

DROGAS ANTICONVULSIVANTES o ANTIEPILEPTICAS

M.Valsecia- L.Malgor

La epilepsia es una enfermedad crónica originada en la sustancia gris cerebral que afecta al 0,5 - 2% de la población (afecta cerca de 40.000 personas en EEUU), esta enfermedad es más común en niños y aún no existe una droga ideal para el tratamiento de la misma. Es un conjunto de trastornos neurológicos crónicos que tienen en común la existencia de episodios repentinos y transitorios de descargas anormales y sincrónicas de un punto del SNC con o sin pérdida de la conciencia. Estos fenómenos se conocen con el nombre de crisis o comicios y pueden ser de origen motor (convulsiones o mioclonos), sensitivo, autonómico o psíquico (ilusiones, alucinaciones).

Esta enfermedad se caracteriza por una súbita despolarización paroxística con movimientos desviados de Na^+ , Ca^{++} , K^+ y Cl^- ; en una población de neuronas inestables.

La incidencia de esta afección es máxima en edades tempranas, se estabiliza en la edad adulta y vuelve a aumentar en las últimas décadas de la vida.

El rasgo común en todos los comicios o ataques es la descarga neuronal anormal e hipersincrónica en el cerebro.

Toda crisis tiene 2 elementos, por un lado la excitación reticular y su difusión al resto de la corteza y por otro lado el sistema inhibitorio que acabará por suprimirla.

Como vimos, las crisis se relacionan con descargas anormales y excesivas de un punto del SNC llamado **foco epileptógeno** que corresponde a un grupo de neuronas afectadas, las cuales pueden descargar estímulos eléctricos muy importantes con potenciales generadores que se transmiten a neuronas vecinas y pueden desencadenar reflejos inhibitorios probablemente mediados por GABA o adenosina o pueden entrar en resonancia produciendo una potenciación posttetánica expandiéndose la actividad eléctrica muy rápidamente a todo el SNC .

Crisis o Ataque: Descarga anormal, excesiva e hipersincrónica rítmica, de un grupo de neu-

ronas de la sustancia gris reticular (crisis generalizada) o de la corteza (crisis focal).

Convulsión: "Toda contracción involuntaria de los músculos". Estas contracciones pueden ser tónicas o clónicas y tener un origen cerebral o espinal. Su origen puede ser anóxico (convulsiones en los síncope), tóxico (convulsiones por estricnina), psíquicos (convulsiones histéricas) o epilépticas.

Epilepsia: Afección crónica, de diferentes etiologías, caracterizada por la repetición de las crisis, debidas a una descarga excesiva de neuronas cerebrales . No todos los episodios súbitos que comprometen la conciencia son de origen epiléptico; una crisis convulsiva única y las crisis convulsivas accidentales (como las convulsiones febriles, las crisis de la eclampsia puerperal, los espasmos del sollozo, las crisis histéricas o los síncope) pueden ser confundidos con epilepsia. Tampoco deben considerarse como epilepsia la repetición más o menos frecuente de crisis comiciales en el curso de una enfermedad aguda (no debe hablarse de epilepsia urémica o encefálica).

Actualmente se habla de **síndrome epiléptico**, esto permite clasificar al enfermo de acuerdo a la edad de inicio, características de las crisis, trazado electroencefalográfico crítico e intercítico, existencia o no de trastornos neurológicos y psíquicos permanentes y la eventual etiología. Permitiendo así un tratamiento correcto y precoz y con futuras **posibilidades de supresión de la medicación a largo plazo**.

El progreso en la terapéutica de la epilepsia en los últimos 10 años lo constituye el mejor conocimiento de la farmacocinética, la posibilidad de medir niveles plasmáticos y el conocimiento de las interacciones farmacológicas con otros fármacos y aún de los antiepilepticos entre sí. El mayor conocimiento de las interacciones entre drogas ha llevado a realizar en gran número de casos **monoterapia** que muchas veces sustituye con gran ventaja las **biterapias** y a las peligrosas **politerapias**

En la mayoría de las epilepsias no existe una causa clara y la terapia **antiepiléptica** está dirigida a controlar los síntomas de las crisis, por ello es muy práctica la clasificación de los distintos tipos de crisis, que se han dividido en 2 grupos fundamentales: parciales y generalizadas.

Clasificación de las crisis: Las manifestaciones neurológicas de las crisis epilépticas son variables y dependen de las áreas comprometidas en la descarga, pueden ir desde una breve falta de atención acompañada o no de síntomas sensoriales, sensitivos o autónomos, hasta una prolongada pérdida de la conciencia con movimientos tónicos, clónicos o tónico-clónicos generalizados.

En las crisis parciales hay evidencia clínica o EEG de inicio local. La descarga anormal generalmente parte de una porción de un hemisferio y puede extenderse a otras partes del cerebro durante una crisis. En las crisis generalizadas no hay indicio de un comienzo localizado.

1- Crisis parciales (focal, local)

a-Crisis parciales simples o jacksonianas: no hay alteración de la conciencia o la orientación, ni afecta la esfera psíquica.

- Con síntomas motores (contracción de un grupo muscular: dedo, mano y brazo derecho; la lesión es contralateral).
- Con signos y síntomas autonómicos: crisis enurética, sialorrea intensa
- Con síntomas somatosensoriales: parestesias, vértigo, alucinaciones simples auditivas o visuales.
- Con síntomas psíquicos: sensación de haber ya pasado previamente (dejá vu), delirios, etc.

b- Crisis parciales complejas o del lóbulo temporal o epilepsia psicomotora: En general hay alteración de la conciencia o desorientación. Puede haber un aura (olor), dejá vu, ilusión sensorial (micropsia: objetos más pequeños o macropsia: objetos más grandes). Pueden presentarse automatismos: caminar sin objetivos, chasquear los labios. La persona puede cometer delitos, ejecutar piezas musicales y cuando la crisis termina tiene amnesia y pueden pasar horas hasta recuperar plenamente la conciencia. En general estas crisis se originan en lóbulos temporales: principalmente

hipocampo y amígdala u otras partes del sistema límbico, aunque algunas pueden tener origen parasagital o también frontal orbital.

- Inicio parcial simple seguido de una alteración de la conciencia.
- Con alteración de la conciencia desde un principio

c- Crisis parciales simples o complejas que evolucionan a generalizadas tónico clónicas

- Crisis parciales simples que evolucionan a secundarias generalizadas
- Crisis parciales complejas que evolucionan a secundarias generalizadas.
- Crisis parciales simples que evolucionan parciales complejas y luego generalizadas.

2- Crisis generalizadas

a-Primarias o idiopáticas

- Crisis de Ausencias típicas (petit mal)
- Ausencias atípicas
- Crisis mioclónicas
- Convulsiones clónicas o tónicas
- Convulsiones tónicoclónicas (gran mal)
- Atónicas o akinéticas

b- Epilepsia generalizada secundaria a lesiones: (tumores, accidentes cerebrovasculares, traumatismos)

3- Crisis sin clasificar

4- Status epilepticus: Accesos prolongados o repetitivos, puede dividirse en parcial (por ejemplo jacksoniano) o generalizado (status de ausencia o tónico clónico)

MECANISMOS CELULARES IMPLICADOS EN LA GÉNESIS DE LAS CONVULSIONES

Teniendo en cuenta la variedad de causas, síntomas y posibilidades de evolución de las epilepsias, se supone que existen múltiples mecanismos celulares implicados. Aunque la mayoría de las epilepsias son idiopáticas y sin causa orgánica conocida, se han desarrollado modelos experimentales que tratan de reproducir aspectos de la epilepsia humana, aunque ninguno la reproduce exactamente.

Preparaciones de hipocampo in vitro: El hipocampo es una estructura del paleocortex que presenta una gran plasticidad sináptica. Se estudia la **potenciación postetánica** o potenciación a largo plazo (LTP), es la persistencia de respuestas independientemente del estímulo, que se asocia a epileptogénesis y a procesos de aprendizaje.

Kindling: Breves estimulaciones cerebrales técnicas y localizadas en una zona cerebral que conducen a una "epilepsia" permanente que acaba siendo independiente de la estimulación (kindling). Su relación con la epilepsia humana es incierta, presenta analogía con la evolución crónica de ciertos tipos de epilepsia y con las crisis parciales y su generalización.

