

► En este número:

p 13 / I: "Perfil de seguridad" de los nuevos antiepilepticos: algo más que la medición del riesgo publicada en las revisiones sistemáticas de ensayos clínicos

## "Perfil de seguridad" de los nuevos antiepilepticos:

### algo más que la medición del riesgo publicada en las revisiones sistemáticas de ensayos clínicos

El desarrollo de los nuevos antiepilepticos (AE) se fundamentó en una doble necesidad: dar respuesta a las epilepsias resistentes a los AE clásicos e intentar proporcionar una alternativa terapéutica más segura.

La mayoría de los ensayos clínicos se han diseñado para investigar la eficacia (medida como disminución  $\geq 50\%$  en la frecuencia de crisis) y la tolerabilidad de los nuevos AE como terapia añadida en epilepsias resistentes, resultando ser para todos ellos superior a la del habitual grupo de comparación (terapia añadida con placebo) (1,2). Sin embargo, en los pacientes con epilepsia de reciente comienzo sigue considerándose que la monoterapia es preferible a la terapia añadida, dado que en general la asociación de AE no mejora de forma clara su eficacia, mientras que sí puede potenciar su toxicidad (3). Numerosos ensayos clínicos aleatorizados doble ciego han mostrado que la eficacia de los AE clásicos es similar cuando se comparan entre sí (3) y que la eficacia de los nuevos AE es similar a la de los clásicos (3,4). No hay datos definitivos que indiquen que uno de los nuevos AE sea superior a los demás en eficacia o falta de toxicidad, dado que no se han publicado ensayos comparativos entre los nuevos AE (3,5). En un meta-análisis realizado en pacientes con epilepsia parcial refractaria no se encontraron diferencias significativas en cuanto a su eficacia o toxicidad (1). Sin embargo, el perfil de reacciones adversas difiere considerablemente de un fármaco a otro, siendo uno de los factores determinantes en la elección del tratamiento (6).

Ahora bien, cuando hablamos del perfil de seguridad ¿a qué nos estamos refiriendo? Las revisiones sistemáticas se realizan desde la perspectiva de la medicina basada en las pruebas, por lo que centran la valoración del riesgo en las reacciones adversas (RA) más frecuentes, que en general son las de carácter leve o moderado, detectadas en los ensayos clínicos. Así, en el caso de los nuevos AE podemos encontrarlos con revisiones sistemáticas aparentemente muy útiles pues nos informan sobre el diferente número de pacientes que necesitamos tratar para producir un caso de ataxia, de vértigo, de astenia, de náuseas, de somnolencia o de interrupción del tratamiento por

RA, según el nuevo AE que añadamos al tratamiento basal (7). Sin embargo, estas revisiones adolecen de las mismas limitaciones que los ensayos clínicos de los que se nutren. En este contexto, la información sobre riesgos que proporciona la farmacovigilancia sigue siendo imprescindible para conocer los efectos adversos desconocidos y/o de baja incidencia (5), así como aquellos que aparecen en tratamientos crónicos (8) o en subgrupos de riesgo. Es decir, para valorar el riesgo en las condiciones de práctica clínica habitual.

Cuando se comercializó el felbamato, unos 4.000 pacientes habían sido expuestos al fármaco, aunque sólo 900 lo habían tomado durante más de 6 meses. Se promovió como un fármaco cuyos "acontecimientos adversos eran generalmente leves y transitorios" y que "no se asociaba a la mayoría de efectos adversos de los viejos antiepilepticos" (9). Sin embargo, tras su comercialización se observó una alta incidencia de anemia aplásica (1:2.000-37.000) y de hepatotoxicidad mortal (1:24.000-34.000) (6,9). En consecuencia, se restringieron las condiciones de uso y se llevó a cabo un programa de especial control y seguimiento.

