

Brivaracetam (▼ Briviact[®], UCB Pharma) en epilepsia

RESUMEN

El brivaracetam es un inhibidor de la exocitosis de neurotransmisores (incluyendo la de glutamato y aspartato), mediante la actuación selectiva sobre la proteína 2A de las vesículas sinápticas (SV2A), previniendo con ello la extensión de la onda epiléptica excitatoria a partir del foco epileptógeno. El brivaracetam está estrechamente relacionado con el levetiracetam, tanto farmacológica como estructuralmente y ha sido autorizado para la terapia concomitante en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad con epilepsia. Su eficacia ha sido adecuadamente contrastada frente a placebo, con diferencias estadísticamente significativas cuyo rango está en línea con lo observado con otros fármacos antiepilépticos en este tipo de pacientes y que se considera como clínicamente relevante. Desde el punto de vista de la seguridad, presenta un perfil toxicológico relativamente benigno, equiparable al de levetiracetam, destacando la somnolencia, el vértigo y la fatiga, aunque solo en un 3-4% de los pacientes obligan a suspender el tratamiento. No se dispone de estudios directamente comparativos con su precedente farmacológico, el levetiracetam, aunque la comparación indirecta – de valor meramente orientativo – no parece indicar diferencias en eficacia dignas de mención. En términos de seguridad, el perfil tampoco parece mostrar diferencias cualitativas relevantes.

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

Una **crisis cerebral** es cualquier episodio brusco y transitorio motor, sensitivo, sensorial y psíquico, consecutivo a una disfunción pasajera, parcial o global del cerebro. Por su parte, una **crisis epiléptica** es aquella crisis cerebral que resulta de una descarga neuronal de alta frecuencia en una zona del cerebro, que se repetirá a lo largo del tiempo y es el resultado de una afección crónica. De hecho, la *International League Against Epilepsy* (ILAE, Liga Internacional contra la Epilepsia) define a la epilepsia como *una condición caracterizada por crisis epilépticas recurrentes (dos o más) no provocadas por alguna causa inmediatamente identificable*. Un concepto íntimamente relacionado con las crisis epilépticas es el de **síndrome epiléptico**, un trastorno cerebral caracterizado por un grupo de síntomas y signos que se presentan habitualmente de manera conjunta, aunque puedan tener etiologías diversas. Por último, el **estado de mal epiléptico** (*status epilepticus*) es un síndrome bastante especial y grave, generalmente referido como cualquier crisis epiléptica que dure más de 30 minutos, o bien la reiteración de crisis epilépticas sin restablecimiento de la consciencia entre ellas. Los síntomas relacionados con el cuadro epiléptico se relacionan con la localización anatómica del foco epiléptico y su extensión, y pueden ir desde un leve tic o un breve paréntesis en la atención del sujeto a una crisis convulsiva generalizada de varios minutos de duración (Cuéllar, 2015).

La tasa de prevalencia de epilepsia entre la población española mayor de 18 años es de 18 casos por cada mil habitantes, lo que representa que actualmente hay algo más de 700.000 enfermos en todo el país. La prevalencia de epilepsia activa, es decir, los pacientes que presentan sintomatología y que son los que requieren intervención médica y más recursos sanitarios, está próxima a los 250.000 individuos y la tasa cruda de incidencia se sitúa en 7 casos por cada millar de habitantes. La incidencia es mayor en niños entre 6 y 14 años, adolescentes y ancianos (en las edades por encima de 60 años la incidencia se sitúa 1,3/1.000 habitantes); en este sentido, la incidencia acumulada de epilepsia hasta la edad de 80 años alcanza el 3%. Se estima que el 5-10% de la población experimentará una crisis a lo largo de su vida y hasta un 20 % de estos tendrán crisis recurrentes; poco más de la mitad de las crisis son parciales (57%) y más del 60% de los síndromes epilépticos son síndromes focales. En muchos estudios se ha encontrado una incidencia y una prevalencia relativamente superiores en varones. La epilepsia incrementa entre 5 y 10 veces el riesgo de muerte prematura con la relación a la población general.

