

J. R. Domènech Bisén¹
F. J. Arranz Estévez²

Aspectos clínicos prácticos del uso de anticomiciales

¹ Servicio de Psiquiatría
Hospital Dos de Maig
Barcelona

² Departamento Médico
Esteve, S.A.
Barcelona

Con la aparición de nuevos antiepilepticos más seguros y mejor tolerados, la utilización de los fármacos anticomiciales para el tratamiento de los trastornos psiquiátricos ha experimentado un notable auge en la última década. Desde la introducción de la vigabatrina en 1992, el arsenal de anticonvulsivantes disponibles se ha incrementado rápidamente a razón de prácticamente un nuevo fármaco cada 1-2 años. La rápida llegada al mercado de un número ingente de fármacos dificulta la actualización de conocimientos por parte del psiquiatra, máxime si se tiene en cuenta que la aplicación de los nuevos anticomiciales al tratamiento de los distintos trastornos psiquiátricos se fundamenta en gran medida en la experiencia clínica más que en los ensayos clínicos, por lo que no existen posologías ni pautas de uso estandarizadas. Sin embargo, es necesario que el psiquiatra conozca las peculiaridades de cada uno de estos fármacos en relación con su manejo rutinario, así como en situaciones especiales como el embarazo o la insuficiencia hepática o renal. El presente artículo recoge algunas recomendaciones acerca de los aspectos prácticos del uso de estos medicamentos, la mayoría de las cuales deriva necesariamente de la experiencia adquirida a partir de los pacientes epilépticos.

Palabras clave:

Anticonvulsivantes. Efectos adversos. Interacciones medicamentosas. Posología. Embarazo. Lactancia.

Actas Esp Psiquiatr 2008;36(Suppl. 3):75-87

Practical clinical issues on the use of antiseizure drugs

With the advent of new antiepileptics safer and better tolerated, the use of anti-seizure drugs in the treatment of psychiatric disorders has experienced a remarkable growth in the last decade. Since the introduction of vigabatrin, in 1992, the armoury of available anticonvulsants has increased rapidly at a rate of practically

one drug every one or two years. The fast arrival to the market of such a huge number of drugs hampers the psychiatrist keeping updated, especially when taking into account that the use of new anticonvulsants to treat different psychiatric disorders is based, to a great extent, on clinical experience rather than on clinical trials and thus, no standardised posologies or guidelines for their use are available. Nevertheless, psychiatrists need to know the peculiarities of each of these drugs regarding their routine management, as well as in special situations as pregnancy or renal or hepatic insufficiency. This article gives some recommendations about practical issues on the management of these drugs, most of which are necessarily based on experience gained from epileptic patients.

Key words:

Anticonvulsivants. Adverse effects. Drug-drug interactions. Administration and dosage. Pregnancy. Lactation.

INTRODUCCIÓN

Como se desprende de la lectura de los diferentes artículos de esta monografía, el uso de fármacos anticomiciales se ha incrementado notablemente en la última década debido, en parte, a la aparición de nuevas moléculas que han superado a las anteriores (bien sea en eficacia o en la disminución de sus efectos secundarios e interacciones) y también por la autorización de nuevas indicaciones¹. Pretendemos desarrollar a continuación algunos aspectos pragmáticos para el correcto uso de estos fármacos, ya que probablemente uno de los retos de los años venideros pueda ser superar con éxito a los quizá demasiado clásicos litio, carbamazepina y valproato en determinadas patologías. A través de los fármacos antiepilepticos aprobados en España, con los que se han evidenciado pruebas de eficacia clínica psiquiátrica, recorreremos un trayecto, esperamos que docente, que nos llevará por las estaciones de dosificación, efectos adversos (con especial énfasis sobre el peso y la actividad cognitiva), las interacciones, las situaciones especiales (edad avanzada, insuficiencias hepática y renal, embarazo, lactancia y contracepción) y los controles asociados.

Correspondencia:

José Ramón Domenech Bisén
Hospital Dos de Maig
Passatge Dos de Maig, 27
08025 Barcelona
Correo electrónico: jr.domenech@terra.es

POSOLÓGIA: DOSIS INICIAL, ESCALONAMIENTO, DOSIS EFECTIVA

Muchos de los fármacos anticonvulsivos tienen un rango terapéutico de niveles plasmáticos definido, dentro del cual son eficaces como antiepilépticos. Sin embargo, con alguna excepción, el rango terapéutico no está establecido para el tratamiento de las enfermedades psiquiátricas. Por otra parte, la introducción de los anticonvulsivos suele hacerse de una forma más o menos lenta para mejorar su tolerancia, aunque, en general, los efectos adversos comúnmente mencionados en la literatura neurológica suelen aparecer con mucha menor frecuencia en las publicaciones psiquiátricas, de forma que es posible que la epilepsia sea un factor predisponente para la aparición de dichos efectos. Algunos de estos fármacos pueden administrarse ya desde el primer día a dosis que se sitúan dentro del rango terapéutico (tabla 1), mientras que otros deben ser introducidos mucho más lentamente. Las dosis habituales de mantenimiento se pueden instaurar fácilmente ya en la primera semana con gabapentina y pregabalina (fig. 1); con oxcarbazepina, vigabatrina, levetiracetam, valproato y carbamazepina, en la segunda o tercera semana, mientras que con zonisamida se precisan 4 semanas. Finalmente existe el grupo de titulación más lenta que puede llegar hasta las 8 semanas, en el que se incluye lamotrigina, topiramato y tiagabina. A continuación se exponen, de una manera sucinta, las características posológicas de los anticonvulsivos más habituales.

Carbamazepina

El tratamiento con carbamazepina debe comenzar a dosis bajas con dos tomas diarias de 200 mg, con incrementos de

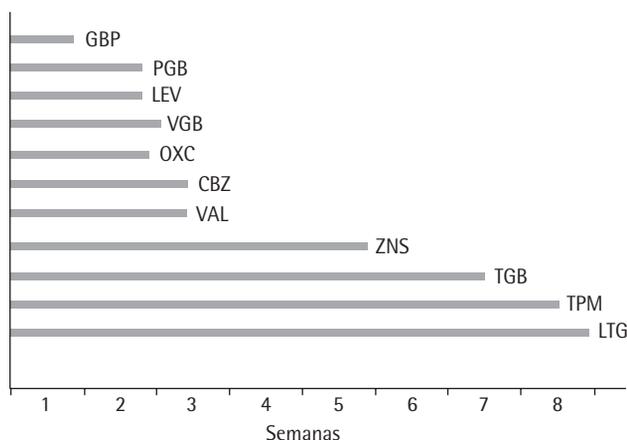


Figura 2 | Tiempo necesario para introducir los antiepilépticos. CBZ: carbamazepina; VPA: valproato; VGB: vigabatrina; LTG: lamotrigina; GBP: gabapentina; TPM: topiramato; TGB: tiagabina; OXC: oxcarbazepina; LEV: levetiracetam; PGB: pregabalina; ZNS: zonisamida.

200 mg semanales, hasta llegar a dosis de 800-1.200 mg/día, que se alcanzan en la tercera o cuarta semana.

Gabapentina

Con gabapentina se recomienda un inicio con 300 mg una vez al día el primer día, dos veces al día el segundo y tres veces al día el tercero. Posteriores incrementos de 300 mg/día se aprecian hasta llegar a dosis de 1.200-1.800 mg/día en 7-10 días. Se disminuirá también el tratamiento del mismo modo con precaución.

Lamotrigina

Existen diferentes pautas de uso de lamotrigina en función de su administración como monoterapia o asociada a otros anticonvulsivos. Desde una perspectiva de su uso en trastornos psiquiátricos y en monoterapia se suele iniciar con 25 mg/día durante 2 semanas, 50 mg/día 2 semanas más con incrementos posteriores de 25-50 mg/semana hasta alcanzar una dosis de 200 mg/día.

Levetiracetam

La dosis inicial de levetiracetam es de 500 mg dos veces al día. Dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerabilidad, la dosis diaria puede incrementarse en 500 mg dos veces al día cada 2-4 semanas hasta un máximo de 1.500 mg dos veces al día.

Oxcarbazepina

Con oxcarbazepina la dosis de inicio es de 600 mg/día, con incrementos semanales de hasta 600 mg, llegando a los

| Tabla 1 | Introducción de los anticonvulsivos |
|---------|--|
| | Anticonvulsivos que pueden introducirse con dosis efectivas |
| | Fenitoína |
| | Valproato |
| | Oxcarbazepina |
| | Gabapentina |
| | Pregabalina |
| | Levetiracetam |
| | Anticonvulsivos que precisan titulación hasta alcanzar dosis efectivas |
| | Carbamazepina |
| | Lamotrigina |
| | Topiramato |
| | Tiagabina |
| | Vigabatrina |
| | Zonisamida |

900-1.800 mg/día, aunque en ocasiones se puede llegar hasta la dosis máxima de 2.400 mg/día. Otra pauta propuesta es iniciar el tratamiento con 300 mg como dosis inicial nocturna, con aumentos de 300 mg cada 2 días repartidos en dos tomas, hasta llegar hasta los 900-1.200 mg/día.

