

**BASES FARMACOLOGICAS  
DE LA TERAPEUTICA  
ANTIPILEPTICA**

**Farmacología de las drogas  
anticonvulsivantes**

**Dra. Patricia Claudia Saidón**

**2002**

## INDICE

Antecedentes históricos	3
Farmacodinamia de las drogas antiepilépticas	4
<i>Grupo I: Drogas que aumentan la inhibición central</i>	4
<i>Grupo II: Drogas que inhiben mecanismos excitatorios</i>	6
<i>Grupo III: Drogas que modifican la excitabilidad a través de su acción sobre canales iónicos</i>	7
<i>Grupo IV: Drogas con mecanismo de acción desconocido hasta la fecha o drogas con múltiples mecanismos</i>	8
Farmacocinética	9
Toxicidad de las drogas antiepilépticas	16
Monitoreo de drogas antiepilépticas	19
Principios generales	21
Interacciones medicamentosas	21
Cuando indicar el tratamiento	22
Dosis de las drogas antiepilépticas	23
Cuando discontinuar el tratamiento	24
Indicación de las drogas antiepilépticas	24

# **BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA ANTIEPILEPTICA**

## **ANTECEDENTES HISTORICOS**

La **epilepsia** es una alteración producida por la descarga excesiva y sincrónica de un grupo neuronal que determina la aparición de episodios paroxísticos recurrentes y estereotipados. La **prevalencia** de la enfermedad es de aproximadamente 4-10 por mil y la **incidencia** de 100 casos/100.000 personas (número de nuevos casos en la población expuesta por año). Se calcula que alrededor de 50.000.000 de personas en todo el mundo pueden presentar esta enfermedad

El **pronóstico** de los pacientes epilépticos ha variado en forma importante en los últimos años. En 1968, Rodin y colaboradores lograban controlar las crisis mediante el uso de drogas antiepilépticas (DAE) en aproximadamente el 20% de la población de su Centro de Epilepsia. En la actualidad es posible lograr un control adecuado en alrededor de las tres cuartas partes de los pacientes. Estos cambios fueron posibles gracias a los avances registrados en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad, de la farmacodinamia y farmacocinética de las DAE, y en el establecimiento de criterios terapéuticos uniformes. La búsqueda de nuevas drogas que puedan resultar más efectivas y menos tóxicas podría constituir un avance hacia el control de las crisis de esa población. En los últimos años se han incorporado numerosos fármacos al tratamiento de la enfermedad: **oxcarbazepina, vigabatrín, felbamato, lamotrigina, gabapentín, topiramato, leviracetam, tiagabine**. Hasta la incorporación reciente de estas drogas, sólo eran utilizados en el tratamiento de la enfermedad seis grupos de fármacos: los barbitúricos (**fenobarbital** y **primidona**), las hidantoínas (**difenilhidantoína**), el **ácido valproico**, la **carbamazepina**, las benzodiazepinas (**diazepam, nitrazepam, clonazepam, clobazam, lorazepam**) y las suximidas (**etosuximida**).

El tratamiento farmacológico de la epilepsia comienza en 1857, año en el que Locock describe el **bromuro de potasio**. Su uso en la enfermedad fue reportado por Locock, a raíz de un hecho curioso: Locock había tratado con eficacia a una mujer a quien diagnosticó "histero-epilepsia". En Europa, previamente a su observación, se había reportado que los bromuros producían impotencia en hombres y esto lo llevó a pensar que podrían ser beneficiosos en trastornos uterinos. Estas drogas fueron utilizadas en epilepsia como único sustento terapéutico hasta la aparición del **fenobarbital** en 1912. La incorporación de este fármaco permitió un mayor control de las crisis de los pacientes y una menor producción de toxicidad. Sin embargo, el tratamiento racional de la epilepsia se remonta a 1938, año en el que Merrit y Putnam introducen la **difenilhidantoína** marcando dos hechos fundamentales y auspiciosos en el desarrollo de las DAE: en primer lugar, que la acción antiepiléptica de las drogas debe ser evaluada a través de la capacidad que las mismas presentan para inhibir la producción de convulsiones a partir de diferentes métodos y en segundo lugar que una DAE no necesariamente tiene que poseer acción sedativa para ejercer un efecto anticonvulsivo. En 1944, Richard y Everett reportaron que una oxazolindiona, la trimetadiona, prevenía la actividad convulsiva provocada por el pentilenetetrazol en ratas, y que esta acción era presentada asimismo por el fenobarbital, pero no por la difenilhidantoína. En 1951 Chen investigó la actividad antipentilenetetrazol de las fenil-etilsuximidas, una de las cuales, la **etosuximida**, fue introducida en 1960 como droga selectiva en el tratamiento de las ausencias. Hasta mediados de la década del 60, todos los fármacos antiepilépticos poseían una estructura cíclica, con oxígeno, nitrógeno y carbono en el que la sustitución del carbono 5 por un grupo fenilo otorgaba eficacia contra las convulsiones tónico-clónicas, mientras que la sustitución por un grupo alquilo otorgaba eficacia contra las ausencias. En 1964, una droga que previamente era utilizada como vehículo desde fines del siglo pasado, el

**ácido valproico**, demostró poseer acción antiepiléptica. Es interesante destacar que este fármaco posee estructura similar a un ácido graso, hecho que rompió con la creencia anterior de que un fármaco antiepiléptico debía poseer estructura cíclica. En 1974 es introducida la **carbamazepina** que posee estructura cíclica pero mucho más compleja que las anteriores.

## **FARMACODINAMIA DE LAS DROGAS ANTIEPILEPTICAS**

Los **mecanismos de acción de las DAE** pueden dividirse globalmente en tres grandes grupos:

**GRUPO I: Drogas que aumentan la inhibición central**

**GRUPO II: Drogas que inhiben los mecanismos excitatorios**

**GRUPO III: Drogas que modifican la excitabilidad a través de su acción sobre canales iónicos**

**GRUPO IV: Drogas cuyo mecanismo de acción permanece desconocido.**

### **GRUPO I: Drogas que aumentan la inhibición central:**

Actuarían a través de este mecanismo:

- a) las benzodiazepinas (clonazepam, clobazam, nitrazepam, diazepam, lorazepam)
- b) el fenobarbital
- c) la primidona
- d) el vigabatrín
- e) el ácido valproico
- f) el tiagabide
- g) el etobarb

En la actividad epiléptica existe una descarga anormal e hipersincrónica de una población neuronal. Este hecho podría estar asociado, en parte, a una disminución de los mecanismos inhibitorios centrales. El mayor neurotransmisor inhibitorio a nivel del SNC es el **GABA**. Se describieron dos tipos de receptores al GABA: **GABA A** y **GABA B**. El receptor GABA A se encuentra postsinápticamente en las dendritas, en la membrana somática y en el segmento inicial del axón. Se trata de una macromolécula que contiene sitios de unión para el GABA, picrotoxina, neuroesteroides, barbitúricos y benzodiazepinas, y un canal selectivo para el cloro. Al unirse el GABA a su sitio receptor, se produce la apertura del canal de cloro, y por lo tanto el ión penetra al interior celular. Con la entrada de cloro se hiperpolariza la membrana celular y se inhibe la descarga neuronal. El receptor GABA B, se encuentra en la membrana postsináptica y en el terminal presináptico y probablemente se halle acoplado a canales de potasio y calcio. La activación del receptor postsináptico incrementa la conductancia al  $K^+$  produciendo un potencial inhibitorio lento mediado por  $K^+$ . La activación del receptor presináptico disminuye la entrada de  $Ca^{++}$  y en consecuencia la liberación de las monoaminas y de los aminoácidos excitatorios. Los receptores GABA A y GABA B presentan una distribución regional diferente en el SNC.

Numerosas drogas y entre ellas las benzodiazepinas basan su acción anticonvulsivante en su capacidad de actuar a nivel del complejo receptor GABA A-canal de cloro. En la década del 70 se detectaron en el cerebro **sitios receptores específicos de alta afinidad a benzodiazepinas (BZP)** formando parte del complejo receptor GABA A-canal de cloro. La unión de las BZD a su sitio receptor es saturable, reversible y estereoespecífica. Una vez ligadas a su sitio receptor, las BZD aumentan la frecuencia de apertura del canal de cloro y la afinidad del GABA por su sitio de unión. A través de este mecanismo potencian la actividad inhibitoria gabaérgica (tabla 1). Las BZD poseen también otras acciones, tales como bloquear la descarga neuronal repetitiva de alta frecuencia, pero esta acción solo se observa a concentraciones supratrapéuticas. Las **benzodiazepinas (BZD)** son

especialmente potentes para prevenir las convulsiones inducidas por pentilinetetrazol, picrotoxina y bicuculina.

El **fenobarbital** posee la propiedad de elevar el umbral para la iniciación de la descarga en las convulsiones producidas por actividad eléctrica y es capaz también de bloquear aquellas producidas por pentilinetetrazol y por reiterados estímulos subumbrales en la amígdala (kindling). Se ha descrito como posible mecanismo de acción de la droga su interacción con un sitio de unión específico en el complejo receptor **GABA A-canal de cloro**. Al unirse a su sitio, la droga es capaz de aumentar la duración de apertura del canal de cloro, con el subsiguiente aumento en la inhibición celular (tabla 1).

Recientemente, se ha sugerido asimismo que la droga inhibe, al igual que otros barbitúricos las respuestas neuronales excitatorias al glutamato aplicado desde el exterior.

La **primidona** se transforma en el organismo a fenobarbital y un metabolito activo denominado PEMA (feniletilmalónico). Presenta similar mecanismo de acción al fenobarbital.

El **vigabatrín**, de reciente aparición en nuestro país, es activo contra las convulsiones producidas por kindling, picrotoxina, estriquina, pentilinetetrazol, isoniacida y electroshock máximo. Su acción anticonvulsivante está basada en su capacidad de inhibir en forma selectiva e irreversible a una de las enzimas que degradan al GABA: la **GABA transaminasa (GABA T)**. Como es sabido, la GABA T convierte al GABA en semialdehído succínico, utilizando como cofactor al fosfato de piridoxal. El vigabatrín compite con el GABA por la enzima, pero a diferencia de éste se liga a la misma en forma covalente, por lo cual al finalizar el proceso se consume tanto la droga como la enzima (razón por la cuál se la denomina “droga suicida”). La interacción entre el vigabatrín y la GABA T es rápida, y cuando ya no hay presencia de la droga, la enzima retorna a los niveles previos al tratamiento lentamente, en aproximadamente 4 a 6 días. Por inhibir a la enzima GABA T la droga produce un aumento en las concentraciones de GABA en el SNC y este sería el fundamento de su acción anticonvulsivante (tabla 1).

