia efectos adversos de sobre la cognición y la conducta en los pacientes tratados con antiepilépticos. En general, los antiepilépticos sedantes pueden producir fatiga y somnolencia, mientras que los más activadores, como la lamotrigina, irritabilidad e insomnio⁵⁰, aunque existen todavía pocos datos sobre los efectos cognitivos de los nuevos anticonvulsivantes⁵¹. Con los nuevos antiepilépticos las alteraciones cognitivas aparecen con mayor frecuencia con topiramato. Éstas incluyen alteraciones de la memoria, de la concentración, enlentecimiento psicomotor y reducción de la fluencia verbal. En un estudio naturalista con pacientes bipolares tratados con litio, carbamazepina, valproato, lamotrigina, oxcarbazepina o topiramato, en el que se evaluó el estado cognitivo de los mismos mediante una batería de pruebas neurocognitivas⁵², los resultados permitieron delimitar dos fármacos, lamotrigina y oxcarbazepina, con baja toxicidad y tres con alta toxicidad: topiramato, valproato y carbamazepina, mientras que el litio, con una toxicidad media, se situó entre estos dos grupos. Asimismo, se han observado efectos adversos negativos sobre el estado de ánimo con algunos antiepilépticos como topiramato, tiagabina, vigabatrina, levetiracetam y zonisamida, mientras que carbamazepina, valproato, lamotrigina, gabapentina y oxcarbazepina producen una mejoría del estado de ánimo y se ha sugerido que podrían tener propiedades antisuicidas⁵³.

Sin embargo, durante el proceso de edición de este artículo, la U.S. Food and Drug Administration (FDA) emitió una nota informativa (31 de enero de 2008) alertando sobre el aumento del riesgo de presentar ideación o conducta suicida de los pacientes tratados con antiepilépticos (<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/safety08.htm#Antiepileptic>). La FDA analizó los casos de conducta suicida en los pacientes de 199 ensayos clínicos controlados con placebo de 11 antiepilépticos y concluyó que los pacientes tratados con estos fármacos

presentaron un riesgo doble que los pacientes tratados con placebo, aunque el riesgo relativo fue superior en pacientes epilépticos (RR: 3,6) que en pacientes tratados por trastornos psiquiátricos (RR: 1,6) o de otro tipo (RR: 2,3).

Hay que subrayar que algunos efectos adversos, incluyendo los efectos conductuales y cognitivos de los antiepilépticos, parecen ser menos frecuentes en los pacientes no epilépticos, y se reflejan mucho menos en la literatura psiquiátrica³, lo que indica que las observaciones en los pacientes epilépticos no deben extrapolarse a los pacientes psiquiátricos. Por último, el uso de algunos antiepilépticos se ha asociado al desarrollo de osteoporosis y riesgo de fracturas óseas en pacientes epilépticos, aunque se desconoce el posible impacto de este efecto en los pacientes psiquiátricos³.

Espectro de eficacia

Tan pronto como se apreciaron los efectos sobre la conducta y el estado de ánimo de la carbamazepina y el valproato, ya durante los primeros ensayos clínicos en pacientes epilépticos, estos fármacos fueron adoptados por la psiquiatría, aunque tímidamente al principio. Inicialmente, los usos más frecuentes de estos medicamentos fueron el tratamiento del trastorno bipolar, especialmente durante las fases maníacas, y los trastornos de conducta. Actualmente sólo la carbamazepina, el valproato y la lamotrigina tienen aprobada la indicación en el trastorno bipolar. Con el paso de los años y la aparición de nuevos agentes más seguros y manejables el espectro de trastornos donde se utiliza este tipo de fármacos se ha ampliado notablemente, aunque en la mayoría de ellos la utilización de anticomiciales se apoya en una experiencia clínica poco contrastada con estudios doble ciego, existiendo únicamente estudios abiertos o series de casos clínicos. Aunque todavía mal comprendidos, existen diversos mecanismos de acción, los cuales difieren según los distintos anticonvulsivantes. Por consiguiente, los fármacos de este grupo presentan también diferencias en cuanto a su utilidad en el tratamiento en los diversos cuadros clínicos.

