

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
LICENCIATURA DE MEDICO CIRUJANO  
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL**



**"ESTADO ACTUAL DE LOS ANTICONVULSIVANTES"  
(REVISIÓN DE LA LITERATURA)**

**TESINA**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE MEDICO CIRUJANO**

**PRESENTA:  
RAÚL GUTIÉRREZ ALVAREZ**

**DIRECTORES:  
Ph.D. JAVIER JAIMES GARCÍA**

**M.EN ED. MIGUEL FERNÁNDEZ LÓPEZ**

**REVISORES:  
E. EN C.G. MARCO ANTONIO MONDRAGON CHIMAL.**

**E. EN ANEST. J. MARIOL PALACIOS LARA.**

**TOLUCA, MÉX. 2013.**



**UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
LICENCIATURA DE MEDICO CIRUJANO  
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL**



**"ESTADO ACTUAL DE LOS ANTICONVULSIVANTES"  
(REVISIÓN DE LA LITERATURA)**

**TESINA  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE MEDICO CIRUJANO**

**PRESENTA:  
M.P.S.S RAÚL GUTIÉRREZ ALVÁREZ**

**DIRECTORES:  
Ph.D. JAVIER JAIMES GARCÍA  
M.EN ED. MIGUEL FERNÁNDEZ LÓPEZ**

**REVISORES:  
E. EN C.G. MARCO ANTONIO MONDRAGON CHIMAL.  
E. EN ANEST. J. MARIOL PALACIOS LARA.**

**TOLUCA, MÉX. 2013.**



“Maestro, te he traído a mi hijo que tiene un espíritu mudo  
y cuando se apodera de él le tira por tierra,  
le hace echar espumarajos  
y rechinar los dientes  
y se queda tieso”.

*Marcos 9,17*

Con cariño y respeto a Martha y Domingo:  
A quien debo lo que soy en la vida  
y por quien seguiré adelante, **mis padres.**

**Al Dr. Javier Jaimes García:**

De quien he recibido la enseñanza del maestro y la estimación del amigo;  
así como su eficaz y desinteresada colaboración en la realización de esta tesina.  
Para el mi agradecimiento y aprecio sincero.

**Al Dr. Miguel Fernández López:**

Por su valiosa colaboración  
y ayuda en la elaboración de este trabajo.

**Al Dr. Marco Antonio Mondragón Chimal:**

Por su entusiasmo alentador,  
que siempre ha dado en mi superación

**Al Dr. J. Mariol Palacios Lara:**

Con invaluable agradecimiento por su estímulo  
y ayuda en la revisión de este trabajo.

**Al Dr. Esteban Portillo.**

Guía, maestro y amigo, por la orientación, ayuda  
y por haber creído en mí.

**A Carmelita Díaz Martínez:**

Por sus oraciones y ejemplo de humildad.

**A mis hijos Isaac y Baruc:**

Con mucho amor, que con su mirada y sonrisa de niños,  
siempre me recuerdan.

“Levántate una y otra vez hasta que los corderos se vuelvan leones”

**A Sarahi “Talita Cummings”**

Por Haber Llegado a nuestras vidas y abrir la puerta a la esperanza.

Por la mujer que me da confianza, dando su vida en triunfos y fracasos,  
que siempre me alienta de seguir luchando,  
que comparte a mi lado todos mis sueños  
y con su amor me da sus caricias de infinita ternura.

**LETY.** Mi esposa

**A Dios Padre:**

Señor, Creador de todas las cosas,

ayúdame para que no pierda el camino del éxito y la felicidad.

No pido oro ni comodidad, dame habilidad para aprovechar mis oportunidades.

Enséñame a permanecer humilde en los fracasos,

sin perder de vista el premio de la victoria.

Dame un número suficiente de días para alcanzar mis metas,

pero también ayúdame a vivir en hoy como si fuera el último.

Señor que todo esto sea así, si es tu voluntad,

debe existir un lugar para mi.

Guíame, ayúdame, señálame el camino

has que llegue a ser todo lo que tu tienes planeado para mi,

cuando me plantaste para germinar en la viña del mundo,

guíame Dios, guíame Señor.

## INDICE

RESUMEN	1
MARCO TEORICO	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	54
JUSTIFICACIONES	55
HIPÓTESIS	57
OBJETIVOS	58
MÉTODO	59
UNIVERSO DE TRABAJO	60
IMPLICACIONES ÉTICAS	62
RESULTADOS	63
ALGORITMO PARA EL TRATAMIENTO ANTICONVULSIVO	78
CONCLUSIONES	79

RECOMENDACIONES	81
BIBLIOGRAFIA	82
ANEXO I	92

## RESUMEN.

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas más frecuentes, su incidencia oscila entre los 50 a 100 casos por cada 100,000 habitantes, con una prevalencia de 5 a 8 casos por cada 1000 habitantes, aproximadamente el 1 % de la población mundial (50 millones) padecen de epilepsia.

Las crisis convulsivas son descargas eléctricas excesivas de un grupo neuronal que se manifiesta con síntomas motores, sensitivos o de carácter psíquico con o sin pérdida de la conciencia.

La corteza cerebral humana está compuesta de 3 a 6 capas de neuronas, la porción más amplia de la corteza, tiene 6 capas celulares diferentes y cubre la mayor parte de los hemisferios cerebrales. El hipocampo es una estructura cortical particularmente importante en la fisiopatología de la epilepsia del lóbulo temporal incluyendo dos tipos de neuronas, las piramidales y células en canasta, la mayoría de las células piramidales forman sinapsis excitatorias postsinápticas, y las interneuronas forman sinapsis inhibitorias en células principales.

Cuando la terminal presináptica del axón es estimulada por potencial de acción se produce la entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  en la célula, y esta desencadena la liberación de neurotransmisores. Los neurotransmisores se acoplan a los receptores de membrana postsinápticas. Este proceso da lugar a potenciales postsinápticos excitadores (PPSE) e inhibidores (PPSI). La suma de estos potenciales da lugar a la actividad eléctrica que se registra en el EEG. Glutamato y Aspartato son los principales neurotransmisores excitadores de SNC mientras que el ácido-gamma-aminobutírico (GABA) es el principal neurotransmisor inhibitorio.

Los neurotransmisores son sustancias que se liberan de la terminal nerviosa presináptica a la sinapsis y se unen a los receptores postsinápticos, existen receptores del Glutamato como el alfa-amino 2,3-dihidro-s-metil-3 oxo 4-ácido-isoxazolepropanoico (AMPA) y los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA)

todos los receptores al Glutamato son permeables al  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  a través de estos se produce la despolarización de la membrana celular.

El neurotransmisor inhibitorio más importante es el GABA y sus receptores son  $\text{GABA}^A$  y los  $\text{GABA}^B$  se acoplan como segundos mensajeros en lugar de canales de Cl.

Las manifestaciones clínicas indican el involucramiento de una región del hemisferio cerebral y son muy variables dependiendo del área cortical involucrada, las crisis son auto limitadas, duran de 1 a 2 minutos y pueden ser seguidas de un periodo variable de depresión cerebral que se manifiesta por déficit neurológico localizados (pérdida de fuerza en extremidades, alteraciones sensitivas), difusos (somnolencia, cansancio, agitación, delirio y cefalea).

Aun que se han realizado muchos intentos por clasificar las crisis, existen limitaciones para ello, por lo que su clasificación es un proceso dinámico en el que la ILAE trabaja arduamente. Por lo tanto, la clasificación seguirá cambiando conforme surjan nuevos conocimientos que describan mejor las diferentes manifestaciones de las crisis.

La aparición de los nuevos fármacos anticonvulsivantes es una consecuencia al relativo fracaso de los tratamientos antiguos, aunque la eficacia de los FAC antiguos es bien conocida, entre un 25 % y un 30 %. Estas sustancias son destinadas a combatir, prevenir o interrumpir los ataques epilépticos y protegen del daño cerebral. Se clasifican en clásicos (primera generación) y nuevos (segunda y tercera generación).

Los estudios básicos y clínicos han reconocido al menos tres mecanismos de acción de los actuales fármacos anticonvulsivantes: 1) Modulación de canales iónicos dependientes de voltaje. 2) Incremento de la neurotransmisión inhibitoria mediada por GABA. 3) Atenuación de la transmisión excitatoria (particularmente mediada por glutamato).

Todos estos mecanismos conducen a disminuir la excitabilidad neuronal. Algunos fármacos pueden actuar a través de más de uno de estos mecanismos, explicando su amplio espectro de eficacia clínica.

La farmacocinética es el estudio cuantitativo de la absorción, distribución, biotransformación y excreción de un fármaco. Algunas de estas variables tienen una aplicación clínica relevante que conviene conocer.

La farmacodinamia de los FAC describe la acción de estos fármacos sobre la membrana neuronal, el efecto farmacológico se lleva a cabo a través de los canales iónicos dependientes de voltaje, o de los receptores de la membrana GABAérgica o glutamérgicos los cuales también tienen un canal iónico asociado.

Se describen los efectos adversos de los FAC presentándose por sistema orgánico, los de mayor presentación o más generalizados, la mayoría de los FAC son metabolizados por oxidación enzimática en el hígado esto representa un 5 a 10 % de los pacientes epilépticos.

## SUMMARY

Epilepsy is one of the most frequent neurological diseases, their incidence ranges from 50 to 100 cases per 100,000 inhabitants, with a prevalence of 5 to 8 cases per 1000 inhabitants, approximately 1% of the world's population (50 million) with epilepsy.

Seizures are excessive electrical discharges of neuronal group manifested by motor symptoms, sensory or psychic nature with or without loss of consciousness.

The human cerebral cortex is composed of 3 to 6 layers of neurons, the wider portion of the crust has 6 different cell layers and covers most of the cerebral hemispheres. The hippocampus is a cortical structure particularly important in the pathophysiology of temporal lobe epilepsy including two types of neurons, pyramidal and basket cells, most of the pyramidal cells excitatory postsynaptic synapse and inhibitory interneurons form synapses in principal cells.

When the presynaptic axon terminal is stimulated by the action potential occurs  $\text{Ca}^{2+}$  entry into the cell, and this triggers the release of neurotransmitters. Neurotransmitter receptors are coupled to the postsynaptic membrane. This process leads to excitatory postsynaptic potentials (EPSP) and inhibitors (PPSI). The sum of these gives rise to potential electrical activity recorded in the EEG. Glutamate and aspartate are the major excitatory neurotransmitters, whereas CNS-gamma-aminobutyric acid (GABA) is the main inhibitory neurotransmitter.

Neurotransmitters are substances which are released from the presynaptic nerve terminal of synapses and bind to the postsynaptic receptors, glutamate receptors exist as alpha-amino 2,3-dihydro-s-methyl-3-oxo-4-acidoisoxazolepropanoico (AMPA) receptors and N-methyl-D-aspartate (NMDA) glutamate receptors all are permeable to  $\text{Na}^{+}$  and  $\text{K}^{+}$  through these depolarization occurs the cell membrane.

The most important inhibitory neurotransmitter GABA and its receptors are GABAA and GABAB are coupled as second messengers channels instead of Cl.

Clinical manifestations indicate the involvement of a region of the cerebral hemisphere and are highly variable depending on the cortical area involved, crises are self-limiting, lasting from 1-2 minutes and may be followed by a variable period of cerebral depression manifested by deficits localized neurological (loss of strength in limbs, sensory disturbances), diffuse (drowsiness, fatigue, agitation, delirium, and headache).

Even that there have been many attempts to classify the crises, there are limitations to it, so that its classification is a dynamic process in which the ILAE cordially. Therefore, the classification will change as new insights emerge that better describe the various manifestations of the crisis.

The appearance of new antiepileptic drugs is a consequence of the relatively old treatment failure, although the effectiveness of old FAC is well known, between 25% and 30%. These substances are designed to combat, prevent or stop seizures and brain damage protect. They are classified into classic (first generation) and newer (second and third generation).

Basic and clinical studies have recognized at least three mechanisms of action of current anticonvulsant drugs: 1) Modulation of voltage-dependent ion channels. 2) Increased GABA-mediated inhibitory neurotransmission. 3) Attenuation of excitatory transmission (particularly mediated by glutamate).

All these mechanisms lead to decreased neuronal excitability. Some drugs may act through more than one of these mechanisms, explaining their broad spectrum of clinical efficacy.

Pharmacokinetics is the quantitative study of the absorption, distribution, biotransformation and excretion of a drug. Some of these variables have a relevant clinical application should know.

FAC pharmacodynamics of these describes the action of these drugs on the neuronal membrane; the pharmacological effect takes place through the voltage-dependent ion channels, or membrane receptors or glutamérgicos, GABAérgic which also have a channel associated ion.

Adverse effects are described by presenting the FAC organic system, the most widespread presentation or more, most FAC are metabolized by enzymatic oxidation in the liver this represents a 5 to 10% of epileptic patients.

## MARCO TEORICO

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas más frecuentes. Su incidencia en los países desarrollados es muy alta, situándose entre 50-100 casos por 100.000/habitantes/año, con una prevalencia de 5-8 casos por 1.000. Aproximadamente el 1% de la población mundial (50 millones), padecen epilepsia. Además, su repercusión social y económica es muy importante, por lo que cualquier avance en su tratamiento despierta grandes expectativas. Esto es, lo que ha sucedido en los últimos años por la aparición de fármacos antiepilépticos o bien anticonvulsivantes nuevos y por los avances en el tratamiento quirúrgico.<sup>1</sup>

### **GENERALIDADES**

#### **DEFINICIONES** (Crisis convulsivas, epilepsia).

Las crisis convulsivas son descargas eléctricas neuronales anormales que tienen manifestaciones clínicas variadas de origen multifactorial y que se asocian a trastornos clínicos y que se presentan de manera no provocada.<sup>2</sup>

Una crisis convulsiva es una descarga sincrónica excesiva de un grupo neuronal que dependiendo de su localización se manifiesta con síntomas motores, sensitivos, autonómicos o de carácter psíquico, con o sin pérdida de conciencia. Las convulsiones pueden ser sintomáticas o secundarias, es decir, desencadenadas por un estímulo transitorio que afecte a la actividad cerebral (hipoglucemia, traumatismos, fiebre, infección del sistema nervioso central), o de carácter idiopático sin relación temporal con un estímulo conocido; cuando éstas últimas tienen un carácter recurrente se utiliza el término epilepsia.<sup>3</sup>

La epilepsia es uno de los desórdenes primarios más comunes del sistema nervioso central, variando su frecuencia del 1 por ciento en países desarrollados y entre el 1 - 2 por ciento en países en vía de desarrollo.<sup>4</sup>

## NEUROANATOMIA FUNCIONAL DE LA EPILEPSIA

La corteza cerebral humana está compuesta de 3 a 6 capas de neuronas. La porción filogenéticamente más antigua de la corteza (el arquipalium) tiene 3 capas neuronales diferentes, y es ejemplificada por el hipocampo, el cual se localiza en la porción medial del lóbulo temporal. La porción más amplia de la corteza (neocorteza o neopalium) tiene 6 capas celulares diferentes y cubre la mayor parte de los hemisferios cerebrales. El hipocampo es una estructura cortical particularmente importante en la patofisiología de la epilepsia del lóbulo temporal, uno de los síndromes epilépticos más comunes, el hipocampo consiste principalmente en 3 regiones: el subículum, el mismo hipocampo (asta de Ammon) y el giro dentado. El hipocampo y el giro dentado representan a la corteza compuesta de tres capas. El subículum es la zona de transición de la región de tres a la de seis capas corticales. Las regiones que componen al hipocampo son las áreas CA1, CA2 y CA3.<sup>5</sup>

La corteza incluye a dos tipos de neuronas. Las neuronas de proyección, o principales (neuronas piramidales) son células que “proyectan” o envían información a neuronas localizadas en áreas lejanas al cerebro. Las interneuronas (células en canasta) generalmente se consideran células de circuitos locales las cuales influyen en la actividad de neuronas cercanas. La mayoría de las neuronas principales forman sinapsis excitatorias en neuronas post-sinápticas, mientras que la gran proporción de interneuronas forman sinapsis inhibitorias en las células principales o en otras neuronas inhibitorias. La inhibición “feed-forward” ocurre cuando una neurona inhibitoria recibe inervación colateral de una proyección neuronal excitatoria. Debido a que la neurona inhibitoria es activada casi de manera simultánea que la célula principal, la inhibición “feed-forward” sirve para inhibir la sobre-activación de la célula principal a través de la neurona de proyección. La inhibición recurrente puede ocurrir cuando la neurona principal forma sinapsis con una neurona inhibitoria, la cual por su parte forma sinapsis de regreso con las células principales para formar un circuito de “feedback” negativo. En este tipo de inhibición “feedback”, la célula principal excitada activa de manera

recurrente interneuronas para inhibir el disparo de células principales vecinas, previniendo así que el grupo de neuronas principales se sobreactiven por hipersincronización. Sin embargo, estudios recientes sugieren que algunas interneuronas tienen proyecciones axonales extensas, más que estructuras axonales locales y confinadas. En algunos casos, esas interneuronas pueden inducir una sincronización muy importante o de marcapaso en grupos grandes de neuronas.<sup>5</sup>

La epilepsia se debe a una despolarización excesiva (facilitación) de la membrana de las neuronas epileptógenas que originan, una descarga neuronal unitaria de alta frecuencia y, cambios hiperpolarizantes compensatorios (inhibición) que trata de regular esta recarga. Además la epilepsia se debe a un reclutamiento anormal de las neuronas vecinas o distantes lo que origina una hipersincronía de las descargas neuronales individuales.<sup>6</sup>

Actualmente se sabe que el cambio paroxístico despolarizante se origina por un exceso de impulsos excitatorios que afecta a la membrana neuronal y que en el caso de los focos epilépticos corticales, provienen de círculos locales intracorticales o del tálamo. Por otra parte la hipersincronía de la descarga local se debe a un cambio paroxístico hiperpolarizante consecutivo al cambio paroxístico despolarizante. La proporción y la secuencia alterna entre la CPD y CPH dan como consecuencia<sup>6</sup>.

1.- La generación de espigas electroencefalografías locales en el foco epiléptico.

2.- La generación de impulsos que se propagan a otros sitios del cerebro y a los músculos, donde se originan actividades epileptiformes a distancia y contracciones musculares espasmódicas, respectivamente. Cuando los CPD son breves y predominan los CPH se producen espigas electroencefalografías asiladas llamadas Interictales por que generalmente carecen de expresión sintomática, cuando estos cambios ocurren en la corteza motora y existe una

permeabilidad fisiológica de las vías corticoespinales, estas espigas se acompañan de sacudidas musculares.<sup>6</sup>

## **FISIOPATOLOGIA**

Durante la crisis, se produce incremento del consumo de oxígeno y glucosa, y la producción de lactato y anhídrido carbónico. Si la ventilación se mantiene, el incremento del flujo sanguíneo es generalmente suficiente para compensar estos cambios. Como resultado de esto, crisis breves raramente causan daño neurológico a largo plazo. En adultos, Gastaut y Broughton demostraron que las crisis típicamente tónico-clónicas generalizadas raramente duraban más de cinco minutos y en un trabajo de Theodore et al, mostraron que el promedio de duración de crisis tónico clónico generalizada (TCG) en pacientes adultos monitorizados con Video Electroencefalograma, era de 62 segundos. En niños, sin embargo, las crisis pueden ser más largas que cinco minutos, especialmente si hablamos de crisis febriles. No es infrecuente que las crisis sean de mayor duración que el adulto, llegando hasta 10 minutos. Sin embargo, es similar a los adultos en el sentido que mientras más larga la crisis, más difícil es de detener. Es razonable usar un corte más laxo entre 5 a 10 minutos, que el estricto corte de 5 minutos del adulto. Sobre estos tiempos, la crisis por sí sola puede tener la potencialidad de no ser autolimitada y provocar daño si se prolongara.

Durante una crisis, generalmente se produce actividad simpática, provocando taquicardia, hipertensión e hiperglicemia, sumado en algunos casos a la dificultad de algunos pacientes en mantener vía aérea permeable. Cuando esto último sucede, la ventilación inadecuada puede provocar hipoxia, hipercapnia y acidosis respiratoria. Si la crisis continúa se corre el riesgo de acidosis láctica, rabdomiolisis, hipercalemia, hipertermia e hipoglicemia.<sup>7</sup>

El estado epiléptico se produce cuando existe una falla de los mecanismos necesarios para terminar la actividad epiléptica. Dicha actividad neuronal incrementa marcadamente el ritmo metabólico cerebral a partir de un mayor consumo de oxígeno, glucosa, adenosina trifosfato y otros sustratos celulares. La

respuesta adrenérgica al evento se relaciona con aumento compensatorio en el flujo sanguíneo cerebral, taquicardia, hipertensión arterial e hiperglicemia inicial mediada por catecolaminas y glucagón. Dichos mecanismos compensatorios en la primera fase pueden prevenir el daño cerebral, pero a partir de los 5–30 minutos empiezan a fallar y ocurre destrucción neuronal. Además, la compensación cerebral puede afectarse en los 5–30 minutos iniciales al existir compromiso de la vía aérea, respiración, circulación y flujo sanguíneo cerebral.