Los síntomas relacionados con el cuadro epiléptico se relacionan con la localización anatómica del foco epiléptico y su extensión, y pueden ir desde un leve tic o un breve paréntesis en la atención del paciente a una crisis convulsiva generalizada, de varios minutos de duración. La Clasificación de las Crisis Epilépticas de la ILAE las agrupa en:

1. Crisis Generalizadas

- a. Crisis tónico-clónicas (en cualquier combinación)
- b. Ausencias:
 - i. Típicas
 - ii. Atípicas
 - iii. Con características especiales (ausencia mioclónica, mioclonía palpebral)
- c. Crisis mioclónicas
- d. Crisis tónicas
- e. Crisis clónicas
- f. Crisis atónicas

2. **Crisis focales o locales:** Pueden describirse en función de la gravedad de la crisis, el supuesto lugar de origen, la secuencia básica de fenómenos y otras.

Las **crisis epilépticas generalizadas** se originan en un punto y rápidamente comprometen redes de distribución bilateral (en ambos hemisferios), que pueden incluir estructuras corticales y subcorticales, si bien no tienen que afectar necesariamente a toda la corteza cerebral; pueden ser asimétricas. Aunque una crisis individual pueda aparecer localizada, la localización y lateralización no tienen por qué repetirse de una crisis a otra. Las crisis generalizadas pueden ser **convulsivas**, es decir, con movimientos asociados (tónicas, clónicas, tónico-clónicas y mioclónicas), y **no convulsivas** (ausencias y crisis atónicas). Representan aproximadamente el 30% del total de casos de epilepsia diagnosticados.

Las **crisis epilépticas focales** se originan en redes que se limitan a un hemisferio, con una localización más o menos amplia. Para cada tipo de crisis, la localización de su inicio se repite de una crisis a otra, con patrones de propagación que pueden implicar el hemisferio contralateral (*secundariamente generalizadas*). Suponen en torno al 60% de todos los cuadros diagnosticados de epilepsia. De acuerdo con su localización, pueden ser frontales, parietales, temporales u occipitales. Según haya o no afectación de la conciencia, se consideran *simples* o *complejas*.

Los **síndromes epilépticos** agrupan a aquellos tipos de epilepsia que, teniendo formas de presentación y cursos clínicos similares, responden a etiologías diversas. Cada uno de los síndromes epilépticos combina uno o más tipos de crisis epilépticas, con distintos signos y síntomas.

Las causas de la epilepsia varían notablemente con la edad del paciente. En algunos tipos se presentan crisis en una etapa determinada de la vida y, con el tiempo, cesan; en otros, se producen crisis durante toda la vida. Un 30% de los casos de epilepsia son de origen genético; el 40% están originados por malformaciones cerebrales, traumatismos craneoencefálicos, infecciones del sistema nervioso, hemorragias intracraneales, tumores cerebrales o trastornos metabólicos, y el 30% restante son de causa desconocida. Sea cual sea la causa inmediata, la base patológica de las crisis epilépticas consiste siempre en una descarga neuronal anormal y exagerada. A nivel sináptico, la transmisión de los impulsos nerviosos está modulada fundamentalmente por la acción de dos neurotransmisores, uno de carácter *neuroexcitatorio*, el ácido glutámico, y otro *neuroinhibitorio*, el ácido gamma-aminobutírico (GABA).

La epilepsia comporta la presencia de uno o varios núcleos de neuronas epileptógenas o epilépticas – con una actividad eléctrica anormal y persistente – en una zona cerebral que presenta una alteración del tejido cerebral y que es denominada *foco epiléptico*. Las crisis epilépticas se deben a una descarga anómala y de frecuencia muy elevada en uno o varios grupos pequeños de neuronas epilépticas, que pueden difundir a otras áreas o incluso generalizarse. Estas descargas se producen por la activación sincrónica (al mismo tiempo) de estos pequeños grupos celulares que constituyen el foco epiléptico, capaces de desencadenar una actividad sináptica excitatoria excesiva, a través de descargas de potenciales de acción de frecuencia muy alta.