Aplicación de sustancias químicas El desarrollo de focos epileptógenos se puede realizar con la aplicación de sustancias químicas en la superficie de la corteza o inyectándolas en el cerebro.

Estímulo eléctrico o químico: en el ratón se pueden inducir convulsiones por estímulo eléctrico o químico. La estimulación eléctrica de todo el cerebro (electroshock máximo) en ratones induce una extensión tónica de las patas traseras del animal. La administración sistémica (intraperitoneal) de pentilentetrazol induce la aparición de contracciones clónicas generalizadas.

Existen cepas de animales predispuestas a sufrir crisis convulsivas espontáneas o en forma refleja a determinados estímulos.

Los datos experimentales permiten vislumbrar algunos de los posibles mecanismos involucrados tanto en la iniciación de la descarga epiléptica como en su propagación por el cerebro:

1- Las puntas EEG que caracterizan a la actividad epiléptica se relacionan con la producción de descargas neuronales de potenciales de acción de frecuencia anormalmente alta. Hay neurona intrínsecamente hiperexcitables ("epilépticas") que desencadenan una actividad excesiva y presentan despolarizaciones desviadas llamadas PDS (paroxysmal depolarization shifts). Estos PDS son despolarizaciones lentas anormalmente amplias y prolongadas y generan ráfagas de potenciales de acción de alta frecuencia, la estimulación de receptores de aminoácidos excitatorios como el NMDA (N-

Metil - D - Aspartato) produce también este patrón de respuestas.

2- Una consecuencia de las crisis inducidas por estímulos eléctricos, químicos o lesiones cerebrales es la producción de brotes axónicos (sprouting) en varias áreas del SNC. Este fenómeno también se observa en el cerebro humano epiléptico. Los pasos intermedios entre el estímulo de NMDA y la aparición de los brotes fue relacionado con estimulación de genes (c-fos, c-jun), su expresión favorecería la formación de **factor de crecimiento neural** (Nerve Groth Factor), que actuando sobre sus propios receptores favorecería la aparición de los brotes axónicos. Los fármacos anticonvulsivantes que bloquean la inducción del c-fos y el kindling también bloquean el "sprouting".

3- Se cree que se ponen en marcha varios mecanismos homeostáticos para contrarrestar la hiperexcitabilidad y que probablemente se relacionen con el RNAm de distintos péptidos que tras una serie de pasos transcripcionales podrían ocasionar un aumento de la transmisión inhibitoria (gabaérgica) o una disminución de la excitatoria (glutamatérgica). Parecería que existe una disminución de glutamato en el foco epileptógeno y un aumento en los alrededores del foco. En cambio los niveles de GABA estarían inalterados.

Mecanismos de acción

La actividad epiléptica es producida, como vemos, por una hipersincronía excesiva neuronal, que podría ser producida por alteraciones biofísicas de la célula o por una transmisión sináptica anormal. Ambos mecanismos estarían implicados en la génesis del foco epileptógeno.

El mejor marcador del evento epiléptico es la desviación de la despolarización paroximal (DPS). Cuando esta se produce, el potencial de reposo de la neurona se eleva por encima del umbral del potencial de acción normal. El primer período de la DPS comienza con la apertura de canales de Na^+ y luego despolarización, unos milisegundos después se produce la apertura de canales de Ca^{++} , el calcio entra al citosol, se une a proteínas fijadoras de Ca^{++} y es secuestrado en la mitocondria, previniendo una excesiva concentración de calcio que sería citotóxica. Se abren canales de K^+ que producen la repolarización necesaria para una nueva despolarización. Las drogas antiepilépticas inhiben esta secuencia de eventos a través de diferentes mecanismos de acción:

- Prolongación del período de inactivación de los canales de Na⁺ voltaje - dependientes.
- Aumento de la inhibición gabaérgica.
- Bloqueo de los canales T de calcio.
- Disminución de la acción de neurotransmisores excitatorios

Otros mecanismos no bien conocidos.

Prolongación del período de inactivación de los canales de sodio voltaje dependientes:

La carbamazepina, fenitoína, ácido valproico, benzodiazepinas, fenobarbital y primidona, poseen la capacidad de bloquear los trenes de potenciales de acción repetitivos de alta frecuencia que se generan en la neurona epiléptica, aunque solo **carbamazepina, ácido valproico y fenitoína** lo hacen en dosis farmacológicas.

Fármacos que aumentan la inhibición GABAérgica:

- Agonistas GABAérgicos directos:
 - a) Progabida
- Agonistas GABAérgicos indirectos :
 - b) Benzodiazepinas: a través de receptores Benzodiazepínicos ubicados en el receptor GABA-A.
 - c) Barbitúricos (fenobarbital, primidona): apertura de canales de Cl⁻ del receptor GABA-A.
 - d) Inhibidores de la Captación de GABA: Tiagabida, ácido valproico.
 - e) Inhibidores de la GABA transaminasa (GABA-T): Vigabatrina, ácido valproico.

Las benzodiazepinas actúan estimulando la transmisión inhibitoria gabaérgica en forma indirecta, poseen receptores llamados Bz1 u omega 1, Bz2 u omega 2; dentro de la molécula receptora GABA-A, que al ser activado por un agonista facilita la transmisión GABAérgica, permitiendo una mayor apertura de canales de Cl⁻ y mayor afinidad del GABA por su receptor. Los barbitúricos en cambio tienen su sitio receptor directamente en el canal de cloro del receptor GABA-A y lo abren, con un efecto dosis dependiente, a mayor dosis de fenobarbital mayor efecto inhibitorio.

La **vigabatrina** es un análogo del GABA que inhibe en forma irreversible a la enzima GABA transaminasa (GABA-T) evitando la degradación del neurotransmisor GABA, debido a que la inhibición es irreversible, el efecto se prolonga

hasta que se sintetice nueva enzima. El ácido valproico también inhibe la GABA-T entre otros mecanismos antiepilépticos.

Otra forma de aumentar la neurotransmisión GABA es la inhibición de la recaptación del neurotransmisor, que es el principal mecanismo para que termine la acción del GABA, de este modo aumenta la concentración de GABA en la sinapsis. El ácido nipecótico (tiagabida) tiene este efecto, este agente se halla en fase II de experimentación. El ácido valproico también tiene este efecto, aunque es de menor importancia que la inhibición de la GABA-T.

Bloqueo de los canales T de calcio:

La etosuximida a dosis terapéuticas bloquea los canales T de calcio (Transient low voltage activated), a nivel de las neuronas talámicas. Esta droga posee gran efectividad en las crisis de ausencia, lo que ha sugerido que las neuronas talámicas tendrían un importante rol en la generación de la ritmicidad en las crisis de ausencia. El ácido valproico también tiene este efecto pero es menos marcado que sus efectos sobre los canales de sodio o sobre la GABA-T.

Disminución de la acción de neurotransmisores excitatorios:

Los receptores para aminoácidos excitatorios (glutamato, aspartato) se hallan altamente concentrados en áreas del cerebro implicadas en la epileptogénesis. Se están ensayando numerosas drogas que disminuyen la acción excitatoria de estos neurotransmisores y que por este mecanismo tienen un efecto antiepiléptico. Estos agentes disminuyen los efectos del glutamato por varios mecanismos:

- Disminución de la síntesis de ácido glutámico.
- Inhibición de la liberación del neurotransmisor. (glutamato=lamotrigina)
- Aumento de la recaptación
- Antagonismo competitivo (CGP 37849 y CGP 39551) o no competitivo (MK 801) de los receptores postsinápticos.

Efectos del felbamato (bloquea NMDA) y la gabapetina (aumenta GABA y disminuye Na):

El felbamato es un nuevo agente antiepiléptico que se halla en el comercio, es un dicarbamato que en modelos animales es capaz de inhibir las crisis producidas por electroshock máximo,

por pentilentetrazol y por la picrotoxina. No se conoce su mecanismo de acción.

La gabapentina es un análogo del GABA que demostró ser anticonvulsivante en numerosos modelos experimentales. Su mecanismo de acción también es poco conocido. Se ha encontrado en algunos experimentos un aumento del recambio de GABA en algunas regiones cerebrales de rata y que la droga se une al sitio de alta afinidad para el GABA. Algunos investigadores han postulado un efecto sobre el metabolismo de la serotonina cerebral.