#### Alteraciones autonómicas y metabólicas sistémicas

A medida que las crisis epilépticas continúan ocurre una descompensación sistémica que involucra a diversos órganos claves. La hiperreactividad autonómica sostenida provoca hipertermia, hipersecreción salivar y bronquial, sudoración profusa e hipovolemia. Estos factores contribuyen a la aparición de taquicardia, hipertensión y arritmias cardíacas. También puede existir hipotensión arterial.

En el estado epiléptico puede ocurrir edema pulmonar neurogénico, deterioro ventilatorio con aspiración pulmonar subsiguiente, e hipoventilación secundaria a la hipertonía muscular y a drogas. Dichos factores contribuyen al fracaso respiratorio, la hipoxia y la acidosis respiratoria.

Las convulsiones agotan los depósitos de glucógeno conduciendo a hipoglicemia y afectación del metabolismo anaeróbico. La extrema actividad muscular potencia la acidosis láctica. La hipercalemia, secundaria a la acidosis y al daño muscular, puede favorecer la aparición de arritmias cardíacas. La deshidratación, la rabdomiólisis y la mioglobinuria secundaria a las contracciones musculares excesivas pueden desencadenar una insuficiencia renal aguda. Progresivamente ocurre hipoperfusión arterial, acidosis metabólica, disfunción de órganos claves, parada cardíaca y respiratoria. Existe leucocitosis sistémica y discreta pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo.

#### Alteraciones metabólicas cerebrales

Cuando los mecanismos compensatorios cerebrales fallan se produce una disminución de la tensión de oxígeno, incremento sostenido del uso de oxígeno y glucosa, disminución del flujo sanguíneo cerebral, y depleción de la glucosa y oxígeno cerebral. La hipoxia incrementa el lactato cerebral, y así se favorece la vasodilatación cerebral y el aumento de la presión intracraneal.

En los mecanismos fisiopatológicos del estado epiléptico se ha involucrado la activación constante del hipocampo. A la par ocurren diversos trastornos a nivel celular cerebral que involucran a los principales neurotransmisores:

Existe una pérdida dependiente de tiempo de los receptores A del ácido gamma amino butírico (GABA), y así se afecta la inhibición mediada por GABA de las crisis epilépticas. Esta afectación de los receptores GABA<sub>A</sub>, explica porque las benzodiazepinas (excepto el midazolam) y el fenobarbital son menos efectivos en las etapas subsiguientes.

El glutamato es el principal neurotransmisor excitador y se piensa que actúa sobre el receptor de N–metil D–aspartato produciendo efecto tóxico directo en las neuronas. Este fenómeno se denomina neurotoxicidad excitadora y comprende la destrucción de la membrana celular, inhibición de la función mitocondrial y activación de la fosfolipasa A con paso secundario de calcio a la célula. Con esto ocurre daño neuronal selectivo de ciertas regiones vulnerables (hipocampo, amígdala, núcleos talámicos mediales, corteza piriforme, capas medias de la neocorteza cerebral y células de Purkinje del cerebelo).

El estado convulsivo prolongado también puede conllevar el riesgo de una encefalopatía epiléptica. No obstante, todavía no está bien aclarado si los cambios estructurales causados por el estado epiléptico (por ej.: inflamación, pérdida de sinapsis, alteraciones en los receptores y canales iónicos) aumentan el potencial de crisis epilépticas en el futuro. Este fenómeno de epileptogénesis (crisis epilépticas que producen más crisis epilépticas) puede ser influido por las intervenciones terapéuticas y se relaciona más con la causa del estado epiléptico.<sup>8</sup>

Las señales eléctricas de las neuronas se producen de dos formas: el potencial de acción, que se propaga a lo largo del axón de la neurona de forma centrífuga desde el soma, permitiendo el transporte de la señal dentro de la neurona, y la transmisión sináptica, que permite la transmisión de la señal entre neuronas y se realiza mediante impulsos químicos que se convierten en señales eléctricas. La membrana neuronal es semipermeable a diferentes iones que transportan cargas eléctricas.

La permeabilidad de la membrana neuronal le confiere la capacidad de dar lugar a cambios rápidos que alteran dramáticamente la diferencia de potencial entre el interior y el exterior de la célula. Mientras la membrana mantiene el *potencial de reposo*, los iones de  $\text{Na}^+$ , que están en concentraciones altas en el espacio extracelular, fluyen lentamente hacia el interior de la célula, y los iones de  $\text{K}^+$  fluyen hacia el exterior de la célula.

Una bomba activa de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ , que utiliza adenosina trifosfato (ATP) para obtener la energía, reemplaza los iones desplazados. El flujo hacia el interior de los iones cargados positivamente,  $\text{Na}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$ , incrementa la tendencia de la membrana hacia la despolarización, mientras que la entrada en la célula de los iones de  $\text{K}^+$  y  $\text{Cl}^-$  desvía el potencial de membrana hacia la hiperpolarización. Cuando la membrana celular se despolariza hasta su umbral, los canales de  $\text{Na}^+$  se abren, permitiendo que los iones de  $\text{Na}^+$  entren en el espacio intracelular y dando lugar a un potencial de acción. La salida de  $\text{K}^+$  de la célula lleva a la repolarización.

La propagación de los potenciales de acción a lo largo de los axones transmite información en el sistema nervioso. Cuando la terminal presináptica del axón es estimulada por un potencial de acción se produce la entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  en la célula, y ésta desencadena la liberación de neurotransmisores. Los neurotransmisores se acoplan a los receptores de membrana postsinápticos. Este proceso da lugar a potenciales postsinápticos excitadores (PPSE) e inhibidores (PPSI). La suma de los PPSE y PPSI sincronizados da lugar a la actividad

eléctrica que se registra en el EEG. Glutamato (Glu) y aspartato (Asp) son los principales neurotransmisores excitadores del SNC, mientras que el ácido gamma-aminobutírico (GABA) es el principal neurotransmisor inhibidor.<sup>9</sup>

La actividad epiléptica se define como una descarga anormal, hipersincrónica y anárquica de un grupo de neuronas que una vez iniciada es autolimitada por mecanismos no plenamente dilucidados.

De los modelos de la fisiopatología se han podido demostrar algunos mecanismos involucrados.

Alteraciones en el ambiente iónico celular, tales como pérdida en las concentraciones y balance principalmente de  $Ca^{+}$  y  $K^{+}$  extra e intracelular respectivamente, así como en el  $Na^{+}$ , lo que resulta en una permeabilidad alterada de la membrana neuronal.

Por otro lado, exagerada actividad excitatoria de neurotransmisores, en relación con una mayor secreción de aspartato y glutamato dependientes de la entrada de  $Ca^{+}$ , que actúa sobre receptores ionotrópicos y metabotrópicos, de los cuales el N-metil-D-aspartato es el que se relaciona más con las crisis epilépticas, por otro lado existe una disminución de la actividad y concentración del GABA.

Cambios estructurales en las neuronas caracterizadas por la pérdida de las espinas dendríticas y la presencia de brotes axonales.

Existen otros fenómenos inmensos en la conducta epiléptica neuronal como

Participación de la glía. Tomando en cuenta su papel en la participación del equilibrio hídrico, iónico y de los neurotransmisores de origen neuronal y glía en el microambiente neuronal.

El estrés oxidativo y la disminución mitocondrial son dos eventos que participan desfavorablemente en la propagación y perpetuación de la actividad epiléptica.

La participación de disfunción de la barrera hematoencefálica como promotor y coparticipante de la permeabilidad de sustancias proinflamatorias que exacerban los fenómenos excitatorios.<sup>10</sup>

## **LOS PRINCIPALES NEUROTRASMISORES Y NEURORECEPTORES**

Los neurotransmisores son sustancias que se liberan de la terminal nerviosa presináptica a la sinapsis y posteriormente se unen a receptores postsinápticos específicos para dicha sustancia o ligando. La unión de los ligandos produce la activación de canales y el paso de iones adentro o afuera de las células. Los neurotransmisores más importantes en el cerebro son el glutamato, el ácido gamma-amino-butírico (GABA), la acetilcolina (ACh), la norepinefrina, la dopamina, la serotonina y la histamina. Otras moléculas, como son los neuropéptidos y las hormonas, ejercen efectos moduladores que modifican la neurotransmisión durante periodos largos de tiempo.

El neurotransmisor excitatorio más importante es el aminoácido llamado glutamato. Existen varios subtipos de receptores al glutamato. Estos pueden encontrarse en la postsinapsis de células principales excitatorias, en interneuronas inhibitorias, y en ciertos tipos de células gliales. Los subtipos de los receptores ionotrópicos son los receptores al alpha-amino-2,3- dihidro-5-metil-3-oxo-4-ácido isoxazolepropanoico (AMPA), receptores a kainato, y los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA); la activación de estos receptores por glutamato permite el influjo de iones. Se diferencian entre sí por su permeabilidad catiónica así como por su diferente sensibilidad farmacológica a los agonistas/antagonistas del glutamato. Todos los receptores ionotrópicos a glutamato son permeables al Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup>, y es el influjo de Na<sup>+</sup> y salida K<sup>+</sup> a través de estos canales que se produce la despolarización de la membrana celular y la generación del potencial de acción.

Los receptores NMDA también facilitan la conductancia al Ca<sup>++</sup> la cual es bloqueada por iones a Mg<sup>++</sup> en el estado de reposo de la membrana celular, pero bajo condiciones de despolarización local de ésta última, el Mg<sup>++</sup> es desplazado y el canal se torna permeable al Ca<sup>++</sup>; el influjo a este último ión tiende a

despolarizar a la célula, factor que al parecer contribuye al daño neuronal inducido por el  $Ca^{++}$  en condiciones de activación neuronal excesiva (como la producida por el estatus epilepticus y la isquemia), induciendo de manera importante daño neuronal, este último proceso denominado excitotoxicidad. El otro grupo importante de receptores a glutamato es del tipo de receptores metabotrópicos, los cuales funcionan por medio de la activación de señales de transducción activadas por el receptor que involucran a proteínas G asociadas a la membrana. Existen al menos 3 subtipos de receptores metabotrópicos, con base en su potencia a diferentes agonistas, los mecanismos de transducción de señales, y su localización pre- o postsináptica.

El neurotransmisor inhibitorio más importante, el GABA, interactúa con 2 subtipos de receptores: GABA-A y GABA-B. Los receptores GABA-A se localizan a nivel postsináptico, mientras que los GABA-B se encuentran en la membrana presináptica y pueden modular la liberación sináptica de neurotransmisores.

En el cerebro adulto, los receptores GABA-A son permeables al ión  $Cl^-$ ; como consecuencia de su activación, el influjo de  $Cl^-$  hiperpolariza a la membrana e inhibe el potencial de acción. Con base en lo anterior, las sustancias que son agonistas del receptor GABA-A, como son los barbitúricos y las benzodiazepinas, suprimen la actividad epiléptica. Los receptores GABA-B están acoplados a sistemas de segundos mensajeros en lugar de canales de  $Cl^-$ , y debido a su localización presináptica inducen una reducción en la liberación de transmisores. Los sistemas de segundos mensajeros con frecuencia resultan en apertura de canales de  $K^+$ , induciendo una corriente hiperpolarizante. Algunos agonistas de los receptores GABA-B, como el baclofen, exacerbaban la hiperexcitabilidad y las convulsiones.<sup>11,12,13.</sup>

## **MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

Las manifestaciones clínicas indican el involucramiento de una región del hemisferio cerebral y son muy variables, dependiendo del área cortical involucrada. Las crisis son autolimitadas, duran normalmente, de uno a dos

minutos y puede ser seguidas de un periodo variable de depresión cerebral que se manifiesta por déficits neurológicos localizados (pérdida de fuerza en extremidades, parálisis de Todd, alteraciones sensitivas) o difusos (somnolencia, cansancio, agitación, delirio, cefalea).<sup>14</sup>.

Las crisis convulsivas o epilépticas a base de datos clínicos y de electroencefalografía en actualmente sigue su vigencia presentándose como manifestaciones clínicas (crisis parciales y crisis generalizadas)

#### Crisis Parciales:

La característica clínica y EEG se limita a un área del hemisferio cerebral y se divide en crisis parciales simples (CPS) sin afectación del nivel de conciencia y las crisis parciales complejas (CPC) hay afectación del nivel de conciencia independientemente de la semiología. El aura epiléptica es una sensación que precede a una crisis, en realidad son crisis parciales que duran segundos o minutos, que a diferencia de pródromos que es un estado de ansiedad o nerviosismo que pueden darse horas o días previos a una crisis que no se manifiesta en ECG.

Las crisis parciales simples se pueden dividir en 4 categorías dependiendo de la activación de diferentes áreas de la corteza cerebral; Con síntomas motoras, con sintomatología somatosensorial, con signos y síntomas autónomos y síntomas psíquicos. Las crisis parciales complejas con alteración de conciencia sin actividad tónico clónica, se caracteriza por ausencias parciales o completa (generalmente con caída al suelo) y posterior ausencia

La semiología de la crisis varía en función del aria cerebral activada. En la crisis del lóbulo temporal tenemos dificultad de distinguir entre crisis parcial simple y compleja, es frecuente la aparición de los ser de segundos a 2 minutos con periodo de Confusión post critica. La crisis del lóbulo frontal suele tener un inicio súbito de breve duración como la post crisis, no es fácil hacer la diferencia entre CPS y CPC, dada la frecuente afectación del lenguaje y afectación motora y su

valoración de afectación de conciencia o no. Semiológicamente afecta el hemicuerpo contralateral del área activado. Las crisis del lóbulo parietal dominados por la semiología sensitiva (parestesias, sensación de frialdad e incluso sensación de pérdida o deformidad de una parte del cuerpo. Las crisis originadas en lóbulo occipital los síntomas visuales dominan presentan; escotomas, hemianopsia, fotopsias o amaurosis en casos de crisis occipital pura.

#### Crisis Generalizadas:

Crisis que se caracteriza de inicio disfunción de ambos hemisferios con afectación de la conciencia desde el primer momento del ataque (excepto la mioclónica sin alteración de conciencia) existiendo una descarga bilateral electroencefalicamente. El tipo más común es la crisis tónico-clónica generalizada (CTCG). Existen cinco fases en CTCG aunque no todas se presentan en una crisis. Primera fase premonitoria el paciente presenta una vaga sensación de inminencia de crisis en forma de irritabilidad o cefalea en los días previos. La segunda fase previa a tónica pequeñas sacudidas mioclónicas. La tercera fase es la contracción tónica de los diferentes grupos musculares, inicialmente de la musculatura axial incluido la musculatura respiratoria originando un grito al inicio de la crisis, se observa desviación ocular hacia arriba junto con la contracción de la musculatura mandibular que puede producir lesiones de mordedura en la lengua y mucosa oral. Esto dura 15 a 40 segundos observándose cianosis por la contracción de los músculos respiratorios, descarga autonómica como la taquicardia, hipertensión arterial y sialorrea. Cuarta fase por aparición de sacudidas clónicas que aumenta de amplitud progresivamente con posible relajación de esfínteres. La última fase quinta o post crisis caracterizada por hipotonía muscular generalizada, somnolencia, amnesia de lo ocurrido de duración variable. Las crisis tónicas pueden ser aisladas sin clónicas. En las crisis atónicas generalizadas el paciente cae al suelo bruscamente. Las crisis acinéticas caracterizadas por pérdida del movimiento sin hipotonía pero tiene afectación de conciencia. Dentro de las crisis generalizadas no convulsivas, se consideran las crisis de ausencia. La típica es la pérdida de conciencia sin afectación del tono

postural de 10 a 30 segundos de duración seguido de amnesia post crisis. Suele ser provocado por la hiperventilación, fatiga o somnolencia. Existen otro tipo de crisis de ausencia atípicas se suelen iniciar de forma más prolongada, con mayor duración asociado frecuentemente manifestaciones motoras.<sup>15,16</sup>

## **CLASIFICACION DE LAS CRISIS CONVULSIVAS**

La clasificación de las epilepsias, publicada en 1989 por la ILAE, ha gozado de una implantación verdaderamente global en las dos últimas décadas. A pesar de ello, y a diferencia de lo que hizo con las crisis, la comisión propuso una profunda transformación respecto a la previa en su nueva clasificación de las epilepsias. La estructura de la clasificación de 1989 se basaba en dos criterios fundamentales: el topográfico y el etiológico. Según el primero de ellos, las epilepsias se dividían en tres tipos: parciales/focales, generalizadas y de localización indeterminada. La clasificación de 2010 suprime la división de las epilepsias en focales y generalizadas por considerarla inadecuada.<sup>17.</sup>

### **Crisis Epiléptica generalizada**

- Crisis Epiléptica tónico-clónicas (incluidas las variantes que comienzan con una fase clónica o mioclónica)
- Crisis Epiléptica clónicas
  - Sin componente tónicos
  - Con componente tónicos
- Crisis Epiléptica ausencia Típica
- Crisis Epiléptica ausencia Atípica
- Crisis Epiléptica ausencia Mioclónica
- Crisis Epiléptica tónicas
- Espasmos
- Crisis Epiléptica mioclónicas
- Mioclonías palpebrales
  - Sin ausencias
  - Con ausencias

- Crisis Epiléptica mioclono-atónicas
- Mioclonus negativo
- Crisis Epiléptica atónicas
- Crisis Epiléptica reflejas en síndromes epilépticos generalizados

### **Crisis Epilépticas focales**

- Crisis Epiléptica focales sensitivo-sensoriales
  - Con síntomas sensitivos elementales (Crisis del lóbulo occipital y parietal)
  - Con síntomas sensitivos empíricos (CE de la unión temporo-parieto occipital)
- Crisis Epiléptica focales motoras
  - Con signos motores clónicos elementales
- Crisis Epiléptica motoras tónicas asimétricas (CE área motora suplementaria)
  - Con automatismos típicos (lóbulo temporal: CE lóbulo temporal medial)
  - Con automatismos hiperquinéticos
  - Con mioclonus negativo focal
  - Con CE motoras inhibitorias
- Crisis Epiléptica gelásticas
- Crisis Epiléptica hemiclónicas
- Crisis Epiléptica secundariamente generalizadas
- Crisis Epiléptica reflejas en síndromes de epilepsia focal.

Aunque se han realizado muchos intentos por clasificar las epilepsias existen limitaciones para ello, por lo que su clasificación es un proceso dinámico en el que la ILAE trabaja arduamente. Por lo tanto, la clasificación seguirá cambiando conforme surjan nuevos conocimientos que describan mejor las diferentes manifestaciones de las crisis epilépticas.<sup>18,19.</sup>

### **ESTADO ACTUAL DE LOS FÁRMACOS ANTICONVULSIVANTES**

La aparición de los nuevos fármacos anticonvulsivantes es una consecuencia al relativo fracaso de los tratamientos antiguos. Aunque la eficacia de los anticonvulsivos clásicos es bien conocida, entre un 25% y un 30% de los pacientes que no consiguen nunca el control total de sus crisis, ni aun siendo

tratados en régimen de politerapia. Pero esta necesidad de nuevos fármacos, no sólo viene dada por la mencionada falta de control clínico, sino que también es debida a los importantes problemas que limitan su eficacia: semivida muy corta que obliga a varias tomas diarias, efectos indeseables sobre el sistema nervioso central, significativas y graves reacciones idiosincrásicas que conllevan repetidos controles analíticos y, por último interacciones medicamentosas por inducción o inhibición enzimática que limitan la politerapia.<sup>1</sup>

Previo a la década de los noventa las drogas con las cuales se disponían para el tratamiento farmacológico de la epilepsia eran las drogas “clásicas o tradicionales”. Fenobarbital, difenilhidantoína-fenitoina, primidona, etosuximida, ácido valproico y carbamazepina.<sup>20</sup>

Estas drogas tienen probada eficacia y familiaridad para su uso tanto por parte de los especialistas en epilepsia como de los neurólogos generales. Sin embargo muchas de estas drogas presentan un complicado metabolismo, frecuentes interacciones y numerosos efectos adversos que llevan a una disminución en la tolerabilidad y al incumplimiento a largo plazo del tratamiento por parte de los pacientes.<sup>20</sup>

Luego de la década de los noventa comienzan a incorporarse al arsenal terapéutico las llamadas drogas “nuevas”, que a diferencia de las anteriores tendrían un metabolismo no tan complejo y menor índice de interacciones y efectos adversos, con mayor tolerabilidad y comfortable para el enfermo, aunque de eficacia similar a las drogas clásicas, drogas nuevas. Vigabatrina (1992), gabapentina (1995), oxcarbazepina (1995), felbamato (1996), topiramato (1997), lamotrigina (1998), levetiracetam (2000), tiagabina y zonisamida.<sup>20</sup>

Sin embargo, la experiencia con el manejo de las drogas nuevas es aún reciente, nuevos y desconocidos eventos pueden descubrirse con el uso crónico, tal cual lo ocurrió por ejemplo con el uso de la vigabatrina (toxicidad en la vía óptica) y el felbamato (droga en farmacovigilancia intensiva por su toxicidad hematológica y hepática).<sup>20</sup>

## **DEFINICION DE FARMACOS ANTICONVULSIVANTES**

Los fármacos anticonvulsivantes son sustancias destinadas a combatir prevenir o interrumpir los ataques epilépticos.<sup>21</sup>.