Pregabalina

El tratamiento con pregabalina se puede iniciar con una dosis de 150 mg/día (si hay mala tolerancia, 75 mg/día los primeros 4 días); la dosis puede incrementarse a 300 mg/día 1 semana después. La dosis máxima que se puede alcanzar, tras 1 semana adicional, es de 600 mg/día. La retirada será paulatina en prevención de la posible aparición de síntomas de discontinuación.

Tiagabina

Con tiagabina el comienzo es con dosis de 2,5-5 mg/día, que se aumentan semanalmente hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 7,5-35 mg en monoterapia y a 15-60 mg en politerapia repartidas en tres tomas; estas dosis pueden aumentarse si la tolerabilidad es buena. La dosis estándar suele alcanzarse en 7 u 8 semanas.

Topiramato

El tratamiento con topiramato se iniciará con dosis de 25-50 mg por la noche durante 1 semana, con incrementos semanales o quincenales de 25-50 mg según la tolerancia del paciente, llegando hasta una dosis estándar en trastornos psiquiátricos de alrededor de 400 mg/día, que se pueden alcanzar entre 6-8 semanas. La supresión o la sustitución por otro fármaco también serán progresivas siguiendo las mismas directrices.

Valproato

El tratamiento con valproato se empieza con dosis bajas de 400-600 mg/día y divididas en 2-3 tomas para minimizar los efectos secundarios gastrointestinales y neurológicos. Se puede llegar a dosis de 1.500-1.800 mg/día en la tercera semana del tratamiento.

Vigabatrina

Con vigabatrina se recomienda una dosis inicial de 1.000 mg/día, pudiendo incrementarse en 500 mg a la semana, llegando a unas dosis de 2.000 mg/día a las 2 semanas.

Zonisamida

En el caso de la zonisamida la dosis inicial recomendada es de 50 mg dividida en dos dosis; después de 1 semana po-

drá aumentarse a 100 mg/día y posteriormente incrementos de hasta 100 mg semanales hasta llegar a una dosis efectiva de 300-500 mg/día. La retirada será paulatina con reducción de 100 mg semanales.

EFFECTOS ADVERSOS

En los albores del siglo XXI la aparición de nuevas moléculas anticomieciales supone un avance evidente, no tanto en cuanto a una superación marcada de su eficacia, sino más bien en un decremento muy notable de los efectos adversos en comparación con sus predecesores. Siguiendo el principio médico que indica «primero no dañar», resulta conveniente conocer las reacciones adversas que podemos encontrar con los diferentes fármacos para de este modo mejorar su uso. A continuación se recuerdan brevemente las reacciones adversas más frecuentes o relevantes con los diferentes fármacos de este grupo.

Carbamazepina

Un 50% de los pacientes tratados con carbamazepina presenta efectos adversos que pueden ser muy variados². Efectos adversos relacionados con la dosis y de aparición frecuente son síntomas neurológicos como diplopía, visión borrosa, fatiga, náuseas y ataxia; generalmente son transitorios y a menudo reversibles tras la disminución de la dosis. Se puede observar una erupción cutánea leve en el 10% de los casos. Son frecuentes las alteraciones hematológicas menores como leucopenia (en un 15-20% de los pacientes y al inicio del tratamiento) y más raramente eosinofilia y trombocitopenia. Si el paciente presenta fiebre, faringitis, úlceras orales, petequias o hematomas se deberá realizar un recuento leucocitario; si éste disminuye hasta 3.000/ μ l o si el recuento absoluto de neutrófilos se sitúa por debajo de 1.000-1.500/ μ l se aconseja suspender el tratamiento. Con carbamazepina pueden verse incrementos de las enzimas hepáticas al inicio del tratamiento. Se puede ver alterada también la función cardíaca, lo que aconseja usarlo con precaución en los pacientes que presenten algún tipo de bloqueo cardíaco. Asimismo se han descrito molestias gastrointestinales, incremento de peso con posible obesidad, hiponatremia, aumento de las concentraciones plasmáticas de lipoproteínas de alta densidad y de colesterol total, así como diferentes alteraciones de los valores de las hormonas tiroideas.

Gabapentina

Presenta un perfil favorable con escasos efectos adversos y normalmente dependientes de la dosis. Los descritos con mayor asiduidad son: astenia, sedación, somnolencia, mareos, ataxia, nistagmos y aumento de peso. Menos frecuentes son temblor, cefalea, náuseas, vómitos, diplopía y visión borrosa. También se han hecho evidentes un aumento en la incidencia de infecciones y sequedad de boca.

Lamotrigina

Los efectos adversos más frecuentemente asociados con lamotrigina consisten en mareo, astenia, ataxia, somnolencia, cefalea, diplopía, visión borrosa, náuseas, vómitos, dolor, prurito y erupciones. La erupción cutánea benigna consiste en un cuadro maculopapular o sarampinoide benigno sin carácter confluyente ni doloroso, alcanzando su nivel máximo a los pocos días y desapareciendo en 2 semanas. La forma grave (carácter confluyente y afectación facial y cervical prominentes) puede darse en un 0,1% de los adultos y entre 1-2% de los niños, apareciendo trastornos cutáneos como la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson; se ve especialmente si la dosis inicial es demasiado alta, si el incremento de dosis es acelerado o con la administración simultánea de ácido valproico³. Este exantema puede acompañarse de síntomas sistémicos que incluyen fiebre, linfadenopatía, edema facial y alteraciones hepáticas y sanguíneas. Ante cualquier sospecha de este tipo se deberá suspender inmediatamente el tratamiento.

Levetiracetam

Los efectos secundarios suelen aparecer durante el primer mes de tratamiento y los más habituales suelen estar asociados al sistema nervioso: somnolencia, astenia, cefalea y mareo. También se han descrito cuadros catarrales no debidos a neutropenia. Se pueden producir alteraciones del comportamiento como agitación, irritabilidad, ansiedad o depresión al inicio del tratamiento⁴. No se ha encontrado relación entre la dosis aplicada y la incidencia de efectos adversos ni con titulaciones excesivamente rápidas.

Oxcarbazepina

La oxcarbazepina en general presenta una tolerabilidad superior a la de carbamazepina, quizá debido, en parte, a la ausencia del metabolito epóxido de carbamazepina. Presenta una incidencia de neurotoxicidad y erupción cutánea inferior, sin haberse asociado a discrasias sanguíneas y sin requerir control hematológico por este motivo. Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia son somnolencia, cefalea, diplopía, náuseas, vómitos y fatiga⁵. Pueden aparecer erupciones cutáneas en el 4-5% de los pacientes, que remiten tras la suspensión. En un 2,7% de los pacientes se han observado niveles séricos de sodio inferiores a 125 mmol/l (más evidentes en aquellos que reciben diuréticos natriuréticos, desmopresina o antiinflamatorios no esteroideos (AINE), normalmente asintomáticos y que no requieren ajuste terapéutico; estos niveles se normalizan cuando se reduce la dosis, se acompaña la dieta con restricción de líquidos o se suspende el tratamiento.

Pregabalina

Las reacciones adversas detectadas con mayor frecuencia son los mareos y la somnolencia. Neurológicamente también puede-

mos apreciar: dificultades de coordinación, temblor, alteraciones en la concentración y parestesias⁶. En algunos casos presentan astenia, aumento de apetito y peso, visión borrosa/diplopía, alteraciones gastrointestinales, edema periférico y anomalías en el pensamiento (euforia, confusión e irritabilidad).

Tiagabina

Los efectos adversos más frecuentemente asociados corresponden a los de tipo neurológico y psiquiátrico: mareo, astenia, nerviosismo, temblor, dificultades en la atención y en la concentración, sintomatología depresiva y problemas en el lenguaje. La incidencia de efectos adversos disminuye paulatinamente, de manera que es doble durante las 4 semanas de titulación escalonada del fármaco en comparación con las 8-12 semanas posteriores de dosis fija de tiagabina⁷, también son menores cuando la dosis se reparte en tres o cuatro tomas. La diarrea es la alteración gastrointestinal más habitual. Se han descrito casos de equimosis espontánea que requerirán analítica completa con recuento plaquetario. En un 1% de casos aparece hipotonía con debilidad muscular intensa. Ocasionalmente se han observado casos con defectos del campo visual, por lo que si el paciente notara alguna alteración visual deberá realizarse una revisión oftalmológica que incluya una perimetría.