CLASIFICACIÓN DE AGENTES ANTICONVULSIVANTES Son agentes de composición química heterogénea.

CARBAMAZEPINA (Tegretol, Carbatol, Carbamat, Conformal, Carbagramon)

OXCARBAZEPINA (Trileptal)

BARBITÚRICOS:

Fenobarbital (Gardenal, Luminal)

Primidona (Mysoline)

FENITOÍNA o difenilhidantoína
(Lotoquis simple, Epamín)

ACIDO VALPROICO (Depakene, Valcote, Logical)

SUXINIMIDAS: Etosuximida

BENZODIACEPINAS:

Diazepam (Valium)

Clonazepam (Rivotril)

Clobazam (Karidium, Urbadan)

Nitrazepam (Mogadan)

Lorazepam (Trapax)

VIGABATRIN (Sabril)

GABAPENTINA (Neurontin)

FELBAMATO (Felbatol)

LAMOTRIGIDE (Lamictal)

Nuevos agentes antiepilépticos :

TIAGABINA

ZONISAMIDA

TOPIRAMATO (Topamac)

CARBAMAZEPINA

Es el único anticonvulsivante químicamente relacionado a los antidepresivos tricíclicos. La aprobación del uso de anticonvulsivantes fue retrasada en EEUU debido a reportes iniciales

sobre toxicidad y muertes hematológicas y hepáticas. Aparentemente su toxicidad puede ser baja.

La carbamazepina inhibe la propagación del foco epiléptico, disminuye las descargas epilépticas e impide la potenciación postetánica del foco (PPT). La potenciación postetánica, se cree que es un mecanismo que refuerza de manera positiva las descargas focales y facilita la transmisión de los impulsos a zonas sinápticamente alejadas y se considera un mecanismo de propagación de un estímulo.

Se han sugerido varios mecanismos para explicar el efecto antiepiléptico, de ellos el más probable es el bloqueo de los canales de Na⁺ voltage-dependientes. La carbamazepina al igual que la fenitoína produce un bloqueo de los canales de sodio que dependen de voltaje y un bloqueo de la frecuencia de apertura del canal, de manera que hay mayor inhibición cuando la célula está despolarizada y cuando se activa repetidamente.

Aunque no se sabe con seguridad que este sea el mecanismo, la carbamazepina, se une a los canales de sodio inactivados e impide la transición a un estado de cierre desde el cual pueden abrirse. Los otros mecanismos propuestos no explican fácilmente su efecto antiepiléptico, aunque son producidos a dosis farmacológicas. La carbamazepina es también antagonista de los receptores A1 de adenosina e interacciona con receptores de benzodiazepinas periféricos.

Además de su efecto anticonvulsivo, la carbamazepina por su acción en la sincronización no sináptica (bloquea las descargas en un medio sin calcio), es una droga útil en la neuralgia del trigémino y del glossofaríngeo. por su semejanza con los antidepresivos tricíclicos, por lo que muchas veces se emplea en pacientes maniaco-depresivos.

Es un agente útil en las convulsiones tónico-clónicas generalizadas y en las convulsiones parciales simples o complejas. Tiene poco efecto sobre la ausencia, y efectos variables sobre convulsiones de otros tipos o combinadas. La carbamazepina parece ser especialmente útil para las convulsiones parciales complejas en niños que experimentan sedación excesiva con otros agentes, o en pacientes con síntomas depresivos. La carbamazepina ha reemplazado tanto a la fenitoína como al fenobarbital como anticonvulsivante de primera elección para una serie de alteraciones convulsivas pediátricas.

A pesar de la presencia de un metabolito activo (carbamazepina epóxido), hay un rango terapéutico estrecho cuando se usa la carbamazepina como monoterapia. El rango terapéutico es más bajo, (4-8mg/l) cuando se la combina con otras drogas. El monitoreo de la droga es importante.

La carbamazepina se absorbe bien, tiene una distribución de volumen aparente similar a la del agua corporal, y se une moderadamente a las proteínas plasmáticas (60-80%). Se metaboliza en el hígado a por lo menos un metabolito activo (epóxido) a una velocidad variable. La vida media plasmática tienen un amplio rango (8-60h) y puede ser más corta y variable en recién nacidos y niños pequeños. Su clearance metabólico puede estar genéticamente controlado. El metabolismo puede ser inducido por otras drogas así como por la misma carbamazepina. En algunos pacientes la autoinducción puede acortar la vida media lo suficiente como para justificar dos o aún tres administraciones diarias. Los cambios en el EEG no se correlacionan con la eficacia, pero el monitoreo de la droga es útil para guiar el ajuste de dosis y demostró incrementar la eficacia.

El conocimiento de la toxicidad de la carbamazepina está evolucionando. Es común la leucopenia transitoria, pero la depresión de la médula ósea (incluyendo agranulocitosis fatal) es rara.

Se han reportado muchos efectos adversos, incluyendo nistagmus, ataxia, diplopía, visión borrosa, opacidad del cristalino, disturbios gastrointestinales, serias reacciones de piel, daño hepático, función cardiovascular alterada, hiponatremia por secreción de ADH inapropiada, disfunción de la vejiga, y empeoramiento de las convulsiones a altas concentraciones. La disfunción cognocitiva es mucho menos común que con la fenitoína o el fenobarbital, pero puede ocurrir aún dentro del rango terapéutico, especialmente si se usa la carbamazepina en politerapia.

En ratas sometidas a dosificación crónica se han encontrado atrofia testicular y tumores genitales. Se ha visto decoloración de la vejiga en perros a altas dosis. La importancia de estos hallazgos para los humanos aún no está clara, pero la posibilidad de toxicidad gonadal a largo plazo es de suma importancia en niños. Además del monitoreo de la droga se recomienda el seguimiento periódico de los recuen-

tos sanguíneos y plaquetarios, función renal y hepática, y exámenes oftalmológicos. La aparición de rashes menores de piel, probablemente resuelvan solas. También se han comunicado reacciones dermatológicas serias tales como síndrome de Stevens-Johnsons, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, eritema nudoso y lupus eritematoso.

Otros problemas con la carbamazepina es su capacidad para alterar la biodisponibilidad del valproato, la carencia de una preparación para administración e.v., lo cual limita su utilidad, y la posibilidad de efectos teratogénicos, lo que ha aumentado la preocupación con respecto a su uso en mujeres embarazadas. Existen reportes que comunican la aparición de espina bífida cuando se utiliza carbamazepina durante el embarazo.

Aún siendo cambiante, el rol de la carbamazepina en el tratamiento de las convulsiones continúa siendo promisorio debido a su eficacia en múltiples tipos de convulsiones, toxicidad limitada y aparente capacidad para mejorar el ánimo, función motora y conducta. Lo último es especialmente útil para pacientes institucionalizados o retardados.

HIDANTOINAS (fenitoína o difenihidantoína)

La fenitoína ejerce sus acciones anticonvulsivantes sin producir una depresión generalizada del SNC.

La fenitoína no afecta el umbral del estímulo (no "inhibe" el comienzo de las descargas epilépticas), limita la propagación de la actividad convulsiva. Esta droga es capaz de bloquear la potenciación posttetánica del foco (PPT) del mismo modo que la carbamazepina.

Se piensa que la acción anticonvulsiva de la fenitoína está mediada principalmente por el bloqueo de canales de sodio operados por voltaje. La fenitoína produce una inhibición del canal de sodio dependiente del voltaje (mejor en células despolarizadas) y también inhibe mejor los canales que se abren y cierran continuamente (dependiente de frecuencia). Por ello la fenitoína es selectiva para neuronas hiperexcitadas y a concentraciones farmacológicas no modifica la excitabilidad celular normal (solo la modifica a concentraciones tóxicas).

Aunque la fenitoína se une poco canales de sodio en estado de reposo (cerrados), también tiene baja afinidad por el estado abierto del

canal y bloquea principalmente los canales cuando están inactivados. No se sabe la manera exacta por la cual la fenitoína bloquea canales de sodio inactivados, probablemente evita que el canal pase al estado de reposo para que pueda volver a abrirse.

Otras acciones de la fenitoína como bloquear canales de calcio voltaje y frecuencia dependientes (tipo T) y actuar sobre receptores gabaérgicos o sobre aminoácidos excitatorios no parecen influir en su efecto anticonvulsivante.

