

## MONOTERAPIA CON GABAPENTIN EN EPILEPSIA DE DIFÍCIL CONTROL

Por A. DIAZ, CARLOS COSENTINO y JUAN MANUEL CUBA\*

### RESUMEN

*Dos pacientes con epilepsia de difícil control, una parcial motora y otra generalizada, fueron tratados con Gabapentin a dosis de 600 y 900 mg/d respectivamente. En ambos se obtuvo rápido control de las crisis como monoterapia. Luego de 6 meses continúan sin crisis no observándose efecto colateral alguno. Este reporte sugiere que el Gabapentin sería una buena alternativa de tratamiento no sólo como coadyuvante sino además con monoterapia en este tipo de pacientes.*

### SUMMARY

*We report two patients with uncontrolled epilepsy who received Gabapentin in monotherapy producing an excellent response. Gabapentin was well tolerated.*

*This preliminary report suggests that Gabapentin come be a good option for uncontrolled epilepsy given as a unique drug.*

PALABRAS-CLAVE: Gabapentin, monoterapia, epilepsia de difícil control

KEY WORDS: Gabapentin, monotherapy, uncontrolled epilepsy

### INTRODUCCION

Un adecuado control de las crisis convulsivas con sólo una droga antiepiléptica (DAE) se espera en cerca de dos tercios de pacientes, siendo mejor el pronós-

tico y la respuesta terapéutica en crisis generalizadas que en las parciales<sup>9</sup>. Las evidencias muestran que dentro de las epilepsias de difícil control no más del 10% de pacientes pueden beneficiarse con el uso de dos DAE<sup>7</sup>, sin embargo, dicha com-

\* Instituto de Ciencias Neurológicas "Oscar Trelles Montes", Jr. Ancash 1271, Lima.

binación condicionaría una mayor presentación de alteraciones cognitivas<sup>10</sup> e interacciones medicamentosas adversas. Además, existe menos sustento sobre si la combinación de más de dos DAE, en epilepsias de difícil control, ofrece beneficios adicionales. Con este panorama, la elección de una DAE para este grupo de epilepsias es limitada y en consecuencia los pacientes tienen alto riesgo de desarrollar epilepsia crónica incapacitante.

El Gabapentin (GBP) es una nueva DAE con excelente perfil de eficacia, seguridad y tolerabilidad incluso con resultados superiores a otros anticonvulsivantes como lo demuestran estudios en animales<sup>13</sup>. Su uso como DAE asociada se ha evaluado en humanos con crisis generalizadas y parciales mostrando un adecuado control de las crisis<sup>3</sup>.

Presentamos dos casos de epilepsia de difícil control, una parcial y otra generalizada, en tratamiento con otras DAE en quienes el uso de GBP como monoterapia permitió un excelente control de las crisis.

#### *OBSERVACIONES CLINICAS*

Caso N° 1 (HC 238805): Varón de 30 años, nacido de parto distócico con sufrimiento fetal, con secuela de atetosis doble congénita y retardo psicomotor. Desde los 19 años presenta episodios de agitación psicomotriz con agresividad parcialmente controlados con neurolepticos (clorpromazina y haloperidol).

Seis años después se agregan conductas de autoagresión y crisis tónico-clónicas generalizadas recibiendo fenitoína 300 mg/d y fenobarbital 300 mg/d, luego de 2 años se reduce a 100 mg/d, presentando con este régimen 6 crisis por año. En los últimos años, la frecuencia de las crisis

aumenta a pesar de cumplir con el tratamiento llegando a presentar, en junio 1995, hasta nueve crisis en una semana por lo que se decide adicionar GBP 600 mg/d. Luego de 4 semanas se suspende la fenitoína y dos semanas después el fenobarbital. En la actualidad no presenta convulsiones desde hace 6 meses.