A pesar de que controlan las convulsiones previenen consideradamente el daño cerebral.<sup>21</sup>.

Estas drogas tienen probada su eficacia su acción, sin embargo muchas de estas drogas presentan un complicado metabolismo frecuentes interacciones y numerosos efectos adversos que llevan a una disminución en la tolerabilidad y al cumplimiento a largo plazo del tratamiento.<sup>20,21</sup>.

## **CLACIFICACION DE LOS FARMACOS ANTICONVLUSIVANTES**

La clasificación de los fármacos anticonvulsivantes se basa en Clásicos (Primera Generación) y Nuevos (segunda y tercera generación), según Medina Malo.<sup>22</sup>.

### **Medicamentos Clásicos (Primera generación).**

Fenobarbital (PB)

Fenitoina (PHT)

Benzodiacepinas (BDZ)

Etosuximida (ESM)

Metosuximida (MSM)

Primidona (PRM)

Valproato (VPA)

Carbamazepina (CBZ)

**Medicamentos Nuevos** (Segunda generación).

Vigabatrina (VGB)

Gabapentina (GBP)

Lamotrigina (LTG)

Felbamato (FBM)

Tiagabina (TGB)

Topiramato (TPM)

Oxcarbazepina (OXC)

Levetiracetam (LEV)

Pregabalina (PGB)

Stiripentol (STP)

Zonisamida (ZNS)

**Medicamentos Nuevos** (Tercera Generación).

Rufinamida (RUF)

Lacosamida (LCM)

Eslicarbazepina (EslCBZ)

Los fármacos anticonvulsivantes actuales han sido desarrollados con el objetivo de evitar la aparición de nuevas crisis epilépticas.<sup>22,23.</sup>

## **MECANISMO DE ACCION DE LOS FARMACOS ANTICONVULSIVANTES (Generalidades)**

Los antiepilépticos producen gran variedad de efectos directos, indirectos y compensatorios que hace difícil saber con seguridad cuál es el responsable de su acción antiepiléptica. El hecho de que haya pruebas de deficiencia GABAérgica y de exceso glutamatérgica como sustratos de algunas epilepsias sugiere la posibilidad de corregir de forma específica la anomalía que causa la epilepsia. Sin embargo, la acción de los antiepilépticos es en general más inespecífica: su efecto estabilizador de la membrana y modificador del tono neurotransmisor ejerce un efecto protector independientemente de la causa específica, y muchas veces desconocida, que provoca las crisis. De hecho, la mayor parte de los fármacos antiepilépticos tienen poco efecto sobre el foco epiléptico; más bien impiden la propagación de la descarga a estructuras normales vecinas. Aunque no se tiene la seguridad de que sean los únicos ni los más importantes, los efectos de los antiepilépticos que se observan a concentraciones terapéuticas que al parecer tienen mayor influencia sobre la génesis y la propagación de las crisis son: la inhibición de los canales de sodio, la facilitación de la inhibición GABAérgica, la inhibición de la excitación glutamatérgica y la inhibición de los canales T de calcio talámicos.<sup>24</sup>

Los estudios básicos y clínicos han reconocido al menos tres mecanismos de acción de los actuales fármacos anticonvulsivantes:

- 1) Modulación de canales iónicos dependientes de voltaje.
- 2) Incremento de la neurotransmisión inhibitoria mediada por GABA.
- 3) Atenuación de la transmisión excitatoria (particularmente mediada por glutamato).<sup>25</sup>

Todos estos mecanismos conducen a disminuir la excitabilidad neuronal. Algunos fármacos pueden actuar a través de más de uno de estos mecanismos, explicando su amplio espectro de eficacia clínica. No se descarta tampoco que

otros blancos celulares y moleculares, no contemplados en los tres mecanismos, pudieran intervenir en la acción anticonvulsivante.<sup>25</sup>

### **Fármacos que modulan canales iónicos dependientes de voltaje**

Dentro de este grupo los más conocidos son: fenitoina, carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina y zonisamida. El mecanismo de acción anticonvulsivante está principalmente relacionado con la unión al canal de Na<sup>+</sup> dependiente de voltaje en estado inactivado reduciendo la frecuencia de descargas repetidas de potenciales de acción. Dicho bloqueo lo ejercen de una manera dependiente del voltaje, inhibiendo durante la despolarización y removiendo este bloqueo en la hiperpolarización. La acción también es dependiente de la frecuencia, siendo más efectivo a altas frecuencias de estimulación neuronal. Un estudio realizado por Kuo en 1998 demostró que tres de estos fármacos (fenitoina, carbamazepina y lamotrigina) comparten un mismo sitio de unión en los canales de Na<sup>+</sup> dependientes de voltaje. Dicho sitio se encuentra en el lado extracelular del canal y sólo puede exhibirse durante el estado inactivado y no en el estado de reposo del canal, explicando la especificidad del fármaco según el estado del canal. Schumacher y col. (1998) reportan que estos fármacos también pueden bloquear canales de Ca<sup>++</sup> activados por alto voltaje, disminuyendo la liberación de glutamato durante el estado post-ictal. Los fármacos que exhiben mecanismos similares a éstos, colectivamente se suelen denominar “fármacos de acción similar a la fenitoina” (en inglés “phenytoin-like drugs”). Generalmente, son efectivos para el control de crisis parciales y tónico-clónicas. Por su parte, los fármacos que tienen acción principalmente sobre canales de Ca<sup>++</sup> dependientes de voltaje son el ácido valproico y la etosuximida. Existen canales de calcio de bajo umbral y canales de umbral alto, de acuerdo con el potencial de membrana con el cual son activados. Los canales de bajo umbral son los del tipo T, que están muy vinculados con la generación crisis de ausencia en la epilepsia de petit mal, lo que explica por qué estos fármacos son especialmente efectivos en estos tipos de crisis.<sup>25</sup>

## **Fármacos que incrementan la neurotransmisión inhibitoria mediada por GABA**

Dentro de este grupo, los más conocidos son:

Fenobarbital. Actúa alostéricamente sobre el receptor GABAA incrementando la duración de apertura del canal de cloruro sin afectar su frecuencia y conductancia. Puede también activar directamente el receptor por esta razón presenta efecto sedante.<sup>25</sup>

Primidona. Es un profármaco del fenobarbital.

Benzodiacepinas (diazepam, lorazepam, clobazam y clonazepam), son utilizadas sólo para el tratamiento agudo del status epilepticus (estado epiléptico). Se unen específicamente a la subunidad  $\alpha$  del receptor GABAA cuyo efecto alostérico, a diferencia del fenobarbital, consiste en incrementar la frecuencia de apertura del canal sin afectar su duración de apertura ni tampoco su conductancia.<sup>25</sup>

Vigabatrina. Es un etil análogo del GABA. Eficaz en el tratamiento de espasmos infantiles, su uso ha disminuido pues tiene el problema de afectar el campo visual concéntrico. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la enzima GABA-T (GABA-transaminasa), responsable del catabolismo del GABA, de manera que indirectamente eleva los niveles de este neurotransmisor en el cerebro, potenciando su actividad inhibitoria.<sup>25</sup>

Tiagabina. Es usada como tratamiento adjunto en el control de las crisis parciales. Es un análogo del ácido nipecótico, diferenciándose de éste en que puede atravesar la barrera hematoencefálica. Actúa evitando la recaptación de GABA bloqueando el transporte de éste de vuelta hacia el terminal presináptico y hacia las células gliales, siendo mucho más afín por estas últimas. Actúa selectivamente sobre el transportador de GABA del subtipo GAT-1, siendo inactivo para los otros subtipos (GAT-2, GAT-3 y de Betaína BGT-1). Su acción se centra

por lo tanto en aquellas zonas donde abunda dicho transportador, específicamente, corteza cerebral e hipocampo.<sup>25</sup>

### **Fármacos que atenúan la transmisión excitatoria mediada por glutamato**

En el grupo de fármacos que clínicamente se han usado para producir inhibición de la neurotransmisión glutamatérgica, sólo encontramos dos hasta el momento:

**Felbamato.** Tiene acciones directas sobre el receptor NMDA, específicamente en el sitio de unión de la glicina que es insensible a estriquina. Dicha interacción disminuye la entrada de corrientes excitatorias. Produce hepatotoxicidad y anemia aplásica, por lo que se ha descontinuado su uso.<sup>25</sup>

**Topiramato.** Asociado al bloqueo de los receptores de AMPA y de kainato. También se le han atribuido acciones sobre canales de sodio y de calcio, modulación alostérica del receptor de GABA-A e inhibición de la anhidrasa carbónica.<sup>25</sup>

Por último, en cuanto al fármaco levetiracetam, uno de los más recientemente desarrollados, usado exclusivamente para el tratamiento de las crisis parciales, se desconoce aún su mecanismo de acción, aunque algunos autores señalan que parece actuar a través de un mecanismo totalmente distinto que involucra su interacción con una proteína de la vesícula sináptica.<sup>25</sup>

### **Mecanismo de acción por fármacos, clásicos y nuevos.**

#### **Clásicos (Primera Generación)**

**Fenobarbital.** Aumenta la duración de apertura del canal del Cloro, reduce los efectos del glutamato, se une al complejo receptor GABA facilitando la inhibición por el GABA al prolongar el tiempo de apertura del canal del cloro, Bloquea los canales de Na<sup>+</sup> y activa los canales de Ca<sup>++</sup>.<sup>26,27,28</sup>

**Fenitoina.** Estabilizador de la membrana, bloquea los canales de sodio dependientes de voltaje, actúa sobre la conductancia del calcio y del cloro, interviene sobre la inhibición de los canales sodio dependiente, regulación de la

calmodulina y otros sistemas de segundo mensajero y habilidad para regular la liberación de neurotransmisores voltaje dependiente a la sinapsis neuronal.<sup>26,28.</sup>

**Benzodiacepinas.** Sirven como moduladores en los receptores GABA A. Además de su efecto anticonvulsivante, tienen un gran efecto sedativo. Están relacionadas con la inhibición neuronal a través de la potenciación de las respuestas al GABA. Actúa en un punto determinado de los receptores postsinápticos del GABA para aumentar la frecuencia de la apertura de los canales de cloro y sobre los receptores propios para las benzodiazepinas (clobazam, clonazepam, Clorazepate, diazepam, lorazepam, midazolam y mitrazepam.<sup>22,26,27.</sup>

**Etosuximida.** Actúa como receptor agonista del GABA A. y sobre la conductancia de los canales iónicos de calcio, bloquea la acción sincronizada de las neuronas que descargan punta-onda, disminuye el umbral de corriente de calcio dependiente del voltaje en neuronas talámicas.<sup>22,23,28.</sup>

**Metosuximida.** Al igual que la etosuximida, se comporta como un antagonista selectivo de los canales de calcio voltaje dependientes de tipo T (son canales de bajo umbral de activación y de inactivación rápida con despolarización mantenida), en neuronas talámicas.<sup>22,23.</sup>

**Primidona.** Incrementa la actividad del receptor GABA, deprime la actividad del Glutamato, afecta la conductancia del sodio, potasio y calcio.<sup>22,26.</sup>

**Valproato.** Parece que afecta la actividad glutaminérgica del GABA, la conductancia del sodio y el potasio, tiene efecto inhibitorio sobre el circuito tálamo-cortical, incrementa la función GABA-érgica en la sustancia negra, bloquea los canales de sodio y calcio.<sup>22,26.</sup>

**Carbamazepina.** Bloquea los canales de calcio dependientes del voltaje, actúa sobre la conductancia de los canales de sodio, actúa sobre los receptores monoamina, acetilcolina y receptores NMDA de glutamato, estabiliza la membrana, reduce la transmisión sináptica, inhibe la estimulación repetitiva.<sup>22,28.</sup>

## **Nuevos (segunda generación)**

**Vigabatrina.** Este fármaco hace inhibición irreversible de la actividad de la GABA transferasa (GABA T), incrementa la concentración cerebral del GABA hasta en un 300% e inhibe la GABA aminotransferasas a nivel sináptico.<sup>26,29,31,32,33.</sup>

**Gabapentina.** No es bien conocido el mecanismo de acción de la gabapentina, se piensa que interactúa en el sitio de unión expresado a densidad alta del SNC, denominado subunidad alfa-2-delta voltaje dependiente de los canales de calcio se cree que no tiene efectos sobre el receptor GABA<sub>A</sub>.<sup>26,28,29,30,31,32,33.</sup>

**Lamotrigina.** Produce bloqueo de la conductancia de los canales de Na<sup>+</sup> voltaje-dependiente, bloquea los canales de Ca<sup>++</sup>, no tiene efecto en el receptor GABA<sub>A</sub>.<sup>28,29,30,31,32,33.</sup>

**Felbamato.** Facilita la actividad Gabaérgica, disminuye la excitabilidad neuronal por bloqueo del receptor NMDA, bloquea los canales de Na<sup>+</sup> y Ca<sup>++</sup>.<sup>28,29,30,31,32.</sup>

**Tiagabina.** Bloquea la recaptación del GABA en las neuronas y en la glía, estimula la transmisión GABA-érgica.<sup>26,28,31,32.</sup>

**Topiramato.** Bloquea los canales de sodio y calcio, incrementa la transmisión mediada por el GABA, tiene efecto inhibitorio sobre los receptores AMPA del glutamato.<sup>26,28,30,31,32,33</sup>

**Oxcarbazepina.** Bloquea los canales de sodio, aumenta la conductancia del potasio, modula la actividad del canal del calcio inhibe la transmisión de glutamato.<sup>28,29,31,32,33,34.</sup>

**Levetiracetam.** Aun no establecido, se han realizado estudios que sugieren que su efecto anticonvulsivante se debe a la reducción en las corrientes de potasio.<sup>26,28,31,32,33,34.</sup>

**Pregabalina.** Disminuye el ingreso de  $\text{Ca}^{++}$ , con un efecto predominante en los conductos presinápticos de tipo N, también actúa en el ámbito presináptico para disminuir la emisión del glutamato.<sup>23,35.</sup>

**Stiripentol.** Aunque se desconoce su mecanismo de acción, facilita la acción GABAérgica al inhibir la recaptación del GABA.<sup>36.</sup>

**Zonisamida.** Actúa provocando bloqueo sobre los canales T del calcio y del sodio inhibe la anhidrasa carbónica.<sup>28,31,34.</sup>

### **Nuevos (tercera Generación)**

**Rufinamida.** Su mecanismo de acción se basa en que limita la frecuencia de los potenciales de acción neuronal dependientes de sodio, Prolonga la fase inactiva de canales de Na.<sup>26,33,36.</sup>

**Lacosamida.** Favorece selectivamente, la inactivación lenta de los canales de sodio dependientes del voltaje sin actuar sobre la inactivación rápida, pudiendo normalizar los umbrales de descarga neuronales.<sup>23,33,36</sup>

**Eslicarbazepina.** Es un antagonista de los canales de sodio dependientes de voltaje (bloqueo), aumenta la conductancia del potasio, modula la actividad del canal del calcio inhibe la transmisión de glutamato.<sup>36,37.</sup>

## **FARMACOCINETICA DE LOS FARMACOS ANTICONVULSIVOS (Generalidades)**

La farmacocinética es el estudio cuantitativo de la absorción, distribución, biotransformación y excreción de un fármaco. Algunas de estas variables tienen una aplicación clínica relevante que conviene conocer.<sup>38.</sup>

La absorción oral para un mismo fármaco puede variar según la forma de presentación (dispersable, tabletas, etc.), las características químicas (sales, soluciones cristalinas, etc.), o las de la manufactura (disolvente, lubricante,

estabilizante, etc.), por lo que puede variar de un producto comercial a otro, aunque se trate del mismo compuesto. Puede además ser interferida por la ingestión de alimentos (LTG), por el pH gástrico (ácido valproico en comprimidos con recubrimiento entérico), o porque sean de liberación retardada (Depakine Crono Ò).<sup>38</sup>

Para llegar al torrente sanguíneo, el fármaco debe circular por el tubo gastrointestinal, atravesar la mucosa intestinal y el hígado (*first-pass hepatic metabolism*). Cada barrera tiende a disminuir la biodisponibilidad del fármaco que, sin embargo, es alta en la mayoría de los antiepilépticos (> 90 %), salvo para el vigabatrina (80 %), carbamazepina (75-85 %) y gabapentina (35-60%).<sup>38</sup>

El intervalo de tiempo transcurrido entre la ingestión y el pico máximo de concentración sérica es muy breve (0,5-2/4 h) para el levetiracetam, vigabatrina y fenobarbital. Tiene una duración moderada (1-4 h) para casi todos los demás FAE, con la excepción de aquellos de intervalo más prolongado (2-12 h) como la carbamazepina, felbamato, gabapentina y fenitoína.<sup>38</sup>

La relación fracción libre/fracción unida a proteínas puede oscilar según el estado físico del paciente, y dado que la fracción libre es la forma activa, la cobertura terapéutica del paciente puede variar según dichos estados. Este hecho se ha implicado para explicar la descompensación de las crisis de muchos epilépticos cuando sufren un proceso febril intercurrente. Los estados carenciales y las hipoproteinemias de cualquier origen requieren dosis mucho más bajas de antiepilépticos, porque en ellos, la fracción libre del medicamento es mucho mayor. Los fármacos sin unión a proteínas serían las indicadas en estos casos.<sup>39</sup>

La unión a proteínas oscila del mínimo al máximo según el fármaco antiepiléptico de que se trate: es alta (75-90 %) para la tiagabina, fenitoína, valproico, benzodiazepinas y carbamazepina; moderada (40-55 %) para fenobarbital, oxcarbazepina, y lamotrigina; baja (15-25 %) para el felbamato y topiramato; y mínima (< 10%) para la etosuximida, levetiracetam, primidona, vigabatrina y gabapentina.<sup>39</sup>

La biotransformación de los fármacos ocurre principalmente en el hígado, donde son convertidos en productos hidrosolubles que permitan su excreción renal. El metabolismo hepático de los fármacos tiene lugar a través de cuatro grandes vías, las tres primeras de las cuales se agrupan en las llamadas “reacciones de fase I”: oxidación, reducción e hidrólisis. Las “reacciones de fase II” engloban a todos los mecanismos de conjugación que, por lo general, ocurren a continuación de las primeras.<sup>39</sup>

La mayor parte de las reacciones de oxidación tienen que ver con el citocromo P (CYP) 450 y sus numerosas isoenzimas, cuya actividad está determinada por factores genéticos y por factores ambientales. Entre estos últimos, se incluye la exposición a determinados fármacos, que inhiben o inducen la acción enzimática del CYP-450 sobre otros sustratos. Esta es la vía mayoritaria para los antiepilépticos aromáticos (fenitoina, fenobarbital, primidona y carbamazepina), así como para la etosuximida y, en menor grado, para el ácido valproico. Los productos obtenidos a través de esta vía suelen ser estables, pero si no lo son han de ser rápidamente conjugados (fase II) para que no reaccionen con macromoléculas endógenas y producir necrosis tisular (hepatotoxicidad, toxicidad en la médula ósea), teratogenicidad y carcinogénesis. La hipersensibilidad cutánea de la carbamazepina tiene también que ver con esta vía.<sup>39</sup>