En este boletín abordamos algunas reacciones adversas ignoradas en dichas revisiones sistemáticas y que sin embargo son **clínicamente relevantes**,

porque pueden suponer una amenaza para la vida del paciente (p.e. reacciones de hipersensibilidad asociadas a lamotrigina) o porque pueden ser incapacitantes e irreversibles (p.e. defectos del campo visual por vigabatrina). Este tipo de RA tienen además un claro **impacto sanitario**, al tratarse de RA bastante frecuentes, según indican los datos procedentes tanto de los estudios observacionales como de los programas de notificación espontánea (10). En este sentido, cabe señalar que una importante proporción de las RA asociadas a los nuevos AE notificadas espontáneamente por los profesionales sanitarios al Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) hasta el 14-5-2002, reunía criterios de gravedad: vigabatrina 28/69 (41%), felbamato 2/5 (40%), lamotrigina 28/96 (29%), oxcarbazepina 1/4 (25%), topiramato 8/36 (22%), gabapentina 4/43 (9%), tiagabina 0/4 (-).

Las principales RA notificadas se muestran, en términos cuantitativos (Tabla 1) y en términos cualitativos (Tabla 2).

Estos datos tienen un valor orientativo, pues existen diversas circunstancias a tener en cuenta a la hora de su interpretación: posible incremento en la notificación de RA cutáneas graves asociadas a lamotrigina y de trastornos visuales por vigabatrina, como consecuencia de sendas notas informativas de la

### Principales RR AA de nuevos antiepilepticos notificadas al SEFV desde su año de comercialización hasta el 14-5-2002

Vigabatrina (1992)	Felbamato (1996)	Lamotrigina (1998)	Topiramato (1998)	Gabapentina (1999)	Oxcarbazepina (2000)	Tiagabina (2001)
Visuales, neurológicas, psiquiátricas n = 52 (%) = 75	Hematológicas n = 3 (%) = 60	Cutáneas, Hipersensibilidad sistémica n = 34 (%) = 35	Renales, neurológicas, psiquiátricas n = 20 (%) = 56	Neurológicas, psiquiátricas n = 5 (%) = 12	Hiponatremia, cutáneas n = 3 (%) = 75	Neurológicas, psiquiátricas n = 3 (%) = 100
Total TA* = 69	total TA* = 5	total TA* = 96	total TA* = 36	total TA* = 43	total TA* = 4	total TA* = 4

TA: Tarjeta amarilla; \* total TA: total de notificaciones de cualquier naturaleza asociadas a dicho fármaco.

Tabla 1

LA ALERTA DE FARMACOVIGILANCIA es una publicación gratuita destinada a los profesionales sanitarios de Andalucía con el fin de informar sobre las actividades del Centro Andaluz de Farmacovigilancia y los resultados obtenidos en el Programa de Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas a los Medicamentos en la Comunidad Autónoma Andaluza. La alerta de Farmacovigilancia es una publicación gratuita destinada a los profesionales sanitarios. Toda la correspondencia relativa a la publicación ALERTA DE FARMACOVIGILANCIA se dirigirá al Centro Andaluz de Farmacovigilancia, Avda. M. Siurot, s/n H.U. "Virgen del Rocío", 41013, Sevilla. Tfno. y Fax: 955 013 176. Email: calv@ivr.sas.junta-andalucia.es.

Los artículos y las notas publicadas en el boletín no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso.

**Proporción que representaron dichas RR AA respecto al total de TA graves (1)**

Vigabatrina (1992)	Felbamato (1996)	Lamotrigina (1998)	Topiramato (1998)	Gabapentina (1999)	Oxcarbazepina (2000)	Tiagabina (2001)
Visuales, neurológicas, psiquiátricas n= 26 (%) = 93 TA <sub>g</sub> <sup>2</sup> = 28	Hematológicas n = 2 (%) = 100 total TA <sub>g</sub> = 2	Cutáneas graves, Hipersensibilidad sistémica n = 22 (%) = 79 total TA <sub>g</sub> = 28	Renales, neurológicas psiquiátricas n = 5 (%) = 75 total TA <sub>g</sub> = 8	Neurológicas, psiquiátricas n = 2 (%) = 50 total TA <sub>g</sub> = 4	Hiponatremia, cutáneas n = 1 (%) = 100 total TA <sub>g</sub> = 1	Neurológicas, psiquiátricas n = 0 (%) = 0 total TA <sub>g</sub> = 0