Las neuronas epilépticas son intrínsecamente hiperexcitables y presentan despolarizaciones anormales, lentas, muy amplias y prolongadas (más de 100 ms). Se conocen como PDS (*paroxysmal depolarization shift*) y son las responsables de la génesis de potenciales de acción de alta frecuencia. La estimulación de receptores de aminoácidos excitatorios – como el NMDA o el AMPA, receptores de ácido glutámico – produce también este patrón de respuestas. La dispersión de las descargas epilépticas

está relacionada básicamente por un desequilibrio entre la neurotransmisión inhibitoria y la excitatoria. Una consecuencia de las crisis inducidas por estímulos eléctricos, químicos o lesiones cerebrales es la producción de brotes axónicos (*sprouting*) en varias áreas del sistema nervioso central (SNC) que facilitarían la expansión de las descargas epilépticas en posteriores ataques. Este fenómeno también se observa en el cerebro humano epiléptico. Los pasos intermedios entre el estímulo de NMDA y la aparición de los brotes ha sido relacionado con la estimulación de ciertos *genes de respuesta inmediata* (*c-fos*, *c-jun*), cuya expresión favorecería la formación del factor de crecimiento nervioso (*nerve growth factor*) que, actuando sobre sus propios receptores, favorecería la aparición de los brotes axónicos.

Parece que en muchos de los pacientes se ponen en marcha diversos mecanismos homeostáticos para contrarrestar la hiperexcitabilidad, probablemente relacionados con la expresión de varios genes que codifican distintos péptidos implicados en un aumento de la transmisión inhibitoria (GABAérgica) o una disminución de la excitatoria (glutamatérgica).

Atendiendo a la hipótesis predominante sobre la naturaleza electroquímica de la epilepsia, podemos clasificar a los fármacos antiepilépticos actualmente disponibles en dos grandes grupos, según actúen primordialmente sobre las neuronas del sistema nervioso central inhibiendo su hiperexcitabilidad o bien potenciando su estabilización.

- **Inhibición de la hiperexcitabilidad neuronal cortical:**

- *Modulando determinados canales iónicos presentes en las membranas neuronales* que son responsables del intercambio iónico entre el interior y el exterior neuronal, lo que permite actuar sobre las propiedades eléctricas de las neuronas corticales y su capacidad para ser excitadas por las descargas de otras neuronas. Esto incluye diversos canales de sodio (Na^+), potasio (K^+) y calcio (Ca^{2+})
- *Inhibiendo el sistema glutamato-aspartato*, implicado en la activación – reducción del umbral de excitabilidad – de las neuronas corticales
- *Inhibiendo la exocitosis de neurotransmisores* (incluyendo la de glutamato y aspartato), mediante la actuación sobre las *proteínas SV2*. La proteína de la vesícula sináptica 2 (SV2) es una glucoproteína presente en las membranas neuronales, donde es necesaria para la neurotransmisión normal mediante su intervención en la regulación de la exocitosis estimulada por el calcio. La SV2 existe en tres isoformas (SV2A, SV2B y SV2C), presentes en todas las vesículas sinápticas independientemente del tipo de transmisor. La SV2A y SV2B están ampliamente distribuidas en el sistema nervioso, mientras que la SV2C solo se observa en un pequeño número de neuronas en ciertas zonas cerebrales. En el cerebro, la SV2A se expresa con los niveles mayores en las regiones subcorticales, mientras que el mayor nivel de expresión de la SV2B se produce en la corteza y el hipocampo. La SV2 se expresa también en las vesículas secretoras de las células neuroendocrinas en el tubo digestivo, el páncreas, la adenohipófisis, la glándula tiroidea, la glándula paratiroidea y el bulbo raquídeo anterior, y además en las células principales exocrinas de la mucosa gástrica.

- **Inhibición de la hiperexcitabilidad neuronal cortical**

- *potenciando el sistema GABAérgico*. A pesar de la notable simplicidad molecular del GABA, que invita a diseñar análogos más potentes y más modulables farmacocinéticamente que este neurotransmisor neuroinhibitorio, lo cierto es que los diferentes fármacos que han ido desarrollándose y que emulan dicha estructura han mostrado una complejidad farmacodinámica mucho mayor de lo previsto. En la práctica, los mecanismos activos sobre la cinética fisiológica del GABA o sobre sus receptores neuronales son muy diversos y, frecuentemente, coexisten para un mismo fármaco; así, nos encontramos con agonistas de los receptores GABA_A y GABA_B , potenciadores de la síntesis de GABA, inhibidores de su metabolismo o de su recaptación presináptica.