Topiramato

Los efectos secundarios más frecuentes asociados a su toma son mareo, fatiga, molestias visuales, parestesias, ataxia, enlentecimiento psicomotor y dificultades de concentración⁸. Otros efectos menos frecuentes son somnolencia, dificultad para encontrar palabras, miopía aguda, glaucoma de ángulo cerrado, disgeusia, nerviosismo, anorexia, pérdida de peso y temblor. Al principio del tratamiento puede verse una acidosis metabólica reversible por reducción de las concentraciones séricas de bicarbonato debida al efecto inhibidor sobre la anhidrasa carbónica renal. Alrededor de un 1,5% de los individuos que lo toman presentan cálculos renales, por lo que se deberá ir con precaución en pacientes con gota, disfunción paratiroidea, consumidores de antiácidos y de leche y alcalinos en abundancia o anticolinérgicos. Reduciendo la dosis o con una hidratación adecuada, especialmente antes y durante el ejercicio físico o la exposición a temperaturas cálidas, se reduce notablemente su riesgo.

Valproato

Los efectos adversos más frecuentes relacionados con la dosis son las molestias gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea), sobre todo en el primer mes de tratamiento y si se ha incrementado rápidamente la dosis; puede mejorar tomándose junto con alimentos, acompañándose de cantidad importante de agua o asociando un antiácido. También son frecuentes reacciones idiosincrásicas hepáticas y pancreáticas con elevaciones continuadas, aunque asintomáticas, de

las transaminasas hepáticas, básicamente al inicio del tratamiento durante los primeros 6 meses⁹. Puede aparecer temblor postural en cerca del 10% de los casos, que mejora con el tratamiento con betabloqueantes. Otros síntomas neurológicos son cefalea, nistagmos, vértigo, diplopía y visión borrosa. A dosis altas pueden aparecer trombocitopenia y disfunción plaquetaria. La pérdida de cabello es más frecuente en mujeres que en hombres y tiene lugar al inicio del tratamiento; son de utilidad complementos de zinc, selenio y polivitaminas, que se administrarán suficientemente espaciadas de la toma de valproato. En varios casos aparece un aumento de apetito y peso con una relación dependiente de la dosis. Más raramente se han advertido exantemas, incremento de los niveles de amonio (generalmente asintomáticos) y una disminución de los niveles plasmáticos de carnitina.

Vigabatrina

En pacientes tratados con vigabatrina el principal efecto secundario que ha limitado de forma notoria su uso han sido los defectos en los campos visuales, de leves a graves, que pueden aparecer en torno a una tercera parte de los usuarios. Su presentación suele tener lugar en un período variable desde unos meses a varios años de tratamiento. La mayoría de los casos se muestran asintomáticos, por lo que se considera recomendable la realización de una revisión oftalmológica con examen de los campos visuales antes del comienzo del tratamiento, así como perimetrías sistemáticas cada 6 meses. Otros efectos adversos referidos son: sedación, somnolencia, fatiga y alteración de la concentración. Estas reacciones adversas generalmente son más acentuadas al inicio del tratamiento y disminuyen con el tiempo¹⁰.

Zonisamida

Los ensayos clínicos con zonisamida han mostrado que produce un incremento del riesgo de cálculos renales, efectos gastrointestinales adversos y reacciones alérgicas en pacientes intolerantes a sulfonamidas¹¹. Se actuará con precaución en pacientes con factores de riesgo de nefrolitiasis, que incluyen la formación previa de cálculos, la historia familiar de nefrolitiasis y la hipercalcemia. También se han referido de forma más frecuente que con placebo mareos, retraso psicomotor, diplopía, ataxia y confusión. Se han dado también casos excepcionales de exantema grave, incluyendo algún caso de síndrome de Stevens-Johnson. Otro punto de consideración es la anorexia y pérdida de peso asociadas que pueden requerir un aporte dietético complementario o un aumento de la ingesta de alimentos.

ACTIVIDAD DE LOS FÁRMACOS ANTICONVULSIVOS SOBRE EL PESO Y LA CAPACIDAD COGNITIVA

Gran parte de los trastornos psiquiátricos en los que se utilizan los anticonvulsivos corresponden a trastornos crónicos o de larga evolución. Ello implica que el fármaco

deberá ser tomado durante un largo período de tiempo, en algunos casos incluso durante toda la vida. Entre las características asociadas al tratamiento que favorecen su cumplimiento se cuentan la eficacia y el perfil favorable de efectos adversos, especialmente los que se refieren a modificaciones del peso corporal y a la función cognitiva del paciente.

Acción sobre el peso corporal de los fármacos antiepilépticos

Uno de los parámetros a los que progresivamente se está prestando más atención al valorar el tratamiento a seguir por un enfermo psiquiátrico es la influencia que sobre el peso en particular, y de forma más generalizada sobre otras variables médicas y psicológicas, ejercen los diferentes tratamientos psicotrónicos utilizados; más aún en los casos en que la previsión de mantenimiento de la terapia se presume prolongada, como suelen ser las patologías para las que se instauran los antiepilépticos. Los cambios en el peso como un efecto asociado a la toma de un determinado medicamento pueden dar lugar a riesgos médicos variados y de notable repercusión global (enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2, hipertensión arterial, enfermedades cerebrovasculares y alteraciones endocrinas y metabólicas), así como a alteración de la imagen corporal con la repercusión asociada sobre las emociones del paciente y su contribución a un mal cumplimiento o a la discontinuación del tratamiento¹². Es por ello que desde esta perspectiva deberíamos considerar como terapéutica más adecuada aquella que provoque mínimos cambios ponderales. De la documentación científica recogida hasta la fecha podríamos clasificar los antiepilépticos en tres grupos distintos según su incidencia sobre el peso: aquellos que aumentan el peso, los que provocan una disminución del mismo y finalmente los calificados como neutros por su escasa repercusión (tabla 2). Entre los antiepilépticos asociados a un aumento de peso encontramos con valproato, carbamazepina, gabapentina, pregabalina y vigabatrina. De éstos, el valproato es el fármaco del cual se dispone de la mayor evidencia sobre el incremento de peso. El aumento de peso se hace ya notorio a los 3 meses del tratamiento, con un pico hacia los 6 meses. Entre los mecanismos asociados al incremento de peso con valproato pueden citarse: aumento de la secreción de insulina y proinsulina, aumento de la apetencia por de carbohidratos, disminución de los niveles de leptina y disminución de la β -oxidación de ácidos grasos por un déficit de carnitina¹³. Algunos estudios han puesto de manifiesto una hiperinsulinemia, dislipidemia, aumento de triglicéridos y disminución de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL). En mujeres en tratamiento con valproato se ha visto que el aumento de peso puede contribuir al desarrollo del síndrome del ovario poliquístico. El papel causal del valproato en la inducción de estas alteraciones endocrinas y metabólicas se ha visto corroborado en estudios de *switching*, en los que sustituyendo valproato por lamotrigina se normalizaban los niveles de insulina y de HDL¹⁴. La carbamazepina se asocia a un incremento de peso en alrededor de un 15-25% de los pacientes; los mecanismos asociados a es-

Tabla 2

Efecto de los anticonvulsivos sobre el peso corporal

| Aumento | Efecto neutro | Disminución |
|---------------|---------------|-------------|
| Valproato | Oxcarbazepina | Zonisamida |
| Carbamazepina | Fenitoína | Topiramato |
| Gabapentina | Tiagabina | |
| Pregabalina | Levetiracetam | |
| Vigabatrina | Lamotrigina | |

te efecto pueden ser la producción de edema y el aumento de apetito. La gabapentina igualmente conlleva esta situación, probablemente asociada a sus propiedades gabaérgicas y al mayor consumo de carbohidratos. Con pregabalina y vigabatrina existe un aumento de peso más leve que con los anteriores fármacos.