1: RA mortal o que supone amenaza vital, ingreso (o prolongación del mismo), discapacidad o invalidez (significativa o persistente) También se incluyen las consideradas como médicamente importantes (11).  
2: total TA<sub>g</sub>: total de notificaciones graves de cualquier naturaleza asociadas a dicho fármaco.

**Tabla 2**

Agencia Española del Medicamento y modificación de sus fichas técnicas (12,13); infranotificación de RA del felbamato, dado que la mayoría de sus RA se registraron a través de un programa de especial control y seguimiento; así como, el escaso número de notificaciones correspondientes a los AE de más reciente comercialización (oxcarbazepina, tiagabina).

En cualquier caso, la naturaleza de las principales RA notificadas al SEFV es coincidente con las RA descritas en las revisiones generales sobre seguridad de los nuevos AE (6,10,14) que incluyen además de la información sobre riesgos de los ensayos clínicos, la procedente de estudios observacionales, la descripción de los casos clínicos publicados y ocasionalmente la generada a través de los programas de notificación espontánea. Por tanto, se trata de las RA que en condiciones reales tienen mayor impacto clínico-epidemiológico, de ahí que sean el núcleo de interés en este boletín.

**Reacciones idiosincráticas a lamotrigina**

Se trata de reacciones adversas no explicables en base al mecanismo de acción farmacológica, que son bien conocidas desde antaño para los AE aromáticos (fenitoina, carbamazepina, fenobarbital, primidona) (15,16). Aunque algunas de estas RA pueden ser dosis dependientes (en pacientes con susceptibilidad individual) (15) y se han identificado situaciones o factores clínicos predisponentes (17), éstos sólo tendrán un valor orientativo, puesto que a priori se trata de RA impredecibles, cuya mortalidad se sitúa en torno al 10%. En los pacientes con hepatitis grave e ictericia, la mortalidad aumenta de un 12% a un 50% (16). De ahí, la importancia de conocer que entre los nuevos AE, la lamotrigina es el que más a menudo se ha asociado a una mayor incidencia de este tipo de RA (16). Desde un punto de vista clínico, las manifestaciones de estas RA pueden circunscribirse a la piel o tener un carácter multisistémico y suelen aparecer durante las primeras 8 semanas de iniciar el tratamiento (10,16,18).

**Cutáneas**

Es el principal efecto adverso que obliga a suspender el tratamiento. Su frecuencia se sitúa en torno al 5-10%, siendo en general una erupción morbiliforme sin afectación sistémica (10). La incidencia de Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) registrada en los ensayos clínicos ha sido de 1:1000 pacientes, siendo comunicados también algunos casos de Necrolisis Epidérmica Tóxica (NET) (10). En un estudio observacional se encontró casi el doble de incidencia de erupción cutánea en las mujeres (10). La población pediátrica parece tener una mayor incidencia (1:50 a 1:300) de sufrir efectos adversos cutáneos graves (10). Está bien establecido que el tratamiento concomitante con ácido valproico, una elevada dosis de inicio o el rápido incremento de dosis son factores de riesgo que favorecen la aparición de reacciones cutáneas asociadas a lamotrigina (10,16-18).

Esta información coincide con la encontrada en la base de datos del SEFV y motivó que las autoridades sanitarias a nivel internacional tomaran medidas informativas y se modificara la ficha técnica (12). Resumen datos del SEFV (hasta el 14-5-2002): clínica (2 eritemas multiformes, 10 SSJ, 1 NET), sexo (77% mujeres), edad (31% en niños; 46% en ≤ 18 años), dosis (mediana=75mg/d; rango: 25-100), período de latencia (92% ≤ 8 semanas; mediana=17,5 días; rango:2-41), factores predisponentes (85% coadministración de valproico entre 500mg-2g; en un caso incremento de dosis).