Junto con la potenciación GABAérgica, suele citarse a los *inhibidores de la anhidrasa carbónica*, en particular la acetazolamida, un diurético que ha venido siendo utilizado en epilepsia – aunque de forma restringida – desde hace más de 50 años. Produce una acumulación de CO_2 a nivel cerebral por

inhibición del 90% de la anhidrasa carbónica localizada en la neuroglia, mielina y plexo coroideo. Su efecto antiepiléptico parece relacionarse con su capacidad para producir acidosis metabólica y, con ello, facilitar la estabilización neuronal. Sin embargo, algunos autores apuntan también otros efectos más directos sobre la membrana neuronal; no obstante, su utilidad en cuadros epilépticos es muy limitada y suele reservarse para cuadros refractarios a los tratamientos farmacológicos convencionales.

En realidad, la gran mayoría de los fármacos antiepilépticos actualmente utilizados en clínica actúan a través de varios mecanismos al mismo tiempo (ver tabla 1), aunque con diferente relevancia en cuanto a sus efectos clínicos, lo que – junto a las particularidades farmacocinéticas de cada agente – se traduce en la práctica en que el perfil clínico de cada fármaco es bastante específico. Obviamente, las recomendaciones incluidas en las diferentes guías clínicas están sujetas a una permanente revisión y evolución aunque, como criterio básico, se considera globalmente la efectividad (eficacia + tolerabilidad), junto con la farmacocinética, la facilidad de uso, el perfil de interacciones, la experiencia a largo plazo y la indicación para su uso en monoterapia. Sea como fuere, la elección de un tratamiento antiepiléptico debe ser individualizada en función del perfil del paciente, por lo que, en ocasiones, las opciones alternativas, consideradas inicialmente como de segunda elección, pueden ser la primera opción.

Tabla 1. Mecanismos de acción de los antiepilépticos (Cuéllar, 2015)

Tipo	Acción global	Acción específica	Mecanismo principal	Mecanismo secundario	Mecanismo marginal	
Inhibidores de la excitabilidad neuronal	Modulación de canales iónicos	Bloqueo de canales de sodio (Na^+)	Carbamazepina Eslicarbazepina Fenitoína Lacosamida Lamotrigina Oxcarbazepina Rufinamida	Fenobarbital Topiramato Zonisamida	Benzodiazepinas Etosuximida Gabapentina Valproico, ácido	
		Bloqueo de canales de calcio (Ca^{2+}) tipo T	Etosuximida Zonisamida		Valproico, ácido	
		Bloqueo de canales de calcio (Ca^{2+}) tipo N y P/Q	Gabapentina Pregabalina	Lamotrigina Oxcarbazepina Zonisamida	Benzodiazepinas Fenobarbital Fenitoína Levetiracetam	
		Bloqueo de canales de calcio (Ca^{2+}) tipo L		Carbamazepina Topiramato		
		Activación de canales de potasio (K^+)	Retigabina	Oxcarbazepina Topiramato	Carbamazepina Eslicarbazepina Etosuximida	
	Inhibición del sistema glutamato-aspartato	Inhibición de la liberación de glutamato			Carbamazepina Eslicarbazepina Fenobarbital Gabapentina Lamotrigina Oxcarbazepina Pregabalina Valproico, ácido Vigabatrina	Fenitoína Zonisamida
		Inhibición de la liberación de aspartato			Valproico, ácido	
		Antagonismo sobre receptores NMDA				Levetiracetam
		Antagonismo sobre receptores AMPA	Perampanel	Fenobarbital Lamotrigina Topiramato		
		Antagonismo sobre receptores KA		Topiramato		
Inhibidores de la exocitosis	Fijación a proteínas SV2	Brivaracetam Levetiracetam				
Poten ciado res	Potenciación del sistema GABAérgico	Agonismo sobre receptores $GABA_A$	Benzodiazepinas Fenobarbital	Topiramato	Estiripentol Fenitoína Levetiracetam	

				<i>Retigabina</i>
	<i>Agonismo sobre receptores GABA_B</i>		Gabapentina	<i>Vigabatrina</i>
	<i>Aumento de la síntesis de GABA</i>		Gabapentina Valproico, ácido	
	<i>Inhibición del metabolismo del GABA</i>	Vigabatrina	Estiripentol Gabapentina Valproico, ácido	<i>Retigabina</i>
	<i>Aumento de la liberación de GABA</i>		Gabapentina	<i>Valproico, ácido</i> <i>Zonisamida</i>
	<i>Inhibición de la recaptación de GABA</i>	Estiripentol Tiogabina	Gabapentina Vigabatrina	
Otros	<i>Inhibición de la anhidrasa carbónica</i>	Acetazolamida		<i>Topiramato</i> <i>Zonisamida</i>