El **ácido valproico** previene las convulsiones inducidas por pentilinetetrazol, bicuculina, picrotoxina, estriquina y aminofilina. Posee dos mecanismos de acción anticonvulsivantes: en primer lugar inhibe en forma reversible las enzimas encargadas de la **degradación del GABA, la GABA transaminasa y la semialdehído succínico deshidrogenasa**. Debido a esta acción las concentraciones de GABA aumentarían en más del 30% en el SNC. Sin embargo se ha constatado que además el fármaco es capaz de aumentar la acción de la **glutámico decarboxilasa**, enzima que es responsable de la síntesis del neurotransmisor. El otro mecanismo implicado en su acción anticonvulsivante se halla relacionado con su capacidad de inhibir las **descargas repetitivas de alta frecuencia** en cultivos de neuronas. En los últimos años se ha sugerido que la droga presentaría esta acción por actuar sobre los **canales de Na voltaje-dependientes**. Si bien la acción del ácido valproico es similar a la producida por difenilhidantoína y carbamazepina, su sitio de acción dentro del canal no parecería ser el mismo de estas drogas. Se ha descrito una tercera acción del ácido valproico: la droga es capaz de reducir las corrientes de calcio en las neuronas aferentes primarias, lo que explique quizás su alta eficacia en el tratamiento de las ausencias.

El **tiagabine** es una droga derivada del ácido nipecótico. Su mecanismo de acción se basa en su capacidad de inhibir la **recaptación del GABA** hacia las neuronas y las células gliales y por lo tanto aumentar las concentraciones del neurotransmisor en biofase (tabla 1).

El **eterobarb** (N-dimetoximetil-fenobarbital) es un barbitúrico que se convierte en fenobarbital y un metabolito denominado MMP (monometoximetilfenobarbital). Presenta similar mecanismo de acción al fenobarbital. Actualmente se halla en experimentación.

Tabla 1: Mecanismos por los cuales se puede aumentar la transmisión gabaérgica.

<u>Mecanismo</u>	<u>Droga</u>
Agonismo sobre receptor BZD	Benzodiazepinas
Agonismo sobre receptor barbitúrico	Barbitúricos

Inhibición de recaptación  
Inhibición de la GABA T

Tiagabine  
Vigabatrín

### **GRUPO II: Drogas que inhiben mecanismos excitatorios:**

En la mayor parte de los síndromes epilépticos humanos las bases moleculares y celulares que determinan la aparición de la actividad epiléptica permanecen aún sin ser totalmente aclaradas. Uno de los procesos que se hallarían implicados en la misma serían los que involucran un aumento de la actividad excitadora central. Existen evidencias obtenidas a partir de estudios realizados mediante el uso de la autoradiografía y electrofisiología en animales y humanos, de la existencia de alteraciones en **los receptores de aminoácidos excitatorios** en la epilepsia, en especial del **receptor NMDA**. El receptor NMDA es uno de los receptores ionotrópicos a aminoácidos excitatorios. Se trata de una proteína que contiene sitios de reconocimiento a **glutamato** y otras sustancias tales como **glicina** y **poliamidas**. El receptor contiene además canales para  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  y  $\text{Ca}^{++}$ . La activación del receptor NMDA por el glutamato trae como consecuencia cambios conformacionales en la proteína con la consiguiente apertura de los canales iónicos. Como resultado de esto, se produce la despolarización y excitación neuronal. La activación de los receptores a aminoácidos excitatorios NMDA en el hipocampo, la corteza o el cuerpo estriado, produce un *pattern* de descargas intermitentes que se encuentra relacionado con el paroxismo de despolarización del potencial de acción; dicho *pattern* es similar a la actividad que se observa durante la descarga de un foco epiléptico. Geddes, en 1990, observó un incremento en la densidad de receptores a glutamato de tipo NMDA y **kainato** en el gyrus parahipocámpal de pacientes sometidos a cirugía de la epilepsia, y en estudios similares, McDonald, en 1991, describió un aumento de receptores NMDA en el gyrus dentado. Estudios in vitro comparando cortes corticales obtenidos a partir de foco epiléptico con material no epiléptico determinaron que en el foco epiléptico existe un aumento de la sensibilidad del receptor NMDA.

Teniendo en cuenta esta evidencia, el bloqueo de la actividad excitatoria mediada por los aminoácidos glutamato y aspartato puede constituir un camino novedoso y particularmente importante hacia la síntesis de nuevas drogas anticonvulsivantes. Numerosos fármacos han sido investigados con el objetivo de disminuir la actividad de los aminoácidos excitatorios, en especial aquella mediada por los receptores a glutamato de tipo NMDA. Sin embargo, algunos de ellos han demostrado poseer una alta incidencia en la producción de efectos adversos, por lo cual han sido desechadas para su uso en humanos. Los antagonistas competitivos del receptor NMDA que se hallan en experimentación, son los menos propensos a producir estos efectos adversos.

Dentro del receptor NMDA existen sitios que ofrecen en la actualidad particular interés, pues pueden constituir blancos para la acción de futuras drogas anticonvulsivantes: uno de ellos es el sitio modulador de las poliaminas. Los antagonistas de las **poliamidas** presentan actividad anticonvulsivante. El otro sitio que ha cobrado particular interés en los últimos años es el de la **glicina**, la cual es necesaria para la activación del receptor NMDA por lo cual, al bloquear dicho sitio se bloquea la respuesta de dicho receptor.

La **lamotrigina** deriva de un grupo de fármacos con capacidad de bloquear la enzima dihidrofólico reductasa, es decir tiene capacidad antifólica. Presenta dos mecanismos de acción antiepilépticas: por un lado estabiliza las membranas neuronales, inhibe la producción de descargas repetitivas de alta frecuencia (quizás por actuar al igual que la difenilhidantoína y la carbamazepina en los canales de Na voltaje-dependientes) y por el otro disminuye la liberación del aminoácido excitatorio glutamato.

### **GRUPO III: Drogas que modifican la excitabilidad a través de su acción sobre canales iónicos:**

## **1) Drogas que actúan sobre los canales de Na<sup>+</sup>**

Se hallan comprendidas dentro de este grupo:

- a- Difenilhidantoína
- b- Carbamazepina.
- c-Ácido valproico \*
- d- Lamotrigina\*
- e- Oxcarbazepina

\*Como se mencionó anteriormente, en el caso de los últimos dos fármacos éste no sería el único mecanismo de su acción antiepiléptica.

La **difenilhidantoína** fue introducida en 1938 por Putnam y Merrit. Posee la capacidad de suprimir la fase tónica en las convulsiones tónico clónicas generalizadas provocadas por electroshock máximo, y si bien no eleva el umbral, limita la actividad y la propagación de las descargas del foco epiléptico provocado por alúmina o cobalto. Se ha propuesto que la droga inhibe la producción de las **descargas repetitivas de alta frecuencia** que se producen en el fenómeno epiléptico. La difenilhidantoína no reduce la amplitud o la duración de un solo potencial de acción, sino que reduce la capacidad de la membrana de generar estas descargas anormales constituidas, como se mencionó en párrafos superiores, por trenes de potenciales de acción de alta frecuencia. La droga afecta más a aquellas neuronas que presentan excitabilidad excesiva. Al limitar las descargas de alta frecuencia disminuye la potenciación postetánica (respuesta postsináptica excesiva a un potencial de acción después de una estimulación máxima). En presencia de la droga, las descargas repetitivas de alta frecuencia son inhibidas en forma creciente, es decir cada descarga es inhibida más que la anterior. El fenómeno es voltaje dependiente, aumentando con la despolarización y disminuyendo con la hiperpolarización. Se ha propuesto que la difenilhidantoína presenta esta acción gracias a su capacidad de interactuar con los **canales de Na<sup>+</sup> voltaje-dependientes**. Schwarz y Grigat, en 1989 describieron la capacidad de la difenilhidantoína y la carbamazepina de producir un bloqueo de los canales de Na<sup>+</sup>. El fármaco se uniría a la porción inactiva del canal estabilizando el tiempo durante el cual permanece inactivo y demorando su reactivación. La acción del fármaco sobre el canal es limitada y depende de dos factores: del voltaje, pues es removida por la hiperpolarización, y del tiempo.

La **carbamazepina** posee, al igual que la anterior, la capacidad de inhibir la fase tónica de las convulsiones tónico-clónicas producidas por electroshock máximo. Limita la actividad y la propagación de las descargas del foco epiléptico provocado por alúmina o cobalto sin afectar la iniciación de la descarga. No es activa contra la actividad producida por pentilnetetrazol. La carbamazepina limita las **descargas repetitivas de alta frecuencia** y esta acción se debería también a su capacidad de prolongar el tiempo de **inactivación de los canales de Na<sup>+</sup>**. El fenómeno es, al igual que con la difenilhidantoína, voltaje y tiempo dependiente.

## **2) Drogas que actúan sobre los canales de Ca<sup>++</sup>:**

Actúa por este mecanismo:

-Etosuximida

La **etosuximida** es una droga altamente efectiva contra las convulsiones producidas por pentilnetetrazol. A dosis terapéuticas no protege contra la actividad convulsiva producida por electroshock máximo ni presenta acción contra la propagación de las descargas del foco producido por alúmina o cobalto. Esto se correlaciona con su eficacia terapéutica: la droga es altamente efectiva en el tratamiento de las ausencias y en cambio no posee eficacia en el tratamiento de las crisis tónico clónicas generalizadas ni en el tratamiento de las crisis focales. Se ha sugerido que el mecanismo de acción de la droga es el de inhibir selectivamente a los **canales T de Ca<sup>++</sup>**. Como es sabido, el calcio entra al interior celular a través de tres diferentes canales dependientes del voltaje, que han sido denominados canal L, canal N y canal T. Los tres canales se diferencian entre sí por su conductancia al ión (larga para el L, intermedia para el N y corta para el T), por el voltaje al cual son activados e

inactivados y por su tiempo de inactivación. La etosuximida actúa a dosis terapéuticas, como ya fue mencionado, bloqueando los canales de calcio T a nivel talámico y de las neuronas aferentes primarias. Se cree que el fenómeno del EEG punta-onda 3 cps, patrón de las crisis de ausencia, se halla generado por la descarga sincrónica de las neuronas tálamo corticales, y que esta descarga se halla en relación directa con la actividad del canal T de  $Ca^{++}$ . Esto explicaría la actividad antiausencia de la etosuximida.