En resumen, fenitoína actúa en canales de sodio voltaje sensibles estabilizando las membranas neuronales contra la hiperexcitabilidad, reduce la potenciación posttetánica y previene la detonación de focos corticales a áreas adyacentes.

De las hidantoínas solo tres han tenido un uso apreciable. La fenitoína fue la primera que se introdujo y es la más prescrita. La fenitoína mediante un mecanismo desconocido suprime las convulsiones parciales simples, parciales complejas y las tónico-clónicas secundariamente generalizadas. La fenitoína también es de alguna utilidad en estados epilépticos, pero su eficacia no se ha definido cuando se la compara a agentes como las benzodiazepinas.

La concentración óptima se determina en cierto grado por la severidad y duración de las convulsiones. Los pacientes con convulsiones leves o infrecuentes se pueden tratar mejor a concentraciones menores. Algunos estudios han documentado una frecuencia incrementada de convulsiones a concentraciones mayores de fenitoína. Dicha correlación negativa entre concentración y efecto puede ser un artificio de selección del paciente. Los pacientes que no tienen convulsiones no toman su medicación y los pacientes difíciles de controlar toman más drogas. Sin embargo, en algunos pacientes la frecuencia de convulsiones aumenta con el incremento de las concentraciones de anticonvulsivantes (niveles de respuesta bifásica o la llamada convulsión paradójica). Cuando esto ocurre usualmente se asocia a concentraciones de fenitoína por encima de 35 ug/ml. Esto puede producir una ausencia incrementada o convulsiones tónico-clónicas generalizadas. Es importante considerar a este fenómeno siempre que se incrementa la frecuencia de convulsiones junto con concentraciones máximas o por encima del rango terapéutico, especialmente porque esto puede ocurrir sin otros signos de toxicidad (por ejemplo nistagmus).

Las características de absorción de la fenitoína se complican por sus características químicas, las diversas preparaciones disponibles, y su farmacocinética. Se han documentado problemas con la biodisponibilidad de la fenitoína. La vía intramuscular de administración produce una absorción impredecible y por lo tanto debe ser evitada. Aunque hay muchos productos genéricos que se absorben bien es mejor evitar cambiar los productos ya que el clearance dependiente de la dosis de la fenitoína hace que los cambios de biodisponibilidad se vuelvan potencialmente peligrosos.

Del mismo modo que con fenobarbital, se necesitan dosis diarias de fenitoína mayores y más frecuentes para mantener niveles terapéuticos en algunos pacientes. Probablemente por las diferencias en la composición del cuerpo, absorción, tamaño relativo de los órganos, distribución y metabolismo de la droga más rápidos.

La fenitoína es metabolizada casi completamente (hidroxilada) en el hígado a metabolitos inactivos por un proceso que es saturable, donde los pequeños cambios en la dosis producen cambios desordenados en la concentración sanguínea, clearance y en el efecto.

Los pequeños cambios en la dosis o en la cantidad absorbida pueden resultar en grandes cambios tanto en la concentración eventual como en el tiempo que toma alcanzar concentraciones máximas.

Se han ideado una serie de métodos para dosificar a la fenitoína.

Esta droga es un clásico ejemplo en el cual puede ser útil el monitoreo de su concentración. Hay un escaso rango terapéutico, gran variabilidad interpacientes en el clearance y algunos efectos tóxicos (por ejemplo disfunción congocitiva) solo se sospechan clínicamente ante concentraciones elevadas. Se deben medir las concentraciones de la droga luego de iniciar la terapia y luego de cualquier cambio en la condición clínica, regimen de dosis, formulación usada o administración conjunta de otras drogas.

El monitoreo de la droga es especialmente importante en niños, ya que estos parecen necesitar mayores dosis de mantenimiento que los adultos, el cumplimiento frecuentemente es un problema, el tiempo de tránsito intestinal es

variable. Muchos efectos neuropsicológicos son difíciles de reconocer en niños lo mismo que otros efectos tóxicos, incluyendo hipertrofia gingival, hipertrichosis, metabolismo vitamínico alterado, sangrado neonatal y posibles efectos teratogénicos o inmunogénicos.

Los efectos colaterales tóxicos más comunes son neurológicos y están relacionados con las concentraciones sanguíneas. La incidencia real de toxicidad a diversas concentraciones sanguíneas es desconocida. Sin embargo, generalmente, los signos neurológicos son poco comunes por debajo de 15 ug/ml, el nistagmus aparece por arriba de 30 ug/ml, las convulsiones paradójicas por arriba de 35 ug/ml, y los cambios mentales por arriba de los 40 ug/ml.

Los efectos neurológicos menos comunes incluyen neuropatía periférica, embotamiento, insomnio, nerviosismo, irritabilidad, contracción muscular, diplopía, fatiga, depresión, temblor, dolor de cabeza, y disturbios psicóticos. La toxicidad parece estar relacionada tanto a las concentraciones plasmáticas o séricas como a la duración de la terapia. Es posible que los niveles excesivos prolongados produzcan lesiones permanentes en el SNC, incluyendo degeneración de las células de Purkinje. Esta posibilidad es de particular importancia en un niño que se encuentra en desarrollo. Sin embargo, aunque toda la toxicidad al SNC sea reversible, el efecto de la temporaria alteración cognocitiva o psicomotora durante el periodo de aprendizaje merece especial consideración. Debido a que hay tratamientos alternativos, se debe tener especial precaución antes de usarse la fenitoína en cualquier niño en el cual los signos tempranos de toxicidad al SNC sean difíciles de reconocer.

También se describen numerosos síntomas gastrointestinales no específicos y síntomas dermatológicos. También ocurren reacciones de hipersensibilidad cruzada entre los barbitúricos y las hidantoínas estructuralmente similares.

Raramente ocurren alteraciones hematológicas incluyendo trombocitopenia, leucopenia o leucocitosis, granulocitopenia, pancitopenia, eosinofilia, monocitosis, y anemias, como alteraciones linfoproliferativas malignas o premalignas.

También han sido comunicadas otras reacciones pocos comunes, incluyendo metabolismo de vitamina D alterado en pacientes que reciben múltiples drogas y tienen limitada exposición al sol (osteomalacia y raquitismo).

Los dos efectos colaterales más comunes (hirsutismo e hipertrofia gingival), son cosméticos, pero pueden ser molestos. El monitoreo de la droga y la buena higiene oral pueden disminuir pero no eliminar las posibilidades de sufrir estos efectos adversos.

La fenitoína parece ser más segura que los barbitúricos en sobredosis agudas. Causan delirio cerebelar agudo, pero raramente coma. La sobredosis oral raramente causa la toxicidad cardíaca vista con una administración endovenosa rápida. Esto se debe, por lo menos en parte, a que la toxicidad de la fenitoína endovenosa es secundaria al diluyente usado en la preparación parenteral (40% de propilenglicol y un pH >12).

El uso durante el embarazo puede estar asociado al sangrado neonatal o a teratogénesis. Aunque el riesgo teratogénico se incrementa el doble o el triple en madres epilépticas tratadas con fenitoína es difícil discernir los riesgos de la enfermedad de los de la droga. Las decisiones de tratamiento durante el embarazo se basan en los riesgos relativos de drogas alternativas o de tratamiento sin drogas y convulsiones versus el riesgo incrementado de malformaciones (especialmente labio leporino y lesiones cardíacas congénitas). Tanto la dosis requerida como las concentraciones efectivas de la droga deben ser menores en mujeres embarazadas.

Se ha descrito un síndrome de Hidantoína fetal con hipoplasia mediofacial, puente nasal bajo, hipertelorismo, arco de cupido en labio superior, hipoplasia de las falanges distales, retraso del crecimiento intrauterino y deficiencia mental.

La fenitoína es una droga muy efectiva. El uso de hidantoína se limita más por la toxicidad que por la carencia de eficacia, y se puede evitar solo algo de esta toxicidad con monitoreo clínico y de laboratorio cuidadosos. La mefenitoína es química y farmacológicamente muy similar a la fenitoína. Su metabolismo parece ser más rápido que el de la fenitoína pero fue menos estudiado. Se dice que la mefenitoína es terapéuticamente superior a la fenitoína, pero la toxicidad sería, (especialmente rashes y discrasias sanguíneas fatales) limitan su uso. Su metabolito N-dimetilado es activo y responsable de algo de su terapéutica así como también de sus efectos tóxicos. La mefenitoína es similar a muchas otras hidantoínas que son efectivas pero que se usan solo raramente debido a su

toxicidad. La etofoína por otra parte parece ser menos tóxica y menos eficaz que la fenitoína.