Sea como fuere, alrededor del 40% de los enfermos con una primera crisis tiene recidivas, por lo que el tratamiento no está indicado en todos los pacientes con una primera crisis. El riesgo de recidiva tras la segunda crisis es de aproximadamente el 65%, por lo que en estos casos el tratamiento está indicado casi siempre. El riesgo de recurrencia tras una primera crisis es mayor cuando se asocia con patología cerebral adicional (p. ej., lesiones estructurales o retraso del desarrollo mental), alteraciones epileptiformes en el EEG y antecedentes familiares de epilepsia, por lo que en estos casos puede estar indicado iniciar el tratamiento a partir de la primera crisis, sobre todo cuando se asocian los tres factores. En este sentido, en adultos con factores de riesgo, la probabilidad de recurrencia es alta (50 a 70%), por lo que se recomienda tratamiento. Por el contrario, en las crisis agudas sintomáticas (p. ej., inmediatamente después de un traumatismo craneal), en los niños con una primera crisis de cualquier tipo y en los adultos con una primera crisis generalizada tonicoclónica, el riesgo de recurrencia es bajo y no suele estar indicado el tratamiento.

En general, el tratamiento debe iniciarse con un solo fármaco, procediendo a titular la dosis hasta alcanzar la dosis eficaz o la dosis máxima tolerada. Si persisten las crisis, el primer fármaco antiepiléptico debe ser sustituido por otro, añadiendo primero el segundo hasta alcanzar la dosis eficaz y, a continuación, reduciendo lentamente la dosis del primer fármaco hasta suspenderlo. No debe demorarse el cambio del fármaco una vez que se ha comprobado que las crisis persisten a pesar de emplear la dosis máxima tolerada. La determinación de los niveles plasmáticos es de utilidad limitada para establecer la dosificación y no debe sustituir la basada en la respuesta clínica; por el contrario, sí son especialmente útiles para evaluar el grado de adherencia al tratamiento por el paciente.

Numerosos ensayos clínicos controlados han registrado que en torno a un 60-65% de los pacientes responden bien al primer fármaco ensayado y un 20-25% adicional terminan respondiendo a la monoterapia mediante cambio de fármaco. Sólo un 10% de los pacientes obtienen mayor beneficio de una combinación inicial de medicamentos que de un régimen monoterápico. Este concepto ha cambiado el enfoque del tratamiento antiepiléptico, que tradicionalmente se basaba en un régimen escalonado aditivo que desembocaba rápidamente en la politerapia. La idea prevalente en la actualidad es el cambio de medicación hasta encontrar el más adecuado y solo después de que se haya comprobado que la monoterapia es insatisfactoria, recurrir a las combinaciones.

En cualquier caso, la clave del tratamiento antiepiléptico reside en buscar un equilibrio entre la eficacia y los efectos colaterales. La dosis debe ajustarse individualmente para cada paciente, a lo que ayuda bastante el conocimiento de las características farmacocinéticas de los medicamentos y en muchos casos es útil la determinación de niveles plasmáticos. En particular es importante tener en cuenta el tiempo que tarda cada medicamento en alcanzar niveles plasmáticos estables o estado estacionario (*steady state*), porque algunos fracasos de la terapia antiepiléptica son atribuidos al abandono prematuro del fármaco por no obtener respuesta a corto plazo.

El tiempo que debe mantenerse el tratamiento antiepiléptico es una cuestión delicada. Algunos pacientes necesitarán seguir la terapia de por vida, pero es un hecho comprobado que un porcentaje elevado no recaen una vez suspendida la medicación. Parece que son factores desfavorables presentar anormalidades neurológicas, ataques de más de un tipo, necesitar más de un medicamento o haber