Los anticonvulsivos que llevan implicada una disminución de peso con su uso son el topiramato y la zonisamida. El topiramato es un fármaco inicialmente desarrollado como hipoglucemiante que disminuye los niveles de glucosa y aumenta los niveles de insulina en los pacientes obesos con epilepsia¹⁵. La pérdida de peso y la anorexia son dos de los efectos adversos más referidos y constatados. Son directamente proporcionales a la dosis y asimismo más evidentes en los casos en que previamente ya existía un marcado sobrepeso. Por otra parte cabe resaltar que esta incidencia asociada puede resultar beneficiosa para pacientes obesos o con sobrepeso o en aquellos que deba darse al mismo tiempo algún psicotrópico que incrementa el peso. Los mecanismos de acción asociados a esta variación del peso podrían ser un decremento de la ingesta alimentaria, el aumento de la actividad de las lipoproteínasas en el tejido adiposo o una disminución de los niveles de leptina¹⁶. Algunos estudios controlados con placebo demuestran que los pacientes que toman zonisamida pueden perder peso en una proporción tres veces superior a los que toman placebo, siendo el mecanismo de producción aún desconocido¹⁷. En un último grupo podemos englobar aquellos antiepilépticos que actúan de forma neutra sobre el peso: fenitoína, lamotrigina, oxcarbazepina, tiagabina y levetiracetam. La evidencia clínica a partir de diferentes estudios, así como de la práctica clínica cotidiana muestra que la lamotrigina no suele producir cambios en el peso de los pacientes. En un estudio doble ciego controlado y específicamente diseñado para evaluar los efectos del valproato y la lamotrigina sobre el peso se constató que con valproato existían efectos sobre el peso en un 62% de los casos, mientras que éstos tan sólo eran referidos por un 12% de los que tomaron lamotrigina. El cambio medio asociado a lamotrigina era de 0,5 kg¹⁸. Con levetiracetam los efectos en relación con el peso no difieren de los del placebo¹⁹. Los estudios realizados hasta el momento con tiagabina y oxcarbazepina no muestran que su uso lleve asociado una variación en el peso²⁰.

Fármacos antiepilépticos y funcionalismo cognitivo

Ha sido bien documentada desde los inicios de la utilización de los diferentes fármacos anticonvulsivos la posibilidad de causar efectos adversos sobre la función cognitiva. Su riesgo se incrementa cuando se usan simultáneamente varios de ellos y cuando las dosis son elevadas. Del mismo modo, la práctica clínica nos demuestra que la actividad de estos fármacos sobre la cognición y el comportamiento es diferente según sean pacientes epilépticos o psiquiátricos. De forma generalizada, aunque no podemos olvidar nunca la sensibilidad y variabilidad clínica individuales, podríamos establecer que los antiepilépticos sedantes (valproato y carbamazepina) suelen seguirse de efectos beneficiosos de tipo ansiolítico, antimaníaco y favorecedor del sueño, pero asimismo suelen acompañarse de cansancio, alteraciones en la atención y estado de ánimo depresivo. Al contrario, los antiepilépticos activadores como lamotrigina pueden tener propiedades antidepresivas y mejorar la atención, aunque son efectos negativos citados habitualmente la ansiedad, el insomnio, la inquietud o incluso agitación²¹.

Los antiepilépticos producen un efecto supresor sobre la excitabilidad neuronal y lógicamente, en algunos casos, pueden dar lugar a ciertos déficits cognitivos. Las formas de presentación de estos efectos neurocognitivos son diversas: de manera general, como un cierto debilitamiento cognitivo y un entecimiento psicomotor; de forma más específica, actuando fundamentalmente sobre los procesos de memoria y de atención. Es por ello, que escoger un antiepiléptico eficaz y con efectos neurocognitivos mínimos favorecerá sin lugar a dudas el cumplimiento del tratamiento a largo plazo. Desde una perspectiva farmacológica, los estudios llevados a cabo hasta la fecha sugieren en términos muy generales que los antiepilépticos predominantemente gabaérgicos (barbitúricos, benzodiazepinas, valproato, gabapentina, pregabalina, tiagabina y vigabatrina) son relativamente sedantes y suelen asociarse con fatiga, déficit cognitivo y aumento de peso. En el otro lado, los fármacos con acción predominantemente atenuadora de la neurotransmisión excitadora glutamatérgica (lamotrigina) se asocian con activación, pérdida de peso, efectos antidepresivos y protección cognitiva. También desde esta perspectiva global valoramos que los nuevos antiepilépticos (gabapentina, pregabalina, levetiracetam, lamotrigina, tiagabina y oxcarbazepina) son mucho mejor tolerados que la carbamazepina y el valproato y sus perfiles neuropsicológicos tienden a ser benignos. En cambio, el topiramato y la zonisamida siguen presentando efectos cognitivos difusos como los antiepilépticos clásicos con una especificidad manifiesta a nivel del lenguaje²². Uno de los estudios más relevantes y completos llevados a cabo para valor los efectos neurocognitivos de los nuevos fármacos antiepilépticos comparados con litio en pacientes psiquiátricos²³ incluyó a 129 pacientes con trastorno bipolar que habían recibido tratamiento satisfactorio con una de estas sustancias en monoterapia. Se analizó el rendimiento neurocognitivo con una amplia batería de tests para valorar

memoria verbal y visual, velocidad psicomotora, tiempo de reacción y funciones ejecutivas. Los seis fármacos empleados fueron: lamotrigina, carbamazepina, litio, topiramato, valproato y oxcarbazepina. Las conclusiones a las que permitió llegar el estudio dividieron los psicofármacos en tres categorías según su actividad neurocognitiva (tabla 3): un primer grupo formado por lamotrigina y oxcarbazepina con mínimos efectos a nivel cognitivo, un grupo intermedio de toxicidad cognitiva en el que se ubicó al litio y, finalmente, un tercer grupo formado por topiramato, valproato y carbamazepina (justo en este orden de menos a más), en el que se apreciaba la presencia de alteraciones cognitivas asociadas más marcadas. En el caso del topiramato se apreciaban déficits de atención, dificultad para encontrar palabras, déficits en la fluencia verbal y en la memoria de trabajo, así como un cierto entumecimiento psicomotor. Todo ello sabemos que ocurre sobre todo cuanto más elevadas sean las dosis y que podemos reducir su incidencia si iniciamos el tratamiento con dosis bajas y seguimos un escalonamiento lento.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Si ya de por sí en el uso de cualquier fármaco, probablemente más en los que actúan a nivel del sistema nervioso central, es importantísimo conocer sus posibles interacciones medicamentosas, en el caso de los anticonvulsivos, cuando se usan en patologías psiquiátricas que precisan de forma habitual el uso concomitante de otros productos, vale la pena tener siempre presentes las consecuencias derivadas del tratamiento conjunto con varios fármacos. Describimos a continuación las interacciones más comunes con el uso de estos fármacos, sus posibles consecuencias y las actuaciones recomendadas a seguir.

Carbamazepina

La carbamazepina es un inductor de las enzimas hepáticas y puede, a su vez, ser inducida o inhibida por otros fármacos. Por consiguiente, presenta importantes y numerosas interacciones medicamentosas. Así, los anticonvulsivos que causan inducción de las enzimas hepáticas, como fenobarbital o fenitoína, disminuyen las concentraciones plasmáticas de

carbamazepina. Por el contrario, los inhibidores enzimáticos aumentan sus niveles; por este motivo si se administra en combinación con valproato se deben reducir las dosis habituales de carbamazepina. Otros fármacos, como la fluoxetina, la fluvoxamina, los calcioantagonistas de tipo no dihidropiridínico (verapamilo y diltiazem), los antifúngicos azólicos, la isoniazida, los antibióticos macrólidos o los inhibidores de la proteasa, aumentan también los niveles de carbamazepina.

Por otra parte, la carbamazepina produce un incremento del metabolismo de la lamotrigina, reduciendo a la mitad sus concentraciones séricas, por lo que si se indica esta combinación deberá duplicarse la dosis de lamotrigina. También puede reducir los niveles plasmáticos de topiramato y disminuye, asimismo, los niveles séricos de antidepresivos tricíclicos, bupropión, citalopram y mirtazapina. La carbamazepina afecta a los niveles de algunos antipsicóticos, pudiendo disminuir hasta el 50% los niveles sanguíneos de haloperidol²⁴ y también los de aripiprazol, clozapina, flufenazina, olanzapina, quetiapina, tiotixeno y ziprasidona. No se recomienda, además, su combinación con clozapina por un posible sinergismo supresivo en la médula ósea. También disminuye las concentraciones séricas de benzodiazepinas, especialmente clonazepam y alprazolam, y puede disminuir las concentraciones séricas de estimulantes como metilfenidato y modafinilo. Asimismo puede disminuir las concentraciones séricas de los antagonistas del calcio dihidropiridínicos (nimodipino, felodipino)²⁵.