Numerosas drogas incrementan las concentraciones o los efectos de la fenitoína debido a alteraciones del metabolismo o de unión a las proteínas. Pueden producir interacciones: isoniazida, anticoagulantes cumarínicos, disulfiram, cloranfenicol, clordiazepóxido, metilfenidato, clorpromazina, estrógenos, etosuximida, y énilbutazona. Han sido descriptos niveles de fenitoína disminuídos con fenobarbital, primidona, carbamazepina, y ácido valproico.

BARBITURICOS: Fenobarbital

El fenobarbital inhibe las crisis inducidas por electroshock máximo y por pentilentetrazol. Eleva el umbral de estímulo y limita la propagación de la actividad del foco epileptógeno.

Su mecanismo de acción anticonvulsivo se intenta explicar teniendo en cuenta que aparece en dosis más bajas que las sedantes y que no se desarrolla tolerancia para este efecto. El fenobarbital facilita la inhibición GABAérgica actuando sobre el sitio aceptor para barbitúricos en el canal de Cl⁻ del receptor GABA-A. Los barbitúricos aumentan las probabilidades de apertura del canal de Cl⁻ y el tiempo de permanencia de abierto. Otros efectos sobre canales de K y calcio (tipo N) podrían ser importantes pero aún no se aclaró su rol.

El fenobarbital también disminuye la excitación producida por el glutamato, pero este efecto se produce por unión a los receptores no-NMDA y no explicaría su efecto anticonvulsivo, porque los fármacos bloqueantes de los receptores de NMDA son los que poseen efecto anticonvulsivo (podría ser que algunos receptores de aminoácidos excitatorios no-NMDA y AMPA, estén implicados en epilepsia). También se deberían considerar razones farmacocinéticas como sería la posible importancia del pH más ácido que presenta el cerebro epiléptico, por lo que fármacos con el pKa más bajo (como el fenobarbital) tendrían más formas no ionizadas, que difundirían mejor al cerebro que otros barbitúricos con el pKa más alto.

Desde la introducción del fenobarbital, se han sintetizado miles de compuestos asociados. Solo unos pocos son anticonvulsivos útiles a dosis subanestésicas. El fenobarbital, es un metabolito tanto del mefobarbital como de la primidona. Estos barbitúricos son efectivos para

las convulsiones tonico-clónicas generalizadas y para estados epilépticos. Son menos útiles para convulsiones parciales, mioclónicas, o akinéticas. Sin embargo, a pesar de los años de uso existen relativamente pocos estudios rigurosos o comparativos de eficacia o toxicidad.

Los rangos terapéuticos se definen pobremente debido a muchos factores, incluyendo la presencia de metabolitos activos, ionización y distribución dependientes de pH, y aparición de tolerancia farmacodinámica y metabólica. Las características de ionización de estas drogas, especialmente el fenobarbital, son tales que los cambios fisiológicos en el pH alteran tanto la distribución de la droga como la eliminación. Otras drogas, o estados de enfermedad pueden alterar la cinética o los efectos de los barbitúricos.

La absorción es rápida y completa. No se han identificado problemas significativos en la biodisponibilidad. La eliminación renal tiene relativamente poca importancia, por lo menos para la droga madre sin cambios, ya que el clearance es principalmente por metabolismo hepático. Sin embargo, cuando el metabolismo es lento, el clearance renal se vuelve importante (por ejemplo en casos de sobredosis y en recién nacidos).

Puede producir autoinducción o inducción enzimática para otras drogas. Aún en niños pequeños el fenobarbital se elimina tan lentamente que una sola dosis diaria es normalmente adecuada, salvo en el caso raro del niño que presenta respuestas farmacológicas indeseables (sedación o hiperactividad).

El fenobarbital es una droga muy útil. Es segura, barata, y efectiva. Su uso en niños está limitado por la aparición relativamente común de alteraciones en la conducta o función cognoscitiva, y excitación "paradójica" del SNC.

También puede producir depresión. Su larga vida media permite una sola toma diaria, y usando dosis de ataque de (10-20mg/kg) se adquiere rápidamente un estado estable siguiendo luego con dosis mucho menores (2-6mg/kg/día) de mantenimiento. Sin dosis de ataque en dos semanas se alcanza el estado estable.

Aunque estructuralmente son ligeramente diferentes, la primidona se puede considerar un barbitúrico. Por medio de un proceso saturable

se metaboliza a fenobarbital. No está claro cuanta actividad anticonvulsivante tiene la primidona en humanos por encima de sus dos metabolitos activos (fenil-metil-malona-mida, y fenobarbital). Las dosis iniciales deben ser pequeñas con incrementos graduales que dependen de la eficacia, toxicidad, y de la apreciación de que los metabolitos (especialmente el fenobarbital) continuarán acumulándose durante semanas antes de que se adquiera el estado estable. Las concentraciones de primidona son difíciles de interpretar sin medición de sus metabolitos activos, especialmente el fenobarbital.

El efecto tóxico más común de los barbitúricos es la excitación y la conducta hiperactiva. El efecto adverso del fenobarbital sobre la inteligencia luego de su uso por largo tiempo, aunque de pequeña magnitud, es importante. La incidencia de excitación e hiperactividad es difícil de establecer, pero ocurren frecuentemente en niños pequeños. Las reacciones de tolerancia e hipersensibilidad (especialmente rasches), y hemorragia también pueden aparecer en infantes nacidos de madres tratadas con fenobarbital. Los efectos menos comunes o menos documentados incluyen malestar gastrointestinal, ictericia y anemia megaloblástica (que responde al tratamiento con ácido fólico).

Otro efecto colateral importante de los barbitúricos es su capacidad inductora del metabolismo de fármacos, incluyendo a los mismos barbitúricos. Este efecto debe ser considerado cuando se ajusta la dosis de una droga que se administra conjuntamente, especialmente al comenzar o terminar con el tratamiento con barbitúricos en un paciente ya estabilizado.

ACIDO VALPROICO (valproato)

Fue descubierto como anticonvulsivante, en la Argentina en el año 1972.

El ácido valproico (ácido acético 2-propilvalérico dipropilo) es un ácido carboxílico alifático saturado simple cuyo mecanismo de acción se desconoce. Se han hecho muchas sales del ácido. La sal de sodio (valproato de sodio) se vende actualmente, pero también se usan el ácido libre así como las sales de calcio y magnesio. Las preparaciones difieren ligeramente en su velocidad y cantidad de absorción y en la incidencia de molestias gastrointestinales, pero no está claro si difieren o no en forma significativa en sus efectos clínicos.

Numerosos estudios han documentado la eficacia del ácido valproico en la mayoría de los tipos de convulsiones. Parece ser especialmente útil en las crisis de ausencia, pero también es útil para las convulsiones tónico-clónicas generalizadas, simples parciales y complejas parciales, mioclónicas menores y acinéticas.

Existen algunas evidencias que indican que la producción de metabolitos hepatotóxicos depende de la dosis o de la concentración.

La absorción es rápida pero se retarda por la comida. La droga se distribuye en el agua corporal, y el 85-95% se une a proteínas plasmáticas. Se conjuga con el glucuronido en el hígado y luego se excreta en la orina. Se recupera muy poca droga sin cambios. Los metabolitos que han sido descritos incluyen al diácido (ácido 2-propil glutúrico), y un metabolito cetona que causa una reacción de cetona falso positiva en orina.

Se sabe poco acerca de los efectos de los estados de enfermedad sobre la cinética o efectos del ácido valproico. Pueden ser de importancia la enfermedad hepática, así como también las alteraciones en la glucuronidación o en el metabolismo de los ácidos grasos de cadena corta determinadas genéticamente o por enfermedades. La sobredosis se asocia a vida media prolongadas.

La vida media varía desde 6 a 15 horas, con vida media más corta (y mayor toxicidad) en pacientes que reciben múltiples drogas.