Caso N° 2 (HC 150248): Varón de 60 años, chofer. Desde los 18 años presenta crisis tónico-clónicas generalizadas con una frecuencia de 3 veces por año, recibiendo desde entonces fenobarbital 200 mg/d. Cuatro días antes de su ingreso aparecen parestesias en miembro superior derecho y un día después movimientos clónicos en hemicara derecha, que en algunas ocasiones se extienden al miembro superior derecho, sin trastorno de conciencia. Las crisis al inicio se presentaban cada 15 a 20 minutos y luego cada cinco. Al examen el paciente se encuentra alerta, orientado, sin déficit motor en miembros pero con paresia facial central derecha. Nistagmus horizontal bilateral, ROT algo exagerados y ausencia de signos patológicos. Se observan crisis de movimientos clónicos en la mitad inferior de la hemicara derecha de una duración promedio de 10 segundos a intervalos de 5 minutos, ejecutando órdenes simples durante las crisis. No se observaron movimientos clónicos en otra área corporal.

El tratamiento del primer día fue fenobarbital más fenitoína por vía endovenosa. Al día siguiente se inicia GBP 900 mg/d, como única droga y hasta la fecha, cinco meses después, permanece asintomático y con buena tolerancia al medicamento.

#### *DISCUSION*

Las principales causas de fracaso terapéutico con las DAE clásicas son sus

estrechos rangos terapéuticos y su toxicidad sistémica y neurológica<sup>6</sup>. Por lo general las epilepsias de difícil control requieren la administración por tiempo prolongado de más de una DAE lo que genera problemas en el cumplimiento, aumento de la toxicidad y potenciales interacciones adversas con otras DAE u otros medicamentos<sup>10</sup>.

La FDA aprobó, en enero de 1994, al GBP como tratamiento de adición en pacientes mayores de 12 años con crisis parciales con o sin generalización secundaria. De estructura similar al ácido gamma-aminobutírico (GABA) el GBP cruza fácilmente la barrera hematoencefálica<sup>4</sup>. Su mecanismo de acción no es bien conocido sin embargo, su eficacia en modelos animales sugiere que se debería a un cambio en la concentración o metabolismo de algunos aminoácidos cerebrales como la leucina, isoleucina y valina<sup>11</sup> o una limitación de los potenciales de acción sodio-dependientes<sup>13</sup>. Una revisión de datos publicados indica que el GBP, como DAE agregada, es efectivo en el control de crisis tónico-clónicas primariamente generalizadas<sup>3</sup> y parciales<sup>1,12</sup> sin embargo, en relación a otros tipos de crisis los datos son insuficientes. Por otro lado, estudios a largo plazo sugieren que su eficacia y tolerabilidad se mantienen durante el uso prolongado<sup>8</sup>. Los primeros ensayos clínicos como monoterapia en pacientes con epilepsia parcial muestran resultados prometedores<sup>2</sup>.

Este reporte preliminar con GBP como DAE única, indica que a dosis de 600 y 900 mg/d fue efectivo en el tratamiento de epilepsia de difícil control generalizada y parcial respectivamente. Las dosis administradas fueron elegidas según estudios de tolerabilidad y experiencias clínicas anteriores<sup>1,3,12</sup>. Así, en un estudio doble ciego-randomizado en pacientes con

crisis generalizadas y parciales refractarias se usaron 3 dosis de GBP como DAE asociada (300, 600 y 900 mg/d). Se encontró un mejor control de las crisis en el grupo que recibió las dosis más altas<sup>3</sup>. En otros estudios multicéntricos se evaluó GBP (1200 mg/d), como DAE asociada, con placebo en crisis parciales refractarias con o sin generalización secundaria demostrando su superioridad en reducir la frecuencia de las crisis<sup>1,12</sup>.

Debe mencionarse además la buena tolerancia del GBP aún con dosis altas de las otras DAE, sugiriendo que mantiene su eficacia sin interacciones adversas, por esto es innecesario corregir las dosis de las otras DAE<sup>4</sup>. Esto es muy importante dentro del manejo de la epilepsia puesto que un número significativo de pacientes requieren un tratamiento con múltiples drogas. Lo hace entonces una DAE ideal y una interesante opción terapéutica de primera línea sobre todo en epilepsia parcial.