### **3) Drogas que actúan sobre los canales de $K^+$ :**

En los últimos años se ha intensificado la búsqueda de fármacos que estimulen la apertura de los canales de  $K^+$ . Algunos agentes vasodilatadores presentan esta acción en el músculo liso, el corazón y los islotes de Langerghans, y uno de ellos, el **cromakalim**, es capaz de estimular la apertura de dichos canales, bloquear in vitro la producción de descargas y presentar actividad antiepiléptica en las neuronas centrales cuando es administrado por inyección ventricular (dado que no atraviesa la BHE). Zona, en 1990, ha hallado que la **carbamazepina** es capaz de aumentar las corrientes a través de los canales de  $K^+$ .

### **GRUPO IV -Drogas con mecanismo de acción desconocido hasta la fecha o drogas con múltiples mecanismos:**

El **felbamato** es un derivado del meprobamato que fue incorporado en 1993 en nuestro país. En 1994 fueron reportados casos de anemia aplásica y hepatopatía entre los pacientes medicados con la droga por lo que la misma se halla actualmente bajo programa de fármaco vigilancia intensiva. Es efectiva contra la actividad convulsiva producida por pentilinetetrazol, picrotoxina y electroshock máximo, pero carece de eficacia contra la actividad convulsiva producida por estricnina y solo protege de la actividad convulsiva producida por bicuculina a muy altas dosis. Su mecanismo de acción permanece desconocido. La droga no parece tener un efecto directo sobre el receptor GABA A aunque aumenta los efectos protectores del diazepam contra el test de electroshock máximo, pentilinetetrazol e isoniacida. Se ha postulado que el fármaco presenta una acción indirecta en dicho receptor.

El **topiramato** presenta eficacia contra la actividad convulsiva producida por el electroshock máximo, pero no presenta ninguna actividad anti-pentilinetetrazol. La droga reduce la duración de los potenciales de acción mediante bloqueo de los canales de  $Na^+$  dependientes. Se han propuesto otros tres mecanismos de acción del topiramato: el aumento de la actividad gabaérgica, la inhibición de la anhidrasa carbónica y el antagonismo de los receptores glutamaérgicos kainato/AMPA.

El **gabapentín** aparentemente se uniría a un **sitio específico del SNC**. A pesar de haber sido diseñado como análogo del GABA no se liga a los receptores GABA A ni GABA B, ni actúa sobre la recaptación del neurotransmisor, ni eleva las concentraciones del neurotransmisor en el terminal sináptico. Estudios recientes comprobaron que la droga se une a un sitio específico de alta afinidad en las membranas plasmáticas de neocorteza de rata. Los efectos de la droga sobre los receptores a aminoácidos excitatorios son poco claros.

El **estiripentol** presenta actividad contra las convulsiones inducidas por electroshock máximo y por pentilinetetrazol. Se desconoce su mecanismo de acción, a pesar de lo cual se cree que la droga actúa a través del GABA, el cual aumenta sus concentraciones en SNC.

La **zonisamida** es efectiva contra las convulsiones producidas por electroshock máximo pero no para las inducidas por pentilinetetrazol. Aunque en muchos aspectos se asemeja a la difenilhidantoína, se ha sugerido que la droga actúa a través de un mecanismo de acción gabaérgico. La droga se comercializa actualmente en Japón; otros países no la han incorporado debido a que aumenta la incidencia de cálculos renales.

El **leviracetam** es una droga relacionada químicamente con el piracetam, pero que difiere desde el punto de vista de los estudios preclínicos y clínicos. Mientras que el piracetam, un agente nootrópico, presenta eficacia actuando sobre las funciones cognitivas, el leviracetam presenta actividad



antiepiléptica. El mecanismo preciso de acción del leviracetam es desconocido. La droga se une a un sitio de alta afinidad específico situado en la membrana sináptica.

## **FARMACOCINETICA** (tabla 2)

La **difenilhidantoína** (DFH) es una sustancia ácida. Se halla formulada en forma de ácido libre, o como en el caso de nuestro país en forma de sal (difenilhidantoína de Na<sup>+</sup> o de Ca<sup>++</sup>). Al ser administrada por vía oral, solo una pequeña fracción se absorbe en el estómago, dado que la droga es poco soluble en el jugo gástrico; la administración concomitante de antiácidos, disminuye la **absorción**. Similar situación se observa con la administración conjunta con leche u otras sustancias que contengan Ca<sup>++</sup>. En el duodeno, la solubilidad de la droga aumenta, y este hecho unido a la existencia de una mayor superficie de absorción contribuye a que la mayor parte del fármaco se absorba a este nivel. La fracción de la droga que se absorbe puede variar de acuerdo a qué tipo de excipiente se use en su elaboración. En Australia (1968) un número importante de pacientes presentaron toxicidad con dosis usuales del fármaco a causa de cambios en su formulación: las cápsulas usuales contienen un excipiente de sulfato de calcio, mientras que éstas habían sido formuladas con lactosa.

La **biodisponibilidad** de la DFH es variable. Luego de la administración oral en pacientes adultos se observa un primer **pico plasmático** entre las 2 y las 8 horas. En los recién nacidos la droga se absorbe en forma lenta e incompleta. En los niños, en contraste, la absorción de la DFH es mayor que en los anteriores, presentando un pico plasmático a las 2-6 horas. La **administración intramuscular** de DFH esta asociada a una absorción errática y lenta. Debido a su baja **solubilidad** en medios acuosos, la droga puede precipitar en el sitio de inyección, a lo que debe agregarse la producción de irritación local. Su **administración intravenosa** debe realizarse en forma lenta, no excediendo los 50 mg por minuto en adultos y los 1-3 mg/kg/min en neonatos debido al riesgo de producir reacciones cardiotóxicas. La DFH se une fundamentalmente a la albúmina, siendo su **porcentaje de unión a proteínas** de 87-90% en pacientes adultos. Este porcentaje se reduce significativamente en los tres primeros meses de vida. En situaciones clínicas que implican hipoalbuminemia tales como enfermedad renal, hepática o síndrome de mala absorción, varía la relación droga unida-droga libre a favor de esta última. Debido a su elevado porcentaje de unión, la droga puede competir a este nivel con sustancias endógenas como la tiroxina y la triiodotironina, y con numerosos fármacos que también presentan elevado porcentaje de unión a la albúmina tales como el ácido acetilsalicílico, la fenilbutazona, el ácido valproico y la acetazolamida. Sin embargo a pesar de que estas drogas pueden desplazar a la DFH de su unión proteica, y por lo tanto aumentar las concentraciones de droga libre, en el tratamiento crónico este proceso se ve en parte compensado por una mayor extracción hepática de la misma. Por lo tanto clínicamente esta interacción cobra mayor importancia cuando por alguna razón se halla inhibido el metabolismo hepático de la droga. La **vida media** luego de la administración de DFH es de aproximadamente 22 horas (12-40 hs). La misma se prolonga a medida de que la droga aumenta su concentración, es decir es dependiente de la dosis administrada, siendo mayor a mayores dosis. Las drogas que inhiben el metabolismo de la DFH, tales como el disulfiram, prolongan la vida media plasmática de la DFH, mientras que los fármacos que inducen el metabolismo del fármaco, tales como la carbamazepina, producen una disminución de la vida media de DFH.

Presenta una **distribución** generalizada, dado que al pH plasmático se encuentra fundamentalmente en la forma no disociada. Realiza **pasaje placentario** y a través de la leche. Los niveles en el niño se equilibran rápidamente con los de la madre.

Su **metabolismo** es hepático a través de reacciones oxidativas mediadas por el **citocromo P450**. Este citocromo, media entre otras, reacciones de hidroxilación alifática y aromática, N-deacetilación, deaminación oxidativa, N-oxidación, S-demetilación, desulfuración, sulfoxidación. Como es sabido, es altamente susceptible a procesos de **inducción e inhibición enzimática**. La DFH posee la capacidad de inducir la actividad de las enzimas dependientes de este sistema, con lo cual acelera el metabolismo de numerosas drogas y sustancias endógenas. La **inducción del**

**metabolismo de drogas** (entre ellas anticoagulantes orales, digitoxina, quinidina, corticoesteroides, anticonceptivos orales, estrógenos) trae aparejado por un lado la disminución de los niveles plasmáticos de los fármacos inducidos, y por el otro el acortamiento de sus vidas medias. Por lo tanto, en politerapia entre dos drogas antiepilépticas en la que una presente inducción enzimática y la otra utilice las enzimas inducidas para su metabolismo, las concentraciones plasmáticas de la última disminuyen y su vida media se acorta. La inducción de sustancias endógenas podría ser responsable de efectos adversos de estas drogas. Un ejemplo de ello lo constituye la inducción del metabolismo de hormonas sexuales endógenas, alteración de procesos de coagulación y procesos de mineralización del hueso (vitamina D), que normalmente son eliminadas por dicho sistema. Asimismo esta droga posee la capacidad de autoinducir su propio metabolismo. Es importante conocer este fenómeno para tener en cuenta cuándo la droga arriba a su estado estacionario. El citocromo P450 puede ser inhibido por drogas como verapamilo, propoxifeno, eritromicina y nicotinamida. El ácido valproico posee modesta capacidad inhibidora del mismo. Al inhibirse el metabolismo de la DFH, aumenta el nivel plasmático de la misma y se prolonga su vida media. La isoniacida y el cloranfenicol también inhiben el metabolismo de la droga, aumentando las concentraciones de DFH. Aproximadamente el 25% de los pacientes que toman en forma conjunta DFH e isoniacida desarrollan síntomas de toxicidad por la primera. Este efecto se observa particularmente en los pacientes que acetilan en forma lenta a la isoniacida (**acetiladores lentos**). Los principales **metabolitos** de la droga son el ácido difenilhidantoico (DPHA) y el 4-hidroxifenil-5-fenilhidantoína (HPPH), formado a través de la hidroxilación alifática. Algunos autores han descripto la existencia de hidroxiladores lentos, es decir, personas que presentan una determinación genética para metabolizar en forma lenta la DFH. La DFH se metaboliza siguiendo una **cinética no lineal dosis dependiente**. A dosis bajas sigue una cinética prácticamente de orden 1 pero a medida que las dosis aumentan, aún dentro del rango terapéutico, la droga presenta una cinética de orden 0. Esto significa que incluso dentro de las dosis terapéuticas pequeños cambios en la dosificación pueden traer aparejados grandes aumentos en las concentraciones plasmáticas. Cuando esto ocurre, la vida media se prolonga. La cinética de eliminación de esta droga puede ser bien definida a través de la cinética de Michaelis-Menten.

