

Departament de Medicina/ Universitat Autònoma de Barcelona

Autor: Alejandro Martínez Domeño

**Primer fármaco antiepiléptico: patrón de uso y efectividad**

Director: Antonio Escartin Siquier

Trabajo de investigación. Año 2009-2010. Convocatoria de septiembre

## **CERTIFICAT DEL DIRECTOR O CO-DIRECTOR DEL TREBALL DE RECERCA**

ANTONIO ESCARTIN SIQUIER, Professor Neurologia del Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona, Cap Clinic Neurologia Hospital Santa Creu i Sant Pau,

FA CONSTAR,

que el treball titulat **PRIMER FÁRMACO ANTIEPILÉPTICO: PATRÓN DE USO Y EFECTIVIDAD** ha estat realitzat sota la meva direcció pel llicenciat **ALEJANDRO MARTINEZ DOMEÑO**, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d'investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Medicina Interna (curs 2009-2010), a la convocatòria de setembre.

Barcelona, 24 agost de dos mil deu.

## **Índice**

Resumen	5
Introducción	6
Objetivos	7
Pacientes y Métodos	8
Resultados	9
Discusión. Conclusiones	14
Tablas	15
Anexo	18
Bibliografía	19

## **Abreviaturas usadas**

FAE	Fármaco antiepiléptico
ILAE	Liga Internacional contra la Epilepsia
CBZ	Carbamazepina
LTG	Lamotrigina
TPM	Topiramato
PGB	Pregabalina
PHT	Fenitoína
PB	Fenobarbital
VPA	Acido valproico
GBP	Gabapentina
LEV	Levetiracetam
OXC	Oxcarbacepina

## Resumen

### Objetivo:

Determinar el primer fármaco antiepiléptico usado en pacientes con diagnóstico de epilepsia, y valorar su tasa de retención, eficacia y tolerabilidad en el primer año de tratamiento.

### Métodos:

Se revisan retrospectivamente 500 pacientes controlados en la Unidad de Epilepsia; en 430 se disponen de datos del primer tratamiento usado. Se valoraron datos demográficos, tipo de epilepsia, primer fármaco antiepiléptico usado, dosis del mismo, retención al año, recurrencia en el primer año y efectos secundarios.

### Resultados:

La mayoría de los pacientes (81%) recibieron valproato, carbamazepina o fenitoína como primer fármaco antiepiléptico, aunque el uso de la fenitoína ha disminuido significativamente en los últimos años ( $p < 0.005$ ).

La tasa de retención anual es del 87%, siendo más altas con levetiracetam y lamotrigina. Un 60% de los pacientes no presentaron recurrencias en el primer año. Los pacientes con epilepsia focal muestran una mayor tasa de recurrencias (48%) que aquellos con epilepsia generalizada (30%), sin objetivar diferencias en la frecuencia de efectos secundarios (29%). Los pacientes tratados con fenobarbital o fenitoína presentaban una mayor frecuencia de efectos adversos (57% y 48% respectivamente).

### Conclusiones:

El 60% de los pacientes no presentaron recurrencias con el primer fármaco a dosis bajas-moderadas. La tasa de retención del fármaco, derivada tanto de la eficacia como de la tolerabilidad, fue mayor con levetiracetam y lamotrigina.

## Introducción

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas más frecuentes, con una prevalencia aproximada del 1% en la población general [1]. El término “epilepsia” agrupa diferentes síndromes que comparten la predisposición a presentar crisis recurrentes no provocadas [2]. La dicotomía más clásica se ha realizado entre epilepsias generalizadas y focales, presentando diferencias en sus características clínicas y electroencefalográficas, y una diferente evolución y respuesta al tratamiento [3, 4].

La historia del tratamiento antiepiléptico se inicia con el descubrimiento de los bromuros como primera sustancia con actividad antiepiléptica, posteriormente continuada con el uso de los fármacos clásicos (PHT, PB, CBZ, VPA). Sin embargo en los últimos 15 años se ha vivido una auténtica explosión de nuevos fármacos, hasta completar un arsenal de casi 20 fármacos. Por ello, el inicio de un tratamiento con fármacos antiepilépticos (FAE) implica llevar a cabo una aproximación diagnóstica completa, que nos permita elegir el FAE indicado para ese paciente concreto.