**Síndrome de hipersensibilidad a lamotrigina**

Consiste en una enfermedad sistémica (hasta ahora no descrita para el resto de nuevos AE) (16) que cursa con fiebre y la afectación de uno o más órganos internos, cuyo mecanismo etiopatogénico se desconoce (10,16). El hecho de que habitualmente en la presentación clínica predomine uno de los órganos afectados (p.e. hígado, riñón o piel) dificulta la identificación del síndrome y consiguiente notificación. La tríada más común es fiebre (≈100%), erupción cutánea (85%) y afectación de órgano/s interno/s. En las fases iniciales son también frecuentes las linfadenopatías y la eosinofilia (10,16,18).

Al tratarse de una enfermedad sistémica puede verse afectado cualquier órgano con diferente grado de expresión clínica, pudiendo desembocar en una coagulación intravascular diseminada y fallo multiorgánico (10). El hígado está afectado en prácticamente la mitad de los pacientes, pudiendo presentarse desde alteraciones asintomáticas de cualquier parámetro analítico a necrosis hepática fulminante. Otros posibles órganos que pueden estar implicados son: médula ósea (leucopenia, plaquetopenia a anemia aplásica); riñón (hematuria a nefritis intersticial, vasculitis, insuficiencia renal aguda); musculares (aumento CPK a rhabdmiolisis); insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome de distress respiratorio del adulto, etc. (10,16,18).

Las 21 reacciones de hipersensibilidad asociadas a lamotrigina notificadas al SEFV fueron heterogéneas en cuanto a las manifestaciones clínicas y gravedad, predominando la erupción cutánea (91%) y la fiebre (62%), siendo variable la afectación de órgano interno (hematológicas, 62%; hepáticas, 29%). El 48% eran pacientes ≤ 18 años. En el 95% de los pacientes la RA se inició en las primeras 8 semanas de tratamiento. En el 24% de los pacientes constaba que estaban en tratamiento con ácido valproico que al inhibir el metabolismo hepático de la lamotrigina, aumenta sus niveles plasmáticos favoreciendo su toxicidad.

Cabe señalar que en el 71% del total de RA cutáneas graves o de hipersensibilidad sistémica asociadas a lamotrigina notificadas al SEFV, la fecha del inicio de la RA fue posterior a la toma de medidas (1996), lo que podría explicarse porque a partir de entonces se incrementara la notificación de este tipo de RA (sesgo de información) y/o porque haya aumentado la prescripción de lamotrigina a pesar de asociarse a dichos riesgos. De hecho, en Andalucía durante el año 2001 se produjo un incremento del 21,2% en el número de dosis diarias definidas respecto al año anterior (19).

**Recomendaciones para la prevención, identificación y manejo del síndrome de hipersensibilidad por fármacos (modificada y adaptada para AE) (15,18)**

*Preventivas:*

- Limitar el uso de AE aromáticos (fenitoina, carbamazepina, fenobarbital, primidona) y de lamotrigina, a los casos estrictamente necesarios, en particular en niños (y mujeres).
- En el caso de lamotrigina, evitar en lo posible situaciones de riesgo (coadministración ácido valproico, inicio con dosis elevadas o escalada rápida de dosis).
- Advertir del riesgo de reacciones de hipersensibilidad cruzada. Si se administra el mismo fármaco la RA puede aparecer el primer día. Informar también sobre el riesgo a los familiares de 1º grado.