Solo un 5% de la DFH se excreta sin ser previamente metabolizada, y lo hace a través de filtración glomerular y reabsorción tubular. Su principal metabolito, el HPPH (que representa el 70% de la DFH excretada por orina) se excreta por filtración glomerular y secreción tubular.

El **fenobarbital** (5-etil-5-fenilbarbitúrico) es un derivado sustituido del ácido barbitúrico. Presenta mayor acción anticonvulsivante y menor efecto sedante que otros derivados barbitúricos. Al ser administrado por vía oral su **absorción** es al menos del 80-90% de la dosis administrada, aunque en forma lenta. La mayor parte de la droga se absorbe a nivel del intestino delgado.

Aproximadamente un 50% de la droga se halla **unida a las proteínas plasmáticas**. La **vida media** del fenobarbital es de alrededor de 96 hs en los adultos y de 50 hs en los niños.

Una parte del fenobarbital es excretada sin cambios por la orina, mientras que otra parte sufre un proceso de **metabolismo hepático** a través de reacciones de hidroxilación mediadas por sistemas enzimáticos del **citocromo P450**, dando como principal metabolito al para-hidroxi-fenobarbital, el cual se une al ácido glucurónico. Una pequeña parte de la droga se metaboliza a través de reacciones de N-glucosidación a N-hidroxifenobarbital, y a través de hidroxilación alifática a ácido 5-hidroxi-etilfenilbarbitúrico. Posee la capacidad de **inducir el sistema de oxidasas de función mixta (citocromo P450 y flavoproteína 1)**. Esto hace que acelere el metabolismo de numerosas sustancias endógenas, tales como los esteroides sexuales o sustancias que intervienen en la coagulación, la vitamina D, y el cortisol, las cuales disminuyen sus concentraciones plasmáticas con la consiguiente producción de efectos colaterales, tales como alteraciones en la mineralización ósea, disminución de la libido, alteraciones del ciclo menstrual y otras tales como precipitación de ataques de porfiria intermitente aguda. Las drogas que utilizan para su metabolismo este sistema enzimático también se

metabolizan más rápido, por lo cual disminuyen su concentración y su vida media se acorta. Entre ellas cabe destacar a la warfarina, dicumarol, anticonceptivos orales, quinidina, prednisona y prednisolona. El fenómeno de autoinducción con fenobarbital es menor que el presentado por carbamazepina. Las drogas que inhiben el metabolismo del fenobarbital aumentan sus concentraciones plasmáticas. La interacción más importante a través de este mecanismo, por su frecuencia de aparición, está dada por la asociación del ácido valproico con el fenobarbital. El ácido valproico inhibe el metabolismo por hidroxilación del fenobarbital, aumentando sus concentraciones plasmáticas. Esto trae aparejado la necesidad de disminuir las dosis de fenobarbital con la administración conjunta de estos dos fármacos.

La **primidona** es metabolizada en el organismo a **fenobarbital** y **feniletilmalonamida (PEMA)**, ambas con actividad farmacológica. Presenta una rápida **absorción** intestinal aunque se ha detectado gran variabilidad interindividual. La droga pasa a través de la placenta y la leche materna. Solo un 20% de la droga se **une a las proteínas plasmáticas**. La **vida media plasmática** es de 10-12 hs, pero debe considerarse que una parte de la misma se transforma a fenobarbital en el hígado. Al igual que este último **induce las oxidasas de función mixta** y presenta fenómeno de **autoinducción**.

La **carbamazepina** es una 5 H-dibenzacepina-5-carboxamida, estructuralmente relacionada con los antidepresivos tricíclicos. Presenta una **cinética de eliminación lineal y predecible**. En cada paciente individualmente la relación entre la dosis y la concentración plasmática obtenida es lineal.

Luego de la **administración oral**, su **absorción** es aproximadamente de un 80% de la dosis, siendo más rápida la absorción para la solución que para las tabletas, lo cual no es beneficioso para la mayor parte de los pacientes, pues pueden existir picos plasmáticos innecesarios e indeseables. Existen importantes variaciones en la absorción de acuerdo a como se halle formulada la droga en la tableta, lo que implica variaciones importantes en la **biodisponibilidad**. La velocidad de **disolución de la tableta** se halla afectada por el grado de hidratación que presente la misma. Si se halla expuesta a una gran humedad, se incrementa su hidratación y disminuye el grado de disolución del principio activo. El **pico plasmático** se obtiene normalmente a las 4-8 hs posteriores a la administración. Los alimentos aumentan su absorción. A medida que se aumenta la dosis, la absorción puede ser más lenta. Existen **formulaciones** que liberan la droga **en forma retardada**. Estas formulaciones tienen como ventaja reducir la frecuencia de las tomas y de las variaciones plasmáticas entre dosis, pero deben ser utilizadas con precaución en pacientes que requieren de concentraciones elevadas. Aproximadamente el 75% se halla **unida a las proteínas plasmáticas**.

Se **metaboliza** en el hígado a través de reacciones oxidativas, dando origen a la formación de varios metabolitos de los cuales el principal es el 10-11 epóxido de carbamazepina, que también posee actividad farmacológica. Utiliza para su metabolismo enzimas del **citocromo P450**, por lo cual el clearance sistémico de la droga depende de la actividad de dicho sistema. Como mencionamos en párrafos anteriores, el citocromo P450 es altamente susceptible a procesos de inducción e inhibición enzimática. La carbamazepina posee la capacidad de **inducir la actividad de las enzimas** dependientes de este sistema, con lo cual acelera el metabolismo de numerosas drogas y sustancias endógenas, dando lugar a interacciones medicamentosas. Entre las drogas que pueden disminuir sus concentraciones al ser inducidas por la CBZ se encuentran la difenilhidantoína, los anticonceptivos orales y la warfarina. Al igual que con la DFH, la inducción de sustancias endógenas podría ser responsable de efectos adversos, tales como la disminución de los niveles de hormonas sexuales masculinas, que determinan en ocasiones disminución de la libido y la potencia sexual. La carbamazepina posee además la capacidad de **inducir su propio metabolismo**, presentando al inicio de la terapia una vida media de 35 horas, la cual se reduce por el fenómeno de autoinducción, aproximadamente a 12 a 17 horas luego de dos a cuatro semanas de tratamiento. El fenómeno es tiempo dependiente. La **vida media** del 10-11 epóxido es de aproximadamente 10-20 hs. Las drogas que inhiben al citocromo P 450, aumentan las concentraciones de CBZ por disminuir su metabolismo (entre otras la eritromicina, la isoniacida, el verapamilo, el diltiazem, el propoxifeno, la nicotinamida, la viloxacina). Por el contrario las

concentraciones de CBZ disminuyen al ser administrada en forma conjunta con drogas inductoras enzimáticas tales como la difenilhidantoína, el fenobarbital y la primidona.

La droga atraviesa la barrera placentaria y la leche materna. Las concentraciones de CBZ en la leche son de aproximadamente el 60% de los niveles maternos.

El **ácido valproico** tiene una historia singular, pues fue sintetizado hace más de un siglo para ser utilizado como vehículo de diversos preparados, y 100 años después se reconocieron sus propiedades antiepilépticas (en el curso de investigaciones con diversas drogas que utilizaban como vehículo al ácido valproico, y en las cuales se testeaba la posible acción anticonvulsivante, una observación cuidadosa derivó en el reconocimiento de las propiedades antiepilépticas de esta droga). Presenta una **estructura** similar a un ácido graso, en contraste con las estructuras químicas de las drogas que se habían sintetizado hasta esa fecha (fenobarbital, difenilhidantoína, etosuximida) que presentan estructura cíclica. La droga fue incorporada en Europa a fines de la década del 60 y en EEUU en 1978.

La **absorción** del ácido valproico es rápida. Luego de la administración oral se observa un **pico plasmático** a las 0,5-3 hs, el cuál puede extenderse a 1-4 hs si la droga es ingerida con las comidas. Las **tabletas con capa entérica** presentan un pico retardado con respecto a las anteriores (3-6 hs). Existen **formas farmacéuticas de liberación prolongada** para amortiguar las fluctuaciones plasmáticas que se observan con las formulaciones tradicionales de la droga. Se absorbe fundamentalmente en intestino delgado.

Un 85-95% se halla unido a las proteínas plasmáticas. El porcentaje de **droga unida-droga libre** no sigue una relación lineal, sino que depende de la concentración plasmática de la droga. La fracción unida disminuye a medida de que la droga aumenta sus concentraciones plasmáticas, y asimismo disminuye con la insuficiencia renal, las enfermedades hepáticas crónicas y otras afecciones que determinen hipoalbuminemia. La **vida media** del ácido valproico es de aproximadamente 12hs (11-20hs) en monoterapia, aunque estos valores son menores en politerapia.

Se **metaboliza en el hígado** siendo su principal metabolito el **2-ene valproico** que presenta actividad farmacológica. El metabolismo es independiente de las concentraciones plasmáticas y sigue una cinética de primer orden.