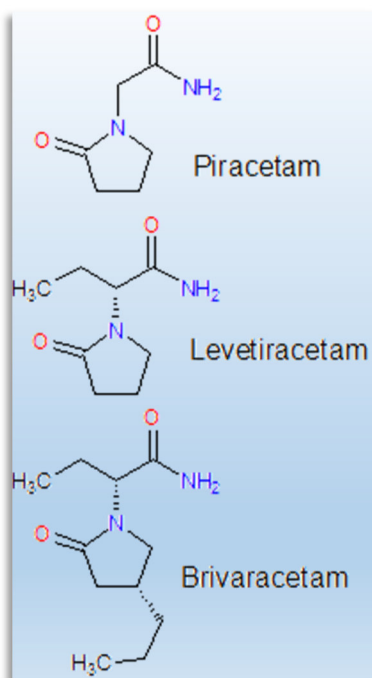
aparecido la epilepsia en edad adulta; pero la única forma de dilucidar definitivamente cada caso es hacer la prueba. En niños que han pasado dos años sin ataques, el índice de remisión es algo superior al 75%, mientras que en adultos es del orden del 60%. Muchos autores recomiendan una retirada muy gradual de la medicación una vez transcurridos dos años sin ataques; otros elevan el tiempo de espera a cuatro años.

ACCIÓN Y MECANISMO

El brivaracetam es un inhibidor de la exocitosis de neurotransmisores (incluyendo la de glutamato y aspartato), mediante la actuación selectiva sobre la proteína 2A de las vesículas sinápticas (SV2A), previniendo con ello la extensión de la onda epiléptica excitatoria a partir del foco epileptógeno. El medicamento ha sido autorizado para la **terapia concomitante en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad con epilepsia.**

La SV2 es una glucoproteína de transmembrana presente en las neuronas, donde es necesaria para la neurotransmisión normal mediante su intervención en la regulación de la exocitosis estimulada por calcio (Ca^{2+}). Existen tres isoformas o variantes bioquímicas de la SV2: SV2A, SV2B y SV2C, todas ellas presentes en todas las vesículas sinápticas, independientemente del tipo de transmisor. La SV2A y SV2B están ampliamente distribuidas en el sistema nervioso, mientras que la SV2C solo se observa en un pequeño número de neuronas en ciertas zonas cerebrales. En el cerebro, la SV2A se expresa con los niveles mayores en las regiones subcorticales, mientras que el mayor nivel de expresión de la SV2B se produce en la corteza y el hipocampo. Las SV2 se expresan también en las vesículas secretoras de las células neuroendocrinas en el tubo digestivo, el páncreas, la adenohipófisis, la glándula tiroidea, la glándula paratiroidea y el bulbo raquídeo anterior, y además en las células principales exocrinas de la mucosa gástrica.

El brivaracetam no ha mostrado efectos significativos sobre diferentes canales de calcio dependientes del voltaje o sobre receptores glutamatérgicos o GABAérgicos.



ASPECTOS MOLECULARES

El brivaracetam, como el levetiracetam, son análogos moleculares del piracetam, un antiguo medicamento de difícil encaje farmacológico que habitualmente se incluye dentro de los denominados fármacos *nootrópicos*. A pesar de que la estructura sugiere una cierta relación con el GABA, dado el anillo de pirrolidona (que puede considerarse como una forma cíclica de GABA, por condensación de sus grupos carboxilo y amina, formando una lactama), lo cierto es que su mecanismo de acción no está relacionado con este neurotransmisor inhibitorio.

EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas del brivaracetam han sido adecuadamente contrastadas en las indicaciones autorizadas mediante cuatro ensayos clínicos de fase 3 (confirmatorios de eficacia y seguridad), aleatorizados, multicéntricos, doblemente ciegos y controlados con placebo, llevados a cabo sobre pacientes con epilepsia focal o síndrome epiléptico con crisis epilépticas de inicio parcial, con o sin generalización posterior (secundaria), inadecuadamente controlados con hasta dos fármacos antiepilépticos (incluyendo en algunos casos levetiracetam) y con edades comprendidas entre los 16 años y los 70 años (en dos de los estudios) u 80 años (en el tercer estudio). Todos los pacientes habían experimentado al menos dos crisis epilépticas al mes durante los tres meses previos al comienzo del

estudio. La dosificación fue fija en tres de los estudios, utilizándose dosis de 5, 20, 50, 100 y 200 mg/día, repartidas en dos dosis orales iguales diarias (mañana y tarde); en el cuarto estudio (Kwan, 2014) hubo una titulación de la dosis a lo largo de ocho semanas (empezando por 20 mg/día hasta un máximo de 150 mg/día).

Los estudios tuvieron en dos fases consecutivas, la primera de las cuales consistió en un periodo de ocho semanas, previo a la aleatorización de los pacientes, durante la que estos mantuvieron una posología estable del tratamiento que venían utilizando; la segunda fase consistió en un periodo de 12 semanas (8 en uno de ellos), doblemente ciego, durante la que se administró el tratamiento con brivaracetam o placebo.