La reducción no es una vía importante para los fármacos antiepilépticos salvo en el caso de la oxcarbazepina. La hidrólisis se utiliza más como vía desintoxicadora de metabolitos intermediarios obtenidos durante la oxidación. Cuando falla, suelen aparecer reacciones de hipersensibilidad. Las reacciones de fase II están representadas sobre todo por la glucuronoconjugación, un mecanismo importante para completar la biotransformación de casi todos los fármacos que utilizan la oxidación como vía metabólica principal, así como para la lamotrigina, que utiliza esta vía casi con exclusividad<sup>10</sup>. Las excepciones son la vigabatrina, gabapentina, topiramato y levetiracetam, que se excretan por el riñón con escasa o nula biotransformación.<sup>40</sup>

La semivida del fármaco es un concepto que permite calcular con rapidez y sin mayores complicaciones cuestiones de tanta utilidad práctica como el momento oportuno para la determinación de concentraciones séricas, la estabilización medicamentosa o la eliminación total del producto fuera del organismo. Se refiere al tiempo necesario para reducir a la mitad la concentración sanguínea del producto, y está determinado por su volumen de distribución y por su aclaramiento.<sup>40</sup>

La concentración en sangre de un fármaco alcanza el período estable cuando la cantidad ingerida durante un intervalo determinado está en equilibrio con la cantidad excretada durante ese mismo período. El período estable y la semivida tienen una estrecha relación que depende del tipo de relación farmacocinética del producto: farmacocinética lineal o no lineal.<sup>40</sup>

La cinética lineal, también llamada de primer orden, es aquella en la que la dosis tiene una relación lineal con el nivel sérico una vez se ha alcanzado el período estable. Cuando se inicia un tratamiento antiepiléptico, que por definición es oral y a largo plazo, el producto se acumula en el organismo hasta que alcanza el período estable o fase de meseta. Este equilibrio se obtiene al 97 % al cabo de 5 semividas, y es completo al cabo de 7 semividas, cuando el fármaco tiene una cinética lineal. Esto quiere decir que los fármacos con semivida más corta alcanzarán antes la fase de meseta. Por ejemplo, la vigabatrina, tiagabina, ácido valproico, gabapentina y levetiracetam, con semividas de 2-9 h, alcanzarán el período estable a las 48 h de la última modificación de la dosis, mientras que el topiramato requerirá 3-5 días, las benzodiacepinas de semivida larga (clobazam y clonazepam) requerirán 6-10 días, y el fenobarbital, 15-209. Cuando se intente eliminar un fármaco por completo del torrente sanguíneo, hay que calcular también 7 semividas a partir del momento de la suspensión. Cuando se modifique la dosis, duplicándola o reduciéndola a la mitad, se debe esperar 7 semividas para alcanzar la nueva fase estable. Ni la eficacia terapéutica ni los valores séricos deben ser evaluados antes de alcanzar la fase estable.<sup>40</sup>

La cinética no lineal, o de orden cero, es aquella en la que la concentración sérica del fármaco aumenta a un ritmo desproporcionadamente mayor que el incremento de la dosis, porque disminuye su aclaramiento según aumenta la dosis. Se le llama también cinética de saturación o dependiente de la concentración. La semivida del producto se alarga, por lo que aunque se mantenga el axioma de 5-7 semividas para alcanzar la fase estable, el tiempo requerido será mayor a dosis altas que cuando se utilicen dosis más bajas. En los casos de intoxicación, la eliminación total del producto requerirá un tiempo mayor que el que se requirió para alcanzar la fase estable antes de la intoxicación. Este tipo de farmacocinética es propio de la fenitoína.<sup>40</sup>

Algunos antiepilépticos con cinética lineal pueden mostrar características de la cinética no lineal cuando se utilizan a dosis muy altas, como es el caso del ácido valproico, en el que se produce una saturación de la unión a proteínas del fármaco, con lo que al incrementar excesivamente la dosis aumenta la fracción libre, que es rápidamente eliminada.<sup>40</sup>

## **Farmacocinética por fármacos, clásicos y nuevos.**

### **Clásicos (primera Generación)**

**Fenobarbital.** Absorción: por vía oral es casi total, la biodisponibilidad es del 100 por ciento, la concentración pico se logra a las 2 horas y la concentración plasmática luego de 6-8 horas. Unión a las proteínas: 40 a 60 por ciento. Vida media: 25-150 horas para el adulto, pero puede ser aún mayor en neonatos y menor en niños. Metabolismo: hepático y renal. Rango terapéutico: 15 a 40 mcg/ml (lo ideal sería no pasar de 20 mcg/ml); se ha visto que los efectos secundarios son menores por debajo de los 30 mcg/ml. Interacciones: el fenobarbital disminuye las concentraciones séricas de múltiples medicamentos: teofilina, anticonceptivos orales, esteroides, psicotrópicos, antibióticos, antidepressivos tricíclicos, acetaminofén, felbamato, topiramato, tiagabina, digitoxina, griseofulvina, isoniazida, metropolol, fenilbutazona, propanolol y warfarina, el nivel del fenobarbital se incrementa en presencia del valproico y de la

acetazolamida. Eliminación: metabolismo hepático y renal, en la eliminación del fenobarbital influyen la edad, la diuresis, el pH urinario y las interacciones medicamentosas. Nivel sérico: 15-39 µg/ml.<sup>22,27</sup>.

**Fenitoina.** Absorción: buena con un 85-95 por ciento de la biodisponibilidad, las concentraciones pico pueden ocurrir de 4 a 8 horas después de ingerida, el recién nacido tiene una absorción muy pobre, la absorción disminuye con los antiácidos y con la alimentación. Unión a las proteínas: el 90 por ciento se liga a las proteínas plasmáticas principalmente a la albumina, durante el embarazo disminuye la unión a las proteínas; lo mismo ocurre en presencia de enfermedad renal o hepática o de otros estados de hipoalbuminemia, concentración plasmática pico 2-4 horas, la concentración no es lineal. Metabolismo: 95% a nivel hepático, principalmente en el sistema enzimático del citocromo P450, es lento en los neonatos y se incrementa en los niños, puede disminuir ligeramente en los ancianos. Vida media: es de 8-40 horas, generalmente es de 12 a 24 horas. Rango terapéutico: por lo general existe una adecuada correlación entre la concentración total de fenitoina en plasma, los niveles varían entre 10-20 /mcg/ml, pacientes que tienen baja concentración de proteínas, por ejemplo en casos de uremia, pueden tener buen control con menores concentraciones en plasma debido a que tienen mayor fracción libre, aunque puede aumentarse su eliminación. Interacciones: los niveles de fenitoina se incrementan por: sulfasoxazol, fenilbutazona, salicilatos, Valproato, felbamato, Metosuximida, ingestión de alcohol y oxcarbazepina, los fármacos inhibidores enzimáticos que aumentan las concentraciones de la fenitoina son el: cloranfenicol, disulfiram, halopurinol, cimetidina, dicumarol, isoniazida, y algunas sulfonamidas, los niveles de fenitoina disminuyen con la carbamazepina, el ácido valproico, alcoholismo crónico, antiácidos, corticosteroides, vigabatrina, etanol o con el uso de antineoplásicos, la fenitoina reduce la eficacia de algunas medicaciones como la warfarina, los esteroides y los anticonceptivos; cloranfenicol, ciclosporina, teofilina, digitoxina, meperidina, quinidina, furosemida, praziquantel, y de carbamazepina, lamotrigina, topiramato, felbamato y tiagabina,

incrementa el metabolismo de la vitamina D, del calcio y de los factores que intervienen, en la coagulación (vitamina K). Eliminación: vía hepática y renal.<sup>22,28.</sup>

**Benzodiacepinas.** La absorción se realiza en el estomago, tiene un 80 % de biodisponibilidad, la concentración se logra de 3 a 10 minutos de su administración ya sea por vía sublingual, rectal, intravenosa, oral y subcutánea, su vida media alcanza los 18 a 100 horas, el rango terapéutico es de 20-80mg/L. la concentración plasmática la alcanza entre los 4-60 minutos, presenta un nivel sérico de 0.13-0.72 µg/ml, interactúa con carbamazepina, fenobarbital, fenitoina y primidona que disminuyen su concentración su excreción es por metabolismo hepático.<sup>22,23.</sup>

**Etosuximida.** Absorción: completa luego de la administración oral y llega a concentraciones pico en el transcurso de 2 a 3 horas. Unión a las proteínas: insignificante. Vida media: es de 40-60 horas en el adulto y de 30-40 en el niño, la concentración plasmática pico se logra en 3-7 horas. Rango terapéutico: 40 a 100µg/ml, por encima de 150µg/ml se empieza a observar toxicidad, se debe individualizar la dosis para cada paciente. Metabolismo: 90% en hígado. Interacciones: la etosuximida se incrementa por acción del ácido valproico. Eliminación: hepática, el 20 por ciento se elimina sin cambios en la orina.<sup>22,23</sup>

**Metosuximida.** Vida media: en adultos es de 34-80 horas, en niños es de 60-45 horas, tiempo para lograr el estado estable: 7-14 días. Rango terapéutico: 20-35mmol/Lt. Metabolismo: hepático y renal. Interacciones: incrementa la acción de la fenitoina, disminuye la acción de la carbamazepina, no se sabe si este fármaco se afecta por acción de otros medicamentos. Eliminación: metabolismo hepático.<sup>22,23.</sup>

**Primidona.** Absorción: casi completa por vía oral, llegando a una dosis pico en un transcurso de 2-4 horas, la administración concomitante no afecta la biodisponibilidad. Unión a las proteínas: se liga menos a las proteínas que el fenobarbital. Vida media: de 12 horas pero es bastante variable, es más corta en pacientes que reciben politerapia con FAE inductores de la enzima hepática, la

vida media se afecta por la edad y las interacciones medicamentosas. Metabolismo: aproximadamente el 60% se metaboliza en el hígado a fenobarbital y PEMA (metabolito feniletilmalonamida) y la fracción restante se excreta sin cambios por la orina. Rango terapéutico: 5 a 12 mcg/ml, la terapia a largo plazo se correlaciona con el fenobarbital, siempre debe utilizarse en pacientes que metabolizan a primidona entre 5-12mcg/ml y fenobarbital por debajo de 5 mc/ml, es importante monitorizar los niveles de fenobarbital. Interacciones: efecto sinérgico con el fenobarbital, los niveles de primidona se alteran por: acetilazolamida que puede reducir la absorción, Valproato incrementa los niveles, carbamazepina y la fenitoina aumentan los niveles, isoniacida disminuye la conversión de primidona en fenobarbital, la primidona reduce el efecto de los anticonceptivos orales, de los esteroides, y de los anticoagulantes. Eliminación: renal y hepática.<sup>22,28.</sup>

**Valproato.** Absorción: es rápida y completa por vía oral, las concentraciones pico se alcanzan de 1 a 4 horas con las tabletas regulares y de 1 a 2 horas con las tabletas con cubierta entérica, la absorción se disminuye cuando el pH aumenta (con los alimentos). Unión de proteínas: 90%, disminuye en el embarazo y en presencia de enfermedad renal o hepática o en cualquier situación de hipoalbuminemia. Vida media: 9 a 18 horas. Rango terapéutico: los niveles usados con dosis terapéuticas son: 50-100µg/ml (350-700µmol/Lt). Metabolismo: hepático. Interacciones: el Valproato tiene complejas interacciones con otros antiepilépticos, aumenta los niveles plasmáticos de fenobarbital, felbamato, lomotrigina y carbamazepina; puede desplazar al diazepam del sitio de unión a las proteínas; la interacción farmacodinamia entre valproato y clonazepam puede llevar a un estatus de ausencias, el nivel de valproato disminuye por fenobarbital, fenitoina, carbamazepina y lomotrigina, se incrementa con los salicilatos. Eliminación: metabolismo hepático, cuando se usa en politerapia, con FAE inductores de la enzima hepática se puede incrementar su eliminación, la eliminación es mayor en niños que en adultos, se incrementa durante el embarazo.<sup>22,27.</sup>

**Carbamazepina.** Absorción: lenta por vía oral, pico de concentración de 2 a 6 horas pero puede prolongarse hasta por 24 horas, la administración con alimentos tiene efectos variable pero sin mayor importancia clínica. Unión a las proteínas, se liga en un 75-80 por ciento al albumina y a la alfa-acido glicoproteína, la fracción libre de carbamazepina atraviesa todas las barreras biológicas, pudiéndose encontrar en diferentes fluidos incluyéndose la saliva y liquido cefaloraquídeo (LCR). Vida media: es edad-dependiente, influyen medicamentos que aumenten, la actividad enzimática hepática, la vida media es hasta de 20 horas pero con el uso puede bajar a 5 horas, el tiempo de vida media tiene un rango de 12 a 20 horas, Rango terapéutico: 4-12 $\mu$ /ml que se maneja de acuerdo con la complejidad el cuadro. Interacciones: se incrementa con el uso involuntario de eritromicina, claritromicina, fluoxetina, propoxifeno, cimetidina, danazol e isoniacida; su concentración disminuye con la administración concomitante de otros FAE como primidona, fenobarbital, fenitoina y felbamato; con la administración concomitante de carbamazepina se produce una disminución de los niveles de los anticonceptivos orales, anticoagulantes, clonazepam, etosuccimida, acido valproico, oxcarbazepina y ciclosporina. Eliminación: por orina y metabolismo hepático.<sup>22,27.</sup>

### **Nuevos (segunda generación)**

**Vigabatrina.** Absorción: hasta 80 por ciento, la concentración pico se logra en 1 a 3 horas, la concentración con alimentos no altera la biodisponibilidad. Unión a las proteínas: ninguna. Vida media: es de 5 a 7 horas, se incrementa en ancianos y en presencia de enfermedad renal, se inhibe la vida media de la GABA transferasa en 4-5 días, concentración plasmática pico en 1-3 horas. Rango terapéutico: no hay correlación entre los niveles plasmáticos y el efecto terapéutico. Interacciones: disminuye la concentración de fenitoina. Eliminación: renal, tiene correlacion con la depuración de la creatinina.<sup>26,29,31,32,32.</sup>

**Gabapentina.** Absorción oral parcial (40 a 60%), la biodisponibilidad se incrementa al aumentar la dosis, la administración con alimentos no altera la

absorción, el pico de concentración plasmática se logra a las 2-3 horas de su administración, unión a proteínas en menos de 3%. Su vida media es de 7 a 9 horas. Rango terapéutico no bien definido para la gabapentina y las concentraciones en plasma no se han establecido, se elimina por vía renal. Interacciones no se han observado con otros anticonvulsivantes, la administración con antiácidos que contienen aluminio y magnesio reducen la biodisponibilidad del gabapentina en un 20% por lo que se recomienda la toma de gabapentina 2 horas después de la administración de los antiácidos.<sup>26,29,31,32,33.</sup>

**Lamotrigina.** Absorción por vía oral se obtiene una biodisponibilidad casi completa, los alimentos no alteran la absorción, biodisponibilidad del 98 %, su pico de concentración plasmática se logra en 2-4 horas, unión a proteínas del 55%. Vida media es de 24 horas, con ácido valproico la vida media es de 48\_60 horas se metaboliza en hígado eliminándose por vía renal y hepática.<sup>29,30,31,32,33.</sup>

**Felbamato.** Absorción oral es buena logrando concentraciones de 2 a 6 horas, con la alimentación no tiene ninguna influencia, se une a proteínas en un 25 %, se metaboliza en hígado y riñón, vida media de 13 a 23 horas y disminuye en combinación con fenitoina y carbamazepina, su concentración plasmática es de 2 a 6 horas, combinado con carbamazepina produce un incremento en los metabolitos eliminándose por vía hepática y renal.<sup>29,30,31,32,33.</sup>

**Tiagabina.** Se absorbe por vía oral en un 100 % se modifica con la ingesta de alimentos, se une a proteínas en un 96 % con una vida media de 7 a 9 horas, rango terapéutico 0.1-0.3 mg/L se metaboliza en hígado y se elimina por vía renal y hepática en forma de metabolitos, los niveles de tiagabina disminuyen cuando se administra con FAE inductores de la enzima hepática (carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, no tiene efecto significativo sobre las concentraciones en plasma.<sup>26,32.</sup>

**Topiramato.** Se absorbe por la vía oral en un 80%, alcanzando niveles de 2 a 4 horas después de su administración, y esta no se altera con la alimentación, se une a proteínas en un 15 %, tiene una vida media de 7 a 15 horas y de 6 a 8 en presencia de inductores enzimáticos, concentración plasmática pico a las 2-4

horas, su rango terapéutico es de 4-10 mg/L, se elimina por vía renal, interacciones la concentración plasmática de topiramato disminuyen en presencia de carbamazepina, fenitoina y ácido valproico.<sup>26,30,31,32,33.</sup>

**Oxcarbazepina.** Su absorción es por vía oral casi completa uniéndose a proteínas en un 40 % con vida media de 8 a 12 horas, concentración plasmática pico a las 1-2 horas, rango terapéutico no está bien definido establecidos, los niveles de ácido valproico, fenobarbital y fenitoina aumentan, el nivel sérico de la oxcarbazepina disminuye por la acción de la carbamazepina, se elimina por riñón.<sup>29,31,32,33.</sup>

**Levetiracetam.** Absorción por vía oral, rápida y casi completa, la unión a proteínas no alcanza el 10%, alcanza una concentración plasmática de 0.6 a 1.3 horas vida media de 6 a 8 horas con la función renal y en presencia de alteración renal es de 14 a 24 horas, se metaboliza por vía renal y se elimina por riñón, rango terapéutico de 5-40 mg/L.<sup>28,31,32,33.</sup>

**Pregabalina.** Se absorbe rápidamente por vía oral a nivel intestinal en cerca de un 90% y la concentración plasmática se alcanza en 1 hora después de administrado. El pregabalina no se une a proteínas plasmáticas y tiene un metabolismo menor al 2%. La vida media del medicamento es de 5,8-6,3 horas. Cerca del 98% de pregabalina se excreta, sin cambios, por la orina.<sup>23,25.</sup>

**Stiripentol.** Se absorbe con lentitud y pobremente. El 99 % se une a las proteínas del plasma y se elimina principalmente por metabolismo. Presenta una curva de eliminación multifásica y una cinética no lineal saturable similar a la de la fenitoína.<sup>36.</sup>

**Zonisamida.** Se absorbe rápidamente y completa por vía oral alcanzando un máximo de concentración plasmática de 2 a 5 horas, se ralentiza con los alimentos, se une a las proteínas en un 40-60 %, vida media de 30 horas cuando está ligada a inductores enzimáticos y de 50 a 70 horas como monoterapia, su rango

terapéutico es de 10-40  $\mu$ m/ml, Sufre metabolización hepática, pero no posee un efecto inductor hepático ni induce su propio metabolismo, por lo que no interacciona con otros medicamentos, se excreta por vía renal.<sup>31,34.</sup>

### **Nuevos (tercera Generación)**

**Rufinamida.** La biodisponibilidad después de dosis oral es cercana al 85% y la concentración pico plasmática se alcanza en 5-6 horas (24). La unión a proteínas está alrededor de 23-35% y la vida media oscila entre 8-12 horas.<sup>36.</sup>

El metabolismo es hepático casi en su totalidad a cargo del citocromo P 450 y es un activador débil de la isoenzima CYP3A4. Se recolectan algunas trazas no modificadas por orina y materia fecal en tan solo el 2%, respectivamente.<sup>36.</sup>

**Lacosamida.** Se absorbe 100% por vía oral, la concentración pico plasma se logra entre las 0,5-4 horas, y la vida media es de 12-13 horas. Su unión a proteínas es menor al 15%. No tiene metabolismo hepático y se excreta casi un 95% por orina; 35% del medicamento durante la excreción no se modifica y un 30% se excreta como el metabolito desmetil-lacosamide. Menos del 1% se reabsorbe por materia fecal. Inhibe el metabolismo del citocromo microsomal CYP2C19 a concentraciones supratrapéuticas.<sup>26,33,36.</sup>

**Eslicarbazepina.** La absorción por vía oral es prácticamente completa y no se ve interferida por la presencia de alimentos en el tubo digestivo. Una vez absorbido, el acetato de eslicarbazepina es hidrolizado a eslicarbazepina y glucuronizado en el hígado. Tanto eslicarbazepina como sus conjugados glucuronizados son eliminados por vía renal y excretados en la orina, no induce de forma significativa el sistema enzimático P450, lo cual reduce el riesgo de interacciones farmacológicas en comparación con carbamazepina y oxcarbazepina, La vida media es de 13-20 horas.<sup>36,37.</sup>

## FARMACODINAMIA DE LOS FARMACOS ANTICONVULSIVOS

La farmacodinamia de los productos antiepilépticos describe la acción de los fármacos sobre la membrana neuronal. El efecto farmacológico se lleva a cabo a través de los canales iónicos dependientes del voltaje, o de los receptores de la membrana GABAérgica o glutamérgicos, algunos de los cuales tienen también un canal iónico asociado.<sup>41</sup>

En las crisis epilépticas de origen focal, la descarga paroxística neuronal provoca una despolarización de la membrana en un grupo de neuronas de una forma hipsincrónica. Cuando la despolarización se mantiene recluta nuevas poblaciones neuronales, lo que se manifiesta clínicamente por la progresión o generalización secundaria de la crisis. Pero con más frecuencia, en lugar de mantenerse, la despolarización inicial es seguida de una hiperpolarización más o menos prolongada que impide la progresión mencionada. Cada una de estas fases se produce por la aparición de una serie de corrientes iónicas y de neurotransmisores en la sinapsis, diferentes para cada caso.<sup>41</sup>

La despolarización se debe a la activación de los receptores glutamatérgicos que permiten una rápida entrada de sodio en la neurona.