Para los pacientes la introducción de nuevas DAE útiles en el manejo de las epilepsias de difícil control significa un mejor pronóstico en sus estilos de vida. Un ejemplo es el vigabatrin (VGB) un análogo del GABA, que actúa como un inhibidor irreversible y selectivo de la GABA-transaminasa<sup>13</sup>, la enzima responsable de la degradación del neurotransmisor inhibitorio GABA. Su tolerancia y actividad antiepiléptica como DAE asociada ha sido establecida en numerosos estudios clínicos doble ciego, controlados con placebo<sup>5</sup>. Sin embargo su uso como monoterapia no ha sido aún evaluado.

Así, los pocos pacientes, aunque de número significativo, con epilepsia de difícil control tienen mejores perspectivas futuras no sólo para el control de sus crisis sino en su desenvolvimiento ante los desafíos que les presenta la vida.

## RÉSUMÉ

Nous rapportons deux patients avec des crises épileptiques pharmaco-résistantes. Nous avons essayé le Gabapentin à la dose de 600 et 900 mg/j avec un excellent résultat. Nous pensons que la monothérapie avec le Gabapentin peut constituer une excellente alternative pour ces types de patients.

## ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden zwei Patienten mit schwerer partieller motorischer bzw. generalisierter Epilepsie untersucht, die mit 600 bzw. 900 mgr./d Gabapentin behandelt wurde. Beide Patienten zeigten eine deutliche Besserung ihrer Beschwerden. Nach 6 Monaten Beobachtung blieben beide Patienten immer noch symptomfrei. Die Verfasser behaupten, dass Gabapentin eine gute Alternative in der Behandlung der Epilepsie sei.

## BIBLIOGRAFIA

1. ANHUT, H., ASHMAN, P., FEUERSTEIN, T.J., & THE INTERNATIONAL GABAPENTIN STUDY GROUP (1994): "Gabapentin (Neurontin®) as add-on therapy in patients with partial seizures: A double-blind, placebo-controlled study". *Epilepsia*, 35: 795-801-
2. ANHUT, H., GREINER, M., MÖCKEL, & THE INTERNATIONAL GABAPENTIN MONOTHERAPY STUDY GROUP (1994): "Gabapentin (Neurontin®) monotherapy: A fixed-dose comparison in newly diagnosed patients with partial epilepsy". Parke-Davis Pharmaceutical Research, Division of Warner-Lambert Company, Ann Arbor, Michigan, USA-
3. CRAWFORD, P., GHADIALI, E., LANE, (1987): "Gabapentin as an antiepileptic drug in man". *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 50: 682-686-
4. GOA, K.L. & SORKIN, E.M. (1993): "Gabapentin: a review of its pharmacological properties and clinical potential in epilepsy". *Drugs*, 46: 409-427-
5. GRANT, S.M. & HEEL, R.C. (1991): "Vigabatrin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in epilepsy and disorders of motor control". *Drugs*, 41: 889-926-
6. HOMAN, R.W., MILLER, B. & THE VETERANS ADMINISTRATION EPILEPSY COOPERATIVE STUDY GROUP (1987): "Causes of treatment failure with antiepileptic drugs vary over time". *Neurology*, 37: 1620-1623-
7. MATTSON, R.H., CRAMER, J.A. & COLLINS, J.F. (1985): "Comparison of carbamazepine, phenytoin and primidone in partial and secondary generalized tonic-clonic seizures". *N Engl J Med*, 313: 145-151-
8. OJEMANN, L.M., WILENSKY, A.J. & TENKIN, N.R. (1992): "Long-term treatment with gabapentin for partial epilepsy". *Epilepsy Res*, 13: 159-165-
9. PEDLEY, T.A. (1993): "The Challenge of intractable epilepsy". *New Trends in Epilepsy Management: The role of gabapentin*, Chadwick D (ed), Royal Society of Medicine Services Limited, London.-
10. PERRINE, K. & CONGETT, S. (1994): "Neurobehavioral problems in epilepsy". *Neurol Clin*, 12: 129-152-
11. TAYLOR, Ph.D. (1994): "Emerging perspectives on the mechanism of action of gabapentin". *Neurology*, 44 (suppl 5): S10-S16. -
12. UK GABAPENTIN STUDY GROUP (1990): "Gabapentin in partial epilepsy". *Lancet*, 335: 1114-1117-
13. UPTON, N. (1994): "Mechanisms of action of new antiepileptic drugs: rational design and serendipitous findings". *TIPS*, 15: 456-463