Existen diversas guías terapéuticas que recomiendan uno u otro de acuerdo a las características del paciente, el tipo de epilepsia, las enfermedades concomitantes, etc [5], pero en ocasiones depende en gran medida de la confianza del neurólogo con cada uno de ellos. Tras decidir qué FAE iniciamos, es importante valorar la eficiencia de éste, tanto en eficacia (evitar recurrencias) como en tolerabilidad (ausencia de efectos secundarios). Diversos estudios han situado la eficacia del primer FAE en torno a un 50% [6] con una tasa de efectos secundarios entre el 10-40% dependiendo del fármaco y de la dosis [5-7].

En nuestro estudio nos planteamos describir el patrón de uso del primer FAE en nuestra muestra, de acuerdo al tipo de epilepsia, y valorar la efectividad del mismo a lo largo del primer año de tratamiento.

## **Objetivos**

- Analizar el primer fármaco antiepiléptico que se prescribe tras el diagnóstico de epilepsia en nuestra muestra de pacientes.
- Analizar la elección de este fármaco en relación con el tipo de epilepsia, el médico prescriptor y la fecha de inicio.
- Analizar la efectividad de este tratamiento durante el primer año.

## **Pacientes y Métodos**

### **Población de estudio**

Pacientes diagnosticados de epilepsia visitados en Consulta Externa de la Unidad de Epilepsia del Servicio de Neurología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau entre los meses de Noviembre del 2009 a Abril del 2010.

### **Criterios de inclusión**

Diagnóstico de la epilepsia realizado hace más de un año.

Haber recibido al menos un tratamiento para la epilepsia.

Disponer de datos del primer fármaco usado.

### **Metodología de la recogida de datos**

Mediante revisión de la historia clínica y/o entrevista con el paciente se recogieron datos demográficos (edad, sexo), clínicos (tipo de epilepsia, fecha de diagnóstico) y terapéuticos (primer fármaco antiepiléptico prescrito, dosis, especialidad del médico que inicia el tratamiento, recurrencia de las crisis en el primer año, efectos secundarios) que se anotaron en una hoja de recogida de datos (anexo 1).

Para el diagnóstico de epilepsia y del tipo de epilepsia se siguieron las recomendaciones de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE).

### **Metodología estadística**

Se realizan mediante SPSS 17.0, con análisis descriptivos, tablas de contingencia y análisis uni y multivariante.

## Resultados

### Descripción de la muestra

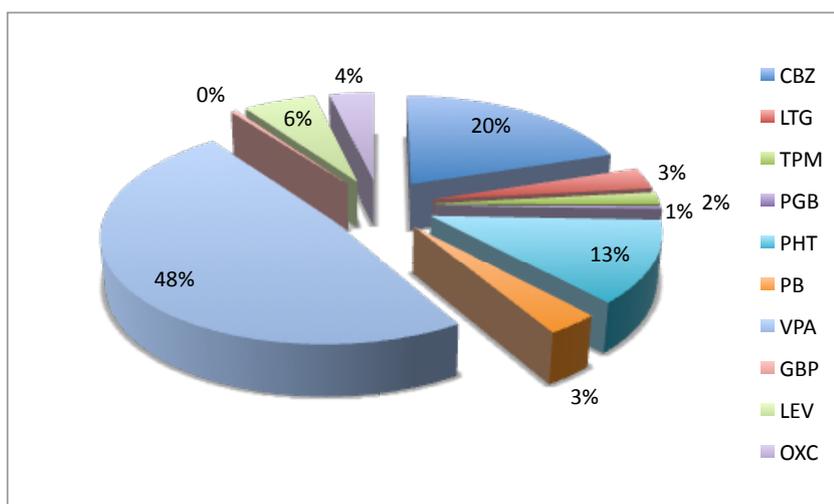
Durante el periodo de 6 meses comprendido entre Noviembre del 2009 y Abril del 2010 fueron valorados 500 pacientes diagnosticados de epilepsia en la Unidad de Epilepsia del Servicio de Neurología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

De estos 500 pacientes sólo pudimos incluir a 430 en nuestro estudio, por ausencia de datos respecto a cuál fue el primer FAE usado en los 70 restantes (el 90% de ellos eran pacientes con más de 10 años de evolución de la epilepsia).