Trastornos afectivos

A pesar de que sus propiedades terapéuticas fueron descubiertas hace más de 50 años, hoy día el litio continúa siendo, sin duda alguna, la primera elección en el trastorno bipolar. Recientemente, una revisión bibliográfica exhaustiva⁵⁴ puso de manifiesto que el litio es el único agente que se ajusta a la definición de «eutimizante», la cual implica ser inequívocamente eficaz en todas las fases del trastorno bipolar, es decir, como antimaníaco, como antidepresivo y como preventivo de nuevos episodios de manía y de nuevos episodios de depresión. Sin embargo, puesto que el litio no es eficaz en todos los pacientes y muchos de ellos no toleran este fármaco, prácticamente todos los antiepilépticos se han ido ensayando en el tratamiento del trastorno bipolar en cuanto han estado disponibles. Los fármacos con mayor ex-

periencia en este campo son los clásicos carbamazepina y valproato. Éstos han demostrado ser eficaces en el tratamiento agudo de la manía^{22,55-57} y los estudios sugieren que ambos tienen una eficacia similar y comparable a la del litio y algunos neurolépticos. Sin embargo, la evidencia que respalda su eficacia en el tratamiento agudo de la depresión, aunque algo más consistente con carbamazepina, es escasa. Asimismo, en el tratamiento a largo plazo los estudios sugieren que el litio es superior, especialmente en aquellos pacientes con sintomatología y patrón evolutivo clásicos, aunque en cicladores rápidos y pacientes con síntomas mixtos o síntomas psicóticos la eficacia de la carbamazepina sería igual o quizá superior. Con valproato algunos estudios sugieren una eficacia similar a la del litio, aunque en el único estudio aleatorizado doble ciego realizado hasta la fecha⁵⁸ no pudo demostrarse una eficacia preventiva a largo plazo superior a la del placebo. En general, carbamazepina y valproato presentan un perfil similar, con mayor eficacia antimaniaca que antidepresiva y eficacia preventiva de nuevos episodios afectivos. Por otra parte, la asociación de litio con carbamazepina o valproato⁵⁹ se ha mostrado más eficaz que la monoterapia⁶⁰.

En cuanto a los nuevos antiepilépticos, la lamotrigina es eficaz en el tratamiento de los episodios depresivos bipolares y ha demostrado también eficacia global similar a la del litio en el tratamiento de mantenimiento, aunque es inferior a éste en la prevención de las crisis maníacas o hipomaníacas, pero es superior en la prevención de nuevos episodios depresivos, indicación que tiene aprobada por las autoridades sanitarias^{61,62}. La oxcarbazepina es eficaz en la manía aguda y algunos estudios sugieren también su eficacia en el tratamiento agudo de la depresión bipolar y del trastorno bipolar refractario, así como en el tratamiento de mantenimiento⁶³; de hecho, la Asociación Americana de Psiquiatría recomienda el uso de oxcarbazepina como alternativa al litio, valproato u olanzapina en el tratamiento de los episodios maníacos⁶⁴. Otros anticonvulsivantes no han demostrado eficacia en el tratamiento del trastorno bipolar, o bien la evidencia disponible es escasa para obtener conclusiones definitivas^{56,57,61,62}.

Trastornos de ansiedad

La potenciación gabaérgica y la acción bloqueadora de los canales de calcio de algunos antiepilépticos ha propiciado su utilización en los trastornos de ansiedad con objeto de reducir la activación neuronal de los circuitos del miedo, que estarían activados en dichos trastornos. Estudios con prácticamente todos los antiepilépticos nuevos y viejos sugieren un efecto favorable en uno o más de los trastornos del espectro ansioso⁶⁵, pero la evidencia es todavía poco consistente y basada principalmente en observaciones clínicas. La evidencia más sólida la ofrece pregabalina en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada⁶⁶, siendo el único antiepiléptico que tiene aprobada esta indicación. Existen también ensayos clínicos controlados de pregabali-