La **etosuximida** presenta una absorción completa gastrointestinal, presentando el pico plasmático a las 3-7 horas posteriores. La droga se metaboliza en un porcentaje del 65% en el hígado. La vida media plasmática es de 50-60 hs en adultos y 30-40 hs en niños.

La **oxcarbazepina** (Oxc) es un 10-ceto derivado de la carbamazepina. Una vez ingerida, la droga se metaboliza inmediatamente en un metabolito activo **monohidroxiderivado (MHD)**, el 10-11 dihidro-10-hidroxycarbamazepina.

La droga se absorbe en forma completa, presentando el **pico plasmático** a las 4-6 horas posteriores a la administración oral. La **vida media plasmática** de su metabolito activo es de aproximadamente 8-13 horas. Solo el 38 % de la droga se halla **unido a las proteínas plasmáticas**. El **volumen de distribución** es de 0,3 l/kg. Como se remarcó en párrafos anteriores, la oxcarbacepina se transforma inmediatamente en un monohidroxiderivado (MHD) que posee actividad farmacológica. El pasaje de oxcarbazepina a su metabolito MHD se lleva a cabo a través de reacciones de reducción catalizada por la aldo-ceto-reductasa; posteriormente el MHD se conjuga con ácido glucurónico a través de la UDP-glucuroniltransferasa. Estas enzimas no dependen del sistema del citocromo P450 y son menos sensibles que éste a procesos de inducción o inhibición. Por esta razón la droga presenta menores interacciones farmacológicas que la carbamazepina. A diferencia de esta, la oxcarbazepina no presenta fenómeno de autoinducción. Recientemente se ha descripto sin embargo, que la droga presenta interacciones farmacológicas con los anovulatorios orales, el verapamilo y la felodipina.

El **vigabatrín** es un análogo del GABA. Se absorbe rápidamente, presentando un **pico plasmático** entre las 0,5-3 horas posteriores a la administración oral. La **absorción** no sufre grandes variaciones con las comidas. Su **volumen de distribución** aparente es de 0,8 l/kg. Las **concentraciones en SNC** son de aproximadamente del 10-15% de las concentraciones plasmáticas. La **vida media** es de aproximadamente 7 horas. La droga no se une a las proteínas plasmáticas y se excreta fundamentalmente por riñón sin metabolismo previo, por lo cuál no presenta interacciones con otras drogas a través de mecanismos de desplazamiento proteico o fenómenos de inducción o inhibición de las enzimas hepáticas.

En los pacientes que presentan un clearance de creatinina disminuido la droga tiende a acumularse, dando síntomas tóxicos. El vigabatrín disminuye las concentraciones plasmáticas de difenilhidantoína en un 20%. El mecanismo por el cual se produce esta interacción es desconocido. Las dosis del VGB en adultos son de 2-4 g/día.

El **felbamato** es un dicarbamato. Luego de la administración oral, la droga se absorbe adecuadamente. La comida no modifica los porcentajes de absorción. El **pico plasmático** se observa luego de 1 a 3 hs. En animales, la vida media de eliminación se halla en un rango entre 2 y 13 horas. En los voluntarios sanos y en los sujetos epilépticos, la **vida media** del felbamato es de alrededor de 11-24 (con una media de 18hs). El **volumen de distribución** aparente es de 0,7-1,04 l/kg. El fármaco se une en un 25-35% a las proteínas plasmáticas y se **metaboliza** en el hígado a través de reacciones de hidroxilación y conjugación. Los metabolitos más importantes son 2-(4 hidroxifenil)-1-3-propanediol dicarbamato y 2 hidroxil 2 fenil 1-3 propanediol dicarbamato. Su cinética de **eliminación** es lineal. El ácido valproico inhibe el metabolismo hepático del felbamato, lo que resulta en aumentos de las concentraciones plasmáticas de felbamato cuando ambas drogas son administradas en forma conjunta. La difenilhidantoína y la carbamazepina inducen el metabolismo hepático del felbamato, por lo cual esta última droga disminuye sus concentraciones plasmáticas en aproximadamente un 20%. A su vez el felbamato incrementa los niveles plasmáticos de ácido valproico (28-54%) y de difenilhidantoína (20%). Los efectos sobre las concentraciones de carbamazepina son más complejos, pues reduce los niveles de carbamazepina (10-40%) pero aumenta los niveles del metabolito 10-11 epóxido (30%). La droga no presenta fenómenos de autoinducción. Las dosis de felbamato se hallan entre 1.200 y 3.600 mg/día. La dosis máxima recomendada en monoterapia es de 3.600 mg/día y en politerapia de 2.400 mg/día.

La **lamotrigina** (3,5-diamino-6(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina) deriva de una línea de drogas que inhibe a la enzima dihidrofolato reductasa. Su desarrollo fue posible gracias a la observación de que algunos antiepilépticos poseen actividad antifólica.

Luego de la **administración oral** la droga se absorbe rápida y completamente a nivel gastrointestinal. La **biodisponibilidad** del fármaco es superior al 70%. El **volumen de distribución** es de 1,1 a 1,5 l/kg tanto en sujetos sanos como epilépticos. La **unión a proteínas plasmáticas** es de alrededor del 55%. La **vida media** en monoterapia es de alrededor de 12-50 hs (media de 30 hs).

Se **metaboliza** en el hígado a través de reacciones de hidroxilación y conjugación con ácido glucurónico. Su principal metabolito es el 2-N glucurónido. No presenta fenómenos de autoinducción. La difenilhidantoína y la carbamazepina inducen el metabolismo hepático de la lamotrigina y reducen la vida media de la droga a 7-23 hs (15 hs). El ácido valproico inhibe el metabolismo de la lamotrigina incrementando la vida media de la droga a más de 50hs. La lamotrigina, en cambio, no posee una acción relevante a nivel del metabolismo de estas drogas. La eliminación de la droga sigue una cinética lineal. La **dosis** de lamotrigina se halla entre 200-500 mg/día.

El **gabapentín** [ácido 1-(aminometil)-ciclohexano acético] presenta una estructura química parecida al GABA. La droga se absorbe a través de un mecanismo activo de transporte de aminoácidos. La **absorción** es dependiente de la dosis administrada del fármaco, disminuyendo a

medida que aumenta la dosis. La **biodisponibilidad** es menor del 60% y a medida que la dosis se incrementa se reduce a porcentajes menores, hasta alcanzar el 35% a dosis máximas. El **pico plasmático** se observa a las 2-3 hs de administrado el fármaco. El **volumen de distribución** es de 1,0 l/kg. Presenta una pobre **unión a las proteínas plasmáticas** (menor al 3%). En la administración crónica la concentración de la droga a nivel del LCR es de solo el 7-35% con relación a la concentración plasmática. La droga no presenta metabolismo hepático, eliminándose por riñón en forma inalterada. La **vida media** de eliminación es de 5-7 hs, y se halla directamente relacionada con la función renal y la edad. La alteración de la función renal produce un aumento significativo en la concentración plasmática del gabapentín y aumenta su vida media de eliminación, por lo cual la dosis de la droga debe ser ajustada en dicha población. En los sujetos de más de 60 años la **eliminación** del fármaco también se halla disminuída, por lo cual aumenta su concentración plasmática. Las dosis recomendadas de gabapentín se hallan entre 900 y 2.400 mg/día pero se han utilizado dosis superiores (3.600 mg/d).

El **topiramato** se absorbe en forma completa, presentando un **pico plasmático** a las dos horas siguientes a la administración oral. Solo un 13-17% se **une a las proteínas plasmáticas**. El **volumen de distribución** de la droga es de 0,80 a 0,55 l/kg. Un 20% de la droga se **metaboliza** en el hígado mediante hidroxilación, hidrólisis y glucuronidación, dando lugar a la formación de seis metabolitos sin actividad o con escasa actividad farmacológica. El topiramato no metabolizado y sus metabolitos se excretan por vía urinaria. La **vida media** de eliminación es de 21 hs.

Tabla 2: Farmacocinética de las drogas antiepilépticas (DAE).

DAE	Absorción	Pico plasmático	Vida media	Metabolismo	Unión proteica	Tiempo al <i>steady state</i>
<b>Difenilhidantoína</b> (DFH)	85-95%	2-8 hs	12-40 hs	Hepático 95%	87-90%	5-21 días (14-21 en [ ] > 7,5 µg/ml)
<b>Fenobarbital</b> (FB)	80-90%	2-8 hs	Adultos: 96 hs Niños: 50 hs	Hepático 65%	50%	8-24 d
<b>Carbamazepina</b> (CBZ)	80%	4-8 hs	14-17hs*	Hepático	75%	3 semanas al inicio y 2-4 días posterior a inducción
<b>Acido Valproico</b> (VPA)	85-100%	0,5-3 hs 3-6 hs**	Monoterapia: 11-20 hs Politerapia: 5-13hs	Hepático 5%	80-95%***	2-5 días

<b>Etosuximida</b>	95%	3-7 hs	Adultos: 50-60 hs Niños: 30-40 hs	Hepático 65%		6-12 días
<b>Oxcarbazepina</b>	90-95%	4-6 hs	MHD: 8-13 hs	Hepático: reducción	38%	2-5 días
<b>Vigabatrín</b>	completa	0,5-3 hs	7 hs	No metabolismo hepático. Excreción renal	0%	1-2 días
<b>Gabapentín</b>	Dependiente de la dosis	2-3 hs	5-7 hs	No metabolismo hepático. Excreción renal (>95%)	<3%	1-2 días (depende de función renal)
<b>Topiramato</b>	completa	2 hs	Función renal normal: 21 hs Función renal alterada: 59hs	Hepático: 30% Excreción renal inalterada: 70% en monoterapia	13-17%	4-5 días
<b>Felbamato</b>	completa	1-3 hs	11-24 hs	Hepático	25-35%	5-7 días
<b>Tiagabine</b>	completa		Monoterapia:  7-9hs Politerapia con inductoras: 4-7hs	Hepático		1-2 días
<b>Lamotrigina</b>	completa		Monoterapia: 12-50 hs Politerapia con inductoras: 12,6 hs Con VPA: 70,3 hs	Hepático	55%	3-15 días

\* Por fenómeno de autoinducción, la vida media al comienzo es de aproximadamente 36 hs, reduciéndose a 14-20 hs luego de 2-4 semanas de tratamiento.