Los pacientes presentan una edad media de 44 años y un tiempo medio desde el diagnóstico de 11.5 años. El 52% de los pacientes son mujeres. Respecto al tipo de epilepsia, 238 pacientes presentaban una epilepsia focal (55%), 164 una epilepsia generalizada (38%) y en 28 no estaba catalogada el tipo de epilepsia (7%).

### Datos del primer fármaco antiepiléptico prescrito

El fármaco más usado en nuestros pacientes fue el VPA, prescrito en 208 pacientes (48% de la muestra); le siguen en frecuencia la CBZ, 86 pacientes (20%), la PHT, 54 pacientes (13%), y el LEV, 26 pacientes (6%). El resto de fármacos se distribuyeron como se puede observar en la gráfica anexa.



Las dosis media de cada uno de los FAE, tanto la de inicio como la máxima alcanzada en el primer año de tratamiento, se hallaban en la parte inferior-media dentro del rango terapéutico.

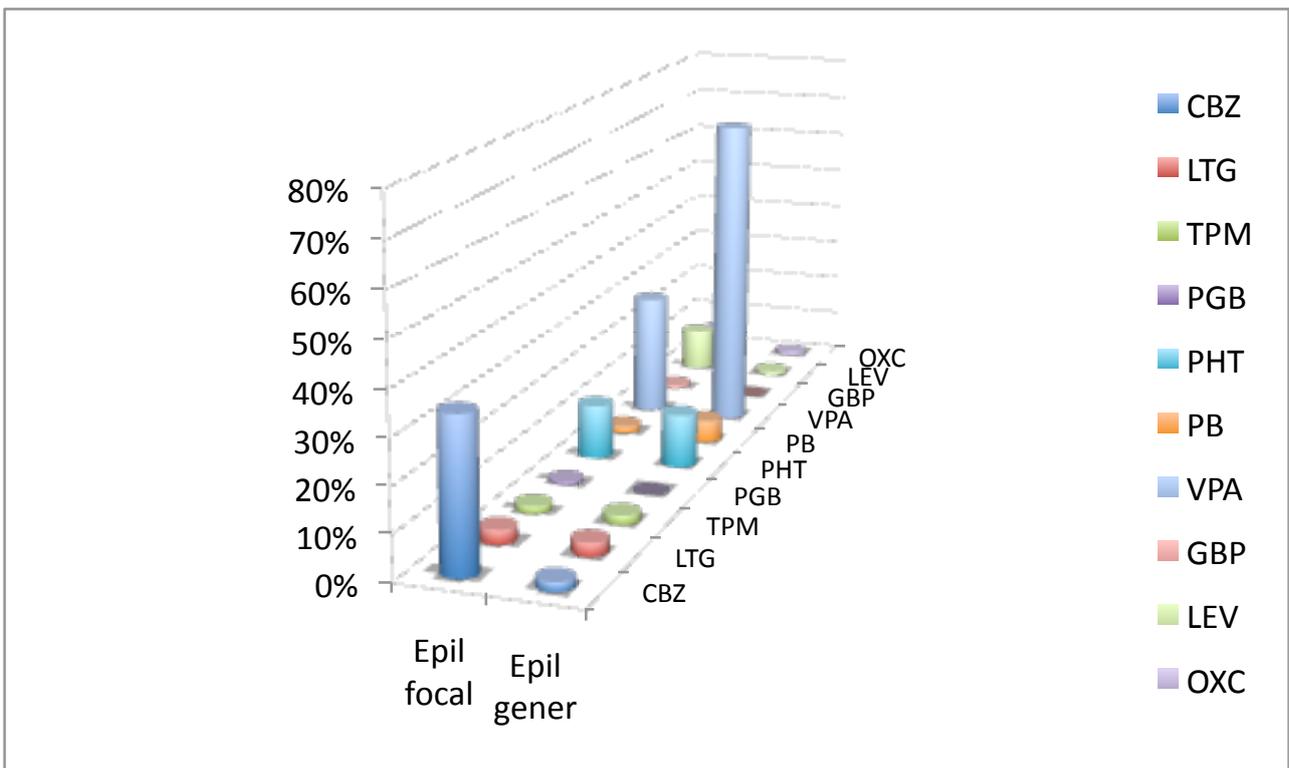
Primer FAE y dosis (global)			
	N (%)	Dosis inicio (rango)	Dosis máxima (rango)
CBZ	86 (20)	600 (300-900)	860 (400-1600)
LTG	14 (3.3)	215 (150-300)	230 (150-300)
TPM	8 (1.9)	150 (100-200)	250 (100-300)
PGB	2 (0.5)	112 (75-150)	225 (150-300)
PHT	54 (12.6)	218 (100-300)	277 (150-500)
PB	14 (3.3)	78 (50-100)	121 (100-200)
VPA	208 (48.4)	1010 (300-2000)	1195 (300-2000)
GBP	2 (0.5)	750 (600-900)	1500 (1200-1800)
LEV	26 (6)	1346 (1000-2000)	1846 (1000-3000)
OXC	16 (3.7)	825 (600-1200)	1425 (600-2400)