Otras interacciones que pueden ser importantes son las siguientes: la combinación con litio tiene en general buena tolerancia, aunque puede generar neurotoxicidad aditiva que se minimiza con un incremento gradual de la dosis. Con anticoagulantes orales pueden aparecer trastornos hemorrágicos si se retira de forma brusca, por lo que en este caso se deberá reducir la dosis del anticoagulante. El propoxifeno puede favorecer la toxicidad de la carbamazepina, mientras que con los inhibidores de la monoaminoxidasa existe un riesgo teórico de interacción dada la similitud estructural de la carbamazepina con los antidepresivos tricíclicos, aunque no se han comunicado casos. Finalmente, el uso con diuréticos (hidroclorotiazida y furosemida) incrementa el riesgo de hiponatremia.

Gabapentina

Se distribuye ampliamente por todo el organismo y se excreta inalterada por la orina. No se ha observado interacción con antiepilépticos. La coadministración de gabapentina con antiácidos que contienen aluminio o magnesio reduce la biodisponibilidad de gabapentina hasta un 24%, por ello se aconseja la toma de gabapentina 2 h después de los antiácidos.

Lamotrigina

La combinación de lamotrigina con fármacos inductores enzimáticos como carbamazepina, fenitoína y fenobarbital reduce

| Tabla 3 | | Efectos neurocognitivos de algunos antiepilépticos y del litio en un estudio con una batería neurocognitiva computarizada ²³ | | |
|--|--|---|--|--|
| Toxicidad neurocognitiva de los eutimizantes | | | | |
| Baja | | Intermedia | | Alta |
| Lamotrigina Oxcarbazepina | | Litio | | Topiramato Valproato Carbamazepina |

las concentraciones plasmáticas de lamotrigina en un 40-50%. El ácido valproico aumenta la semivida de eliminación de la lamotrigina y parece disminuir su eliminación, por lo que hay que reducir la dosis de lamotrigina cuando las dos sustancias se administran conjuntamente²⁶. La sertralina también incrementa las concentraciones plasmáticas de la lamotrigina, aunque menos que el ácido valproico. La interacción farmacodinámica entre carbamazepina y lamotrigina se ha asociado a un aumento de los signos de toxicidad por carbamazepina (mareo, diplopía, ataxia y visión borrosa), que se resuelven normalmente con la reducción de la dosis de carbamazepina.

Levetiracetam

No es metabolizado por las enzimas del complejo P450 y tampoco inhibe ni induce estas enzimas. Los datos disponibles hasta el momento no valoran interacciones con otros medicamentos antiepilépticos, anticonceptivos orales, la digoxina y la warfarina.

Oxcarbazepina

Al contrario que la carbamazepina, la oxcarbazepina presenta pocas interacciones farmacológicas clínicamente significativas. Por inhibición de CYP2C19 aumenta los niveles de fenobarbital y fenitoína hasta un 40%, y, a la inversa, estos antiepilépticos pueden inducir su metabolismo. Parece no alterar de forma significativa el metabolismo del valproato²⁷ ni modifica sustancialmente las concentraciones séricas de lamotrigina. La oxcarbazepina no establece interacciones significativas con antipsicóticos atípicos (clozapina, risperidona, olanzapina), benzodiazepinas, metadona, antidepresivos tricíclicos o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Tampoco se han observado interacciones tras su combinación con eritromicina, cimetidina y warfarina. Parece reducir en alguna medida las concentraciones séricas de los antagonistas del calcio del grupo dihidropiridina y puede reducir las concentraciones séricas del analgésico buprenorfina, del agente antineoplásico paclitaxel y del antidiabético repaglinida.

Pregabalina

Dado que la pregabalina se excreta principalmente inalterada en orina y experimenta un metabolismo insignificante en humanos, no es probable que produzca interacciones medicamentosas o sea susceptible a las mismas. La pregabalina puede potenciar los efectos del etanol y el lorazepam. Parece tener un efecto aditivo en la alteración de la función cognitiva y motora causada por oxycodona.

Tiagabina

Las concentraciones séricas de fenitoína, carbamazepina y fenobarbital no se modifican cuando se asocia tiagabina. Las de valproato descienden un 10-12%, pero sin traducción clínica normalmente por su amplio intervalo terapéutico²⁸. La

tiagabina se metaboliza más deprisa en presencia de rifampicina y de antiepilépticos que inducen el citocromo P450, por lo que su nivel sérico disminuye cuando se asocia con ellos. En caso de combinación con estos productos la dosis de tiagabina se ajustará mediante un incremento de la dosis diaria o con una administración más frecuente según la respuesta clínica.

Topiramato

La carbamazepina y fenitoína pueden disminuir las concentraciones de topiramato. Su asociación con valproato se ha relacionado con hiperamonemia. Por su débil efecto de inhibición de la anhidrasa carbónica pueden reducirse los valores sistémicos de litio. Puede disminuir los niveles de digoxina en un 12%, por lo que deberá monitorizarse cuando se introduzca o retire el topiramato²⁹. Se recomienda no administrarlo conjuntamente con alcohol u otros fármacos depresores del sistema nervioso central. El topiramato presenta un riesgo potencial de interacción farmacocinética con fármacos que afecten la función renal (AINE o diuréticos tiazídicos). Se recomienda vigilar el control de la diabetes cuando se introduzca o suspenda el topiramato en pacientes diabéticos tratados con metformina, pioglitazona y gliburida. Puede aumentar el riesgo de nefrolitiasis en tratamiento combinado con otros potenciadores de nefrolitiasis como acetazolamida, sales de calcio, ácido ascórbico, triamtereno y saquinavir.

Valproato

Por su unión intensa a proteínas y por su metabolismo mayoritariamente hepático puede presentar interacción con fármacos con propiedades cinéticas similares. Así, la combinación con ácido acetilsalicílico aumenta las concentraciones de valproato en sangre y su posible toxicidad. La fluoxetina y la isoniazida aumentan también las concentraciones séricas de valproato³⁰. Por el contrario, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y rifampicina inducen el metabolismo del valproato, con lo que disminuyen su concentración. Por otra parte, el valproato es un inhibidor enzimático y como tal puede aumentar las concentraciones de carbamazepina, lamotrigina, fenobarbital, lorazepam, clorpromazina, nimo-dipino y zidovudina.

Vigabatrina

Se excreta casi por completo sin modificar por la orina, por lo que no son probables sus interacciones con otros fármacos. Por un mecanismo desconocido se ha observado una reducción gradual de las concentraciones plasmáticas de fenitoína en un 20%.

Zonisamida

No se cree que afecte a la farmacocinética de otros medicamentos a través de mecanismos mediados por el citocromo

P450. La combinación con otros fármacos favorecedores de urolitiasis podría intensificar el riesgo de desarrollar cálculos renales, por lo que se aconseja evitar su administración conjunta. Con fármacos inductores del CYP3A4 (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital) podría ser necesario ajustar la dosis si se retiran o se ajustan las dosis de éstos. Con fármacos inhibidores de CYP3A4 no presenta interacciones de relevancia clínica.

ANTICOMICIALES EN SITUACIONES ESPECIALES: ANCIANOS, INSUFICIENCIA RENAL, INSUFICIENCIA HEPÁTICA

Los pacientes geriátricos son los que generalmente padecen mayor patología física concomitante y reciben regímenes farmacológicos más intensivos, con múltiples interacciones entre todos ellos. Los psicotropos son el grupo de compuestos que se asocian con más frecuencia a la aparición de efectos adversos prevenibles en el anciano³¹. Estos pacientes suelen ser más sensibles a los efectos secundarios periféricos y centrales, tienen una capacidad funcional y cognitiva disminuida y mayor tasa de errores en el cumplimiento. Fisiológicamente, las modificaciones producidas a nivel gastrointestinal, circulatorio, renal, hepático y musculoesquelético aparecen asociadas a las siguientes consecuencias farmacocinéticas: disminución de la tasa de absorción del fármaco, aumento o disminución de la concentración libre de los fármacos en plasma, disminución del aclaramiento renal de los metabolitos activos, disminución del aclaramiento hepático y alteración del volumen de distribución de los fármacos liposolubles con incremento de su semivida de eliminación. Son, por tanto, las alteraciones a nivel renal (basándonos en el aclaramiento de creatinina) y hepático (según la clasificación de Child-Pugh de grado B para la alteración moderada y de grado C para la insuficiencia grave) las que comprometen más el funcionalismo global en el paciente de edad avanzada y que aconsejarán, en ocasiones, ajustar las dosis y llevar a cabo un control de los niveles plasmáticos de los fármacos³².