#### Diagnóstico precoz:

- Mantener un alto grado de sospecha ante un paciente con fiebre y erupción cutánea (especialmente en las primeras 8 semanas de tratamiento AE).
- Realizar hemograma completo y fórmula; bioquímica general y hepática, sedimento de orina, otras pruebas según clínica (p.e. radiografía de tórax), tiroxina (repetir a los 3 meses) y biopsia cutánea (si erupción o ampollas pustular) dado que con frecuencia hay otros órganos internos afectados.

#### Manejo y tratamiento:

- Interrumpir el tratamiento. En el caso de lamotrigina por su frecuente asociación a reacciones cutáneas graves, se aconseja retirar el tratamiento de forma inmediata si no se puede atribuir claramente el exantema a otra causa (16).
- Tratamiento de soporte o sintomático: antihistamínicos, corticoides tópicos. Si potencialmente mortal, uso sistémico de corticosteroides: oral (prednisona) o i.v. (metilprednisolona) y la administración de inmunoglobulinas i.v. en caso de NET.

### ► Principales RA asociadas a Vigabatrina

#### Defectos del campo visual (DCV)

El cuadro clínico habitualmente consiste en una reducción concéntrica del campo visual de carácter bilateral y localización preferentemente nasal, que puede ser asintomática o interferir con las actividades diarias del paciente al suponer una limitación relativa de la agudeza visual (10,20). La prevalencia de trastornos del campo visual *sintomáticos* varía mucho según las fuentes de información y metodología empleada (0,1%-30%), mientras que la prevalencia de casos *asintomáticos* podría ascender a (17%-73%) (20). Existen dudas respecto a la relación dosis respuesta y reversibilidad del cuadro clínico, si bien la información disponible tiende a implicar la duración del tratamiento o la dosis acumulativa con la presencia o gravedad de los DCV. Así, el DCV podría ser más extenso en pacientes con 2-6 años de tratamiento que en los primeros 2 años de tratamiento (20). Aunque también queda mucho por aclarar, la evidencia disponible sugiere que los DCV pueden ser irreversibles incluso tras la suspensión de la vigabatrina (13). Algunos datos sugieren que cuanto mayor sea la edad del paciente menor es la probabilidad de que revierta el cuadro clínico (20). En los 23 casos de DCV registrados por notificación espontánea en el SEFV, el tiempo transcurrido entre el inicio de la exposición a vigabatrina hasta el diagnóstico del DCV fue de (media: 4 años; DE: 2 años; rango: 6,4 meses a 8 años). El 57% eran varones y la edad media fue de 38 años (DE: 20,3; rango: 7-71).

El único consumo dentro de los nuevos AE, que disminuyó durante el año 2001 en Andalucía, fue el de vigabatrina (-39,3%) respecto al año anterior (19).

Se requieren más estudios de largo alcance que aporten información adicional que sería de gran interés y que ayudaría a la toma de decisiones clínicas. Entre tanto, hay que insistir tal como se indicaba en la nota de la AEM en que la vigabatrina, solo sea prescrita (y supervisada) por un especialista en epilepsia o neurólogo, respetando las indicaciones autorizadas (monoterapia en síndrome de West, o como tratamiento añadido en epilepsia parcial resistente), estableciéndose como control obligatorio la realización de una campimetría antes de iniciar el tratamiento y repetirla cada 6 meses a lo largo de todo el tratamiento. Este control sigue siendo en la actualidad la única medida disponible para la detección precoz de los DCV (13).

#### Reacciones adversas psiquiátricas

Existe una fuerte evidencia que sugiere que los trastornos psiquiátricos y del comportamiento asociados a vigabatrina pueden tener una base farmacológica (reacción tipo A), posiblemente mediada por sus propiedades GABA-miméticas. La incidencia de psicosis varía según el método empleado o cual sea el origen de la fuente de información entre el 0,64%-2,9%, pudiendo alcanzar en los hospitales de tercer nivel hasta el 6% (10). Mientras en diversos ensayos clínicos se ha encontrado una incidencia de depresión en torno al 2,4%, otros autores apuntan que entre 7-12% de los pacientes deben interrumpir el tratamiento con vigabatrina debido a la aparición de trastornos afectivos (10).