La variable clínica primaria fue la variación de la frecuencia semanal de crisis epilépticas al cabo de 12 semanas, siendo la variable secundaria más relevante la tasa de respondedores al final del estudio, definiendo como respondedor al paciente que experimentó una reducción de al menos un 50% en la frecuencia semanal de crisis epilépticas. Las características y resultados de los ensayos clínicos controlados con placebo están recopilados en la tabla 1.

Tabla 1. Estudios clínicos de fase 3 con brivaracetam controlados con placebo

Tratamientos comparados	Brivaracetam 20 mg/día Brivaracetam 50 mg/día Brivaracetam 100 mg/día Placebo	Brivaracetam 5 mg/día Brivaracetam 20 mg/día Brivaracetam 50 mg/día Placebo	Brivaracetam 100 mg/día Brivaracetam 200 mg/día Placebo	Brivaracetam (dosis ajustada de 20-150 mg/día) Placebo
Pacientes aleatorizados	398	396	760	480
Edad (media)	37,2 años (81% <50 años)	38,1 años (81% <50 años)	39,5 años	
Sexo (% varones)	57%	49%	48%	
Raza (% blancos)	77%	72%	72%	
IMC (media)	25,0 kg/m ²	27,6 kg/m ²	26,5 kg/m ²	
Uso concomitante de antiepilépticos durante el estudio	Carbamazepina (47%) Ácido Valproico (22%) Lamotrigina (21%) Oxcarbazepina (20%) Levetiracetam (19%)	Carbamazepina (25%) Ácido Valproico (24%) Fenitoína (24%) Topiramato (23%) Levetiracetam (23%)	Carbamazepina (37%) Lamotrigina (26%) Ácido Valproico (22%)	
Edad media de inicio de las crisis epilépticas	15 años	14 años	17 años	
Duración media de la epilepsia	22 años	24 años	23 años	
Tasa de respondedores	Brivaracetam 20 mg/día: 27,3% Brivaracetam 50 mg/día: 27,3% (ns) Brivaracetam 100 mg/día: 36,0% Placebo: 20,0%	Brivaracetam 5 mg/día: 21,9% (ns) Brivaracetam 20 mg/día: 23,2% (ns) Brivaracetam 100 mg/día: 32,7% Placebo: 16,7%	Brivaracetam 100 mg/día: 38,9% Brivaracetam 200 mg/día: 37,8% Placebo: 21,6%	Brivaracetam: 30,3% Placebo: 16,7%
Reducción (%) de la frecuencia de crisis vs. Placebo	Brivaracetam 20 mg/día: -6,8% (ns) Brivaracetam 50 mg/día: -6,5% (ns) Brivaracetam 100 mg/día: -11,7%	Brivaracetam 5 mg/día: +0,9% (ns) Brivaracetam 20 mg/día: -4,1% (ns) Brivaracetam 50 mg/día: -12,8%	Brivaracetam 100 mg/día: -22,8% Brivaracetam 200 mg/día: -23,2%	Brivaracetam: -8,0% (ns)
Referencia	Ryvlin, 2014	Biton, 2014	Klein, 2015	Kwan, 2014

Nota: Todas las diferencias en la variable primaria observadas con los datos del medicamento de referencia y los del placebo fueron estadísticamente significativas, salvo aquellas **notadas con (ns)**.

Desde el punto de vista de la **seguridad**, el brivaracetam presenta un **perfil toxicológico** relativamente benigno, equiparable al de levetiracetam, destacando por encima de todo los efectos adversos de naturaleza neurológica, de intensidad (severidad) leve a moderada. Los eventos adversos más comunes que aparecieron durante el tratamiento fueron **somnolencia** (11,5-16,8% con las dosis de 50, 100 y 200 mg/día de brivaracetam vs. 8,5% con placebo), **vértigo** (8,8-14,4 vs. 7,2%), **fatiga** (7,0-11,6 vs. 3,7%) y **náusea** (3,6-4,2 vs. 2,4%). La tasa de abandono del tratamiento con brivaracetam fue del 3,5% (dosis de 50 mg/día), 3,4% (100) y 4,0% (200) vs. 1,7% con placebo.