## Relación con el tipo de epilepsia

Según el tipo de epilepsia que presentaban los pacientes dividimos a éstos en epilepsia focal y epilepsia generalizada (en este grupo se encontraban también aquellos con epilepsia indeterminada).

El porcentaje de uso de cada uno de los fármacos es diferente según el diagnóstico. En epilepsia focal el fármaco más usado es la CBZ, prescrita en 82 pacientes (34.5%), seguida del VPA (68 pacientes, 28.6%).

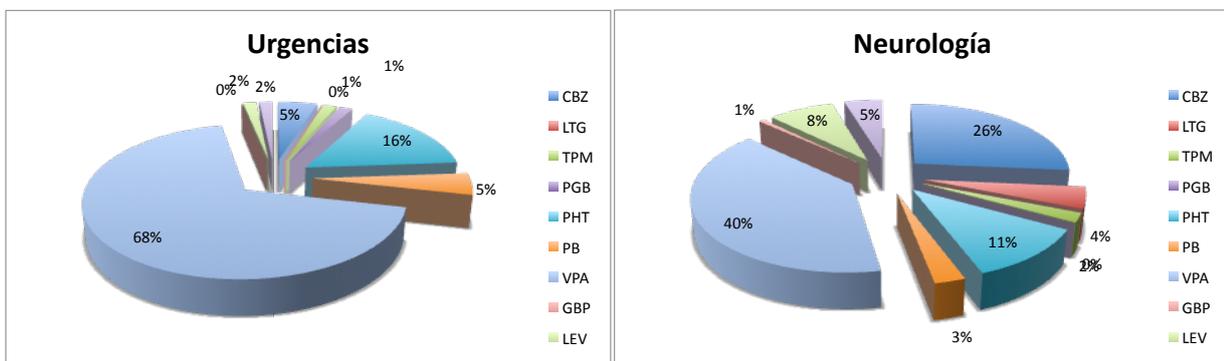
En el grupo de epilepsia generalizada, el fármaco usado con más frecuencia es el VPA (140 pacientes), que supone más del 70% de las prescripciones.