#### Neurológicas (agravamiento de la epilepsia)

Además de la publicación de casos aislados que asocian la toma de vigabatrina con la exacerbación de mioclonias, en un estudio retrospectivo realizado en 194 niños, se observó un incremento de convulsiones en el 10% de los niños, mientras que un 14% desarrollaron nuevos tipos de convulsiones (la mayoría mioclonias) que a menudo resultaron en un agravamiento del estado general. En monoterapia se han comunicado casos de exacerbación de sacudidas mioclónicas en pacientes de reciente diagnóstico. La evidencia disponible sugiere que vigabatrina puede ocasionalmente causar mioclonia y debería evitarse en pacientes con epilepsia mioclónica (10).

### ► Oxcarbazepina

Al tener una menor incidencia de erupción cutánea que la carbamazepina, se ha propuesto como una alternativa viable en los pacientes con RA cutáneas a carbamazepina. Sin embargo, cabe señalar que en un estudio retrospectivo, el 6% de los 947 pacientes incluidos, presentaron una erupción cutánea (la mitad tenían antecedentes de reacciones alérgicas a carbamazepina). De hecho, en los pacientes con dichos antecedentes existe hasta un 25% de hipersensibilidad cruzada (10).

Por el contrario, la incidencia de hiponatremia parece ser más frecuente que con carbamazepina,

situándose en torno al 2,7%. El cuadro clínico es potencialmente más grave (hiperhidratación, coma...), y frecuente en los ancianos (7,3%) (10,21).

### ► Tiagabina

La mayoría de las RA afectan al Sistema Nervioso Central y aparecen en los primeros 6 meses de tratamiento, resolviéndose la mayoría durante el primer mes de suspender el tratamiento. Según los datos de ensayos clínicos, existiría una correlación entre las RA y la pauta de administración: la toma de 16 mg/ 12h se asociaría a una mayor frecuencia de RA que la de 8 mg /6h (10).

Los datos procedentes de observaciones clínicas son todavía insuficientes, dado su muy reciente comercialización, el efecto indeseable más preocupante ha sido la notificación de varios casos de status epiléptico no convulsivo.

En Andalucía durante el año 2001 se produjo un incremento del 29,7% en el número de dosis diarias definidas de tiagabina respecto al año anterior (19).

### ► Topiramato

#### RA neuropsiquiátricas

Además de las diversas RA neurológicas y psiquiátricas, comunes a la mayoría de AE, cabe señalar entre las neurológicas: las parestesias digitales y peribucales, probablemente debidas a la alcalosis secundaria a la inhibición de la anhidrasa carbónica; los trastornos del habla (10-13%) y un 3% de exacerbaciones de convulsiones. En cuanto a las psiquiátricas, son frecuentes la somnolencia (28%), problemas de memoria y de falta de concentración (13%) (10).

#### Cálculos renales

Ocurren en el 2% de los pacientes estudiados, siendo más frecuentes en los hombres. No parecen influir la edad, la dosis ni la duración del tratamiento. Sin embargo, los antecedentes familiares o personales de nefrolitiasis, y la hipercalcemia son probablemente factores predisponentes, si bien no constituyen una contraindicación absoluta. Es importante asegurarse una buena hidratación. Aunque no se conoce la etiopatogenia exacta de la formación de cálculos, éste podría estar relacionado con la anhidrasa carbónica que produciría una alcalinización de la orina y reducción en la eliminación de citrato (10).

#### Pérdida de peso

La pérdida de peso, dependería de su efecto diurético y sería dosis dependiente y sería más acusado en los pacientes con un mayor sobrepeso. La incidencia es variable según la fuente consultada pero en cualquier caso elevada (22%-90%) (10,22). La pérdida de peso alcanzaría su pico máximo alrededor de los 12-18 meses de tratamiento, recuperán-

dose el peso inicial pretratamiento, de forma progresiva si se continúa el tratamiento con topiramato (10).