na y gabapentina con resultados positivos en la fobia social, así como de lamotrigina el tratamiento del trastorno por estrés postraumático. Además, numerosos estudios abiertos y series de casos en el tratamiento del trastorno de pánico, el trastorno obsesivo-compulsivo, la fobia social, el trastorno de estrés postraumático o el trastorno de ansiedad generalizada sugieren que los antiepilépticos podrían llegar a desempeñar un papel importante en el tratamiento de los trastornos de ansiedad como alternativa a los tratamientos actuales, aunque harán falta estudios clínicos con mayor rigor metodológico para acabar de perfilar qué agentes son más útiles en cada una de las diferentes entidades clínicas.

Desintoxicación y deshabituación de alcohol y otras sustancias

La carbamazepina es una alternativa eficaz a las benzodiazepinas en el tratamiento de desintoxicación del alcohol, así como en el tratamiento de deshabituación, mientras que los datos con valproato son menos consistentes⁶⁷⁻⁶⁹. Entre los nuevos antiepilépticos, la mayor experiencia en el tratamiento del alcoholismo se tiene con topiramato⁶⁷, y existen datos menos extensos con gabapentina⁶⁷ y oxcarbazepina⁷⁰, mientras que los datos relativos a otros agentes, como vigabatrina, son poco consistentes como para extraer conclusiones definitivas^{67,71}. Una revisión reciente de la eficacia de los anticonvulsivantes en el tratamiento de desintoxicación del alcohol concluyó que en el momento actual no es posible extraer conclusiones definitivas, debido a la heterogeneidad de la metodología empleada en los diversos estudios⁷². En cuanto a la adicción a otras sustancias, la experiencia es más pobre. Así, algunos estudios apoyan la eficacia de la carbamazepina en la desintoxicación de benzodiazepinas y opiáceos, mientras otros datos sugieren que valproato, carbamazepina, topiramato, lamotrigina, tiagabina y gabapentina podrían ser útiles para reducir el consumo de cocaína, aunque los resultados no son concluyentes^{67,69}.

Otros trastornos psiquiátricos

El abanico de trastornos psiquiátricos en los que se han ensayado los antiepilépticos es muy amplio^{73,74}. Muchos de ellos se utilizan en trastornos tan dispares como las esquizofrenias resistentes o los trastornos de la conducta que cursan con descontrol de impulsos y/o agresividad, características que pueden encontrarse en entidades como los trastornos de personalidad, las conductas adictivas, los trastornos de la conducta alimentaria, el síndrome de Gilles de la Tourette, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, etc. La discusión de la utilidad de los nuevos antiepilépticos excede los objetivos de este artículo; sin embargo, cabe resaltar que el uso de estos fármacos se ha generalizado extraordinariamente³, entre otras cosas debido a la eficacia limitada que tienen los tratamientos estándar de muchos de los trastornos psiquiátricos.