\*\* Tabletas con capa entérica.

\*\*\*Dependiente de la concentración plasmática.

\* Por fenómeno de autoinducción, la vida media al comienzo es de aproximadamente 36 hs, reduciéndose a 14-20 hs luego de 2-4 semanas de tratamiento.

\*\* Tabletas con capa entérica.

\*\*\*Dependiente de la concentración plasmática.

## **TOXICIDAD DE LAS DROGAS ANTEPILEPTICAS**

La droga antiepiléptica (DAE) ideal es aquella que produce control de las crisis sin provocar efectos adversos. Desafortunadamente, en la actualidad esta droga no existe. Los fármacos disponibles

permiten el control de la enfermedad en aproximadamente las tres cuartas partes de los pacientes, pero un número de estos, aún cuando ven resuelto el control de sus crisis, presenta efectos adversos por medicación. Estos efectos aumentan aún más su incidencia en aquellos pacientes en que se debe recurrir a la politerapia para obtener un control crítico. Se considera que alrededor de un 30% de los pacientes presenta efectos adversos por DAE en monoterapia.

Se puede dividir a los efectos adversos provocados por estas drogas en tres tipos: aquellos que son provocados por dosis tóxicas, los que se producen por hipersensibilidad y los correspondientes al uso crónico del fármaco.

**Difenilhidantoína:** Los efectos dosis dependientes de la droga son: **nistagmus**, generalmente cuando las concentraciones plasmáticas de la droga superan los 20 µg/ml, seguidos por **ataxia y disartria** a medida que estas concentraciones aumentan. Se ha descrito la aparición de disquinesias, así como alteración en las funciones cognitivas. A nivel gastrointestinal, puede provocar náuseas, vómitos y constipación. A nivel cardíaco la droga presenta efectos depresores. Cuando es administrada por vía parenteral (por ejemplo en el tratamiento del estado de mal epiléptico), la velocidad de administración no debe superar los 50 mg por minuto en adultos, pues a velocidades de administración superiores se puede observar depresión en la conducción atrial y ventricular.

El uso crónico de la droga puede provocar **gingivitis e hipertricosis**, en los dos casos reversibles ante la suspensión de la droga y ambas de observación relativamente frecuente (10%). El nivel de la inmunoglobulina A disminuye y esto podría estar relacionado con la aparición de la hiperplasia gingival. La droga disminuye las concentraciones de vitamina D por lo que puede interferir con el normal crecimiento óseo, dando lugar a la aparición de osteoporosis y osteomalasia. El déficit de folatos puede dar como resultado una anemia megaloblástica, de menor incidencia que las anteriores, y que generalmente responde ante la administración de ácido fólico. Puede producir asimismo neuropatía periférica predominantemente sensitiva. Se ha descrito la aparición de hiperglucemia, como resultado de la inhibición en la liberación de insulina.

La difenilhidantoína (DFH) da numerosas reacciones por hipersensibilidad entre las cuales las más frecuentes son los **rash morbiliformes**. Las otras manifestaciones son mucho más infrecuentes e incluyen síndrome de Stevens Johnson, lupus eritematoso sistémico y dermatitis exfoliativa. En todos los casos el fármaco debe ser discontinuado.

Se ha descrito la aparición de linfadenopatías locales o generalizadas, incluyendo linfomas, pseudolinfomas y Hodgkin. Su aparición no es frecuente pero implica la suspensión del tratamiento. También puede producir, por hipersensibilidad, trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis, y anemia aplásica, así como hepatitis medicamentosa.

**Fenobarbital:** 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. Todos estos síntomas son reversibles con la reducción de la dosis o la discontinuación de la droga.

Muy infrecuentemente se observó anemia megaloblástica, en especial en pacientes que requieren politerapia. En los recién nacidos de madres que se hallan medicadas con este fármaco o con difenilhidantoína se ha observado alteración en la concentración de vitamina K, pudiendo ocurrir hemorragias. La administración de dicha vitamina a la madre previene de estos efectos. Como se mencionó en párrafos anteriores, la inducción del metabolismo de la vitamina D puede traer aparejados trastornos en la mineralización ósea, mientras que la inducción de hormonas sexuales puede conllevar a disminución de la libido e impotencia.

Las reacciones de hipersensibilidad dermatológicas son raras. Se han descrito eritemas maculopapulosos, 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. Al igual que otros antiepilépticos inductores del sistema microsomal hepático (difenilhidantoína, primidona, carbamazepina), puede inducir un ataque de porfiria intermitente aguda por inducir la actividad de la enzima D-ALA-sintetasa. El fármaco produce dependencia y síndrome de abstinencia, con insomnio, temblor y crisis. La droga no debe ser discontinuada en forma brusca, pues puede precipitar crisis subintrantes.

**Carbamazepina:** Los efectos adversos de mayor incidencia con el uso de esta droga son **los mareos y la somnolencia**, ambos dependientes de la dosis. Con relativamente menor frecuencia pueden observarse náuseas, vómitos, dolor abdominal, cefalea y fatiga.

Los efectos adversos más severos han sido observados en el sistema hematopoyético: se ha asociado al uso de esta droga la producción de **anemia aplásica y agranulocitosis** con un frecuencia cinco a ocho veces superior a la población que no presenta ningún tratamiento. Se ha estimado la frecuencia de estos efectos en aproximadamente 1/50.000 pacientes. También se observó trombocitopenia. En el caso de que un paciente durante el curso del tratamiento presente uno de estos signos al realizar los controles hematológicos, la droga debe ser discontinuada. La frecuencia de estos controles varía entre uno cada 3 o 6 meses.

La carbamazepina (CBZ) puede provocar reacciones de hipersensibilidad en la piel. Las más frecuentes son **los rash eritematosos y la urticaria**. También suele observarse con relativa frecuencia reacciones de fotosensibilidad. Dado que la droga está estructuralmente emparentada con los antidepresivos tricíclicos, se observan reacciones cruzadas de hipersensibilidad. Igual situación se presenta con el uso de oxcarbazepina (en este caso la frecuencia de las reacciones cruzadas está alrededor del 25%). El síndrome de Lyell's y de Stevens Johnson, así como el lupus eritematoso sistémico, el eritema nodoso o multiforme o la púrpura, son de muy rara observación. Puede provocar, también por hipersensibilidad, hepatitis medicamentosa, que en general se acompaña de rash y fiebre. En la histopatología se observan infiltrados granulomatosos inflamatorios. En todos estos casos la droga debe ser discontinuada a la brevedad.

A nivel cardiovascular puede provocar edema y agravamiento de la hipertensión arterial y de la insuficiencia cardíaca congestiva. Se han descrito arritmias. La droga presenta un efecto similar a la hormona antidiurética. Se debe monitorear la posible aparición de hiponatremia, que puede presentarse a cualquier edad pero es más frecuente en pacientes ancianos. Asimismo se ha descrito retención urinaria e impotencia.

En la intoxicación por CBZ los síntomas comienzan con disturbios neuromusculares, acompañados de nistagmus, diplopía, mareos y vértigo, alteración de la conciencia, temblor, ataxia, náuseas y vómitos. En ocasiones pueden observarse convulsiones, especialmente en los niños. El paciente se presenta taquicárdico, con hipo o hipertensión arterial.

**Ácido valproico:** Entre los efectos adversos dependientes de la dosis, los más comunes son los **desórdenes gastrointestinales**, los cuales han disminuido considerablemente con la aparición de las formulaciones con capa entérica. Consisten en náuseas, vómitos y dolor abdominal. Su frecuencia de aparición es menor con la administración conjunta con las comidas.

Otro efecto adverso de aparición relativamente frecuente es la **alteración en el cabello**, que se torna resquebradizo y débil. En ocasiones este proceso se acompaña de alopecia. Durante el transcurso del tratamiento los pacientes **pueden aumentar su peso corporal**. En aproximadamente el 10% de los mismos se constata la producción de un **temblor fino**.

Existen dos tipos de hepatotoxicidad por ácido valproico: la más frecuente de ellas es dependiente de la dosis y consiste en un **aumento de las transaminasas**; es reversible con la suspensión del fármaco. El segundo, más infrecuente, se produce por un mecanismo de hipersensibilidad. El paciente se acompaña de fiebre, rash y eosinofilia. Generalmente aparece dentro de los tres primeros meses de iniciada la terapia y se presenta con mucha mayor frecuencia en niños menores de 2 años, en pacientes que se hallan medicados con politerapia o en pacientes que presentan

antecedentes de alteraciones metabólicas previas. En su génesis estaría implicado como posible causante un metabolito de la droga (2-n-propyl-4-pentenoico). Esto explicaría tal vez el hecho de su mayor frecuencia de aparición en pacientes con politerapia, y podría deberse a que varias de las otras drogas antiepilépticas son inductoras enzimáticas aumentando la proporción del metabolito tóxico.

Mucho menos habitual es la aparición de pancreatitis medicamentosa por hipersensibilidad. La droga puede dar además trastornos de la coagulación. En todos estos casos la droga debe discontinuarse.

Se ha descrito hiperamoniemia y disminución de la carnitina.

**Etosuximida:** Los efectos adversos más comunes por el uso de etosuximida (ETS) son los relacionados con **alteraciones gastrointestinales**, tales como náuseas, vómitos y dolor abdominal. Estos efectos disminuyen con la administración de la droga con las comidas.

Menos frecuentemente la droga puede provocar cefaleas. Se han descrito alteraciones del comportamiento como agitación y depresión.

Los efectos provocados por hipersensibilidad a la ETS incluyen rash, lupus eritematoso sistémico, leucopenia y pancitopenia. El síndrome de Stevens Johnson es también muy infrecuente.

**Oxcarbazepina:** Los efectos adversos más frecuentes son **los mareos, el cansancio, la somnolencia, el vértigo y los síntomas gastrointestinales**. También se pueden observar diplopía y cefaleas. Todos estos síntomas son dosis dependientes. La droga produce **hiponatremia con mayor frecuencia que la carbamazepina**. Se ha observado aumento de peso.

Las reacciones adversas por hipersensibilidad son menos frecuentes que con la carbamazepina. Existe un 25% de reacciones cruzadas de alergia entre carbamazepina y oxcarbazepina.