El mantenimiento prolongado de la despolarización se debe a la estimulación de otro tipo de receptores glutamérgicos que permiten la entrada de sodio y de calcio. Cuando el calcio entra en la terminal dendrítica presináptica, favorece la liberación de mayor cantidad de neurotransmisores.<sup>41</sup>

La hiperpolarización aparece gracias a la activación GABAérgica de los canales de cloro y potasio asociados a los diferentes receptores de GABA.<sup>41</sup>

En las crisis epilépticas generalizadas hay una sincronía bilateral de las descargas cuyo origen parece estar en los circuitos talamocorticales: las neuronas en ciertos núcleos talámicos adquieren una actividad rítmica cuando durante la despolarización entra calcio en la terminal postsináptica, a través de canales de

bajo voltaje llamados canales de calcio T, que mantienen la despolarización provocando los ritmos de 3 ciclos por segundo propios de las crisis de ausencia.<sup>42</sup>

El mecanismo de acción de los antiepilépticos clásicos se conoció mucho después del conocimiento empírico de su actividad terapéutica. Resultó que la mayoría estabilizaban la membrana ya despolarizada, bloqueando los canales de sodio dependientes de voltaje. La fenitoína y la carbamacepina actúan de este modo. Cuanto más despolarizada esté la membrana o más veces se despolarice, más eficaz será el fármaco. Constituye un bloqueo selectivo de la actividad paroxística y no de la actividad normal. El ácido valproico actúa también sobre estos canales, pero en algún lugar diferente de los otros dos. Otros fármacos pueden actuar también de esta manera, pero sólo a concentraciones tóxicas (fenobarbital, primidona, clonazepam).<sup>42</sup>

Fenitoína, fenobarbital y benzodiazepinas a dosis altas inhiben los canales presinápticos de calcio; la etosuximida y el ácido valproico a dosis altas los inhiben a nivel postsináptico, razón por la cual actúan sobre las neuronas talámicas cuya ritmicidad es responsable de las ausencias típicas del *petit mal*. Sobre los canales de potasio, una vía teóricamente muy prometedora, no hay fármacos comercializados que actúen sobre ellos, salvo la carbamacepina, pero de forma minoritaria. La alteración genética de diferentes subunidades de este canal está en la base del síndrome del intervalo QT largo, de las convulsiones neonatales benignas y de alguna de las formas de ataxia episódica.<sup>42</sup>

La facilitación GABAérgica fue procurada estimulando la síntesis de GABA (ácido valproico, gabapentina), inhibiendo su recaptación (tiagabina), reduciendo su catabolismo (vigabatrina), o facilitando la acción GABA en los receptores GABA A (BZD, PB, TPM).<sup>42</sup>

La inhibición glutamérgica se consiguió inhibiendo la liberación de ácido glutámico (lamotrigina) o el canal de sodio asociado al receptor (CBZ, PHT, VPA), o antagonizando la acción del ácido glutámico en diferentes receptores (TPM).<sup>42</sup>

## **EFFECTOS ADVERSOS NO DESEADOS DE LOS FARMACOS ANTICONVULSIVOS (Generalidades)**

### **Efectos adversos gastrointestinales**

La mayoría de los fármacos anticonvulsivos son metabolizados por oxidación enzimática en el hígado por lo que en el monitoreo la función hepática se encuentra entre 5 y 10 % de los pacientes, pero estos cambios son rara vez significativos. El daño hepático de otra causa se distingue por respuestas de anticuerpos y características histopatológicas del tejido. Las infecciones por virus RNA, DNA llevan a degeneración periportal e infiltración celular con elevación de Ig A e Ig M, seguidas de Ig G elevada más tarde.<sup>43</sup>

El mecanismo de toxicidad de los fármacos anticonvulsivantes incluye una forma molecular intermedia que lleva a la célula a tener macromoléculas que causan su muerte o la Hepatotoxicidad idiosincrásica puede depender de respuesta metabólica anormal de origen genético. El monitoreo combina las manifestaciones clínicas, la medida de parámetros de función hepática como la actividad enzimática en el plasma, la cuantificación de proteínas circulantes y la presencia de constituyentes plasmáticos removidos normalmente de este por el hígado.<sup>43</sup>

Clínicamente la manifestación de falla hepática incluye anorexia, fatigabilidad, diarrea, con ictericia tardíamente, cuando existe falla hepática severa.<sup>43</sup>

La falla hepática compromete la neoglucogénesis, la disminución de factores de coagulación, la falla de la función excretora llevando a acúmulo de bilirrubina y ácido biliar, y el metabolismo del amonio con otra función bioquímica intermedia. La función hepática se evalúa indirectamente. Se requiere test especiales de las síntesis hepáticas no disponibles, la capacidad de metabolización hepática puede ser medida por la frecuencia de eliminación de galactosa y síntesis de urea, pero estos métodos no están cerca de la rutina.<sup>43</sup>

La función de la síntesis metabólica son más frecuentemente evaluados por medición del nivel de proteínas séricas de origen hepático como la albúmina y

lipoproteínas, factores de coagulación. La producción es determinada por el tiempo de protrombina (factor 11) y Fibrinógeno (Factor 1) y por los factores V, VII, X.<sup>43</sup>

Disminuyen todos los factores, pero el IX, asociado con el tiempo de prolongación de la protrombina es un predictor pronóstico de la falla hepática, el resto también es influenciado por la vitamina K. La albúmina sintetizada en el hígado tiene vida media de 20 días, sirve menos para cuadros agudos. La alteración de la albúmina plasmática está relacionada con la alimentación, nutrición, especialmente con la cantidad de triptófano. La falla hepática debe alterar la cantidad de lipoproteína circulante, reflejado en el aumento del nivel plasmático de triglicéridos, disminución del colesterol y anormalidad de las lipoproteínas en la electroforesis. La necrosis hepatocelular es detectada por la actividad de las enzimas en el plasma.<sup>43</sup>

Las enzimas marcadoras de colestasia incluyen el nivel de fosfatasas alcalinas, gamaglutamil transpeptidasa que se elevan en obstrucción. El aumento de fosfatasa alcalina, con gamaglutamil transpeptidasa normal sugiere que las fosfatasas alcalinas derivan del hueso más que del Hígado.<sup>43</sup>

La Necrosis tóxica hepática aguda habitualmente es parte de una reacción alérgica o sistémica que compromete otros órganos. El patrón histopatológico es de tres tipos: Reacción de hipersensibilidad (en mayoría de los fármacos anticonvulsivos), necrosis tóxica y esteatosis micro vesicular.<sup>43</sup>

La falla hepática idiosincrásica no es distinguible e incluye hiperamonemia habitualmente asintomática o con letargia, estupor, aumento de crisis asociadas con anormalidades metabólicas.<sup>43</sup>

La Hepatotoxicidad Severa o Fulminante, Condición irreversible, asociada con encefalopatía coagulopatía, vómitos, lo más frecuente precoces con náuseas, anorexia. El letargo se describe en 40% de los casos, con aumento de crisis o

estado convulsivo en 40% de los casos y con cuadro clínico del síndrome de Reye y muerte.<sup>43</sup>

La Pancreatitis Aguda es la elevación transitoria de la amilasa circulante se observa durante la administración de ácido valproico con pancreatitis sintomática, con mecanismo incierto. Si las enzimas pancreáticas se elevan el ácido valproico debe ser discontinuado y evitar siempre laparotomía exploradora que agrava este cuadro con aumento de mortalidad.<sup>43</sup>

### **Efectos adversos hematológicos**

Los efectos adversos severos son anemia hemolítica, anemia aplástica, los efectos adversos por droga se pueden presentar por reacción de hipersensibilidad en forma de destrucción periférica mediada por anticuerpos lupus like o inhibición medular tóxica. Los fármacos antiepilépticos pueden actuar como haptenos, con una proteína conduciendo la producción de IgE. Un efecto secundario directo del fármaco antiepiléptico puede activar la cascada de la cadena del complemento o producir una alteración en la población de linfocitos o reactividad. 21 a 25 % de los pacientes que reciben fenitoina sódica por largo tiempo disminuyen los niveles de Ig A con disminución de la transformación de fito aglutininas.<sup>43</sup>

La hipersensibilidad de la fenitoina también incluye compromiso hepático y linfadenopatías. El mecanismo puede comprender formación de haptenos, la conversión del anillo aromático por oxidación a metabolito fenol. Un metabolito de fenitoina desde los microsomas hepáticos parece ser tóxico a los linfocitos y también de la carbamazepina la cual es oxidada a varios metabolitos que pueden ejercer un efecto tóxico en los granulocitos.<sup>43</sup>

La reacción más temida es la anemia aplástica que resulta de un defecto de las células troncales de la médula roja ósea que disminuye todas las líneas hematopoyéticas, es más común en personas mayores.<sup>43</sup>

Linfadenopatías. Puede ocurrir aislada, como reacción de hipersensibilidad relacionada a drogas. El Síndrome de pseudo linfoma asociado a fenitoina se acompaña de fiebre y rash. Se han descrito enfermedad de Hodgkin autoinmune, linfadenopatías y mieloma múltiple asociados a macrocitosis y bajo nivel de folatos plasmáticos.<sup>43</sup>

La fenitoina. Aumenta el nivel de inmunoglobulinas (Ig), especialmente Ig A, también bajan las células B con disminución de Ig G.<sup>43</sup>

La carbamazepina. Es común la leucopenia dosis dependiente en 12% de los tratados. No es serio hasta 2.500 o granulocitosis menor de 750 por mm<sup>2</sup>. El mecanismo transitorio es desconocido, puede presentarse formando parte de una reacción sistémica con rash, fiebre, eosinofilia y aumento de enzimas hepáticas. La anemia aplásica se ha descrito niños y o puede ser detectada por rutina hematológica. El tratamiento es el trasplante de médula ósea Anemia megaloblástica. Es un efecto adverso ocasional durante el uso de carbamazepina, probablemente relacionado con el metabolismo del folato.<sup>43</sup>

El ácido valproico ocasionalmente produce plaquetopenia, la aparición de petequias o púrpura requiere suspensión del ácido valproico. <sup>43</sup>

### **Efectos adversos en el sistema nervioso central**

Se relacionan con las estructuras y sus funciones. Todas las estructuras anatómicas del SNC pueden reflejar efectos adversos.<sup>43</sup>

Neocortex. Todos los fármacos anticonvulsivos que exceden recomendación de dosis o llevan a niveles plasmáticos altos pueden llevar a depresión de la función cortical manifestada en adultos por sedación y letargo. Algunos anticonvulsivos inductores enzimáticos aceleran el metabolismo y pueden llevar a niveles plasmáticos tóxicos, por precipitar defectos enzimáticos mitocondriales, deterioro

mental progresivo, o delirio. Los anticonvulsivantes que alteran la función de la membrana pueden causar crisis paradójales, barbitúricos y benzodiazepinas pueden producir ausencias y niveles plasmáticos tóxicos de fenitoina, carbamazepina pueden aumentar crisis.<sup>43</sup>

Cognición. Con fenobarbitúricos, fenitoina producen cambios en la función intelectual, alteraciones de personalidad, con efectos psiquiátricos y alteración de coeficiente intelectual en pacientes tratados con primidona y fenitoina, con niveles plasmáticos altos se ha detectado trastornos de lenguaje, ejecución motora y atención.<sup>43</sup>

Conducta. En adultos los anticonvulsivantes aumentan los trastornos de conducta

Depresión. En niños no es predecible, pero barbitúricos producen hiperactividad y depresión o psicosis dosis dependiente psicosis que sigue al control de crisis, normalización forzada, relacionada aparición de normalidad del electroencefalograma.<sup>43</sup>

La carbamazepina puede producir ansiedad, agitación e insomnio.

Cerebelo. El efecto agudo de la fenitoina es clásico indicador de toxicidad con nistagmos, ataxia, confusión, más en pacientes vulnerables en politerapia y en niveles plasmáticos altos persistentes.<sup>43</sup>

En los ganglios basales, presenta movimientos anormales con fenitoina, la carbamazepina induce movimientos involuntarios, disquinesias faciales, de lengua, extremidades. También encefalopatía relacionada con daño estructural o retardo mental con hiperactividad, coreatetosis, bradiquinesia, disquinesia, distonía, asterixis.<sup>43</sup>

Hipotálamo. Varios FAE causan baja de peso por irritación gástrica, vómitos, anorexia, o indiferencia por alimentos. El apetito puede ser modificado por acción hipotalámica, AV puede aumentarlo, pero, el mecanismo es desconocido. El alza de peso corporal puede ser corregida por suspensión temporal o definitiva.<sup>43</sup>

Nervios periféricos. La neuropatía mediana sensorial está presente en 8 a 15,5% de los pacientes tratados con anticonvulsivos. El mecanismo es desconocido. Se presenta con fenitoina con niveles plasmáticos altos prolongados causa la baja de fibras mielinizadas largas, neuropatía axonal por desmielinización secundaria (se comprueba su mejoría por estudio electro diagnóstico) Es un efecto raro por uso prolongado resultante de una alteración del metabolismo del folato. Se detecta por disminución de sensibilidad vibratoria, también con fenobarbital. Los efectos adversos en el sistema nervioso central pueden ser dosis dependientes o idiosincrásicas. Efectos tóxicos en sistema nervioso central en Monoterapia son raros, las combinaciones de fármacos anticonvulsivantes aumentan los efectos metabólicos. Por ejemplo: el ácido valproico, carbamazepina interfiere con la función epóxido hidrolasa. La forma epóxido de la carbamazepina se acumula causando síntomas tóxicos, mientras el nivel plasmático permanece sin cambios.<sup>43</sup>

### **Reacciones adversas dermatológicas**

El más frecuente es el rash, con eritema con o sin prurito, a seria reacción exfoliativa, bulas máculo pápulas o de tipo morbiliforme de variada distribución y severidad 50% de los pacientes presentan síntomas prodrómicos. En los efectos adversos en dosis relacionados el exantema puede disminuir con reducción de dosis. Dermatitis exfoliativa. Se presentan serias lesiones exfoliativa con descamación 1 a 4 semanas después del inicio del tratamiento, con fiebre, esplenomegalia, linfadenopatía, eosinofilia, mialgias, hepatoesplenomegalia e ictericia. El tratamiento es suspender y agregar corticoides sistémicos. El eritema multiforme es una reacción a fármacos anticonvulsivantes como una respuesta de hipersensibilidad, respuesta a infección sistémica o maligna, complicación de

enfermedad del colágeno complicada con lesiones eritematosas, maculares, a Stevens Johnson, con bulas, vesículas y fiebre. Síndrome de Stevens Johnson. Reacción alérgica pápulo vesicular con compromiso mucoso, estomatitis, vaginitis, iriditis, artralgia, neumonía, con mortalidad del 10%. Síndrome de Lyel con lesiones bulosas, necrólisis tóxica, piel escaldada, con mortalidad de 20 a 30 %.<sup>43</sup>

### **Efectos adversos por fármacos, clásicos y nuevos.**

#### **Clásicos (primera Generación)**

**Fenobarbital.** Sobre el SNC: sedación, hiperactividad, coma, depresión, cambios de la personalidad. Gastrointestinales, falla hepática o hepatotoxicidad. Hematológicos, anemia aplásica, flebitis, hipotensión. Dermatológicos, rash, síndrome de Stevens-Johnson, también puede presentarse espasmos de la faringe, broncoespasmos, pseudolupus, hombro congelado y osteomalacia.<sup>26,27</sup>

**Fenitoina.** Sobre el SNC: Ataxia, mareo, nistagmus, diplopía, letargia, neuropatía, encefalopatía. Gástricos, hepatitis. Hematológicos, supresión de la médula ósea, anemia megáloblastica. Dermatológicos.<sup>28</sup>

**Benzodiacepinas.** Presenta alteraciones en la función cognitiva y estado emocional, en ancianos hiperactividad cambios de la personalidad, irritabilidad, agresividad, déficit de atención, sedación, incoordinación, mare, disartria, ataxia, hipotonía, amnesia anterógrada, apnea del sueño.<sup>26</sup>

**Etosuximida.** Sobre el SNC: somnolencia, visión borrosa, cefalea, vértigo, euforia, irritabilidad, fotofobia, sedación, ataxia, fatiga, depresión. Gastrointestinales: hipo, náusea y vómito. Hematológicos: anemia aplásica, leucopenia, agranulocitosis y pancitopenia. Dermatológicos: urticaria, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme. Otros: pseudolupus, hemorragia gingival.<sup>22,23,28</sup>

**Metosuximida.** Sobre el SNC: mareo, ataxia, insomnio, cefalea, psicosis. Gastrointestinales: náuseas, vómito, anorexia, hipo. Dermatológico: rash, síndrome de Stevens-Johnson. Otros: pseudolupus, discrasias sanguíneas, leucopenia.<sup>22,23</sup>

**Primidona.** Sobre el SNC: visión borrosa, fatiga, depresión, vértigo, ataxia y diplopía, trastornos del comportamiento, somnolencia, cambios de personalidad. Hematológico: trombocitopenia, alteraciones del plasma, agranulocitosis, anemia aplásica y megaloblástica. Dermatológico: rash cutáneo, síndrome de Stevens-Johnson. Otros: alteraciones del tejido conectivo, pseudolupus, actúa sobre el metabolismo del calcio y de la vitamina D.<sup>28</sup>

**Valproato.** Sobre el SNC: temor, hiperactividad, sedación, coma. Gastrointestinal: náuseas, vómito, aumento de peso, anorexia, diarrea, incremento de enzimas hepáticas, estreñimiento, pancreatitis, hepatotoxicidad en ocasiones fatal. Hematológicos: neutropenia, trombocitopenia, disminución del factor 7, anemia aplásica. Dermatológicos: alopecia transitoria, rash, Stevens-Johnson. Otros: hipocarnitinemia, hiperamonemia asintomática, síndrome de ovario poliquístico, hiperandrogenismo en mujeres. Teratogénicos: produce defectos del tubo neuronal y espina bífida cuando se administra en el primer trimestre del embarazo. Debe administrarse ácido fólico concomitante en pacientes potencialmente fértiles.<sup>27,28</sup>

**Carbamazepina.** Sobre el SNC: diplopía, cefalea, mareo, ataxia. Gastrointestinal: náusea, incremento de peso, pancreatitis, hepatitis. Hematológico: leucopenia, anemia aplásica, agranulocitosis. Dermatológicos: rash, síndrome de Stevens-Johnson. Otros: lupus o pseudo-lupus, hepatitis medicamentosa, retención urinaria, hiponatremia, arritmias en pacientes con alteraciones de la conducción. Teratogénicos: cuando se usa en politerapia o cuando está en niveles máximos. La espina bífida es el efecto teratogénico más temido.<sup>22,27,28</sup>

### **Nuevos (segunda generación)**

**Vigabatrina.** Sobre el SNC. Somnolencia, cefalalgia, depresión, habilidad emocional, ataxia y mareo, confusión, trastornos del sueño, psicosis. A nivel gastrointestinal, aumento de peso, hepatotoxicidad y pancreatitis. Hematológicos, anemia aplásica. Dermatológicos presenta rash también puede presentar retinopatía.<sup>31,32,33</sup>

**Gabapentina.** Sobre el SNC. Fatiga, somnolencia, tinnitus, hiporreflexia, psicosis, hemorragia intracraneal, visión anormal, hemorragia ocular, mareo, nistagmo, temblor, ataxia, rinitis. Gastrointestinal, aumento de peso, hepatomegalia y pancreatitis. Hematológicos, Hipertensión, anemia, púrpura trombocitopenia, puede presentar falla cardíaca y urticaria.<sup>26,28,30,31,32,33.</sup>