Se deben individualizar las dosis sobre la base de la respuesta. Puede tardarse semanas en ver los efectos completos.

Puede ser necesario administrar múltiples dosis por día con la comida para disminuir los efectos colaterales gastrointestinales (náuseas y vómitos).

Se han descrito efectos adversos como sedación, hipersalivación, pérdida del cabello, aumento de peso, edema periférico, pancreatitis, alteraciones en la función plaquetaria, edema periférico, somnolencia, hiperamonemia, aumento de transaminasas y hepatitis fulminante. En animales hay efectos teratogénicos relacionados a la dosis así como toxicidad testicular. Ha sido documentada la teratogenicidad en humanos (defectos en el tubo neural, espina bífida).

Han sido descritas numerosas interacciones entre drogas con el ácido valproico. Acortan la vida media del ácido valproico la fenitoína, fenobarbital, primidona y carbamazepina. El ácido valproico también incrementa las concentraciones totales de carbamazepina y fenobarbital. Cuando se la combina con clonazepam, el valproato puede inducir estados de ausencia.

A. Valproico: (Depakene, Valcote, Logical)
Presentación: caps. de 250 y 500 mg, compr. 400 mg, jarabe 50 mg/ml, gotas 200 mg/ml.
Dosis: Comenzar con 15 mg/kg/día, subir hasta 60 mg/kg/día (dosis de mantenimiento)

BENZODIAZEPINAS (clonazepam y diazepam)

Las benzodiazepinas suprimen la actividad convulsiva producida por un foco epileptógeno pero no inhiben la descarga anormal del foco.

Su actividad anticonvulsiva se relaciona con su acción facilitadora de la transmisión gabaérgica a través de sus receptores que están dentro del receptor GABA-A.

Un aspecto importante de la benzodiazepina anticonvulsiva más empleada para el tratamiento crónico de la epilepsia el clonazepam, es que desarrolla tolerancia a partir de 1-6 meses de tratamiento.

El clobazam produce efecto anticonvulsivante semejante al diazepam, tiene menos efectos sedativos y miorreajantes, pero no se sabe cual es el mecanismo de acción anticonvulsiva.

El diazepam endovenoso es la droga de elección para los estados epilépticos, pero el lorazepam puede ser igualmente o más efectivo.

Ambos tiene una eficacia de corta duración para las convulsiones mioclónicas, akinéticas, y de ausencia.

Todas las benzodiazepinas son compuestos heterocíclicos químicamente similares, muchos de los cuales pueden ser interconvertidos metabólicamente. Todos tienen propiedades farmacocinéticas similares al diazepam. Muchos metabolitos son activos. La configuración química de las benzodiazepinas es similar a la de la fenitoína. Todas estas drogas intervienen con la cinética de muchos neurotransmisores, especialmente ácido gamma-aminobutírico (GABA). Existen receptores endógenos específicos para la benzodiazepina, especialmente en el sistema

límbico, tálamo, e hipotálamo, en asociación con receptores GABA y el canal de cloro.

El diazepam es un compuesto liposoluble, que se absorbe rápida y completamente luego de la administración oral o rectal, aunque no intramuscular. Se distribuye rápidamente en los tejidos grasos. Se metaboliza lentamente en el hígado a un metabolito activo (N-desmetildiazepam) el cual es hidroxilado ($t_{1/2} = 25 - 50$ hs) a otro metabolito activo: oxazepam. Este es glucuroconjugado y luego excretado por vía renal. Algunos metabolitos son sometidos a recirculación hepática.

La vida media plasmática se prolonga a edades extremas y por la presencia de enfermedad hepática. La dosis oral diaria de diazepam (0,1-1,0 mg/kg) usualmente se administra en dosis divididas, aunque puede ser posible la administración una vez por día.

Cuando se usa clonazepam en forma crónica, se sugiere una dosis inicial baja (0,02 mg/kg) para minimizar el embotamiento, pero a veces se requieren dosis crónicas de hasta 0,2 mg/kg. Sin embargo, el regimen de dosis debe ser individualizado sobre la base de efectos adversos de la droga más que concentraciones de la misma.

El diazepam es la droga de elección en los estados epilépticos, donde se deben administrar 0,2-0,5 mg/kg (no diluido) directamente en la vena más grande posible. La administración rectal, aunque no la intramuscular, de la preparación endovenosa también es efectiva y podría ser considerada para uso no hospitalario.

El clonazepam parece ser tan efectivo como el diazepam para el tratamiento de estados epilépticos a dosis e.v. muy bajas. (0,05-0,02 mg/kg).

En comparación a las drogas anticonvulsivantes ya discutidas, las benzodiazepinas son drogas muy seguras. Los efectos colaterales más comunes son la sedación y la hipersalivación. Pueden aparecer otros síntomas neurológicos y psiquiátricos, muchos de los cuales pueden ser difíciles de reconocer en niños, especialmente en aquellos con funciones neurológicas anormales o con problemas emocionales. Puede haber excitación paradójica, irritabilidad, o agresión a cualquier edad pero son más comunes a edades extremas. Pueden producir trastornos respiratorios, y están relacionados a depresión respiratoria e hipersecreción. En raras ocasiones puede aparecer hirsutismo,

pérdida de cabello, rash cutáneo, edema periférico y síntomas no específicos gastrointestinales, urinarios, musculoesqueléticos, hematópoyéticos y hepáticos.

Pueden producir dependencia y síndrome de abstinencia ante la retirada brusca, aunque la tolerancia farmacológica es quizás la propiedad más limitante.

Su uso para prevenir o para tratar convulsiones febriles (especialmente por vía rectal) sería interesante en vista a la preocupación reciente sobre la seguridad y eficacia del fenobarbital.

Clobazam

Es un agente benzodiazepínico ansiolítico que fue introducido en 1975 y mucho tiempo después se reconocieron sus propiedades antiepilépticas. Está disponible como coadyuvante antiepiléptico en más de 50 países, incluso Inglaterra y Canadá, excepto EEUU. Tiene estructura química diferente al diazepam y clonazepam, es menos probable que cause sedación y debilidad psicomotora. Sus efectos anticonvulsivos se deben en parte a la potenciación de la transmisión gabaérgica.

Varios ensayos clínicos doble ciego controlados han demostrado que el clobazam puede ser efectivo en epilepsias refractarias. Los estudios abiertos han indicado que esta droga es útil en crisis parciales, aunque se vio que la droga es útil en pacientes con crisis de ausencia típicas y atípicas, en aquellas con convulsiones mioclónicas y crisis tónico-clónicas secundariamente generalizadas; en crisis atónicas y en aquellas con síndrome de Lenox-Gastaud. El clobazam ha sido usado como monoterapia en un ensayo clínico, en el cual 11 de 24 niños estuvieron libres de crisis.

El clobazam puede administrarse intermitentemente, como profilaxis de la epilepsia catamenial, en dosis de 30 mg/d antes de la menstruación y por 5-7 días después. Una dosis de 30-60 mg/d puede ser efectiva en pacientes predispuestos a sufrir de clusters convulsivos en un solo día. Clobazam, es un agente seguro, barato y efectivo como coadyuvante antiepiléptico, con escasos efectos adversos.

El clobazam se absorbe por vía oral, se une en un 80% a proteínas plasmáticas, se metaboliza principalmente por desalkilación e hidroxilación a N-desmetil-clobazam, que es un metabolito activo y luego se transforma en 4-hidroxí-clobazam. La vida media del clobazam y su

metabolito activo es de 30-46 horas, respectivamente, y es un poco más prolongada en ancianos.

Como con las otras benzodiazepinas, puede desarrollarse tolerancia antiepiléptica, dentro de los 3 meses. A veces, se soluciona incrementando la dosis, puede prevenirse con la administración intermitente. Los efectos adversos más comunes son sedación y mareos, también puede producir cambios de carácter con irritabilidad, depresión, agresión y desinhibición.

SUCCINIMIDAS (etosuximidas, fensuximida, y metsuximida)

Las suxinimidas son alternativas menos tóxicas que las oxazolidindionas para el tratamiento de las crisis de ausencia. Los estudios controlados indican que la etosuximida es la droga de elección (sobre la fensuximida) para las crisis de ausencia. La metsuximida también puede ser útil para las convulsiones complejas parciales refractarias a otras drogas.