**Vigabatrín:** La mayor parte de los efectos adversos del vigabatrín son centrales. Los más frecuentes son la **sedación** (13%) y la **fatiga** (9%). Con menor frecuencia se observan cefaleas, mareos, diplopía, confusión (menor al 4%). Todos estos efectos son reversibles y desaparecen ante la reducción de la dosis o el retiro de la medicación. La incidencia de efectos adversos gastrointestinales es relativamente baja.

Se describieron casos de psicosis entre pacientes tratados con VGB como tratamiento adjunto. La relación entre el GABA y la psicosis permanece aún poco clara, pues los niveles de GABA no parecerían variar en los pacientes esquizofrénicos, y teóricamente los agonistas gabaérgicos antagonizarían la liberación de dopamina. La mayor parte de los investigadores coinciden en que estos episodios son mucho más frecuentes en pacientes que presentaron antecedentes de psicosis previa.

Más recientemente se han descrito **alteraciones visuales** en un porcentaje alto de pacientes medicados con vigabatrín, tales como defectos persistentes del campo visual. Se debe realizar control sistemático con campo visual (preferentemente a 60 grados) y electroretinogramas.

**Felbamato:** En agosto de 1994 han sido reportados 10 casos de anemia aplásica, una incidencia 50 veces mayor de lo esperable, en pacientes que habían recibido la droga por un período de 2,5 a 6 meses. Este efecto adverso no se había presentado en los estudios clínicos realizados con la droga en aproximadamente 1.000 pacientes. Posteriormente se describieron casos de hepatitis tóxica. Por esta razón, en nuestro país, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica dispuso que la droga se halle bajo farmacovigilancia intensiva. Se modificaron asimismo las indicaciones de la droga: síndrome de Lennox Gastaut y en crisis parciales refractarias (en este caso, sólo cuando no han respondido a otras nuevas drogas).

Los efectos adversos presentados con mayor frecuencia por felbamato fueron: **anorexia, náuseas, vómitos, insomnio y cefalea**.

**Topiramato:** Los efectos adversos más frecuentes son **fatiga, mareos, ansiedad, somnolencia, ataxia, alteraciones de la concentración, alteraciones mnésicas, confusión,**

**enlentecimiento psicomotor, pensamiento anormal, nerviosismo, diplopía, descenso de peso, parestesias, cefaleas y diplopía.** Es muy importante aumentar la droga lentamente, pues varios de estos efectos adversos disminuyen su incidencia cuando el tritiado del fármaco se realiza en forma lenta. Se ha descrito aumento de incidencia de cálculos renales. Recientemente se han descrito alteraciones visuales caracterizadas por miopía y glaucoma de ángulo estrecho.

**Lamotrigina:** Los efectos adversos observados con mayor frecuencia son **ataxia, diplopía, mareos, náuseas, cefalea, astenia, rash, vómitos y visión borrosa.** En el caso del rash, es más frecuente en niños, en pacientes co-medicados con ácido valproico (se debe recordar que el ácido valproico inhibe el metabolismo de la lamotrigina, aumentando sus concentraciones y prolongando su vida media) y tiene además relación con la velocidad de incorporación de la droga: cuanto más rápido se incorpora, más frecuente el rash. Se han descrito casos de rash complicado con hepatopatía y/o alteraciones hematológicas. Debido a esto, la lamotrigina, en adultos y niños mayores de 12 años, cuando es utilizada en politerapia, debe ser utilizada de la siguiente manera: en pacientes co-medicados con cualquier droga que no sea ácido valproico, se debe incorporar en la semana 1 y 2 dosis de 50 mg/d y en la semana 3 y 4: 100 mg/d, luego aumentos de 50 mg hasta arribar a las dosis terapéuticas (200-500 mg/d). En pacientes co-medicados con ácido valproico se debe incorporar: en la semana 1 y 2: 12,5 mg/d o bien 25 mg/cada dos días y en la semana 3 y 4: 25 mg/todos los días, luego aumentos de 25 mg hasta arribar a las dosis terapéuticas (100-300 mg/d).

**Tiagabine:** Los efectos adversos más frecuentes son: **mareos, cefalea, somnolencia, confusión, ataxia, astenia, temblor, nerviosismo.**

## **MONITOREO DE DROGAS ANTIEPILEPTICAS** (tabla 3)

Desde la década del 60, es posible cuantificar la **concentración sérica** de las drogas anticonvulsivantes, hecho que significó sin duda un avance importante en el tratamiento de los pacientes epilépticos. Se han determinado estadísticamente concentraciones terapéuticas de las DAE. Esto significa que la mayor parte de los pacientes presentan respuesta terapéutica cuando las concentraciones de las drogas se hallan dentro de determinado rango, definido como **rango terapéutico**. Concentraciones superiores al rango terapéutico son definidas como "tóxicas", mientras que concentraciones inferiores al rango terapéutico son definidas como "subterapéuticas". Debe recordarse que los niveles terapéuticos surgen de determinaciones estadísticas, por lo cuál un paciente puede controlar sus crisis con concentraciones cercanas al límite inferior, intermedias o cercanas al límite superior de cada una de las drogas. Es frecuente que por error en la utilización del método, el ajuste de la dosis se realice no por la evolución clínica del paciente sino porque este arribó "al rango terapéutico". Pero puede suceder que el paciente controle sus crisis a concentraciones cercanas al rango terapéutico máximo y no haya presentado respuesta a menores concentraciones, cercanas al límite inferior del mismo. Es decir que el rango óptimo no es uniforme para todos los pacientes, sino que cada paciente tendrá una concentración a la cuál controla sus crisis, y que depende en parte de la severidad de su epilepsia, y de la respuesta a la DAE. Algunos pacientes, en especial los pacientes de reciente diagnóstico logran controlar sus crisis aún a concentraciones subterapéuticas. Así mismo, los límites en los cuales aparecen los signos tóxicos varían entre diferentes pacientes.

Cuando en un paciente toma una dosis correcta del antiepiléptico y se realizan determinaciones que demuestran niveles subterapéuticos, se debe pensar en múltiples causas, tales como la falta de cumplimiento en las tomas de la medicación por parte del paciente, defectos en las formulaciones de las drogas que produzcan alteraciones en la biodisponibilidad de las mismas, alteraciones en la absorción del fármaco, interacciones con otros fármacos que alteren el metabolismo hepático de la droga que se

esta dosando. El dosaje de DAE es un método costoso y en ocasiones erróneamente utilizado. Es importante definir en que situaciones clínicas debe ser realizado. Con respecto a este punto, recientemente (1993) la Comisión de Drogas Antiepilépticas de la Liga Internacional contra la Epilepsia definió la siguiente guía para la utilización del método:

1-Se sugiere la determinación rutinaria de las concentraciones plasmáticas de las DAE después de algunas semanas de iniciado el tratamiento para determinar el primer valor. Debe recordarse que en todos los casos la droga cuya concentración se va a determinar debe haber arribado a la meseta o steady state. También se recomienda realizar determinaciones en aquellos pacientes en los cuales se realiza un cambio del régimen terapéutico y una o dos veces al año para verificar el cumplimiento de las tomas por parte del paciente.

2- Se sugiere realizar determinaciones en algunas situaciones especiales, por ejemplo: cuando el paciente presenta signos de toxicidad posiblemente dosis dependiente; para chequear el cumplimiento de las tomas en los pacientes que no responden adecuadamente al tratamiento; en enfermos que se encuentren medicados con drogas que presenten una cinética no lineal dosis dependiente, para el ajuste de la dosis; cuando se sospechan alteraciones en el metabolismo; cuando se utiliza politerapia y se sospechan interacciones medicamentosas; cuando se sospecha una relación anormal entre los niveles de droga total y droga libre (en este caso se debe solicitar la realización de ambas determinaciones); cuando se sospecha que un metabolito de la droga puede jugar un rol fundamental en el desarrollo de una situación clínica determinada (en ese caso se debe solicitar el dosaje de la droga y de su metabolito).

Tabla 3: Niveles Plasmáticos considerados terapéuticos de las drogas antiepilépticas.

<b>Droga</b>	<b>[ ] plasmática</b>
Difenilhidantoína	10-20 µg/ml
Fenobarbital	15-40 µg/ml
Carbamazepina	4-12 µg/ml
Oxcarbazepina	15-45 µg/ml
Ácido valproico	50-110 µg/ml
Etosuximida	40-100 µg/ml
Felbamato	20-60 µg/ml
Lamotrigina	1-10 µg/ml

## **PRINCIPIOS GENERALES**

El tratamiento debe comenzar con una sola droga (**monoterapia**), ya que esto permite un adecuado control de las crisis (70% de los enfermos controlan sus crisis con monoterapia usando una droga de primera línea), no se presentan las interacciones farmacológicas entre las diferentes DAE y sobre todo se reduce la toxicidad. La elección de la droga debe efectuarse teniendo en cuenta el tipo de crisis presentada por el paciente. A su vez, es menester comenzar el tratamiento con bajas dosis que se habrán de incrementar gradualmente hasta alcanzar el control de las crisis o hasta que aparezcan los primeros efectos colaterales (dosis máxima tolerada). Es necesario prestar atención a las posibles interacciones medicamentosas. En todos los casos se debe evitar la suspensión brusca del medicamento, por la posibilidad de favorecer la aparición de crisis o el estado de mal. La DAE debe ser elegida según el tipo de crisis y/o síndrome presentado por el paciente. Si no se obtuvo el control de las crisis con una droga de primera línea, certificar que se haya alcanzado la máxima dosis tolerada por el paciente. En caso que el paciente continúe con crisis a pesar de haber usado la primera droga de elección a dosis máximas toleradas, se debe cambiar al uso en monoterapia de una segunda droga de elección, realizando el cambio en forma

paulatina. Si las crisis persistieran se instituye la terapia adjunta (**politerapia**), aconsejándose no exceder el número de 3 fármacos empleados simultáneamente. Se recomienda no utilizar fármacos que contengan dos principios activos en la misma forma farmacéutica, pues dificulta el manejo terapéutico por posibles interacciones entre las drogas (ej. en nuestro país existen fármacos que contienen en el mismo comprimido difenilhidantoína y fenobarbital).