CONCLUSIONES

El uso de los antiepilépticos en psiquiatría se ha extendido enormemente en los últimos años. No obstante, gran parte de los datos sobre sus indicaciones y eficacia provienen todavía de observaciones clínicas y estudios no controlados. La eficacia de los antiepilépticos en los diferentes trastornos no es un efecto de clase, lo que implica que el papel que desempeñan cada uno de ellos en el manejo de las diferentes entidades clínicas debe ser investigado con mayor profundidad mediante estudios metodológicamente sólidos, lo cual no es tarea fácil. Mientras tanto, la utilidad de algunos de los nuevos antiepilépticos está ya bien establecida, especialmente en los trastornos afectivos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lehmann HE. Before they called it psychopharmacology. *Neuropsychopharmacology* 1993;8:291-303.
2. Friedlander WJ. The rise and fall of bromide therapy in epilepsy. *Arch Neurol* 2000;57:1782-5.
3. Ovsiewv F. Antiepileptic drugs in psychiatry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1655-8.
4. Haw C, Stubbs J. A survey of the off-label use of mood stabilizers in a large psychiatric hospital. *J Psychopharmacol* 2005;19:402-7.
5. Zito JM, Safer DJ, Gardner JF, Soeken K, Ryu J. Anticonvulsant treatment for psychiatric and seizure indications among youths. *Psychiatr Serv* 2006;57:681-5.
6. López-Muñoz F, Ucha-Udabe R, Álamo-González C. Un siglo de barbitúricos en neurología. *Rev Neurol* 2004;39:767-75.
7. Friedlander WJ. Putnam, Merritt, and the discovery of dilantin. *Epilepsia* 1986;27(Suppl. 3):S1-20.
8. Merritt HH, Putnam TJ. Landmark article Sept 17, 1938: sodium diphenyl hydantoinate in the treatment of convulsive disorders. By H. Houston Merritt and Tracy J. Putnam. *JAMA* 1984;251:1062-7.
9. Henry TR. The history of valproate in clinical neuroscience. *Psychopharmacol Bull* 2003;37(Suppl. 2):5-16.
10. Harris M, Chandran S, Chakraborty N, Healy D. Mood-stabilizers: the archeology of the concept. *Bipolar Disord* 2003;5:446-52.
11. Armijo JA, Adín J, Sánchez MB. Mecanismo de acción de los antiepilépticos y nuevos antiepilépticos. *Rev Neurol* 2006;43(Suppl. 1):S17-41.
12. LaRoche SM, Helmers SL. The new antiepileptic drugs: scientific review. *JAMA* 2004;291:605-14.
13. Stefan H, Feuerstein TJ. Novel anticonvulsant drugs. *Pharmacol Ther* 2007;113:165-83.
14. Turner WJ. The usefulness of diphenylhydantoin in treatment of non-epileptic emotional disorders. *Int J Neuropsychiatry* 1967;3(Suppl. 2):8-20.
15. Schmutz M, Brugger F, Gentsch C, McLean MJ, Olpe HR. Oxcarbazepine: preclinical anticonvulsant profile and putative mechanisms of action. *Epilepsia* 1994;35(Suppl. 5):S47-50.
16. Lambert PA, Carraz G, Borselli S, Carbel S. Neuropsychotropic action of a new anti-epileptic agent: depamide. *Ann Med Psychol (Paris)* 1966;124:707-10.