El mecanismo de acción anticonvulsivo de las succinimidas ha sido recientemente aclarado (Coulter y col. 1989). 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. Al ser un fármaco útil solamente para las crisis de ausencia, podría especularse que las crisis de ausencia podrían ser producidas por los mecanismos bloqueados por la etosuximida. Sin embargo, el valproato, que no bloquea estos canales de calcio, también es efectivo para las crisis de ausencia, lo que demuestra que hay además otros mecanismos en la génesis de esta afección.

Debido que las crisis de ausencia raramente ocurren fuera de edad pediátrica, se ha descrito el rango terapéutico de la etosuximida en niños, la mayoría de los pacientes están controlados con concentraciones de etilsuximida de 40-120 ug/ml.

El clearance de la etosuximida ocurre por metabolismo hepático, el cual parece ser más rápido en niños ($t_{1/2} = 39$ h) que en adultos ($t_{1/2} = 60$ h).

Se conoce poco acerca de la eficacia o toxicidad de la droga en estados de enfermedad.

Las dosis iniciales deben ser pequeñas y el incremento debe ser gradual y guiado por el monitoreo de las concentraciones de la droga.

La frecuencia de las convulsiones puede disminuir dramáticamente con bajas concentraciones.

Los efectos colaterales más comunes son eosinofilia (10%), náuseas, vómitos, ataxia, y somnolencia. Pueden ocurrir alteraciones serias de la médula ósea, hepáticas, renales, disquisias neurológicas y alteraciones psiquiátricas. Se recomiendan recuentos sanguíneos y tests de función renal y hepática a repetición. Los efectos colaterales menos comunes incluyen alteraciones dermatológicas, neuropsiquiátricas y urinarias. Algunos de los efectos en la conducta son difíciles de distinguir.

OXAZOLIDINDIONAS (trimetadiona y parametadiona)

La era de los anticonvulsivantes selectivos comenzó con la introducción de la trimetadiona. Aunque es químicamente similar a los barbitúricos y a las hidantoínas, las oxazolidindionas (trimetadiona y parametadiona) solo son efectivas para las crisis de ausencia. Otros tipos de crisis, incluyendo las crisis de ausencia atípicas (síndrome de Lennox-Gastaut), no responden.

Tanto la trimetadiona como la parametadiona se absorben bien, se distribuyen libremente en el agua del cuerpo, y se eliminan principalmente por dimetilación hepática a metabolitos activos (especialmente dimetadiona), los cuales se eliminan luego por el riñón. La toxicidad aumenta en casos de disfunción renal o hepática. Es posible administrar una dosis diaria de trimetadiona ya que se dimetila lenta (y casi totalmente) a dimetadiona la cual a su vez se elimina muy lentamente.

Se ven comúnmente efectos colaterales especialmente visuales. Se reportaron cambios renales glomerulares, proteinuria, y síndrome nefrótico, especialmente con parametadiona. Las reacciones menos comunes, pero más serias involucran la piel, médula ósea, e hígado. Se debe considerar con preocupación cualquier rash porque pueden ocurrir síndrome tipo lupus, eritema multiforme, alopecia, prurito o dermatitis exfoliativa severa. Se han reportado fatalidades secundarias a estas enfermedades derma-

tológicas así como también a hepatitis, nefrosis, y discrasias sanguíneas.

Aparecen solos o previos a toxicidad más seria, síntomas gastrointestinales inespecíficos tales como hipo, náuseas, vómitos, dolor abdominal o anorexia.

Puede producir cambios de la personalidad, dolor de cabeza, fatiga, y parestesia así como también síndrome miasténico. A menudo se recomienda un tratamiento profiláctico junto con la droga para las convulsiones tónico-clónicas generalizadas porque se sabe que las crisis de ausencia pueden incrementarse ligeramente, y que otros tipos de convulsiones (especialmente las tónico-clónicas generalizadas) pueden comenzar o incrementarse cuando se administran estas drogas.

Aunque estas drogas son teratogénicas, esto raramente es un problema debido a que las crisis de ausencia son poco comunes en mujeres en edad reproductiva y porque hay disponibilidad de drogas alternativas.

Estas drogas se usan raramente. El uso futuro de estas drogas dependerá de los resultados de estudios comparativos y de percepciones clínicas de la efectividad de otros agentes menos tóxicos.

NUEVAS DROGAS ANTIEPILEPTICAS

Aunque los estudios iniciales a menudo demuestran la eficacia de los nuevos agentes, se debe recordar que el entusiasmo inicial para muchas drogas se puede esfumar con el tiempo (por ejemplo GABA gama vinílico, progabide, cinromide). Muchas de estas y otras drogas (flunarazina zonisamida, gabapentina, lamotrigine, org 6370) aún están siendo investigadas o usadas en algunos países. Se están investigando otras drogas en modelos animales. La vigabatrina, un inhibidor de la GABA transaminasa que recientemente fue introducido en el Reino Unido ha sido llamada el "primer abordaje racional exitoso para el tratamiento de la epilepsia crónica".

VIGABATRINA

Es una droga inhibidora irreversible de la enzima GABA-T (GABA transaminasa). Ha demostrado poseer eficacia en el control de las crisis parciales, simples y complejas logró reducir un 50% de las crisis a más de un 50% de pacientes con epilepsia parcial simple o compleja refractaria a otras drogas.

Se administra por vía, se absorbe en el tracto GI, el pico plasmático se observa a las 0,5 - 3 horas. No se liga a proteínas plasmáticas y su eliminación es renal. Su vida media es de 7-13 horas.

Está indicada en las crisis parciales con o sin generalización, refractarias a otras drogas.

Sus principales efectos adversos son centales: somnolencia, mareos, cefaleas, excitación psicomotriz, agitación, insomnio y depresión y aumento de peso. no es inductor ni inhibidor enzimático.

Su empleo en monoterapia parece alentador, sobre todo en el tratamiento de las crisis parciales complejas, que en adultos son las más refractarias a tratamiento.

En 9 estudios europeos controlados con placebo y en un largo estudio colaborativo multicéntrico en EEUU, la vigabatrina fue efectiva en las crisis parciales, la frecuencia de las crisis fue reducida en más de un 50%, en la mitad de los pacientes. En Europa está indicada en crisis parciales en adultos y ha sido efectiva en niños con espasmos infantiles (síndrome de West) y en otras formas de epilepsia catastrófica (caracterizada por crisis incontrolables y con severo deterioro neurológico). La vigabatrina también fue efectiva como monoterapia en pequeños estudios randomizados involucrando pacientes con diagnóstico reciente de epilepsia.

Como la vigabatrina inhibe en forma **irreversible** la GABA-T, su vida media 4-8 hs se relaciona poco con la duración de su acción farmacológica. La acción de vigabatrina parece ser máxima en dosis de 3g/día, en la mayoría de los pacientes y luego de 3 días de suspendida la droga se restaura la enzima GABA-T inhibida.

FELBAMATO

Fue aprobado en 1993 como droga coadyuvante o como monoterapia en adultos con crisis parciales simples o secundariamente generalizadas asociadas con síndrome de Lennox-Gastaut.

Es un análogo de meprobamatos. Su mecanismo de acción anticonvulsivante es desconocido, pero podría unirse a los sitios de enlace de glicina en el receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA). En animales antagoniza convulsiones

producidas por electroshock máximo, pentilentetrazol o picrotoxina. En animales no produce toxicidad ni letalidad. Aparentemente bloquea receptores de NMDA y aumenta la transmisión GABA.

El felbamato induce el citocromo P450 y aumenta el metabolismo de la carbamazepina con una disminución de niveles plasmáticos de 25-30%. Inhibe competitivamente el metabolismo aumentando los niveles de fenitoína en un 30-45% y también puede aumentar los niveles de ácido valproico en un 18-30%.

El felbamato ha demostrado poseer eficacia en el tratamiento del síndrome de Lennox Gastaut, una encefalopatía epiléptica que se presenta en la infancia y en la cual los pacientes tienen diversos tipos de crisis, como crisis atónicas, ausencias, mioclónicas, etc. La droga es un coadyuvante eficaz en el tratamiento de las crisis parciales refractarias. Como monoterapia en convulsiones parciales puede reducir 50-60% de la frecuencia de crisis.

Su biodisponibilidad oral es superior al 90%. Se une a proteínas en un 20-25%, vida media de 20 horas aproximadamente.