La dosis de mantenimiento se establece como la mínima dosis que controla las crisis del paciente. Debe tenerse en cuenta que cada uno de los aumentos de las dosis deben realizarse respetándose el estado de meseta o steady state de la droga (4 a 5 vidas medias).

## **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

A continuación, se describirán las interacciones medicamentosas de la difenilhidantoína, la carbamazepina y el fenobarbital dado que adquieren relevancia por sus consecuencias tanto terapéuticas como tóxicas.

### 1) Interacciones medicamentosas de la difenilhidantoína (DFH):

a- Drogas que pueden elevar los niveles de DFH:

Isoniacida	Cloranfenicol
Dicumarol	Disulfiram
Tolbutamida	Salicilatos
Clordiacepóxido	Fenotiacinas
Etosuximida	Cimetidina

Trazodona

b- Drogas que pueden disminuir los niveles de DFH:

Reserpina

Antiácidos

Sustancias que contengan  $Ca^{++}$

Carbamazepina

c- Drogas que pueden aumentar o disminuir los niveles (interacción impredecible):

Fenobarbital

Acido valproico

d- Drogas que disminuyen sus concentraciones con la administración conjunta de DFH:

Anticoagulantes orales	Vitamina D
Digitoxina	Quinidina
Corticoesteroides	Anticonceptivos orales
Estrógenos	Furosemida

### 2) Interacciones medicamentosas de la carbamazepina (CZP):

a- Drogas que disminuyen los niveles de CZP:

Fenobarbital

Primidona

Difenilhidantoína

b- Drogas que aumentan los niveles de CZP:

Eritromicina	Fluoxetina
Cimetidina	Verapamilo
Propoxifeno	Isoniacida
Diltiazem	Viloxacina

c- Drogas que son disminuidas por la CZP:

Clonazepam	Difenilhidantoína
------------	-------------------

Etosuximida                      Anticonceptivos orales  
Haloperidol                      Warfarina

3) Interacciones medicamentosas del fenobarbital:

a- Drogas que aumentan las concentraciones de fenobarbital:

Acido valproico	Cloranfenicol
Propoxifeno	Furosemida
Verapamilo	Sultiamo

b- Drogas que disminuyen las concentraciones de fenobarbital:

Piridoxina

c- Drogas que disminuyen sus concentraciones plasmáticas por inducción enzimática del fenobarbital:

Warfarina	Quinidina
Dicumarol	Prednisona
Prednisolona	Carbamazepina
Clorpromazina	Antidepresivos tricíclicos
Anticonceptivos orales	Dexametasona

d- Drogas que presentan una interacción impredecible:

Difenilhidantoína

## CUANDO INICIAR EL TRATAMIENTO

Las DAE son beneficiosas en la prevención de la recurrencia de las crisis en el 50-90% de los pacientes recientemente diagnosticados con epilepsia. Existen estudios que sugieren que la iniciación precoz del tratamiento puede producir una mejor respuesta terapéutica. A su vez un porcentaje alto de pacientes (entre el 30-50%) pueden presentar toxicidad por el uso de las DAE, a pesar de lo cual hay consenso en que el tratamiento antiepiléptico es beneficioso y debe ser instituido en los pacientes que presenten 2 crisis o más.

La **primera crisis** puede ser un episodio aislado y no necesariamente el inicio de la epilepsia, la cual por definición se caracteriza por la ocurrencia de dos o más crisis. El porcentaje de sujetos en los cuales la primera crisis recurriría varía según diferentes estudios entre el 27-84%. Para iniciar el tratamiento en una primera crisis (no provocada), se recomienda tener en cuenta los siguientes factores de riesgo de recurrencia: epilepsia sintomática, presencia de descargas de puntas o puntas-onda en el EEG interictal fundamentalmente en niños, estado de mal epiléptico como primera crisis, daño neurológico, antecedentes familiares de epilepsia, déficit neurológico presente al nacimiento. Sin embargo este tema es controvertido. En el estudio randomizado realizado por el grupo de tratamiento de la primera crisis (First Group, 1993 y 1996) los pacientes con una primera crisis medicados con DAE presentaron menor recurrencia que aquellos que recibieron placebo. Actualmente existen dos corrientes: muchos especialistas recomiendan no iniciar el tratamiento hasta la ocurrencia de la segunda crisis, a no ser que exista un factor de riesgo como los antes mencionados, y otros, comienzan el tratamiento en la primera crisis, luego de haber discutido globalmente el tema con el paciente, contemplando tanto consideraciones médicas (riesgo-beneficio del tratamiento) como sociales. La mayoría de los autores coinciden en que el riesgo de recurrencia es mayor en los primeros 6 meses posteriores a la primera crisis.

## DOSIS DE LAS DROGAS ANTIEPILEPTICAS

A continuación se presentan (tabla 4) las dosis iniciales y de mantenimiento en adultos y en niños de las principales drogas antiepilépticas.

Tabla 4: Dosis iniciales y de mantenimiento de las DAE.

Dosis	Dosis inicial en adultos	Dosis de mantenimiento en adultos	Dosis en niños
<b>Difenilhidantoína</b>	4-5 mg/kg/d (200-300 mg/d)	4-6 mg/kg/d	5-7 mg/kg/d
<b>Fenobarbital</b>	0,5-1 mg/kg/d (QD)	100-200 mg/d	3-5 mg/kg/d
<b>Carbamazepina</b>	100-200 mg/d por 5-7 d, seguidos de incrementos de 200 mg/d cada 5-7 d	400-1600 mg/d	10-35 mg/kg/d
<b>Etosuccimida</b>	250-500 mg/d	500-1500 mg/d	Inicial: 10-15 mg/kg/d Mantenimiento: 15-40 mg/kg/d
<b>Acido valproico</b>	250-500 mg/d	15-60 mg/kg/d	15-60 mg/kg/d
<b>Oxcarbazepina</b>	300-600 mg/d	600-2400 mg/d	
<b>Vigabatrina</b>	500mg/d	2000-4000 mg/d	Inicial: 40 mg/k Mantenimiento: 60-100 mg/kg
<b>Topiramato</b>	50 mg/d por 1 semana, luego incrementos de 25-50 mg semanales	200-600 mg/d	Iniciar con 12,5 o 25 mg/d y aumentos de 1-3 mg/kg cada una a dos semanas. Mantenimiento: 3-9 mg/kg/d (bid)
<b>Gabapentín</b>	Día 1: 300 qd Día 2: 300 bid Día 3: 300 tid	900-3600 mg/d (tid-qid)	30-60 mg/kg/d (tid)
<b>Tiagabine</b>	4 mg/d por una semana, luego incrementar hasta 4-8 mg/d (bid-qid)	32-56 mg/d	4-32 mg/d (bid-qid)
<b>Lamotrigina</b>	LMT+DAE inductoras: 50 g/d (semanas 1 y 2) y 100mg/d (semanas 3 y 4) LMT+VPA: 12,5 mg/d o 25 mg cada dos días (semanas 1 y 2) y 25 mg diarios (semanas 3 y 4)	LMT+DAE inductoras: 300-500 mg/d LMT+VPA: 100-300 mg/d	LMT+DAE (inductoras) Inicial: 0,6 mg/kg/d Mantenimiento: 5-15mg/kg/d LMT+VPA: Inicial: 0,15mg/kg/d Mantenimiento: 1-5 mg/kg/d
<b>Felbamato</b>	1200 mg/d	1200-3600 mg/d	Inicial: 15 mg/k/d Mantenimiento: 15-45mg/kg/d

## **CUANDO DISCONTINUAR EL TRATAMIENTO**

El riesgo de recaída disminuye después de un período libre de convulsiones de no menos de 3 años, antes de suspender la medicación (Todt, 1981 y 1984), o 5 años en otros estudios (Juul-Jensen 1968, Oller-Daurella 1975 y 1977, Overweg 1981). Se requieren períodos de remisión más prolongados antes de suspender la medicación cuando las convulsiones son más frecuentes que cuando están separadas por intervalos más largos. Los pacientes con epilepsia de evolución más corta tienen mejor pronóstico. Cuanto mayor sea la duración de las crisis, peor es el pronóstico. Los antecedentes de “status epiléptico” a repetición, empeoran el pronóstico. La

combinación de varios tipos de crisis tiene peor pronóstico. Los factores predictivos de recurrencia más significativos son la epilepsia sintomática y los trastornos neurológicos focales. La reducción rápida de DAE puede exponer al status y está contraindicada. No hay consenso unánime sobre el momento en que se comienzan a disminuir drogas y/o dosis. El 95% de las recaídas se producen durante el primer año de suspensión. Las drogas serán retiradas lentamente durante un período de reducción gradual de dosis de 3 a 6 meses de duración. La decisión de discontinuar el tratamiento farmacológico con DAE se debe tomar de común acuerdo con el paciente, a quien se informa acerca de los riesgos que conlleva seguir tomando DAE así como los riesgos que alternativamente habrán de aparecer si se decide poner fin al tratamiento. La decisión de suspensión del tratamiento depende primordialmente del síndrome epiléptico del paciente. La epilepsia mioclónica juvenil y la ausencia juvenil suelen presentar un alto índice de recurrencia a pesar de la buena respuesta a la medicación. Por el contrario algunos síndromes (p. Ej. epilepsia benigna de la infancia) pueden requerir menor tiempo de tratamiento.

## **INDICACION DE LAS DROGAS ANTEPILEPTICAS**

Las principales indicaciones de las drogas antiepilépticas se presentan a continuación (tabla 5):

Tabla 5: Principales indicaciones de las DAE.

<b>Tipo de crisis</b>	<b>Droga</b>
<b>Tónico Clónicas</b>	DFH, FB, VPA, CBZ
<b>Ausencias</b>	VPA, Etosuximida
<b>Mioclónicas</b>	VPA
<b>Parciales</b>	CBZ, DFH, VPA, Oxcarbazepina
<b>Parciales refractarias</b>	Topiramato, Lamotrigina, Vigabatrín, Gabapentín, Tiagabine, Leviracetam, Felbamato
<b>Generalizadas primarias refractarias</b>	Lamotrigina, Leviracetam?