La carbamazepina en el anciano puede provocar una mayor frecuencia de reacciones adversas; tanto en la insuficiencia hepática como en la renal pueden aparecer alteraciones farmacocinéticas y una reducción de la velocidad de eliminación. Ante una elevación de las transaminasas o con síntomas de toxicidad atribuibles a una disminución del aclaramiento renal se deberá reducir la dosis. Con gabapentina los pacientes ancianos pueden necesitar un ajuste de la dosis debido al deterioro de la función renal que se produce con la edad. En los casos de insuficiencia renal hay que reducir la dosis (tabla 4). Para los pacientes con anuria sometidos a hemodiálisis que nunca han sido tratados con gabapentina se recomienda una dosis de carga de 300-400 mg, seguida posteriormente de dosis de 200-300 mg después de cada 4 h de hemodiálisis. En los días sin diálisis los pacientes no tomarán gabapentina. Los ancianos no requieren ajustes de lamotrigina, pero en la insuficiencia he-

pática moderada se reducirá la dosis a la mitad y en los casos graves en un 75%, mientras que en la insuficiencia renal se actuará con precaución por la posible acumulación del metabolito conjugado con ácido glucurónico. Tampoco es preciso ajustar la dosis de levetiracetam en los ancianos ni en la insuficiencia hepática leve-moderada, a no ser que coexista función renal alterada (tabla 4). Con oxcarbazepina la situación es parecida: no se requiere modificar la dosis por la edad ni en la insuficiencia hepática leve-moderada, aunque si el aclaramiento renal es inferior a 30 ml/min la semivida de eliminación se incrementa y deberá reducirse la dosis inicial a la mitad y titularse con precaución. La pregabalina no requiere ajuste de la dosis en pacientes con la función hepática alterada. Los ancianos pueden precisar reducción de la dosis por disminución de la función renal y, asimismo, la insuficiencia renal precisa una disminución de la dosis (inicial y máxima) según el aclaramiento de creatinina. La farmacocinética de la tiagabina no parece modificarse significativamente en los ancianos ni en la insuficiencia renal. En la insuficiencia hepática leve-moderada se reducirá la dosis, y si fuera grave se evitará su administración. Con topiramato no se precisa ajuste de la dosis en ancianos y se requiere precaución en la insuficiencia hepática. En la insuficiencia renal el fármaco puede acumularse, aconsejándose reducir la dosis. En pacientes con diálisis debe administrarse un suplemento del 50% de la dosis diaria. El alproato no necesita ajuste de dosis en ancianos, pero en la insuficiencia renal debe tenerse en cuenta la elevación del ácido valproico libre en plasma y reducir la dosis adecuadamente, mientras que en caso de insuficiencia hepática está contraindicado su uso. Puesto que la vigabatrina se elimina por vía renal se deberá tener precaución en los pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 60 ml/min y en los ancianos, pudiendo resultar necesario reducir la dosis. Asimismo se requiere precaución en caso de hepatopatía. La zonisamida deberá utilizarse con precaución tanto en ancianos como en pacientes con insuficiencia hepática leve-moderada y se evitará su uso en insuficiencia hepática grave. En sujetos con la insuficiencia renal el aclaramiento de dosis únicas de zonisamida presentó una correlación positiva con el aclaramiento de creatinina. El área bajo la curva en plasma de la zonisamida aumentó en un 35% en sujetos con un aclaramiento de creatinina inferior a 20 ml/min.

USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Valorar convenientemente las ventajas e inconvenientes, esto es, la relación entre beneficio y riesgo del abordaje farmacológico en las mujeres embarazadas o con el propósito de estarlo, es una de las eventualidades a las que el psiquiatra tiene que hacer frente en varias ocasiones de su práctica clínica. Para tomar en consideración esta cuestión se deben valorar los siguientes aspectos³³:

- El riesgo de toxicidad en el feto o neonato. Teratogenicidad y malformaciones congénitas, bajo peso, dificultades durante el parto y alteraciones perinatales.

Tabla 4 Posología de los anticonvulsivos en ancianos y pacientes con insuficiencia hepática o renal

| | Ancianos | Insuficiencia renal | Insuficiencia hepática |
|---------------|---|---|---|
| Carbamazepina | Precaución | Precaución | Precaución |
| Gabapentina | Puede precisarse ajuste de dosis | Clcr. = 30-60 ml/min: 300 mg/12 h Clcr. = 15-30 ml/min: 300 mg/24 h Clcr. < 15 ml/min: 300 mg/48 h | No precisa ajuste de dosis |
| Lamotrigina | No se precisa ajuste de dosis | Precaución | Moderada: reducir dosis a la mitad Grave: reducir dosis en un 75%. |
| Levetiracetam | No se precisa ajuste de dosis | Clcr. = 50-79 ml/min: 500-1.000 mg/12 h Clcr. = 30-49 ml/min: 250-750 mg/12 h Clcr. < 30 ml/min: 250-500 mg/12 h | No precisa ajuste de dosis si es leve-moderada |
| Oxcarbazepina | No se precisa ajuste de dosis | Si Clcr. < 30 ml/min: reducir la dosis inicial a la mitad y titular con precaución | No precisa ajuste de dosis si es leve-moderada |
| Pregabalina | Puede precisarse ajuste de dosis | Clcr. = 30-60 ml/min: dosis inicial: 75 mg/día Dosis máxima: 300 mg/día Clcr. = 15-30 ml/min: Dosis inicial: 25-50 mg/día Dosis máxima: 150 mg/día Clcr. < 15 ml/min: Dosis inicial: 25 mg/día Dosis máxima: 75 mg/día | No precisa ajuste de dosis |
| Tiagabina | No se precisa ajuste de dosis | No precisa ajuste de dosis | Leve-moderada: reducir dosis Grave: no administrar |
| Topiramato | No se precisa ajuste de dosis | Menos dosis | Precaución |
| Valproato | No se precisa ajuste de dosis | Menos dosis | Contraindicado |
| Vigabatrina | Precaución. Puede requerirse reducción de dosis | Precaución si Clcr. < 60 ml/min Puede requerir reducción de dosis | Precaución |
| Zonisamida | Precaución | Precaución | Leve-moderada: precaución Grave: no administrar |

Clcr.: aclaramiento de creatinina.

- Posibilidad de aparición de un síndrome de abstinencia en el neonato.
- Riesgo y necesidad de control continuado para la mujer embarazada secundarios a los cambios fisiológicos durante la gestación.
- Riesgo de la exposición del recién nacido a anticonvulsivos durante la lactancia.
- Riesgo de toxicidad neuroconductual para el recién nacido.
- Riesgo directamente sobre la madre e indirectamente sobre su hijo derivado de la aplicación de algún tratamiento a bajas dosis o inadecuado.

A este respecto es conveniente tener presente la clasificación de la Food and Drugs Administration de los fármacos respecto a su uso durante el embarazo (tabla 5), ya que to-

dos los anticonvulsivos pertenecen a las categorías C o D. Teniendo en cuenta estas consideraciones previas aplicables a cualquier tipo de fármaco vemos que, en referencia a los anticonvulsivos, probablemente sea el valproato el asociado a un mayor número de malformaciones congénitas. Entre ellas cabe citar los defectos del tubo neural, craneofaciales, cardiovasculares y esqueléticos. La exposición a valproato antes del cierre del tubo neural (cuarta semana de gestación) se acompaña de un riesgo del 1-2% de espina bifida, sobre todo con dosis superiores a los 1.000 mg. Es característica la presencia de un síndrome fetal (a nivel facial) por valproato en más de la mitad de los casos, caracterizado por estrechamiento bifrontal, hipoplasia de la parte media de la cara, puente nasal ancho, nariz corta con anteversión de los orificios nasales, epicanto, micrognatismo, surco medio del labio superior superficial, labio superior fino y labio inferior grueso. También pueden aparecer cuadros de hepatotoxicidad, coagulopatías, hipoglucemia neonatal y retraso en el

Tabla 5

Categorías de la Food and Drugs Administration de riesgo de los fármacos durante el embarazo