**Lamotrigina.** Sobre el SNC: mareo, fatiga, nistagmus, diplopía, somnolencia, cefalalgia, ataxia, amnesia. Gastrointestinal: náusea, hepatitis, pancreatitis. Hematológico: anemia aplásica, trombocitopenia. Dermatológico: rash, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica. Otros: falla renal.<sup>28,30,31,32,33.</sup>

**Felbamato.** Sobre el SNC: cefalea, anorexia, diplopía, agitación, visión borrosa, ansiedad, ataxia, e insomnio. Gastrointestinal: náusea, epigastralgia, vómito, incremento de SGOT, falla hepática y renal, pancreatitis. Hematológico: pseudolupus, anemia aplásica, hiperamonemia. Dermatológico: prurito, rash, síndrome de Stevens-Johnson. Otros: taquicardia.<sup>28,29,30,31,32,</sup>

**Tiagabina.** Sobre el SNC: vértigo, mareo, insomnio, irritabilidad, somnolencia, fatiga, debilidad, temblor, cefalea, confusión, psicosis, ataxia, depresión, afasia, disartria, dificultad o detención del lenguaje. Gastrointestinal: náusea, incremento del apetito, diarrea, dolor abdominal, cefalea, confusión. Dermatológicos: rash, síndrome de Stevens-Johnson.<sup>26,28,31,32.</sup>

**Topiramato.** Sobre el SNC: astenia, adinamia, somnolencia, síntomas cognitivos, y neuropsiquiátricos, amnesia diplopía, labilidad emocional, y depresión. Gastrointestinal: diarrea, náuseas, pérdida de peso, incremento de la salivación, pancreatitis. Hematológicos: acidosis, depresión de la médula ósea. Dermatológicos: rash. Otros: nefrolitiasis, bloqueo atrioventricular, glaucoma agudo.<sup>26,28,30,31,32,33.</sup>

**Oxcarbazepina.** Sobre el SNC: sensación de cansancio, mareo, cefalalgia, somnolencia, ataxia y diplopía. Gastrointestinal: náusea, alteraciones gástricas. Dermatológicos: rash cutáneo.<sup>28,31,32,33.</sup>

**Levetiracetam.** Sobre el SNC: astenia, mareo, cefalea, agitación, depresión, alucinaciones, labilidad emocional, psicosis, ataxia, trastornos de la conducta, somnolencia. Hematológicos: leucopenia, neutropenia, pancitopenia, trombocitopenia. Otros: infecciones respiratorias superiores.<sup>26,28,31,32.</sup>

**Pregabalina.** Son mínimos como sedación, mareo, cefalea, ataxia, visión borrosa, temblores, parestesias, somnolencia y edema periférico, exantema papular, neutropenia, náuseas, vómito, hipoglucemia y disfunción eréctil.<sup>25,35.</sup>

**Stiripentol.** Sus principales reacciones son anorexia, letargia, náuseas y vómito.<sup>36</sup>

**Zonisamida:** sobre el SNC: somnolencia, ataxia, mareos, astenia, trastornos cognitivos, trastornos del lenguaje, psicosis, manía, depresión, irritación, agitación. Gastrointestinales: incremento de la salivación, anorexia, hepatitis. Dermatológicos: rash, síndrome de Stevens-Johnson. Otros: urolitiasis, pérdida de peso.<sup>28,31,34.</sup>

### **Nuevos (tercera Generación)**

**Rufinamida.** Anorexia, letargia, náuseas y vómito.<sup>36.</sup>

**Lacosamida.** Mareo, cefalea, náuseas, diplopía, dolor de espalda y somnolencia.<sup>36.</sup>

**Eslicarbazepina.** Somnolencia, mareo, cefalea y náuseas, la mayoría de carácter leve o moderado. La hiponatremia ocurre de forma muy ocasional y generalmente en pacientes tratados con carbamazepina. La incidencia de *rash* fue baja y no se detectó un riesgo incrementado de alteraciones psiquiátricas asociadas al uso de eslicarbazepina.<sup>36,37.</sup>

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los Fármacos anticonvulsivos o antiepilépticos de primera o segunda generación (clásicos y nuevos) solos o en combinación no han sido eficaces en el tratamiento de las enfermedades epilépticas, tanto que afecta del 20 a un 40 % de los pacientes con epilepsia.

Los fármacos anticonvulsivantes para el tratamiento óptimo de enfermedades epilépticas, se deben buscar alternativas eficaces para el tratamiento en pacientes que no cuentan con posibilidad en el uso de fármacos anticonvulsivantes.

Con base en los resultados de estudios realizados previamente para el manejo y uso de fármacos anticonvulsivos, se busca la evidencia clínica documentada de un fármaco anticonvulsivo de segunda generación que usado como tratamiento adicional pueda ofrecer una alternativa eficaz esperando reducir los efectos y el número de crisis convulsivas en un mejor porcentaje y utilizar las alternativas que ofrecen los nuevos fármacos anticonvulsivantes.

En relación a lo anterior se plantea la presente pregunta de investigación:

¿Cuál es el estado actual de las indicaciones clínicas de los fármacos anticonvulsivantes?

## JUSTIFICACIONES

Las justificaciones se basan en eficacia, seguridad, conveniencia, ya que los costos son imprescindibles para poder realizar una selección correcta del fármaco de nueva generación en cada paciente.

Para ello es necesario disponer de información confiable y no parcial (no proveniente de la industria farmacéutica).

La revisión de la literatura disponible con un juicio crítico es necesaria para que la información a los médicos de asistencia posea las características antes mencionadas. Algunos de los nuevos fármacos anticonvulsivantes o también llamados antiepilépticos como la lamotrigina, levetiracetam, topiramato, gabapentina, tiagabina, vigabatrina y zonisamida, se van incorporando sin duda al arsenal terapéutico, pero de la mayoría todavía falta información para incorporarlos a la terapéutica habitual, ya que podemos hacer correr riesgos innecesarios a los pacientes (felbamato) y encarecer la terapéutica.

No hay dudas de que los fármacos anticonvulsivantes clásicos son todavía los que resuelven la mayor parte de las situaciones médicas relacionadas con la epilepsia.

En nuestro estudio hemos valorado el uso que hacemos de los fármacos anticonvulsivantes 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 fármacos anticonvulsivantes.

Esto se ve reflejado claramente en nuestra muestra; la distribución de los fármacos anticonvulsivantes 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, dado que no han demostrado mejoría en

este aspecto. La clasificación de los mismos en nuestro trabajo es similar a los estudios previos.

Hay que destacar que no todos los fármacos anticonvulsivantes tenían en un inicio la indicación de monoterapia pero la experiencia con ellos y diversos estudios comparativos han demostrado su valor en el tratamiento de la epilepsia de reciente diagnóstico.

## **Hipótesis**

El presente trabajo de investigación es de tipo documental, por lo que no se plantea hipótesis.

## Objetivos

### **General**

Estructurar los artículos de investigación sobre los usos clínicos de los fármacos anticonvulsivantes

### **Específicos**

1. Diferenciar según la bibliografía revisada las indicaciones y contraindicaciones de los fármacos anticonvulsivantes.
2. Determinar según el análisis de los artículos revisados los efectos secundarios de los fármacos anticonvulsivantes.
3. Proponer en relación con los artículos y las guías terapéuticas revisadas, un algoritmo para el uso adecuado de los fármacos anticonvulsivantes.

## **Método**

### **Diseño de estudio**

El presente trabajo de investigación es de tipo documental, cuya base es la integración estructurada y sistemática de la información obtenida en diferentes estudios de investigación publicados en revistas especializadas, el cual se llevara a cabo en dos etapas:

En la primera se llevara a cabo la revisión de artículos sobre fármacos anticonvulsivantes de las siguientes revistas:

1. New England Journal of Medicine
2. Lancet
3. Farmacology

Una vez obtenidos los artículos se procederá a su lectura, concentrando la información relevante para esta investigación en tarjetas de trabajo previamente diseñadas en Microsoft Word Office, en las cuales se redactara la ficha bibliográfica del artículo de investigación, de acuerdo con la técnica de Vancouver, las fichas también contendrán un resumen de la información más relevante al tema de investigación.

En la segunda parte se procederá al cruce de la información contenida en las fichas de trabajo, que permita la redacción del documento final, así como el diseño del algoritmo propuesto.

## UNIVERSO DE TRABAJO

Lo constituyen los artículos publicados sobre los usos clínicos de los Anticonvulsivantes de las revistas: New England Journal of Medicine, Lancet y Pharmacological Reviews.

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

-Los artículos de investigación sobre Fármacos Anticonvulsivantes publicados en los últimos cinco años en las revistas antes mencionadas.

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

-Todos los artículos publicados en los últimos cinco años en las revistas antes mencionadas que no corresponden al tema de Fármacos .

### LÍMITES

-De espacio: lo constituye la biblioteca de la Facultad de Medicina en donde se consultaran las siguientes direcciones de internet, a fin de acceder a las bases de datos:

\*<http://www.mdconsult.com>

\*<http://www.aha.com>

\*<http://www.online.ca/medline>

-De tiempo: Doce semana a partir de la fecha de aceptación del presente protocolo de investigación, según el siguiente cronograma de actividades:

Actividad	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Recopilación de la información documental	x	x	x	x								
Elaboración de fichas bibliográficas					x	x	x	x				
Redacción del documento final									x	x	x	x

### **Implicaciones Éticas**

Las implicaciones éticas son mínimas, ya que se trata de un trabajo de investigación documental, donde se respetaran los derechos de autor.

## RESULTADOS

Para este trabajo se realizó una búsqueda electrónica de las revisiones sistemáticas y meta-análisis publicados en inglés, español en los últimos 10 años en las bases de datos: Inbiomedic, PubMed, Medline, Google academics, SciELO, [www.online.ca/medline](http://www.online.ca/medline) y otros.

Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda; se seleccionaron: Fármacos, drugs, epileptic, treatment, diagnosed, toxicidad, terapéutica, manejo, Phenobarbital, monotherapy, efectos adversos, indicaciones, contraindicaciones, eficacia, seizures, farmacología, politerapia, refractory epilepsy, mecanismo de acción, farmacocinética, farmacodinamia, new drugs, old drugs, new antiepileptic drugs, etc...

Recopilando un total de 140 artículos bibliográficos, se descartaron todos los artículos no disponibles a texto completo, 20 artículos en total, de los 120 estudios restantes fueron excluidos 27 de la investigación por no proporcionar información mínima disponible sobre los fármacos anticonvulsivantes. La extracción de datos se obtuvo de los 93 artículos completos que arrojó la búsqueda, utilizando una fórmula piloto para la obtención de estas.

El presente trabajo de investigación, de tipo documental, está basado en la recopilación e integración de la información obtenida a partir de artículos de revisión, meta-análisis, y revisiones sistemáticas de los últimos 10 años por revistas médicas de prestigio como revista de neurología clínica, textos de farmacología, guías de práctica clínica, Journal Neurol Neurosurgery. The New England Journal of Medicine y algunas otras prácticas clínicas.

Después de haber analizado la literatura recopilada para conocer el estado actual de los fármacos anticonvulsivantes y cumpliendo con los objetivos, nos arrojo los siguientes resultados.

## **Fenobarbital (PB).**

### **Indicaciones:**

A pesar de ser el FAE más antiguo (1912), Está indicado en todo tipo de crisis epilépticas, excepto las crisis de ausencia. Crisis generalizadas o focales que generalicen especialmente en niños por debajo de los 4 años. Crisis mioclónica, estatus epiléptico Convulsiones febriles (de primera elección) Crisis neonatales.<sup>44,45</sup>

### **Efectos adversos**

El efecto adverso más común por el uso de este fármaco es la alteración de las funciones cognitivas. El fenobarbital puede producir, entre otras, alteraciones en la atención, el desarrollo escolar y la memoria, con el uso continuo de la droga. Produce además sedación y somnolencia, sobre todo en pacientes adultos. En los niños se ha descrito con mayor frecuencia hiperactividad e irritabilidad. Esto puede ser observado también en los ancianos. A dosis superiores se puede observar ataxia, nistagmus e incoordinación y síndrome de Stevens-Johnson. Los efectos dermatológicos son raros, Se han descrito eritemas maculo papulosos, rash morbiliformes y escarlatiniformes, y con mucha menor frecuencia síndrome de Stevens Johnson, dermatitis exfoliativa y eritema multiforme. También es rara la observación de un síndrome de lupus eritematoso sistémico y necrosis epidérmica toxica (síndrome de Lyell).<sup>46,47,48.</sup>

### **Contraindicaciones.**

Este fármaco esta contraindicado en pacientes con. Porfiria, alergia a los barbitúricos, insuficiencia respiratoria severa, intolerancia al gluten, lactancia, Ancianos, en periodo de la gestación.<sup>49,50.</sup>

## **Fenitoina (PHT)**

### **Indicaciones**

Esta indicado en Crisis focales con o sin generalización secundaria; crisis tónico-clónicas generalizadas y en estatus epiléptico. Se emplea también como profilaxis y tratamiento en las crisis ocurridas durante o después de las intervenciones neuroquirúrgicas y otras crisis sintomáticas agudas.<sup>51,52.</sup>

### **Efectos adversos**

Este fármaco presenta efectos indeseables como, vértigo, ataxia, cefalea, diplopía, nistagmus pero no produce sedación, el hirsutismo se presenta en mujeres jóvenes, así como la hiperplasia gingival, con la medicación crónica se presentan efectos cerebelosos-vestibulares, los efectos en el sistema nervioso central, como confusión, alteraciones de la conducta, otros efectos como osteomalacia, anemia megaloblástica, malformaciones fetales (paladar hendido) en mujeres con epilepsia en tratamiento con DFH. Síndrome de Stevens Johnson, síndrome del guante púrpura, aplasia medular.<sup>47,48,53.</sup>

### **Contraindicaciones**

No se debe administrar en casos de alergia a las hidantoínas, crisis de ausencias y mioclónicas. Bradicardia sinusal, bloqueo A-V y en el embarazo, insuficiencia hepática, cardíaca y renal, pacientes con anemia aplásica, lupus eritematoso., linfomas.<sup>49,50,54.</sup>

## **Benzodiacepinas (BDZ)**

### **Indicaciones**

Es eficaz en el tratamiento de todo tipo de crisis, fundamentalmente como terapia añadida y en crisis focales. También suele emplearse en la epilepsia catamenial. Debería ensayarse siempre en cualquier tipo de epilepsia refractaria. Es eficaz en las crisis generalizadas que en las focales y, sobre todo, en ausencias. Es especialmente útil en las crisis mioclónicas. También puede emplearse en estatus no convulsivos generalizados o focales. Estatus epiléptico convulsivo y no convulsivo,

crisis en ráfagas, Profilaxis de las crisis febriles recurrentes y como medicación coadyuvante en crisis focales, crisis generalizadas atípicas, crisis primarias generalizadas, síndrome de Lennox-Gastaut, espasmos infantiles y crisis de ausencias.<sup>55,56</sup>

### **Efectos adversos**

Los efectos indeseables que pueden aparecer con el uso o administración de benzodiazepinas incluyen: somnolencia, sedación, ataxia, disartria, disminución de las habilidades psicomotoras, confusión, astenia muscular, amnesia anterógrada, vértigo, malestar estomacal, visión borrosa, cefalea, depresión, trastornos de la coordinación y del ritmo cardíaco, temblor, debilidad, efecto resaca (tambaleos) sueños inusuales o pesadillas, dolor de pecho, ictericia, reacciones paradójicas, tolerancia cruzada (alcohol). En ocasiones pueden producir conducta agresiva y hostil, o un estado inicial de nerviosismo antes de que se establezca el efecto ansiolítico o sedante. Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad, y por vía endovenosa rápida, hipotensión y depresión respiratoria.<sup>57</sup>

### **Contraindicaciones**

Esta contraindicado en alergia a las benzodiazepinas, insuficiencia respiratoria, en el síndrome de apnea obstructiva del sueño, pacientes con insuficiencia hepática severa. Dependencia alcohol o drogas. Glaucoma ángulo estrecho, miastenia gravis, 1.er T. de gestación.<sup>49,50.</sup>

## **Etosuximida (ESM)**

### **Indicaciones**

Únicamente es eficaz en crisis de ausencias típicas, pudiendo usarse de forma eficaz en monoterapia. Eficaz en epilepsia de ausencia infantil, crisis generalizadas tónico- clónicas y convulsiones mioclónicas.<sup>58,59.</sup>

### **Efectos adversos**

Los efectos adversos más comunes por el uso de etosuximida son los relacionados con alteraciones gastrointestinales, tales como náuseas, vómitos y dolor abdominal, los de menos frecuencia la droga puede provocar cefaleas. Se han descrito alteraciones del comportamiento como agitación y depresión. Los

efectos provocados por hipersensibilidad a la etosuximida incluyen rash, lupus eritematoso sistémico, leucopenia y pancitopenia. El síndrome de Stevens Johnson es también muy infrecuente.<sup>46,47.</sup>

### **Contraindicaciones**

No se administre en intolerancia a los componentes de las suximidas, miastenia gravis, Porfiria y embarazo.<sup>49,50.</sup>

### **Metosuximida (MSM)**

#### **Indicaciones**

Esta droga esta indicada en las crisis de ausencias típicas y atípicas, ausencias refractarias, crisis tonicoclónicas generalizadas y mioclonías. Se usa como terapia adjunta en crisis focales complejas, ausencias atípicas, crisis tónicas y ástato mioclónicas.<sup>22.</sup>

#### **Efectos adversos**

Este fármaco presenta las siguientes efectos sobre el SNC: mareo, ataxia, insomnio, cefalea, psicosis. Gastrointestinales: náuseas, vómito, anorexia, hipo. Dermatológico: rash, síndrome de Stevens-Johnson. Otros: pseudolupus, discrasias sanguíneas, leucopenia.<sup>22</sup>

### **Contraindicaciones**

Esta contraindicado en pacientes que presentan Porfiria, enfermedades renales y hepáticas, en pacientes con embarazo, hipersensibilidad a los componentes del fármaco.<sup>22.</sup>

### **Primidona (PRM)**

#### **Indicaciones**

Eficaz en crisis focales, mioclónicas y tonicoclónicas que se generalizan y en el estatus epiléptico. Se utiliza para las convulsiones tanto simples como parciales complejas.<sup>60,61.</sup>

#### **Efectos adversos**

Se presentan efectos adversos tales como visión borrosa, fatiga, depresión, vértigo, ataxia y diplopía, trastornos del comportamiento, somnolencia, cambios de

personalidad. Hematológico: trombocitopenia, alteraciones del plasma, agranulocitosis, anemia aplásica y megaloblástica. Dermatológico: rash cutáneo, síndrome de Stevens-Johnson. Otros: alteraciones del tejido conectivo, pseudolupus, actúa sobre el metabolismo del calcio y de la vitamina D.<sup>46</sup>

### **Contraindicaciones**

No se use en pacientes hipersensibles a los barbitúricos, Porfiria aguda intermitente, insuficiencia respiratoria severa, intolerancia al gluten y en la lactancia, pacientes ancianos,<sup>47,50</sup>.

## **Valproato (VPA)**

### **Indicaciones**

Se trata de uno de los FAE más eficaces y de amplio espectro, siendo eficaz frente a todo tipo de crisis epilépticas y síndromes epilépticos (Síndrome de Lennox Gastaut) a cualquier edad tanto en monoterapia como en terapia añadida. Es el FAE más eficaz en todo tipo de epilepsias generalizadas idiopáticas, así como en las epilepsias fotosensibles. También es un fármaco útil en crisis focales, crisis primarias generalizadas (incluyendo mioclonías y ausencias), crisis focales crisis febriles.<sup>62</sup>

### **Efectos adversos**

El valproato presenta, disminución o aumento del apetito, somnolencia y temblor. Alteraciones hepáticas y en la coagulación La sobredosis produce letargia e irritabilidad y luego coma profundo.<sup>48</sup>

### **Contraindicaciones**

En pacientes con hipersensibilidad a los componentes de valproato, pacientes con hepatitis aguda o crónica así como en Porfiria hepática. Trastornos del metabolismo de aminoácidos ramificados, gestación.<sup>49,50</sup>.