## Relación con el médico prescriptor

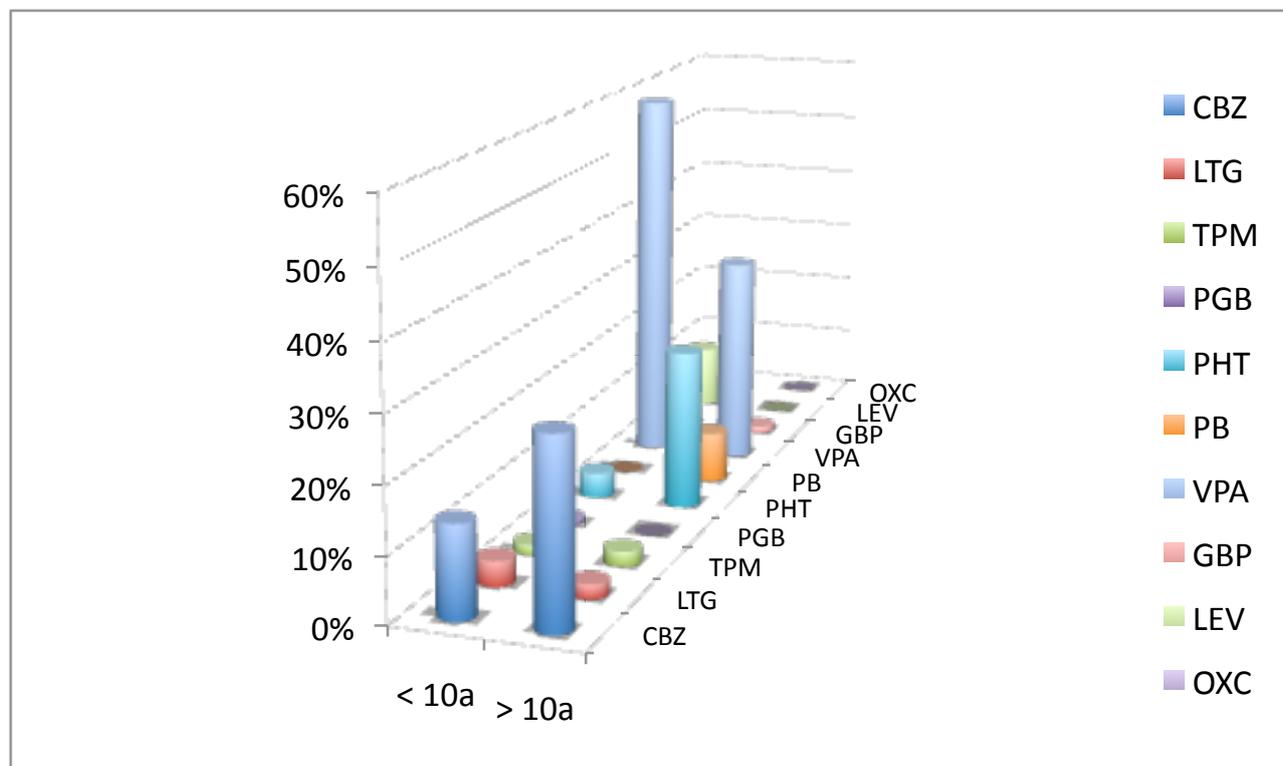
El 70% de los tratamientos fueron iniciados por el neurólogo, siendo los más usados el VPA y la CBZ (39,7% y 26,5% respectivamente), seguidos de la PHT y de los nuevos FAE de una manera bastante homogénea.

En el 30% de nuestra muestra el tratamiento se inició en urgencias, y en estos pacientes dos FAE contribuyeron al 85%, el VPA (69%) y la PHT (16%).



## Relación con la fecha de inicio del tratamiento

Valorando la fecha de inicio de los tratamientos, separamos a los pacientes según si se iniciaron hace más de 10 años (únicamente se disponían los FAE clásicos) o hace menos de 10 años (irrupción de los nuevos FAE).



Se pueden observar diferentes pautas de uso de alguno de los fármacos. Tanto el VPA como la CBZ son los fármacos más usados en cada uno de los subgrupos.

En los últimos años ha aumentado el uso de los nuevos fármacos hasta suponer globalmente un 25% de las nuevas prescripciones, siendo el más usado de este grupo el LEV (10% de las prescripciones en el grupo < 10 años).