ASPECTOS INNOVADORES

El brivaracetam es un inhibidor de la exocitosis de neurotransmisores (incluyendo la de glutamato y aspartato), mediante la actuación selectiva sobre la proteína 2A de las vesículas sinápticas (SV2A), previniendo con ello la extensión de la onda epiléptica excitatoria a partir del foco epileptógeno. La SV2 es una glucoproteína de transmembrana presente en las neuronas, donde es necesaria para la neurotransmisión normal mediante su intervención en la regulación de la exocitosis estimulada por calcio (Ca²⁺). El brivaracetam está estrechamente relacionado con el levetiracetam, tanto farmacológica como estructuralmente y ha sido autorizado para la terapia concomitante en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad con epilepsia.

Su eficacia ha sido adecuadamente contrastada frente a placebo, con diferencias estadísticamente significativas con dosis de 50, 100 y 200 mg/día de brivaracetam, tanto en lo que se refiere a la tasa de pacientes respondedores que es 14-19 puntos porcentuales mayor que con placebo (27-38% vs. 17-22%), como en la tasa media de reducción de la frecuencia de crisis epilépticas, entre 12 y 23 puntos porcentuales mayor en los pacientes tratados con brivaracetam que con placebo. Este rango de diferencias está en línea con lo observado con otros fármacos antiepilépticos en este tipo de pacientes y se considera como clínicamente relevante (EMA, 2015).

Desde el punto de vista de la seguridad, presenta un perfil toxicológico relativamente benigno, equiparable al de levetiracetam, destacando la somnolencia, el vértigo y la fatiga, aunque solo en un 3-4% de los pacientes obligan a suspender el tratamiento.

Lamentablemente, no se dispone de estudios directamente comparativos con su precedente farmacológico, el levetiracetam, aunque la comparación indirecta – de valor meramente orientativo – no parece indicar diferencias en eficacia dignas de mención. En términos de seguridad, el perfil tampoco parece mostrar diferencias cualitativas relevantes.

VALORACIÓN

BRIVARACETAM
▼ BRIVIACT® (UCB Pharma)
Grupo Terapéutico (ATC): N03AX. SISTEMA NERVIOSO. Antiepilépticos: otros.
Indicaciones autorizadas: Terapia concomitante en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad con epilepsia.
SIN INNOVACIÓN. No implica aparentemente ninguna mejora farmacológica ni clínica en el tratamiento de las indicaciones autorizadas.

FÁRMACOS RELACIONADOS REGISTRADOS EN ESPAÑA

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Levetiracetam	Keppra	UCB	2002
Brivaracetam	Briviact	UCB	2016

BIBLIOGRAFÍA

- **Biton V, Berkovic SF, Abou-Khalil B, Sperling MR, Johnson ME, Lu S.** Brivaracetam as adjunctive treatment for uncontrolled partial epilepsy in adults: a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia*. 2014; 55(1): 57-66. doi: 10.1111/epi.12433.
- **Brandt C, May TW, Bien CG.** Brivaracetam as adjunctive therapy for the treatment of partial-onset seizures in patients with epilepsy: the current evidence base. *Ther Adv Neurol Disord*. 2016; 9(6): 474-82.
- **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.** Bot PLUS WEB. <https://botplusweb.portalfarma.com/>
- **Cuéllar Rodríguez S.** *Epilepsia. Panorama Actual Med* 2015; 39(383): 343-59.
- **European Medicines Agency (EMA).** Briviact®. European Public Assessment Report (EPAR). EMA/796393/2015; EMEA/H/C/003898. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003898/WC500200208.pdf
- **Klein P, Schiemann J, Sperling MR, Whitesides J, Liang W, Stalvey T; et al.** A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of adjunctive brivaracetam in adult patients with uncontrolled partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2015; 56(12): 1890-8. doi: 10.1111/epi.13212.

- **Kwan P, Trinka E, Van Paesschen W, Rektor I, Johnson ME, Lu S.** Adjunctive brivaracetam for uncontrolled focal and generalized epilepsies: results of a phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled, flexible-dose trial. *Epilepsia*. 2014; 55(1): 38-46. doi: 10.1111/epi.12391.
- **Ryvlin P, Werhahn KJ, Blaszczyk B, Johnson ME, Lu S.** Adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled focal epilepsy: results from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia*. 2014; 55(1): 47-56. doi: 10.1111/epi.12432.