#### Trastornos oculares

El topiramato se ha asociado a un síndrome caracterizado por miopía aguda y glaucoma de ángulo estrecho. Los síntomas aparecen típicamente durante el primer mes de tratamiento, refiriendo los pacientes una disminución aguda de la agudeza visual y/o dolor ocular. La exploración oftalmológica revela miopía, disminución de la profundidad de la cámara anterior del ojo, y aumento de la presión intraocular, con o sin miopías. Aunque el mecanismo de acción no es del todo conocido, se sabe que la acetazolamida, otro inhibidor de la anhidrasa carbónica, puede producir miopía transitoria que ha sido atribuida a una modificación osmótica del medio intraocular; el topiramato podría producir miopía por este mismo mecanismo. En caso de que aparezca alguno de estos trastornos, se recomienda suspender el tratamiento lo antes posible, y consultar con un oftalmólogo (23).

Dentro de los nuevos AE, el consumo de topiramato ha sido el que más ha crecido (56,3%) en el año 2001 en Andalucía, respecto al año anterior (19).

## ► Gabapentina

En los ensayos clínicos con diseño "add-on" se ha observado un incremento en la frecuencia (respecto al grupo al que se añadió placebo), en las RA más frecuentes que son comunes a los nuevos y viejos AE: somnolencia, mareo, ataxia, nistagmus, cefalea, náuseas/vómitos, diplopia (10,21). También, se han publicado casos aislados de trastornos psiquiátricos al parecer relacionados con la dosis (10). Sin embargo, la RA probablemente más importante es su capacidad de producir un empeoramiento de la epilepsia. En este sentido, además de las comunicaciones de casos, en una auditoría sobre el uso de gabapentina llevada a cabo en un centro de tercer nivel se observó que un 15% de los pacientes experimentaron un empeoramiento de las convulsiones, mientras que en otro estudio realizado con base de datos automatizadas el 7% de los pacientes que iniciaron tratamiento con gabapentina tuvieron un deterioro de su epilepsia. De hecho, ésta es la causa más frecuente de interrupción del tratamiento. Existe suficiente evidencia para concluir que la gabapentina puede en ocasiones agravar la epilepsia, especialmente en pacientes con mioclonías y ausencias. Debe enfatizarse que la gabapentina no se recomienda para el tratamiento de las epilepsias generalizadas (10).

De los nuevos AE, la gabapentina fue el más prescrito (en términos absolutos) en Andalucía durante el año 2001, experimentando un aumento del 38% respecto al año anterior (19).

## ► Conclusión

La confianza que suscita la información sobre seguridad proporcionada por las revisiones sistemáticas de ensayos clínicos con los nuevos AE, se desvanece cuando se contrasta con los datos de seguridad post-comercialización que indican una asociación frecuente de estos fármacos con reacciones adversas graves. Durante el año 2001, en Andalucía se produjo un 20,7% de incremento medio global del consumo de nuevos AE, respecto año anterior. El gasto farmacéutico generado por los nuevos AE durante el año 2001 fue de 13.529.443 €. No hay datos definitivos que indiquen que los nuevos AE sean superiores en eficacia o en falta de toxicidad respecto a los AE clásicos, por lo que dado su mayor coste debería limitarse su uso a las indicaciones autorizadas, evitando en lo posible su utilización en subgrupos de riesgo. En todo caso, parece más clara su justificación como tratamiento en epilepsias resistentes a otros AE que su empleo en monoterapia en epilepsias de reciente diagnóstico. Aunque sean fármacos de manejo por especialista, es importante que el médico de atención primaria conozca los efectos adversos de estos medicamentos, con objeto de poder identificar precozmente cualquier problema y poder encauzar su manejo de forma adecuada. Los profesionales sanitarios deben ser conscientes de la utilidad que tiene en salud pública (y en la toma de decisiones clínicas) su participación en el programa de farmacovigilancia, en especial la notificación de reacciones adversas graves o poco conocidas, así como las asociadas a fármacos de reciente comercialización.