En relación a esto, ha ido disminuyendo de manera significativa el uso de PHT (25% vs 4%) y PB (8% vs 0%). Se pueden observar estas diferencias valorando todos los pacientes en su conjunto o separándolos según el tipo de epilepsia.

## Efectividad del tratamiento en el primer año de uso

Para analizarla, valoramos las recurrencias, los efectos secundarios y la tasa de retención de cada uno de los fármacos.

## Recurrencias

Un 40% de los pacientes de nuestra muestra presentaron una recurrencia (nueva crisis epiléptica) en el primer año.

Según el tipo de epilepsia, se produjeron recurrencias en un 48% (IC 95% 41,6-54,2) de las epilepsias focales y en un 30% (IC 95% 23,7-36,7) de las epilepsias generalizadas.

También se observaban diferencias según el fármaco prescrito, hallándose diferencias estadísticamente significativas a presentar mayor riesgo con CBZ (60,5%) y OXC (75%), y a presentar menos recurrencias con LEV (15,4) y LTG (14,3%). Estas diferencias no desaparecían al ajustar por el tipo de epilepsia ni por el médico prescriptor.

Tras la presencia de una recurrencia, la actitud más frecuente fue el aumento de dosis del mismo FAE (46%), seguida del cambio de fármaco o la politerapia (27% cada una de ellas).

## Efectos secundarios

Un 34% de los pacientes refirieron efectos secundarios tras el inicio del tratamiento antiepiléptico, la mayoría de ellos de intensidad leve. Los fármacos más relacionados con la presencia de efectos secundarios fueron la PHT (48,1%) y el PB (57,1%), aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas, siendo graves en el 4% de los pacientes tratados con PHT. Algunos de los fármacos nuevos (LEV, LTG) muestran una tendencia no significativa a una menor tasa de efectos secundarios. No se objetivan diferencias en la presencia de efectos secundarios según el tipo de epilepsia.

## Tasa de retención

La tasa de retención global tras un año de tratamiento fue del 84,7% (IC95 81,3-88,1%), sin diferencias entre los tipos de epilepsia (focal 82,4% vs generalizada 87,5%).

En relación con los diferentes fármacos, la tasa de retención es significativamente mayor en LEV, LTG y PB; hay una tendencia no significativa a una menor tasa de retención en la PHT (74,1%) y OXC (75%).

## **Discusión. Conclusiones**

En nuestro estudio hemos valorado el uso que hacemos de los FAE en la epilepsia de reciente diagnóstico. Las posibilidades de uso se han ampliado muchísimo en los últimos 10 años, con la aparición de los nuevos FAE. Esto se ve reflejado claramente en nuestra muestra; la distribución de los FAE usados como primera elección es muy diferente comparando el grupo en el que se inició el tratamiento hace más de 10 años con el grupo de inicio reciente. El uso de los nuevos fármacos persigue una mejor tolerabilidad con la misma efectividad [8-10], dado que no han demostrado mejoría en este aspecto. La distribución de los mismos en nuestra muestra es similar a los estudios previos antes mencionados.

Hay que destacar que no todos ellos tenían en un inicio la indicación de monoterapia pero la experiencia con ellos y diversos estudios comparativos [8, 11, 12] han demostrado su valor en el tratamiento de la epilepsia de reciente diagnóstico.

En relación a la efectividad del tratamiento, tanto la tasa de recurrencias (40%) como de efectos secundarios (34%) y retención del tratamiento (87%) son similares a los datos publicados previamente, tanto en global como cada FAE por separado [6].

En nuestro estudio sólo estudiamos el primer FAE usado, de ahí que no podamos sacar conclusiones sobre efectos de la politerapia, tanto positivos como sinergia de la eficacia, como negativos por aumento de los efectos secundarios.