- A. *Estudios controlados en los que se ha demostrado la ausencia de riesgo.* En estudios bien diseñados y controlados en mujeres embarazadas se ha demostrado la ausencia de riesgo para el feto
- B. *Ausencia de evidencia de riesgo en el ser humano.* Los estudios llevados a cabo en animales de experimentación demuestran la existencia de riesgo, pero los estudios realizados sobre el ser humano no demuestran este riesgo, o bien en caso de que no se hayan efectuado estudios en humanos los resultados obtenidos en los estudios experimentales con animales son negativos
- C. *No se puede descartar el riesgo.* No se han efectuado estudios en humanos y los estudios en animales han sido positivos para el riesgo fetal o bien no se han realizado. Sin embargo, los posibles beneficios terapéuticos pueden justificar el riesgo potencial
- D. *Evidencia positiva de riesgo.* Los datos obtenidos en los estudios de investigación tras la comercialización del fármaco demuestran la existencia de riesgo para el feto. No obstante, el posible beneficio terapéutico puede superar los riesgos
- X. *Contraindicación durante el embarazo.* Los estudios en animales o humanos, así como la investigación realizada antes y después de la comercialización del fármaco, demuestran la existencia de un riesgo fetal que supera claramente cualquier beneficio terapéutico

crecimiento intrauterino. El valproato atraviesa con facilidad la placenta y alcanza concentraciones fetales iguales o algo superiores a las de la madre. En lo posible, se evitará el uso de valproato durante el embarazo; si fuese necesario utilizarlo se intentará no superar la dosis de 1.000 mg/día, hacerlo en varias tomas fraccionadas durante el día o en la formulación de liberación prolongada (para evitar picos elevados de concentración plasmática, responsables de las malformaciones). Se recomienda, asimismo, la suplementación con folato (4-5 mg/día) y complementos de vitamina K (10-20 mg/día) durante el último mes de gestación. Como medidas de vigilancia prenatal respecto a las malformaciones congénitas se recomiendan la determinación de la concentración sérica de α -fetoproteína materna antes de la semana 20 de gestación para detectar posibles defectos del tubo neural (en el caso de valores elevados se debe realizar amniocentesis y ecografía dirigidas), ecocardiografía fetal y la realización de una ecografía de alta resolución a las 16-18 semanas de gestación. En los neonatos deben determinarse el recuento de plaquetas, la concentración plasmática de fibrinógeno, las pruebas de coagulación y los factores de coagulación. Las concentraciones séricas en los lactantes son del 2-40% de las maternas. A diferencia de los importantes riesgos que acarrea durante el embarazo, el valproato parece ser bien

tolerado durante la lactancia. No obstante, se recomienda monitorizar el estado clínico del lactante; conviene realizar un recuento plaquetario y determinar las concentraciones séricas de las enzimas hepáticas a causa del riesgo asociado de trombocitopenia y hepatotoxicidad.

Con carbamazepina la frecuencia y gravedad de los riesgos asociados es francamente menor. Su toma durante el primer trimestre se acompaña de un riesgo de defectos del tubo neural del 0,5-1%, así como de hendidura palatina, malformaciones cardiovasculares y del tracto urinario³⁴. La toxicidad fetal incluye discrasias sanguíneas, coagulopatías, reacciones cutáneas y hepatotoxicidad. A pesar de que los riesgos son francamente menores a los del valproato se aconseja asimismo una vigilancia prenatal con la determinación de la concentración sérica materna de α -fetoproteína, ecocardiografía fetal y ecografía de alta resolución a las 16-18 semanas de gestación. La suplementación con folato durante la gestación y la determinación periódica de recuentos hematológicos y de las concentraciones de enzimas hepáticas en los lactantes son procedimientos aconsejados.

Los datos de mujeres que tomaron lamotrigina durante el primer trimestre de embarazo no sugieren un aumento en el riesgo de malformaciones congénitas. Con lamotrigina diferentes publicaciones han mostrado que su eliminación aumenta progresivamente a lo largo de la gestación, factor que conllevaría a una necesaria adecuación de dosis. Asimismo, su tasa de eliminación disminuye de manera brusca tras el parto, por lo que será necesaria la reducción de su dosis con objeto de evitar la aparición de sintomatología de toxicidad por lamotrigina en la madre con mareos, náuseas y vómitos y diplopía³⁵. La lamotrigina pasa a la leche materna durante la lactancia en una proporción del 40-60% de su concentración sérica, con lo que pueden aparecer efectos farmacológicos, con lo que parecería recomendable en estas pacientes una lactancia artificial en caso de precisar mantener este tratamiento. Con el resto de los nuevos fármacos anticomiciales no existen datos suficientes sobre la seguridad de su utilización durante el embarazo y la lactancia, ni respecto a su potencial teratogénico ni sobre su actuación neurocomportamental a largo plazo.

INTERACCIONES CON ANTICONCEPTIVOS

Desde hace muchos años se conocía la interacción entre diferentes anticomiciales y los anticonceptivos hormonales, con la consecuencia de una disminución de la efectividad de estos últimos; esta interrelación tomó más relieve a partir del momento en que un gran número de los contraceptivos orales redujo la dosis habitual de estradiol desde 100 a 50 μ g con la finalidad de reducir la posibilidad de complicaciones relacionadas con el estrógeno: trastornos tromboembólicos y cefaleas³⁶. Los anticonceptivos orales de más reciente introducción contienen dosis incluso más bajas, tan sólo 15 o 20 μ g, de etinilestradiol. Se han sugerido dos mecanismos principales que pueden explicar el fallo de los anticoncepti-

vos orales asociados a anticonvulsivos: en primer lugar, algunos productos son potentes inductores de las enzimas microsomales hepáticas que inciden sobre el metabolismo de los estrógenos y progestágenos, y en segundo lugar producen un incremento de la síntesis hepática de las globulinas transportadoras de hormonas sexuales (SHBG). La inducción del CYP3A4 o de la uridina 5'-difosfato glucuroniltransferasa 1A1 produce un mayor aclaramiento de estrógenos y progestágenos y consecuentemente una menor eficacia clínica puesta de manifiesto por hemorragias a mitad de ciclo o *spotting*, amenorrea o embarazos no deseados³⁷.

Los anticonvulsivos que se han visto implicados en la inducción enzimática del CYP3A4 y que pueden anular los efectos de los anticonceptivos orales son: carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, oxcarbazepina, primidona y topiramato. Estudios con pacientes que tomaban carbamazepina y oxcarbazepina mostraron una significativa reducción entre un 32 y un 48% en la concentración de etinilestradiol y levonorgestrel. El topiramato puede inhibir significativamente la CYP2C19, incrementando el aclaramiento de estrógenos, sobre todo a dosis superiores a los 400 mg, pudiendo provocar también fallos de los efectos de los anticonceptivos. Otros anticonvulsivos usados habitualmente en psiquiatría como valproato, gabapentina, lamotrigina, vigabatrina, tiagabina, levetiracetam y zonisamida han demostrado que no incrementan el aclaramiento de los anticonceptivos orales. Sin embargo, cabe recordar que los anticonceptivos orales disminuyen las concentraciones de lamotrigina por incremento de su aclaramiento por glucuronidación.

Ante la evidencia de estas interacciones se pueden sugerir una serie de recomendaciones que pueden resultar interesantes. Las pacientes que tomen anticonvulsivos del grupo citado de inductores enzimáticos deberán escoger aquellos anticonceptivos orales con dosis de etinilestradiol entre 75 y 100 µg y sin que exista una garantía absoluta de ausencia de embarazo, recomendándose la combinación de un segundo método anticonceptivo como espermicidas o métodos de barrera. Otros métodos anticonceptivos hormonales en los que no se ha valorado inducción enzimática y que pueden resultar de utilidad pueden ser inyectables de medroxiprogesterona (se recomienda su uso cada 10 semanas en lugar de las 12 habituales), implantes subcutáneos de levonorgestrel y dispositivos intrauterinos de progestágenos. Como medida alternativa puede resultar útil el tomar 1 g de vitamina C diaria, ya que el ácido ascórbico compite con el etinilestradiol por la conjugación sulfato en la pared gastrointestinal, lo que aumenta la biodisponibilidad de las hormonas sexuales.

CONTROLES DEL TRATAMIENTO

Con ácido valproico antes de comenzar el tratamiento debe informarse al paciente de los efectos secundarios y del potencial teratogénico del producto y establecer un método eficaz y seguro de control de la natalidad; se realizará, asi-

mismo, un hemograma completo con recuento y fórmula, analítica hepática (GOT, GPT, GGT, bilirrubina, fosfatasa alcalina) y un estudio de la coagulación. Conviene medir los niveles séricos una vez alcanzado el estado de equilibrio plasmático (2-4 días); asimismo se recomienda practicar un hemograma completo y un estudio hepático cada 1-2 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento, así como una analítica hepática mensual los primeros 6 meses y después cada 6-12 meses. El valproato puede dar falsos positivos o negativos en la determinación de las hormonas tiroideas. Antes de iniciar el tratamiento con carbamazepina debe realizarse un control hematológico, hepático, renal, cardíaco y electrolítico. Los controles hematológicos posteriores deberán ser habituales durante los primeros 6 meses, tanto para advertir posibles alteraciones como para cuantificar sus niveles plasmáticos. Al iniciar el tratamiento puede producirse un incremento de tiroxina libre y un descenso de tirotopina que luego se normalizan. También puede verse un descenso del sodio sérico, aumento de la creatinofosfocinasa muscular e hiperglucemia³⁸. Los datos recogidos hasta el momento con gabapentina muestran que no es necesario realizar controles de laboratorio previos o posteriores al inicio del tratamiento. Se han descrito lecturas de falsos positivos en la determinación de las proteínas totales en orina con los análisis de tiras reactivas.