17. Owens MJ, Nemeroff CB. Pharmacology of valproate. *Psychopharmacol Bull* 2003;37(Suppl. 2):17-24.
18. DeVane CL. Pharmacokinetics, drug interactions, and tolerability of valproate. *Psychopharmacol Bull* 2003;37(Suppl. 2):25-42.
19. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate. A summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs* 2002;16:695-714.
20. Shen WW, López-Muñoz F, Álamo C. Eutimizantes (II). Ácido valproico y carbamazepina en el tratamiento del trastorno bipolar: desarrollo histórico. En: López-Muñoz F, Álamo C, editores. *Historia de la psicofarmacología*. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2006.
21. Okuma T, Kishimoto A. A history of investigation on the mood stabilizing effect of carbamazepine in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci* 1998;52:3-12.
22. Post RM, Ketter TA, Uhde T, Ballenger JC. Thirty years of clinical experience with carbamazepine in the treatment of bipolar illness: principles and practice. *CNS Drugs* 2007;21:47-71.
23. Casas-Fernández C, Domingo-Jiménez R. Características e indicaciones de la tiagabina. *Rev Neurol* 2002;35(Suppl. 1):S96-100.
24. Herranz JL. Datos actuales sobre la tiagabina. *Rev Neurol* 2000;30(Suppl. 1):S137-41.
25. Casas-Fernández C. Datos actuales sobre la vigabatrina. *Rev Neurol* 2000;30(Suppl. 1):S115-20.
26. Kalviainen R, Nousiainen I. Visual field defects with vigabatrin: epidemiology and therapeutic implications. *CNS Drugs* 2001;15:217-30.
27. Casas-Fernández C. Datos actuales sobre la lamotrigina. *Rev Neurol* 2000;30(Suppl. 1):S120-5.
28. Herranz JL. Gabapentina: mecanismos de acción en el año 2003. *Rev Neurol* 2003;36:1159-65.
29. Herranz JL. Datos actuales sobre la gabapentina. *Rev Neurol* 2000;30(Suppl. 1):S125-31.
30. Horga de la Parte JF, Horga A. Pregabalina. Aportaciones de los ligandos $\alpha_2\gamma$ de canales de calcio en el tratamiento de la epilepsia y el dolor neuropático. *Rev Neurol* 2006;42:223-7.
31. Frampton JE, Foster RH. Pregabalin: in the treatment of generalised anxiety disorder. *CNS Drugs* 2006;20:685-93.
32. Herranz JL. Datos actuales sobre el topiramato. *Rev Neurol* 2000;30(Suppl. 1):S132-6.
33. Khazaal Y, Chatton A, Rusca M, Preisig M, Zullino D. Long-term topiramate treatment of psychotropic drug-induced weight gain: a retrospective chart review. *Gen Hosp Psychiatry* 2007;29:446-9.
34. Schmutz M, Brugger F, Gentsch C, McLean MJ, Olpe HR. Oxcarbazepine: preclinical anticonvulsant profile and putative mechanisms of action. *Epilepsia* 1994;35(Suppl. 5):S47-50.
35. Beydoun A, Kutluay E. Oxcarbazepine. *Expert Opin Pharmacother* 2002;3:59-71.
36. May TW, Korn-Merker E, Rambeck B. Clinical pharmacokinetics of oxcarbazepine. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:1023-42.
37. Schmidt D, Elger CE. What is the evidence that oxcarbazepine and carbamazepine are distinctly different antiepileptic drugs? *Epilepsy Behav* 2004;5:627-35.
38. Horga de la Parte JF, Horga A. Oxcarbazepina en el tratamiento de la epilepsia. Revisión y actualización. *Rev Neurol* 2006;42:95-113.
39. Herranz JL. Características e indicaciones del levetiracetam. *Rev Neurol* 2002;35(Suppl. 1):S110-6.
40. Salas-Puig J, Calleja S. Levetiracetam. *Neurología* 2001;16:427-32.
41. Schachter SC. The next wave of anticonvulsants. Focus on levetiracetam, oxcarbazepine and zonisamide. *CNS Drugs* 2000;14:229-49.
42. Sobieszek G, Borowicz KK, Kimber-Trojnar Z, Malek R, Piskorska B, Czuczwar SJ. Zonisamide: a new antiepileptic drug. *Pol J Pharmacol* 2003;55:683-9.
43. Gadde KM, Francis DM, Wagner HR 2nd, Krishnan KR. Zonisamide for weight loss in obese adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:1820-5.
44. Gidal BE. Pharmacokinetics of the new antiepileptic drugs. *Am J Manag Care* 2001;7(7 Suppl.):S215-20.
45. Perucca E. An Introduction to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2005;46(Suppl. 4):31-7.
46. Leppik IE. Issues in the treatment of epilepsy. *Epilepsia* 2001;42(Suppl. 4):1-6.
47. Faught E. Pharmacokinetic considerations in prescribing antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2001;42(Suppl. 4):19-23.
48. Tidwell A, Swims M. Review of the newer antiepileptic drugs. *Am J Manag Care* 2003;9:253-76.
49. Biton V. Effect of antiepileptic drugs on bodyweight: overview and clinical implications for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs* 2003;17:781-91.
50. Nadkarni S, Devinsky O. Psychotropic effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy Curr* 2005;5:176-81.
51. Gualtieri CT, Johnson LG. Comparative neurocognitive effects of 5 psychotropic anticonvulsants and lithium. *Med Gen Med* 2006;8:46.
52. Aldenkamp AP, De Krom M, Reijns R. Newer antiepileptic drugs and cognitive issues. *Epilepsia*, 2003;44(Suppl. 4).
53. Kalinin VV. Suicidality and antiepileptic drugs: is there a link? *Drug Saf* 2007;30:123-42.
54. Bauer MS, Mitchner L. What is a «mood stabilizer»? An evidence-based response. *Am J Psychiatry* 2004;161:3-18.
55. Gajwani P, Forsthoef A, Muzina D, Amann B, Gao K, Elhaj O, et al. Antiepileptic drugs in mood-disordered patients. *Epilepsia* 2005;46(Suppl. 4):38-44.
56. Pérez-Ceballos MA, Vega-Gil N, Sánchez MB, Armijo JA. Utilización de los antiepilépticos en el trastorno bipolar. *Actas Esp Psiquiatr* 2006;34:55-64.
57. Yatham LN. Newer anticonvulsants in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65(Suppl. 10):28-35.
58. Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Gyulai L, Wassef A, Petty F, et al. A randomized, placebo-controlled 12 month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:481-9.
59. Solomon DA, Ryan CE, Keitner GI, Miller IW, Shea MT, Kazim A, et al. A pilot study of lithium carbonate plus divalproex sodium for the continuation and maintenance treatment of patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 1997;58:95-9.
60. Denicoff KD, Smith-Jackson EE, Disney ER, Ali SO, Leverich GS, Post RM. Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine, and the combination in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1997;58:470-8.
61. Ketter TA, Nasrallah HA, Fagioli A. Mood stabilizers and atypical antipsychotics: bimodal treatments for bipolar disorder. *Psychopharmacol Bull* 2006;39:120-46.