## Bibliografía

1. Marson AG, Kadir ZA, Chadwick DW. *New antiepileptic drugs: a systematic review of their efficacy and tolerability.* *BMJ* 1996; 313: 1169-74.
2. Elices E, Arroyo S. *Epilepsias parciales farmacoresistentes. Estrategias terapéuticas en el adulto.* *Rev Neurol* 2001; 33 (1): 76-81.
3. Arroyo S, Campistol J, Comes E, et al. *El tratamiento de las epilepsias. Guía terapéutica de la Societat Catalana de Neurologia.* *Rev Neurol* 1999; 29 (8): 754-766.
4. Arroyo S, Fossas P, Nieto-Barrera M et al. *Análisis de coste-minimización del tratamiento antiepileptico en monoterapia en pacientes con epilepsia de re-*

*ciente diagnóstico: situación en España.* *Rev Neurol* 2000; 31 (9): 828-32.

5. Privitera MD. *Evidence-based medicine and antiepileptic drugs.* *Epilepsia* 1999; 40 (S5): S47-S56.
6. Perruca E, Beghi E, Dulac O, et al. *Assessing risk to benefit ratio in antiepileptic drug therapy.* *Epilepsy Research* 2000; 41: 107-39.
7. *Anticonvulsant NNTs [systematic review].* <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/band54/b54-4.html>.
8. Wong IC, Chadwick DW, Fenwick PB et al. *The long-term use of gabapentine, lamotrigine and vigabatrin in patients with chronic epilepsy.* *Epilepsia* 1999; 40 (10): 1439-45.
9. Brodie MJ, Pellock JM. *Taming the brain storms: felbamate update.* *Lancet* 1995; 346: 918-9.
10. Wong ICK, Lhatoo SD. *Adverse reactions to new anticonvulsant drugs.* *Drug Saf* 2000; 23 (1): 35-56.
11. *Real Decreto 711/2002, de 19 julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.* *BOE nº 173: 26876-82.*
12. Anónimo. *Actividades de la Comisión Nacional de Farmacovigilancia 1996. Alerta de Farmacovigilancia 1997; 14: 8.*
13. *Vigabatrina (Sabrilix) y defectos del campo visual. Nota informativa del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano. Agencia Española del Medicamento (24 mayo 2000).* <http://www.age-med.es>.
14. Besag FMC. *Behavioural effects of the new anticonvulsants.* *Drug Saf* 2001; 24 (7):513-36.
15. Knowles SR, Utrecht J, Shear NH. *Idiosyncratic drug reactions: the reactive metabolic syndromes.* *Lancet* 2000; 356: 1587-91.
16. Duran M, Danes I. *Síndrome de hipersensibilidad por antiepilepticos.* *Med Clin* 2001; 116: 155-6.
17. Messenheimer JA, Giorgi L, Risner ME. *The tolerability of lamotrigine in children.* *Drug Saf* 2000; 22 (4): 303-12.
18. Knowles SR, Shapiro LE, Shear NH. *Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. Incidence, prevention and management.* *Drug Saf* 1999; 21 (6): 489-501.
19. *Datos de consumo. Servicio de Asistencia Farmacéutica. Servicio Andaluz de Salud.*
20. Spence SJ, Sanka R. *Visual field defects and other ophthalmological disturbances associated with vigabatrin.* *Drug Saf* 2001; 24 (5): 385-404.
21. *Gabapentina. Oxcarbazepina. Ficha de Novedad Terapéutica 2002; nº 2.* <http://www.easp.es/cadime>.
22. *Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid: El Consejo, 2002. p. 1852.*
23. *Food and Drug Administration. Topamax Dear Doc Letter.* <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2001/topamax.htm>