## **Carbamazepina (CBZ)**

### **Indicaciones**

Es el FAE de elección en las crisis de inicio focal (idiopática o sintomática) con o sin generalización secundaria. Puede empeorar las ausencias y las crisis

mioclónicas en encefalopatías epilépticas y epilepsias generalizadas idiopáticas.<sup>63,64</sup>

### **Efectos adversos**

Los efectos están relacionados de acuerdo a la dosis, Ataxia náuseas y letargia, temblor, depresión de la médula ósea. Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética. Erupción cutánea leve generalizada y prurito, diarrea; dosis altas pueden llevar a letargia progresiva y coma. Sedación y un efecto deletéreo sobre la coordinación motora, memoria, concentración y velocidad del proceso mental, cefalea, anemia aplásica, agranulocitosis, dermatológicas como el síndrome de Lyell, síndrome de Steven Johnson, lupus eritematoso, vértigo, visión borrosa, diplopía, leucopenia, <sup>46,47,48</sup>

### **Contraindicaciones**

Este fármaco no se debe administrar en pacientes con: Bloqueo A-V, crisis de ausencia y crisis mioclónicas, hipoplasia medular, Porfiria aguda intermitente e hipersensibilidad a los componentes de la carbamazepina, glaucoma, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica, insuficiencia renal y hepática.<sup>49,54.</sup>

## **Vigabatrina (VGB)**

### **Indicaciones**

Indicado en los espasmos infantiles y el síndrome de Lennox-Gastaut, aunque puede empeorar las ausencias (tanto típicas como atípicas) y las crisis mioclónicas. Ocasionalmente se puede emplear en crisis focales refractarias en el adulto.<sup>65</sup>

### **Efectos adversos**

Este fármaco tiene como efecto la irritabilidad, seguida de somnolencia, ataxia, aumento de peso, constipación, insomnio, agresividad, visión borrosa, alteraciones campimétricas, ansiedad, depresión.<sup>66.</sup>

### **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a los componentes y pacientes alérgicos al mismo fármaco, en la gestación.<sup>49,50</sup>

## **Gabapentina (GBP)**

### **Indicaciones**

Es utilizado como terapia añadida en la epilepsia focal. Posiblemente sea el FAE de segunda generación menos eficaz, también útil en las crisis convulsivas parciales en adultos, con generalización consecutiva o sin ella. Por otro lado, la gabapentina se emplea en las crisis convulsivas parciales con o sin generalización secundaria, y en el tratamiento del dolor neuropático periférico (Neuropatía Diabética).<sup>67,68</sup>

### **Efectos adversos**

Los efectos secundarios más frecuentes son somnolencia, náuseas, vómitos, mareos, irritabilidad, fatiga y ganancia de peso. Sobre el SNC. Fatiga, tinnitus, hiporreflexia, psicosis, hemorragia intracraneal, visión anormal, hemorragia ocular, nistagmo, temblor, ataxia, rinitis. Gastrointestinal, aumento de peso, hepatomegalia y pancreatitis. Hematológicos, Hipertensión, anemia, púrpura trombocitopenia, puede presentar falla cardíaca y urticaria.<sup>69</sup>

### **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a los componentes de la gabapentina, tener precaución en pacientes con insuficiencia renal deberán ajustarse dosis, lactancia y gestación.<sup>49,50</sup>

## **Lamotrigina (LTG)**

### **Indicaciones**

Es eficaz en todo tipo de crisis epilépticas (focales, generalizadas idiopáticas y sintomáticas) tanto en adultos como en niños, con la excepción de las crisis mioclónicas (epilepsia mioclónica juvenil y otras formas sintomáticas), se usa en Síndrome de Lennox-Gastaut y en neuropatía diabética.<sup>70,71</sup>

### **Efectos adversos**

Los efectos secundarios de la Lomotrigina, los más comunes son mareos, cefaleas, somnolencias, ataxia, visión borrosa, diplopía, vómito e insomnio, las erupciones cutáneas son leves y autolimitadas, sin embargo, puede aparecer reacción más grave como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis tóxica epidérmica conocida también como síndrome de Lyell.<sup>69</sup>

### **Contraindicaciones**

No se use en pacientes con hepatopatías, insuficiencia renal ajustar dosis e hipersensibilidad a los componentes.<sup>49</sup>

### **Felbamato (FBM)**

#### **Indicaciones**

Esta indicado en el Síndrome de Lennox-Gastaut refractario, crisis parciales, con generalización secundaria, ausencias, mioclonías y crisis generalizadas. No se debe administrar a niños menores de 4 años, también se usa en crisis focales refractarias,<sup>72</sup>

#### **Efectos adversos**

Algunos investigadores piensan que el efecto más frecuentemente adverso es la cefalea. Otros piensan que es el insomnio, náuseas, mareo, fatiga, estreñimiento, anorexia, dispepsia, la ansiedad, vómitos. Otras reacciones adversas, dispepsia, somnolencia, insomnio, fatigan, la ansiedad, náuseas, estreñimiento, vómitos. los efectos adversos más frecuentes fueron en el sistema nervioso central y el tracto gastrointestinal, diplopía, visión borrosa, la ataxia, náusea.<sup>73</sup>

#### **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a los carbamatos, pacientes con historial de alteraciones hematológicas por su efecto de la anemia aplásica, también se restringe en personas con alteraciones hepáticas.<sup>49</sup>

## **Tiagabina (TGB)**

### **Indicaciones**

Crisis focales o complejas con o sin generalización secundaria, espasmos infantiles<sup>74</sup>.

### **Efectos adversos**

Sus efectos adversos incluyen mareos, náuseas, astenia, intranquilidad, alteración en la concentración, letargia y depresión, vértigo, insomnio, irritabilidad, puede presentar afasia, dificultad del lenguaje y psicosis.<sup>75</sup>

### **Contraindicaciones**

En pacientes con insuficiencia hepática severa, hipersensibilidad a los componentes, a menores de 12 años, gestación.<sup>49,50</sup>

## **Topiramato (TPM)**

### **Indicaciones**

Este fármaco está indicado como terapia adyuvante en crisis convulsivas parciales con o sin generalización secundaria, convulsiones tónico-clónicas primarias y crisis de ausencia. En algunos países es empleado para las convulsiones asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut. Recientemente se ha comenzado a utilizar en psiquiatría para el tratamiento del trastorno bipolar. También se usa en obesos con trastornos en la alimentación para reducir el peso, tiene efectividad para reducir el deseo por consumir alcohol en individuos alcohólicos y también se utiliza en el tratamiento del síndrome de abstinencia al alcohol.<sup>76</sup>

### **Efectos adversos**

Sus efectos adversos son infrecuentes, destacando la disminución de las capacidades cognitivas y el glaucoma agudo de ángulo estrecho idiosincrático caracterizado por dolor ocular, miopía aguda y aumento de la presión intraocular, somnolencia, fatiga, dificultad para la concentración, confusión e irritabilidad. Otros efectos adversos son: anorexia, pérdida de peso, náusea y parestesia.<sup>76,77</sup>

## **Contraindicaciones**

No se administre en pacientes con insuficiencia renal y si lo hace ajuste las dosis del fármaco, hipersensibilidad al topiramato, en mujeres embarazadas, aumenta el riesgo de litiasis renal.<sup>49,50,54.</sup>

## **Oxcarbazepina (OXC)**

### **Indicaciones**

Este Fármaco esta autorizado en España para su utilización en el tratamiento de las crisis epilépticas parciales con o sin generalización secundaria con crisis tonicoclónicas, y puede utilizarse en monoterapia o en terapia combinada en adultos y niños de 6 años o mayores. Dolor neuropático y neuralgia del trigémino.<sup>78.</sup>

### **Efectos adversos**

Como efectos adversos de la oxcarbazepina, en general, pueden aparecer: ataxia, diplopía, cefalea, mareo, somnolencia, náuseas, vómitos, aumento de peso, alopecia hiponatremia (que podría revertirse al reducir la dosis) y exantemas con Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson y de necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell).<sup>79.</sup>

### **Contraindicaciones**

Este fármaco no se debe administrar en pacientes con: Bloqueo A-V, crisis de ausencia y crisis mioclónicas, hipoplasia medular, Porfiria aguda intermitente e hipersensibilidad a los componentes de la carbamazepina, tratamiento con IMAO.<sup>49,50.</sup>

## **Levetiracetam (LEV)**

### **Indicaciones**

Está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes mayores a 16 años con diagnóstico reciente de epilepsia, como terapia concomitante en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en niños mayores de 4 años y adultos, así como en crisis mioclónicas en adultos y adolescentes mayores a 12

años, también está indicado como terapia concomitante en el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y niños mayores a 6 años con epilepsia idiopática generalizada. Síndrome de Lennox Gastaut y dolor neuropático.<sup>80.</sup>

### **Efectos adversos**

Los efectos mas comunes son somnolencia, mareo postural, dolor de cabeza, fatiga. En niños puede presentar, somnolencia, hostilidad, nerviosismo, debilidad emocional, agitación, constipación, equimosis, depresión, excitación trastornos de la personalidad anorexia, astenia y cefalea.<sup>80.</sup>

### **Contraindicaciones**

Las precauciones generales son: Hipersensibilidad al LEV, a otros derivados de la pirrolidona o a cualquiera de los componentes de la fórmula. No debe utilizarse en el embarazo y la lactancia. La administración de LEV a pacientes con disfunción renal puede requerir que se adapte la dosis. En los pacientes con disfunción hepática severa se recomienda un estudio de la función renal antes de seleccionar la dosis. Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia: No debe administrarse en el embarazo, a menos que sea claramente necesario. LEV se excreta en la leche materna, por lo que no se recomienda amamantar durante su uso.<sup>81.50.</sup>

## **Pregabalina (PGB)**

### **Indicaciones**

La pregabalina ha demostrado su eficacia en neuropatía herpética, en epilepsia de tipo parcial y ansiedad. Así como también se ha sido aprobado para el tratamiento del dolor neuropático periférico en el adulto y en el tratamiento combinado de las crisis parciales con o sin generalización secundaria, Adyuvante en crisis focales con o sin generalización secundaria.<sup>82,83.</sup>

### **Efectos adversos**

Los efectos adversos mas frecuentes relacionados a este fármaco son: Aumento del apetito, Euforia, confusión, disminución de la libido, irritabilidad, Mareos y somnolencia, ataxia, alteraciones de la concentración, coordinación anormal,

deterioro de la memoria, temblor, disartria y parestesias, Visión borrosa, diplopía, Vértigo, Sequedad de boca, estreñimiento, vómitos y flatulencia. Disfunción eréctil. Fatiga, edema periférico, sensación de embriaguez, edema, marcha anormal, aumento de peso.<sup>82.</sup>

### **Contraindicaciones**

La pregabalina está contraindicada en casos de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus componentes. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, con deficiencia de la Lapp lactasa o con malabsorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento y embarazo.<sup>82,50</sup>

### **Stiripentol (STP)**

#### **Indicaciones**

Se recomienda como terapéutica concomitante con carbamazepina, en los pacientes con crisis parciales refractarias a la vigabatrina. Debe administrarse en niños con epilepsia mioclónica severa de la lactancia junto con clobazam. En lactantes con crisis epilépticas migratorias de la lactancia puede mostrar una respuesta positiva en combinación con carbamazepina.<sup>84.</sup>

#### **Efectos adversos**

Sus principales reacciones son anorexia, letargia, nauseas, vomito, Trastornos de conducta, trastornos gastrointestinales, somnolencia, ataxia, hipotonía, diplopía, pérdida de peso.<sup>84.</sup>

#### **Contraindicaciones**

No se administre en pacientes con alteraciones de psicosis en forma de delirio ni en personas hipersensibles al Stiripentol.<sup>49</sup>

### **Zonisamida (ZNS)**

#### **Indicaciones**

Adyuvante en crisis focales con o sin generalización secundaria. También en crisis generalizadas, incluyendo los espasmos epilépticos del síndrome de West y

también de otras encefalopatías epilépticas así mismo en epilepsia mioclónica juvenil.<sup>85</sup>

### **Efectos adversos**

Las reacciones adversas más comunes comprenden somnolencia y fatiga y, con menor frecuencia, anorexia, ataxia, disminución en la actividad, mareos y alteraciones cognitivas. Se comunicaron casos en Japón de trastornos conductuales y episodios psicóticos que desaparecieron al suspender la droga. También se informaron casos de oligohidrosis e hipertermia y, raramente, de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell).<sup>86</sup>

### **Contraindicaciones**

Esta contraindicado en pacientes alérgicos a la sulfonamidas y a los componentes de la zonisamida. Pacientes con tasa de filtración glomerular menor de 50 ml/minuto (ajustar dosis).<sup>49,50</sup>

## **Rufinamida (RUF)**

### **Indicaciones**

Está indicada en el síndrome de Lennox-Gastaut. Parece ser también útil en la epilepsia focal refractaria.<sup>87</sup>

### **Efectos adversos**

Los efectos adversos más frecuentes son somnolencia, vómitos, fiebre, cefaleas, mareos y diplopía.<sup>86</sup>

### **Contraindicaciones**

No se administre el paciente con Hipersensibilidad a la rufinamida y a los derivados triazólicos. Alergia a la rufinamida o derivados, Lactancia, Gestación.<sup>50</sup>

## **Lacosamida (LCM)**

### **Indicaciones**

La lacosamida se administra en paciente con epilepsia de difícil control, como en pacientes que presentan crisis focales con o sin generalización secundaria. Puede ser útil en epilepsias generalizadas tónico-clónicas, pero empeora las crisis

mioclónicas, como terapia adyuvante en pacientes con crisis parciales con o sin generalización secundaria.<sup>88,89,90.</sup>

### **Efectos adversos**

Los efectos adversos mas comunes con el uso de lacosamida oral fueron mareo, cefalea, nauseas y diplopía, somnolencia, rash y dolor de espalda.<sup>90.</sup>

### **Contraindicaciones**

Contraindicado en pacientes alérgicos al cacahuete, soya, y en personas con bloqueo aurículo-ventricular de grado I y II, En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $\leq$  30 mL/min) o enfermedad renal terminal, se recomienda una dosis máxima de 250 mg/día, por lo que se debe estar monitoreando la dosis. < 16 años. Alergia al fármaco. Alergia a compuestos de lecitina de soja, gestación.<sup>50.</sup>

## **Eslicarbazepina (EslisCBZ)**

### **Indicaciones**

El acetato de eslicarbazepina es eficaz como tratamiento complementario a corto plazo para la epilepsia focal fármaco resistente, eficaz en adultos con crisis parciales, con o sin generalización secundaria.<sup>91.</sup>

### **Efectos adversos**

Los efectos adversos mas frecuentes son inestabilidad, mareo y náuseas alteraciones cognitivas y bajo estado de ánimo, ansiedad, irritabilidad, trastornos del sueño, somnolencia, insomnio. También se presentan efectos como reacciones cutáneas exantemáticas (una grave en forma de rash-angioedema y otra leve con eritema pruriginoso), diplopía, ataxia, fatiga.<sup>91,92,93.</sup>

### **Contraindicaciones**

El Acetato de eslicarbazepina esta contraindicado en Porfiria, Restringido en enfermedades hepáticas, menores de 18 años, Alteraciones conducción A-V de II III grados.<sup>92,93.</sup>

## ALGORITMO PARA EL TRATAMIENTO ANTICONVULSIVO

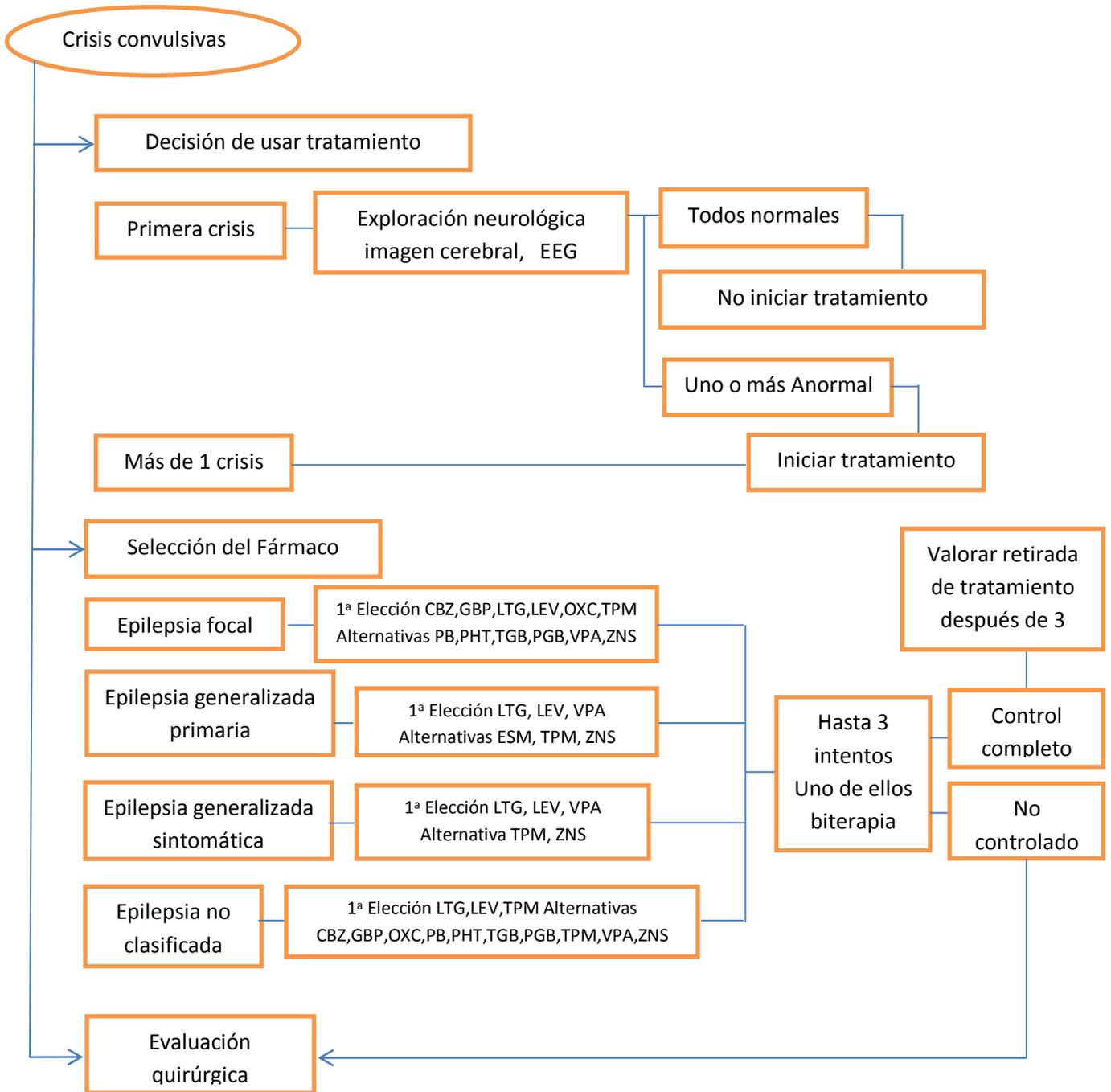


Figura 1. Algoritmo para el tratamiento adecuado de las crisis convulsivas.

## CONCLUSIONES

A la fecha no existe ningún fármaco ideal para el tratamiento de las crisis convulsivas por los efectos colaterales que pueden causar algunos que se utilizan en la actualidad, entre otros inconvenientes. Por lo tanto, desde hace varios años se vienen realizando investigaciones para conocer los mecanismos involucrados en el desarrollo de la epilepsia debido a la necesidad de encontrar tratamientos contra este padecimiento, que sean cada vez más específicos en su acción y con una mayor eficacia para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Los estudios farmacológicos que se llevan a cabo en la actualidad y los que se realicen en el futuro sobre la relación del desarrollo de la epilepsia con los FAE o FAC deben tener como objetivo principal la obtención de un fármaco que sea capaz de evitar la entrada excesiva de iones de calcio a la neurona a través de estos canales, así como disminuir en lo posible la presencia de los efectos secundarios que los fármacos anticonvulsivantes actuales poseen.

El desarrollo de nuevas drogas antiepilépticas ha permitido ampliar las opciones terapéuticas y ofrecer ventajas significativas en el manejo de la enfermedad, especialmente en el sentido de menores efectos adversos y un mayor control de crisis que han sido refractarias con los FAE clásicos. Numerosos ensayos clínicos controlados apoyan la eficacia y buena tolerabilidad de los nuevos FAE. Aunque aún faltan evidencias para demostrar que los nuevos medicamentos son más eficaces, varios estudios han demostrado su amplio espectro de actividad, escasas interacciones medicamentosas y su mejor tolerabilidad, enfatizando que hasta el momento, ninguno de los nuevos fármacos ha demostrado una mayor eficacia que los clásicos. Se les acepta una eficacia similar, con la excepción para LTG y OXC que tendrían una mayor efectividad que la Carbamazepina y Fenitoína. Dejando en claro que la mejor tolerabilidad de estos nuevos fármacos es lo ampliamente aceptado hasta la fecha, el alto costo de estos medicamentos

hace cuestionar la ventaja de su uso. En la medida que aumente la experiencia con el uso de estos medicamentos, y futuros estudios sean desarrollados, las ventajas de estos nuevos FAE será más evidente.