62. Muzina DJ, Elhaj O, Gajwani P, Gao K, Calabrese JR. Lamotrigine and antiepileptic drugs as mood stabilizers in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2005;111(Suppl. 426):21-8.
63. Pratoomsri W, Yatham LN, Bond DJ, Lam RW, Sohn C. Oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder: a review. *Can J Psychiatry* 2006;51:540-5.
64. Suppes T, Dennehy EB, Swann AC, Bowden CL, Calabrese JR, Hirschfeld RM, et al. Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Bipolar Disorder. Report of the Texas Consensus Conference Panel on medication treatment of bipolar disorder 2000. *J Clin Psychiatry* 2002;63:288-99.
65. Mula M, Pini S, Cassano GB. The role of anticonvulsant drugs in anxiety disorders: a critical review of the evidence. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:263-72.
66. Frampton JE, Foster RH. Pregabalin: in the treatment of generalised anxiety disorder. *CNS Drugs* 2006;8:685-93.
67. Johnson BA. Recent advances in the development of treatments for alcohol and cocaine dependence: focus on topiramate and other modulators of GABA or glutamate function. *CNS Drugs* 2005;19:873-96.
68. Ait-Daoud N, Malcolm RJ Jr, Johnson BA. An overview of medications for the treatment of alcohol withdrawal and alcohol dependence with an emphasis on the use of older and newer anticonvulsants. *Addict Behav* 2006;31:1628-49.
69. Zullino DF, Khazaal Y, Hättenschwiler J, Borgeat F, Besson J. Anticonvulsant drugs in the treatment of substance withdrawal. *Drugs Today (Barc)* 2004;40:603-19.
70. Martinotti G, Di Nicola M, Romanelli R, Andreoli S, Pozzi G, Moroni N, et al. High and low dosage oxcarbazepine versus naltrexone for the prevention of relapse in alcohol-dependent patients. *Hum Psychopharmacol* 2007;22:149-56.
71. Book SW, Myrick H. Novel anticonvulsants in the treatment of alcoholism. *Expert Opin Investig Drugs* 2005;14:371-6.
72. Polycarpou A, Papanikolaou P, Ioannidis JP, Contopoulos-Ioannidis DG. Anticonvulsants for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;3:CD005064.
73. Berigan TR. Psychiatric uses of newer anticonvulsants. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2001;3:82-4.
74. Ettinger AB, Argoff CE. Use of antiepileptic drugs for nonepileptic conditions: psychiatric disorders and chronic pain. *Neurotherapeutics* 2007;4:75-83.