Podemos concluir que en nuestra muestra, los FAE más usados son el VPA, la CBZ y la PHT (aunque está disminuyendo el uso de esta última en los últimos años). El 60% de los pacientes no presentaron recurrencias con el primer FAE a dosis bajas-moderadas. La tasa de retención del fármaco, derivada tanto de la eficacia como de la tolerabilidad, fue mayor con LEV y LTG.

## Tablas

**Tabla 1. Distribución de los FAE según el tipo de epilepsia y la fecha de inicio del tratamiento**

	Epilepsia global			Epilepsia focal			Epilepsia generalizada		
	< 10 años	> 10 años	Total	< 10 años	> 10 años	Total	< 10 años	> 10 años	Total
CBZ	36	50	86	36	46	82	0	4	4
	14,2%	28,4%	20,0%	25,0%	48,9%	34,5%	0,0%	4,9%	2,1%
LTG	10	4	14	6	2	8	4	2	6
	3,94%	2,27%	3,26%	4,17%	2,13%	3,36%	3,64%	2,44%	3,13%
TPM	4	4	8	0	4	4	4	0	4
	1,6%	2,3%	1,9%	0,0%	4,3%	1,7%	3,6%	0,0%	2,1%
PGB	2	0	2	2	0	2	-	-	-
	0,8%	0,0%	0,5%	1,4%	0,0%	0,8%	-	-	-
PHT	10	44	54	6	24	30	4	20	24
	3,9%	25,0%	12,6%	4,2%	25,5%	12,6%	3,6%	24,4%	12,5%
PB	0	14	14	0	4	4	0	10	10
	0,0%	8,0%	3,3%	0,0%	4,3%	1,7%	0,0%	12,2%	5,2%
VPA	150	58	208	56	12	68	94	46	140
	59,1%	33,0%	48,4%	38,9%	12,8%	28,6%	85,5%	56,1%	72,9%
GBP	0	2	2	0	2	2	-	-	-
	0,0%	1,1%	0,5%	0,0%	2,1%	0,8%	-	-	-
LEV	26	0	26	24	0	24	2	0	2
	10,2%	0,0%	6,0%	16,7%	0,0%	10,1%	1,8%	0,0%	1,0%
OXC	16	0	16	14	0	14	2	0	2
	6,3%	0,0%	3,7%	9,7%	0,0%	5,9%	1,8%	0,0%	1,0%
<b>Total</b>	<b>254</b>	<b>176</b>	<b>430</b>	<b>144</b>	<b>94</b>	<b>238</b>	<b>110</b>	<b>82</b>	<b>192</b>

Tabla 2. Distribución de los FAE según el médico prescriptor

	Neurología	Urgencias	Total
CBZ	80	6	86
	26,5%	4,8%	20,0%
LTG	14	0	14
	4,6%	0,0%	3,3%
TPM	6	2	8
	2,0%	1,6%	1,9%
PGB	0	2	2
	0,0%	1,6%	0,5%
PHT	34	20	54
	11,3%	15,9%	12,6%
PB	8	6	14
	2,6%	4,8%	3,3%
VPA	120	88	208
	39,7%	68,3%	48,4%
GBP	2	0	2
	0,7%	0,0%	0,5%
LEV	24	2	26
	7,9%	1,6%	6,0%
OXC	14	2	16
	4,6%	1,6%	3,7%
<b>Total</b>	<b>302</b>	<b>126</b>	<b>430</b>