El desarrollo de nuevos antiepilépticos se deriva de un mejor entendimiento del mecanismo fisiopatológico de las crisis epilépticas y de la hiperexcitabilidad neuronal. Estos medicamentos poseen diversos mecanismos de acción, brindando opciones terapéuticas diferentes. Incluso los antiepilépticos ahora denominados de tercera generación ofrecen un mejor perfil de efectos secundarios con menor interacción medicamentosa. Sin embargo, la evidencia actual todavía está limitada a los estudios con los cuales han sido aprobados, previos a su comercialización.

Son mejor tolerados y tienen un menor número de interacciones farmacocinéticas. No suelen precisar monitorización sérica.

No han incrementado de forma substancial su eficacia, el número de pacientes resistentes al tratamiento epiléptico sigue siendo del 30%.

En ancianos representan una alternativa terapéutica de primera línea.

Se han tenido que restringir el uso de algunos, como el felbamato y la vigabatrina, por ser causa de aplasia medular y alteraciones visuales respectivamente.

Los datos de eficacia clínica, seguridad, tolerabilidad y costo no son suficientes para demostrar diferencias significativas.

Hay nuevos fármacos antiepilépticos que demuestran su efectividad en esta patología pero por el momento en la práctica clínica lo recomendable será utilizar algoritmos de tratamiento ya establecidos.

## RECOMENDACIONES

Es importante diseñar guías clínicas para responder a las necesidades de los pacientes que presentan crisis convulsivas.

Considerar el tratamiento anticonvulsivo desde la primera crisis ya sea con anticonvulsivos de primera segunda y tercera generación.

Manejar y mantener el principio de inicio con dosis bajas, y la dosis de mantenimiento que sea posible de lograrlo también con dosis bajas.

Iniciar el tratamiento con anticonvulsivos de segunda generación como por ejemplo, Lomotrigina, gabapentina, topiramato o levetiracetam para minimizar efectos secundarios.

Para el manejo de las crisis convulsivas que no responden a los FAC en monoterapia se deben manejar con politerapia, y para la combinación de dichos fármacos es conveniente usar una droga basal y a esta adicionarle otra droga, es conveniente que esta droga sea un fármaco de los nuevos (segunda o tercera generación), de los que se mencionan en este estudio debido al menor índice de interacciones y efectos adversos observados en esta revisión. A pesar de esto no hay en la literatura análisis de combinaciones farmacológicas que puedan ser recomendables de seguir un tratamiento en las diferentes manifestaciones de las convulsiones.

En general las benzodiazepinas (clobazam, clonazepam, clorazepate, diazepam, lorazepam, midazolam y nitrazepam), se sugieren ser usadas como terapia de rescate (crisis ante cambios de medicación) y no como droga a largo plazo.

Se propone un algoritmo para el tratamiento de crisis convulsivas desde la primera crisis. (Figura 1)

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Mateos Beato F. Nuevas perspectivas en el tratamiento farmacológico de la epilepsia, Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud Hospital 12 de Octubre. Madrid España. Vol. 23. 4-1999. pp. 104 – 105.
- 2.- Diagnostico y tratamiento de la primera crisis convulsiva en niños. Guía de Practica Clínica: México. Secretaria de Salud 2009.
- 3.- Molina Caballero J.C. De la Torre E.M. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Urgencias Pediátricas 2010 SEUP-AEP Madrid.
- 4.- Suárez Linares J. H. Antiepileptic and cognitive changes in epilepsy. Acta Neurol Colombia Vol. 23 No. 1, Marzo 2007.
- 5.- Babb TL, Brown WJ. Pathological Findings in Epilepsy. In: Engel J. Jr. Ed.2010
- 6.- Trejo Medinilla F. M. Barajas Vázquez G.E. et al. Anatomía de la epilepsia y fármacos utilizados en su tratamiento. Archivo de Medicina Marzo-abril año 2007, vol. 1 numero 002. Asociación española de médicos. Madrid España.
- 7.- Solari B. F. Crisis epiléptica en la población infantil. Rev. Med. Clin. Neuro. Condes. 2011. pp. 648.
- 8.- Rodríguez García P. L. Diagnóstico y tratamiento del estado epiléptico. Rev. Cubana Neurol Neurocirugía. 2012 pp. 152,156.
- 9.- Gil-Nagel Rein A e García Morales I. Etiopatogenia y fisiopatología de la epilepsia. Medicine. 2007.
- 10.- García S. et al. Estado epiléptico (status epilepticus). Revista, Asociación Mexicana de Medicina Critica y Terapia Intensiva Vol. XXVII No. 1 2013, pp 47.

- 11.- Flores-Soto M.E. et al col. Estructura y función de las subunidades del receptor a glutamato tipo NMDA, revista de Neurología. 2012; México 27(5):301-310
- 12.- Medel Matus S. J. Cortijo Palacios L.X. et al. Receptor GABA<sub>A</sub>: implicaciones farmacológicas a nivel central. Arch Neurocién (Méx). Vol. 16, No. 1: 40-45; 2011 INNN.
- 13.- Benarroch E. E. Receptores GABA<sub>B</sub>. Estructura, funciones e implicancias clínicas. Rev. Neurology Edición Argentina Mayo, 2012
- 14.- Yusta Izquierdo A. Crisis convulsivas, concepto, clasificación y etiología. Servicio de Neurología. Hospital Universitario de Guadalajara. Revista de Emergencias 2005
- 15.- Pérez Quispe P. Torrez Laime E. Torrico Montaña G. Actualizaciones en Epilepsia. Rev. Paceaña Med Fam 2008
- 16.- Maranhão M.V.M. Gomes E.A. Carvalho P.P. Epilepsia y Anestesia. Revista Brasileira de Anestesiología Vol. 61, No 2, Marzo-Abril, 2011
- 17.- Gómez-Alonso J, Bellas Lamas P. Nueva clasificación de las epilepsias de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) ¿un paso en dirección equivocada? Rev. Neurol 2011; 52 (9): 542-544
- 18.- Sánchez Álvarez J.C et al. Diagnostico y tratamiento de la epilepsia en niños y adultos. Guía Andaluza de Epilepsia, Madrid, España 2009.
- 19.- Sampieri A. et al. Últimos avances en la clasificación de las crisis epilépticas. Acta Pediátrica de México Volumen 32, Núm. 2, marzo-abril, 2011. 122-124
- 20.- Consalvo D. Thomson A, Saidón P. et al. Guía para el tratamiento farmacológico de la epilepsia en el adulto. Revista Neurológica de Argentina 2005. pp. 18.

- 21.- Loring, D. W. Cognitive Side Effects of Antiepileptic Drugs in Children 2005, Psychiatric Times. pp 20.
- 22.- Medina Malo C. Epilepsia. Aspectos clínicos y psicosociales. Ed. Médica Panamericana. Bogotá, Colombia. 2004. pp. 285.
- 23.- Katzung B.G, Masters SB, Trevor AJ. Farmacología Básica y Clínica. Ed. Mc Graw Hill 11<sup>a</sup> Edición 2009.
- 24.- Armijo J.A. ¿Se puede individualizar la elección de antiepiléptico en base a su mecanismo de acción? *Rev. Neurol (Barcelona)* 2000.pp 358-364
- 25.- Rodríguez C. Guevara B Lobo G. Mecanismo de Acción de los Fármacos Antiepilépticos. Informe médico.Vol.12 no. 6 Universidad Central de Venezuela 2010.pp 323-324.
- 26.- Suarez Linares J. H. Medicamento Anticonvulsivantes y Cambios Cognitivos en Epilepsia. *Acta Neurol Colombia*, Vol. 23 No.1, Marzo 2007
- 27.- López Herrera J.F y cols: Antiepilépticos en pediatría: viejos medicamentos. (Primera parte). *Rev. Mexicana. Pediátrica* 1998.
- 28.- Hung O.L. Shih R.D. Antiepileptic Drugs: The Old and the New. *Emerg Med Clin N Am* 29 (2011)
- 29.- López Herrera J.F y cols: Nuevos medicamentos antiepilépticos (Segunda parte). *Rev. Mexicana Pediátrica* 1998.
- 30.- Yoon Y. & Jagoda A. New Antiepileptic drugs and preparations. *Emergency Medicine Clinics of North América*, volume 18 number 4 november 2000.
- 31.- Contreras S. A. Avances Recientes en el Manejo Farmacológico de la Epilepsia. *Revista Médica Clin. Condes*. Vol.15 N<sup>4</sup> 2004.

- 32.- Saíz Díaz R.A. Antiepilépticos: Aportación de los Nuevos Fármacos. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. Madrid, Vol. 28–Nº 2-2004.
- 33.- Perla D. El impacto de los Nuevos Fármacos Antiepilépticos en las Epilepsias. Revista Chilena de Epilepsia. Año 10, Nº 1, Junio de 2010.
- 34.- Valencia I. Legido A. Papel de la Monoterapia con Nuevos Fármacos Antiepilépticos en el tratamiento de la Epilepsia Infantil. Actualizaciones en Medicina, Buenos Aires, Volumen 69-Nº 1/1. 2009.
- 35.- Bermejo Velasco P.E. Nuevos Fármacos Antiepilépticos y Dolor Neuropático, de la Medicina Molecular a la Clínica. Rev. Med Clin (Barc). 2007.
- 36.- Almeida L, Minciu I, Nunes T, Botoianu N, Falcao A, Mugureanu SA, et al. Pharmacokinetics, efficacy and tolerability of eslicarbazepine acetate in children and adolescents with epilepsy, J Clin Pharmacol, 2008, 48: 966-977.
- 37.- Giráldez B.G. Serratos J.M. Acetato de eslicarbazepina. Un nuevo Fármaco antiepiléptico. Revista Chilena del Grupo de Epilepsia de la SEN. Junio 2010, pp 3,4.
- 38.- Guerrini R, Arzimanoglou A, Brouwer O. Rationale for treating epilepsy in children. Epileptic Disorders 2002; 4(Suppl 2):S9-S21.
- 39.- Glauser TA, Pippenger CE. Controversies in blood-level monitoring: Reexamining its role in the treatment of epilepsy. Epilepsia 2000; 41(Suppl 8):S6-S15.
- 40.- Perucca E, Richens A. General Principles. Biotransformación. En: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, editors. Antiepileptic drugs, 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996.
- 41.- Browne TR. Pharmacokinetics of antiepileptic drugs. Epilepsia 1998; 51(Suppl 4): S2-S7.

- 42.- Dichter MA. Mechanisms of action of new antiepileptic drugs. *Avd. Neurol* 1998; 76:1-9.
- 43.- Borgeaud K. León B. et al. Efectos adversos, clínicos más frecuentes de los fármacos antiepilépticos. Trabajos de revisión. *Revista Chilena de Epilepsia* 2005. Pp. 1-4.
- 44.- Edie MJ, Kwan P. Phenobarbital and other barbiturates. En: Engel J Jr, Peddley TA, Editors. *Epilepsy. A comprehensive textbook*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; Lippincott Williams & Wilkins; 2008. P.1599-607.
- 45.- Panayiotopoulos CP. Pharmacopoeia. En: Panayiotopoulos CP, editor. *A clinical guide to epileptic síndromes and their treatment*, 2<sup>nd</sup> ed. London: Sringer-Verlag; 2007. p.505.
- 46.- Saidón P. C. Toxicidad de las drogas antiepilépticas. *Farmacología de las drogas anticonvulsivantes. Bases Farmacológicas de la Terapéutica Antiepiléptica*. 2002, p. 16.
- 47.- Paipa A. García Orjuela X. Manejo farmacológico de la epilepsia, Capítulo 4 Lección 2 *Farmacología Básica*. 2007, Colombia
- 48.- Arango Villa A. González Agudelo M. Lopera Lotero W. *Manual de terapéutica, Fundamentos de medicina CIB* 2010-2011
- 49.- Rubio Donnadieu F. et al. *Epilepsia. Programa Prioritario de la Epilepsia. Sector Salud*. 2da. Edición 2011. México.
- 50.- Mercadé Cerdá J.M. et al. *Guías Diagnosticas y terapéuticas la sociedad española de Neurología España* 2012, p.227.
- 51.- Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, Smith DB, Delgado-Escueta AV, Browne TR, et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005:44-50.

- 52.- Heller A.J. Chesterman P, Elwes RD, Crawford P, Chadwick D, Johnson AL, et al. Phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed adult epilepsy: a randomised comparative monotherapy trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005:44-50.
- 53.- López Hernández E. Bravo J. et al. Epilepsia y Antiepilépticos de primera y segunda generación. Aspectos básicos útiles en la práctica clínica. Departamento de anatomía y neurofisiología. Facultad de Medicina UNAM
- 54.- Guía de Practica Clínica Diagnostico y Tratamiento de la Primera Crisis Convulsiva en Niños, Instituto Mexicano del Seguro Social 2009.
- 55.- Mehndiratta MM, Krishnamurthy M, Rajesh KN, Singh G. Clobazam monotherapy in drug naïve adult patients with epilepsy. *Seizure*. 2003:226.
- 56.- Schmidt D, Wilensky AJ. Benzodiazepines En: Engel J Jr, Peddley TA, editors. *Epilepsy. A comprehensive textbook*. 2nd. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; Lippincott Williams & Wilkins; 2008. P.1599-607.
- 57.- López Vantour A. et al. Uso y abuso de las benzodiazepinas, *Rev. Medisan*, 2010. P. 555.
- 58.- Posner EB, Mohamed K, Marson AG. Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005:
- 59.- Glauser T.A. et al. Ethosuximide, Valproic Acid, and Lamotrigine in Childhood Absence Epilepsy, *The New England Journal of Medicine*. 2010. p. 791.
- 60.- Biton V, Krauss G, Vasquez Santana B, Bibbiani F, Mann A, Perdomo C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of rufinamide as adjunctive therapy for refractory partial-onset seizures. *Epilepsia*. En prensa 2010.

- 61.- Herranz J.L. Farmacología en Epilepsia. ¿Hacia dónde vamos? XLI Reunión de la LECE: Epilepsia ante el Nuevo Milenio Rev. Neurol 2004: 168.
- 62.- Bilo L, Meo R. Polycystic ovary syndrome in women using valproate: a review. Gynecol Endocrinol. 2008: 562-70.
- 63.- Karceski S, Morrell MJ, Carpenter D. Treatment of epilepsy in adults: expert opinion, 2005. Epilepsy Behav. 2005; 7Suppl1:S1-64.
- 64.- Fertig E.J, Mattson RH. Carbamacepine. En: Engel J Jr, Peddley TA, editors. Epilepsy. A comprehensive textbook. 2nd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; Lippincott Williams & Wilkins; 2008. pp.1543-55.
- 65.- Harding GF, Spencer E.L, Wild JM, Conway M, Bohn RL. Field-specific visual-evoked potentials: identifying field defects in vigabatrin-treated children. Neurology. 2002:1261-5.
- 66.- Valdivia Alvares I. et al. Eficacia de la vigabatrina en la epilepsia refractaria del niño. Rev. Cubana Pediátrica. 2007, p. 6.
- 67.- Lacy Ch, Armstrong L. Goldman M and Lance L. Drug Information Handbook. 15va ed. United States: American Pharmaceutical Association, Lexi Comp. 2006-2007. pp.826-828
- 68.- EMEA: European Medicines Agency. Human Medicines, Referrals: List of Referred Applications. London; (consultado 2008 Mar 25)
- 69.- Navarro Barrios J.C. Morales Andueza R.; M.D., Cañabate Prados A. Nuevos antiepilépticos, ¿nuevas alternativas terapéuticas? Revista Colombiana de Psiquiatría, vol. XXXI / No. 3 / 2002, p. 242.
- 70.- Trevathan E. Kerls S.P. Hammer AE, Vuong A, Messenheimer JA. Lamotrigine adjunctive therapy among children and adolescents with primary generalized tonic-clonic seizures. Pediatrics. 2006; p.371-8.

- 71.- Ramaratnam S, Marson A.G, Baker G.A. Lamotrigine add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database Syst Rev. Neurol, 2001.
- 72.- Herrero M. M. Cabrera López J.C. Nuevos Fármacos Antiepilépticos, Avances Pediátricos. Canarias Pediátrica, vol.24 - nº 1 - enero-abril, 2000; p.24, 25.
- 73.- Shi LL, Dong J, Ni H, Geng J, Wu T. Felbamate as an add-on therapy for refractory epilepsy. The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd. 2011.
- 74.- Jette N, Hemming K, Hutton JL, Marson AG. Topiramato add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database Syst Rev. 2008;
- 75.- Burneo J. G. Mayor L.C Nuevos Antiepilépticos. Revista de Neuro-Psiquiatría 2002, p. 51.
- 76.- Mastrandea C. Chinchizola C. Ludueña B, Franco M.C. Monitoreo terapéutico de topiramato. Bioquímica y Patología Clínica, Asociación Bioquímica Argentina. Vol. 71, p.52-55.
- 77.- Soler B, et al. Tratamiento del estado epiléptico refractario con topiramato oral, Rev. Med. Chile 2009; 137: 938.
- 78.- Horga de la Parte J.F. Horga A. Oxcarbazepina en el tratamiento de la epilepsia. Revisión y actualización. REV NEUROL 2005:p. 96.
- 79.- Codesal Julián R. et al. Antiepilépticos en psicogeriatría: uso clínico práctico más allá de la epilepsia. Psicogeriatría 2010; 189.
- 80.- Santos Zambrano J. Benítez Díaz A.I. Castro Martínez E. Levetiracetam endovenoso en el tratamiento de la epilepsia en la Sala de Urgencias. Archivos de Medicina de Urgencia de México. Vol. 3, Núm. 1 – Enero Abril 2011 pp 36-38.

- 81.- Información para prescribir levetiracetam. Secretaria de Salubridad y Asistencia. 20 enero 2010.
- 82.- Catena A.E. Azanza J.R. Muñoz M.J. García Quetglas E. Pregabalina Nuevos Medicamentos, Rev. Med Univ. Navarra. Vol. 49, Nº 2, 2005, p35-36
- 83.- Lozsadi D, Hemming K, Marson A.G. Pregabalin add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database Syst Rev. 2008.
- 84.- Pozo Lauzán D. et el. Algunas consideraciones en relación con los medicamentos antiepilépticos de nueva generación en los niños. Rev. Cubana Pediatría. 2005
- 85.- Kothare S.V, Valencia I, Khurana D.S, Hardison H, Melvin J.J, Legido A. Efficacy and tolerability of zonisamide in juvenile myoclonic epilepsy. Epileptic Disord. 2004:267-70.
- 86.- Chung A, Eiland L. Actualización sobre Antiepilépticos de Segunda Generación. Pediatric Drugs, p. 7,8. 2008
- 87.- Kluger G, Glauser T, Krauss G, Seeruthun R, Perdomo C, Arroyo S. Adjunctive rufinamide in Lennox-Gastaut syndrome: a long-term, open-label extension study. Acta Neurol Scand. 2010:202-8.
- 88.- Cross S.A, Curran M.P. Lacosamida: in partial-onset seizures. Drugs. 2009: 450-59
- 89.- Halász P, Kälviäinen R, Mazurkiewicz Beldzifska M, Rosenow F, Doty P, Hebert D, SP755 Study Group. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial. Epilepsia. 2009:443-53.
- 90.- Gil Nagel A. Marín H. Lacosamida: una nueva generación en el tratamiento de la epilepsia. Rev. Neurol 2011 Madrid España: 159,161

91.- Serrano Castro P. J. Payán Ortiz M. et al. Acetato de eslicarbazepina en la práctica clínica. Resultados de eficacia y seguridad Rev. Neurol 2013: 309.

92.- Massot A, et al. Estudio postautorización de la eslicarbazepina en el tratamiento de epilepsias farmacorresistentes: resultados preliminares. Rev. Neurología. 2013, p. 5-7

93.- Xian Chao Chang et al. Tratamiento complementario con acetato de eslicarbazepina para la epilepsia parcial resistente a los fármacos (Revisión Cochrane traducida). Cochrane Database of Systematic Reviews 2011 Issue 12. Art. No.: CD008907. DOI: 10.1002/14651858.CD008907

Universidad Autónoma del Estado de México

Facultad de Medicina

**Anexo I**

Instrumento de recolección de la información del trabajo de investigación:

Estado Actual de los Anticonvulsivantes (Revisión de la Literatura).

Apellido del autor, iniciales del nombre:			
Titulo del tema			
Titulo de la revista	Año:	Núm.	pp
Resumen			