Con oxcarbazepina no son necesarias las determinaciones de niveles plasmáticos. En los pacientes con riesgo de hiponatremia: postoperados, insuficiencia renal, ancianos o pacientes con ingesta de líquidos elevada (p. ej., polidipsia de causa psicógena o como prevención de cálculos renales) se recomienda la monitorización periódica de los niveles séricos de sodio antes de iniciar el tratamiento y durante los primeros 3 meses. Con niveles de sodio séricos por encima de 130 mEq/l la monitorización de los mismos dependerá del criterio del médico. Si los niveles de sodio están entre 125 y 130 mEq/l conviene repetir la analítica para confirmar que la hiponatremia no empeora y monitorizar o no el sodio sérico, según criterio del médico. Finalmente, si los niveles de sodio descienden por debajo de 125 mEq/l se debe restringir la ingesta de fluidos o disminuir la dosis de oxcarbazepina y monitorizar cada 1-2 semanas hasta que la natremia se estabilice en valores superiores a 125 mEq/l. Si el sodio sérico persiste en niveles inferiores a 125 mEq/l se debe considerar la suspensión del tratamiento, aunque tras la normalización de la natremia es posible reintroducir el fármaco sin reaparición de la hiponatremia.

La vigabatrina no precisa monitorizaciones. En las pruebas de laboratorio podemos encontrar una disminución de las enzimas hepáticas ALT (entre el 30 y el 100%), y en menor grado de la AST, con lo que la determinación de estos valores es poco fidedigna en los pacientes tratados con vigabatrina. También podemos encontrar aumentos de la cantidad de ciertos aminoácidos en orina, lo que puede originar falso positivo de ciertos trastornos metabólicos genéticos raros. Puede ser de utilidad el control del campo visual previo y durante el tratamiento. Con los datos disponibles de topiramato no se han observado alteraciones clínicamente

relevantes en los parámetros analíticos y hematológicos, por lo que no se considera necesario su control. Por ser un inhibidor de la anhidrasa carbónica el topiramato reduce las concentraciones séricas de bicarbonato, lo que ha dado lugar en algunos pacientes a acidosis metabólica reversible. Finalmente, con lamotrigina, levetiracetam, pregabalina, tiagabina y zonisamida no se han demostrado o se desconocen las posibles interferencias en las pruebas de laboratorio o la necesidad de posibles controles posteriores.

BIBLIOGRAFÍA

- Ettinger AB, Argoff CE. Use of antiepileptic drugs for nonepileptic conditions: psychiatric disorders and chronic pain. *Neurotherapeutics* 2007;4:75-83.
- Hirschfeld RMA, Clayton PJ, Cohen I, Fawcett J, Keck P, McClellan J, et al. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1994;151(Suppl. 12):1-36.
- Guberman A, Besag F, Brodie M. Lamotrigine associated rash: risk/benefit considerations in adults and children. *Epilepsia* 1999;40:985-91.
- Nicolson A, Lewis SA, Smith DF. A prospective analysis of the outcome of levetiracetam in clinical practice. *Neurology* 2004;10:568-70.
- Tebb Z, Tobias JD. New anticonvulsants-new adverse effects. *South Med J* 2006;99:375-9.
- Field MJ, Oles RJ, Singh L. Pregabalin may represent a novel class of anxiolytic agents with a broad spectrum of activity. *Br J Pharmacol* 2001;132:1-4.
- Leppik IE, Gram L, Deaton R, Sommerville KW. Safety of tiagabine: summary of 53 trials. *Epilepsy Res* 1999;33:235-46.
- Perucca E. A pharmacological and clinical review of topiramate, a new antiepileptic drug. *Pharmacol Res* 1997;35:241-56.
- Lennkh C, Simhandl C. Current aspects of valproate in bipolar disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15:1-6.
- Onat F, Ozkara C. Adverse effects of new antiepileptic drugs. *Drugs Today (Barc)* 2004;40:325-42.
- Brodie MJ. Zonisamide clinical trials: European experience. *Seizure* 2004;13(Suppl. 1):S66-70.
- Biton V. Effect on antiepileptic drugs on bodyweight. *CNS Drugs* 2003;17:781-91.
- Verotti A, Vasciani F, Morresi S. Serum leptin changes in epileptic patients who gain weight after therapy with valproic acid. *Neurology* 1999;53:230-2.
- Isojärvi JIT, Rättyä J, Myllylä VV. Valproate, lamotrigine, and insulin-mediated risks in women with epilepsy. *Ann Neurol* 1998;43:446-51.
- Asconape JJ. Some common issues in the use of antiepileptic drugs. *Semin Neurol* 2002;22:27-39.
- Richard D, Ferland J, Lalonde J. Influence of topiramate in the regulation of energy balance. *Nutrition* 2000;16:961-6.
- Faught E, Ayala R, Montouris GG. Randomized controlled trial of zonisamide for the treatment of refractory partial-onset seizures. *Neurology* 2001;57:1774-9.
- Biton V, Mirza W, Montouris G. Weight change associated with valproate and lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy. *Neurology* 2001;56:172-7.
- Gidal BE, Sheth R, Maganti R. Levetiracetam weight change during placebo-controlled trials. *Epilepsia* 2001;42(Suppl. 7):157.
- Pedersen B, D'Souza J. Oxcarbazepine therapy results in no clinically significant changes in weight. Poster presented at 5th European Congress of Epilepsy. 6-10 October, 2002, Madrid, Spain.
- Nadkarni S, Devinsky O. Psychotropic effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy Currents* 2005;5:176-81.
- Besag FM. Behavioural effects of the new anticonvulsants. *Drug Saf* 2001;24:513-36.
- Gualtieri CT, Johnson LG. Comparative neurocognitive effects of 5 psychotropic anticonvulsants and lithium. *Med Gen Med* 2006;8:46.
- Jann MW, Fidone GS, Hernández JM. Clinical implications of increased antipsychotic plasma concentrations upon anticonvulsant cessation. *Psychiatry Res* 1989;28:153-9.
- Capewell S, Freestone S, Critchley JA. Reduced felodipine bioavailability in patients taken anticonvulsants. *Lancet* 1988;2:480-2.
- Yau M, Wargin W, Wolf K. Effect of valproate on the pharmacokinetics of lamotrigine at steady state. *Epilepsia* 1992;33(Suppl. 3):82.
- McKee PJ, Blacklaw J, Forrest G. A double-blind, placebo-controlled interaction study between oxcarbazepine and carbamazepine, sodium valproate and phenytoin in epileptic patients. *Br J Clin Pharmacol* 1994;37:27-32.
- Herranz JL. Datos actuales sobre la tiagabina. *Rev Neurol* 2000;30(Suppl. 1):S137-41.
- Gidal BE. Topiramate: drug interactions, in *Antiepileptic Drugs*, 5th Edition. En: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, editores. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002; p. 735-9.
- Sovner R, Davis JM. A potential drug interaction between fluoxetine and valproic acid. *J Clin Psychopharmacol* 1991;11:389.
- Gurwitz JH, Field TS, Avorn J, McCormick D, Jain S, Eckler M, et al. Incidence and preventability of adverse drug events in nursing homes. *Am J Med* 2000;109:87-94.
- McLaren k. Special considerations in the treatment of patients with bipolar disorder and medical co-morbidities. *Ann Gen Hosp Psychiatry* 2004;3:7.
- Viguera AC, Koukopoulos A, Muzina DJ, Baldessarini RJ. Teratogenicity and anticonvulsants: lessons from neurology to psychiatry. *J Clin Psychiatry* 2007;68(Suppl. 9):29-33.
- Matalon S, Schechtman S, Goldzweig G. The teratogenic effect of carbamazepine: a meta-analysis of 1255 exposures. *Reprod Toxicol* 2002;16:9-17.
- Tran TA, Leppik IE, Blesi K. Lamotrigine clearance during pregnancy. *Neurology* 2002;59:251-5.
- Huang SH, Gambi F, Conti F, Carratelli G, Doyle RL. Antiepileptic drugs lower contraceptive sex hormone and increase the risk of unplanned pregnancies in women with epilepsy: revised study. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2003;16:181-3.
- Crawford P. Interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraception. *CNS Drugs* 2002;16:263-72.
- Bustamante S, Alvarez de Eulate S. Antiepilepticos: carbamazepina. En: Salazar M, Peralta C, Pastor J, editores. *Tratado de psicofarmacología*. Buenos Aires-Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2005; p. 269-73.