Tabla 3. Efectividad de los FAE según el tipo de epilepsia

	Epilepsia focal				Epilepsia generalizada			
	N (%)	Retenc	Recurr	Ef Sec	N (%)	Retenc	Recurr	Ef Sec
<b>CBZ</b>	82 (34.5)	70 (85.4)	48 (58.5)	30 (36.6)	4 (2.1)	4 (100)	4 (100)	0
<b>LTG</b>	8 (3.4)	8 (100)	2 (25)	0	6 (3.1)	6 (100)	0	0
<b>TPM</b>	4 (1.7)	4 (100)	4 (100)	0	4 (2.1)	4 (100)	0	4 (100)
<b>PGB</b>	2 (0.8)	2 (100)	0	0	-	-	-	-
<b>PHT</b>	30 (12.6)	22 (73.3)	20 (66.7)	12 (40)	24 (12.5)	18 (75)	10 (41.7)	14 (58.3)
<b>PB</b>	4 (1.7)	4 (100)	0	2 (50)	10 (5.2)	10 (100)	4 (40)	6 (60)
<b>VPA</b>	68 (28.6)	50 (73.5)	24 (35.3)	19 (27.9)	140 (72.9)	122 (87.1)	40 (28.6)	52 (37.1)
<b>GBP</b>	2 (0.8)	2 (100)	0	0	-	-	-	-
<b>LEV</b>	24 (10.1)	24 (100)	4 (16.7)	0	2 (1.0)	2 (100)	0	0
<b>OXC</b>	14 (5.9)	10 (71.4)	12 (85.7)	6 (42.9)	2 (1.0)	2 (100)	0	2 (100)
<b>Total</b>	<b>238</b>	<b>196 (82.4)</b>	<b>114 (47.9)</b>	<b>69 (29)</b>	<b>192</b>	<b>168 (87.5)</b>	<b>58 (30.2)</b>	<b>78 (40.6)</b>

## Anexo

### Patrón de utilización del primer fármaco antiepiléptico

#### Recogida de datos

- Sexo            Hombre        Mujer
  
- Tipo de epilepsia
  - Focal, generalizada, inespecífica
  - Sintomática, probablemente sintom, idiopática
  
- Edad primera crisis \_\_\_\_\_
  
- Años desde inicio tratamiento \_\_\_\_\_
  
- Primer fármaco usado        \_\_\_\_\_
  
- Dosis a las que se inicia    \_\_\_\_\_
  
- Dosis máxima hasta donde se alcanza \_\_\_\_\_
  
- Fármaco iniciado por:
  - NRL,
  - Urgencias/Otro servicio,
  
- Continúa al año con ese tratamiento    Sí    No
  
- Recurrencia antes de un año de tratamiento    Sí        No
  
- Efectos secundarios            Sí    No  
  Leves    Moderados    Graves  
  Tipo    \_\_\_\_\_
  
- Actitud si recurrencia:
  - aumento de dosis,
  - cambio de fármaco,
  - adición de nuevo fármaco

## Bibliografía

1. Chang, B.S. and D.H. Lowenstein, *Epilepsy*. N Engl J Med, 2003. **349**(13): p. 1257-66.
2. Benbadis, S.R., *Epileptic seizures and syndromes*. Neurol Clin, 2001. **19**(2): p. 251-70.
3. *Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy*. Epilepsia, 1981. **22**(4): p. 489-501.
4. *Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy*. Epilepsia, 1989. **30**(4): p. 389-99.
5. Glauser, T., et al., *ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes*. Epilepsia, 2006. **47**(7): p. 1094-120.
6. Kwan, P. and M.J. Brodie, *Effectiveness of first antiepileptic drug*. Epilepsia, 2001. **42**(10): p. 1255-60.
7. Kwan, P. and M.J. Brodie, *Clinical trials of antiepileptic medications in newly diagnosed patients with epilepsy*. Neurology, 2003. **60**(11 Suppl 4): p. S2-12.
8. Chadwick, D. and T. Marson, *Choosing a first drug treatment for epilepsy after SANAD: randomized controlled trials, systematic reviews, guidelines and treating patients*. Epilepsia, 2007. **48**(7): p. 1259-63.
9. Nadkarni, S., J. LaJoie, and O. Devinsky, *Current treatments of epilepsy*. Neurology, 2005. **64**(12 Suppl 3): p. S2-11.
10. Beghi, E., *Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs: comparison of two recent guidelines*. Lancet Neurol, 2004. **3**(10): p. 618-21.
11. Marson, A.G., et al., *The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial*. Lancet, 2007. **369**(9566): p. 1016-26.
12. Marson, A.G., et al., *The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial*. Lancet, 2007. **369**(9566): p. 1000-15.