Los efectos adversos más comunes son gastrointestinales como anorexia, náuseas y vómitos. Sobre sistema nervioso central puede producir cefalea, mareos, insomnio, fatiga, somnolencia.

El felbamato fue aprobado en 1993 por la FDA para utilizarse en monoterapia o en combinación para el tratamiento de crisis parciales con o sin generalización secundaria en adultos, también para el manejo de Lennox Gastaut en chicos, debido a la predisposición a producir anemia aplásica e insuficiencia hepática aguda, los fabricantes junto con la FDA han advertido que esta droga puede ser iniciada o continuada en el manejo de tales crisis solo cuando son refractarias a otras drogas (agosto de 1994). La retirada de la droga debe ser gradual para evitar la aparición de crisis de rebote.

El felbamato es un nuevo anticonvulsivante útil para controlar las diferentes crisis que se producen en el síndrome de Lennox Gastaut. También es efectivo como coadyuvante y en monoterapia en crisis parciales que son refractarias a carbamazepina y/o fenitoína. Los efectos adversos son generalmente leves y autolimitados. Fue bien tolerado en los diferentes ensayos clínicos, pero después de tratar a más de

100.000 pacientes aparecieron 2 efectos adversos serios que previamente no habían sido descritos : Anemia aplásica en 32 pacientes, 10 de los cuales murieron (incidencia 1 en 3500 a 1 en 5000) y serios efectos hepatotóxicos en 19 pacientes, 5 de los cuales murieron (incidencia 1 en 24.000 a 1 en 34.000). La FDA recomienda que solo se prescriba felbamato a pacientes con crisis refractarias a otras medicaciones. Se deben hacer test hematológicos y hepáticos cuando se prescribe este agente.

El felbamato interacciona con otros antiepilépticos : el ácido valproico reduce el clearance de felbamato, la carbamazepina, fenitoína y fenobarbital pueden incrementar el clearance de felbamato.

OXCARBAZEPINA

Es un 10-keto análogo de la carbamazepina, de eficacia antiepiléptica similar, pero con importantes diferencias en la biotransformación. Es una prodroga que rápidamente es reducida en el hígado a dihidro-hidroxicarbamazepina. En ensayos clínicos donde se ha comparado la oxcarbamazepina con la carbamazepina poseen eficacia similar.

La oxcarbamazepina se reduce rápidamente a su metabolito monohidroxilado, que se elimina por glucuronocopljugación. A diferencia de la mayoría de las drogas antiepilépticas la oxcarbamazepina no es oxidada y su eliminación es independiente del citocromo P450. La cetorreductasa que lo transforma en su metabolito activo, no es inducible. Por esta razón no presenta la mayoría de las interacciones farmacológicas que se observan a este nivel con los demás antiepilépticos.

Al igual que la carbamazepina no es efectiva en las crisis de ausencia o en sacudidas mioclónicas. Ensayos clínicos abiertos demostraron, que posee la misma eficacia en niños que en adultos.

Un efecto colateral que puede aparecer es la hiponatremia, por liberación de hormona antidiurética. Este efecto es usualmente leve o asintomático. No produce autoinducción en enzimas metabolizadoras hepáticas.

LAMOTRIGINA (Lamictal)

Aunque no se relaciona químicamente con otros antiepilépticos, tiene semejanzas con la fenitoína.

Actúa en canales de sodio voltaje sensibles, estabiliza las membranas neuronales e inhibe la liberación de neurotransmisores excitatorios, especialmente glutamato, posee actividad antifólica.

Reduce las descargas inducidas por estimulación focal de corteza/hipocampo en animales de experimentación. Disminuye el número y duración de respuestas "Kindling" (estímulo que regularmente aplicado lleva a la producción de convulsiones motoras generalizadas, análogas a crisis parciales en el hombre)

Lamotrigina es efectiva como terapia coadyuvante en el tratamiento de crisis generalizadas y crisis parciales refractarias a fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o primidona. Presenta una completa absorción a nivel gastrointestinal, se une en un 50% a proteínas plasmáticas y su vida media es de 12 a 50 horas. Sus concentraciones plasmáticas pueden disminuir cuando se administra con fenitoína o carbamazepina y pueden aumentar cuando se asocia a ácido valproico, tiene escaso metabolismo hepático se excreta por vía renal en un 71-94% y por vía fecal 2%.

Lamotrigina también es efectiva como monoterapia. En un estudio (N.Engl.J.Med Vol 334, 24 de junio de 1996) una dosis de 200 a 500 mg de lamotrigina por día fue más efectiva que el placebo, en pacientes con crisis parciales intratables, también hay reportes de utilización de lamotrigina por vía i.v. para tratar el status epilepticus.

Lamotrigina es bien tolerada, sus efectos adversos son leves y autolimitados. Es un agente nuevo y podría ser de utilidad en crisis parciales. Es efectiva como monoterapia, recientemente se analizó un ensayo clínico doble ciego cruzado que comparaba lamotrigina con carbamazepina en pacientes con diagnóstico reciente de crisis parciales o crisis tónico-clónicas generalizadas, la eficacia de las dos drogas fue similar. Fue efectiva en chicos con múltiples tipos de epilepsia, incluso en síndrome de Lennox-Gastaut.

Se absorbe bien por vía oral, su vida media es de aproximadamente 25 horas. Los agentes con capacidad inductora de enzimas metabolizadoras hepáticas (fenobarbital, fenitoína, car-

bamacepina) pueden reducir hasta un 50% la vida media de lamotrigina. El ácido valproico, por el contrario, disminuye el metabolismo de lamotrigina y puede prolongar su vida media por más de 60 horas, haciendo necesaria la reducción de la dosis.

Los efectos adversos reportados hasta la fecha son rash, astenia, diplopía, cefalea, somnolencia, ataxia y en menor frecuencia mareos, náuseas, nerviosismo. Algunos pacientes padecen cefaleas o náuseas con dosis bajas, mientras que otros toleran dosis tan altas como 800 mg/día (con concentraciones plasmáticas mayores a 10 ug/ml). El temblor puede ser un signo de dosis alta. En un 5% de pacientes adultos puede desarrollarse rash, que desaparece a pesar de la continuación del tratamiento, en otros el rash puede ser más serio, puede ir acompañado de fiebre, artralgias y eosinofilia. En menos de 1% puede ocurrir síndrome de S. Jhonson.

Los pediatras tienen especial interés en la lamotrigina por ser efectiva en niños con convulsiones generalizadas idiopáticas, ya que parece no alterar la parte cognoscitiva.

GABAPENTINA (Neurontin)

Fue aprobada para su utilización en 1994 en EEUU. Es un nuevo agente antiepiléptico. Igual que lamotrigina se expende como tratamiento coadyuvante para crisis parciales (tónico, clónicas) o generalizadas mal controladas con antiepilépticos clásicos, su eficacia como coadyuvante es similar al ácido valproico o a la vigabatrina.

La gabapentina es un aminoácido estructuralmente relacionado con el GABA. A diferencia de la vigabatrina, la gabapentina no es agonista de receptores GABA, aunque aumenta su concentración en el cerebro. Su mecanismo preciso de acción no se conoce bien, se piensa que se une a receptores propios en el cerebro, inhibe corrientes de sodio voltaje dependientes.

En 3 ensayos clínicos doble ciego controlados se ha demostrado la eficacia de gabapentina en adultos. En uno de los estudios con dosis incrementadas de 600, 1200 y 1800 mg/día se observó que hubo una disminución de las crisis dosis dependiente, con una disminución de un 50% de las mismas en los pacientes que tomaban altas dosis comparada con un 9% en los pacientes que recibieron placebo. (N.Engl. J.M, Vol 334, 1583-89; N° 24, jun, 1996)

La gabapentina se absorbe por un sistema de captación de aminoácidos saturables a nivel intestinal. Las concentraciones plasmáticas alcanzan su punto máximo a las 3 horas de una dosis oral. Su vida media es de 6 horas, se debe repetir la dosis 3 veces al día. No se une a proteínas plasmáticas y no estimula enzimas microsomales hepáticas. Se elimina en forma intacta por orina. Se deben reducir las dosis en insuficiencia renal. Es eficientemente eliminada por diálisis. Los efectos adversos más comunes son somnolencia, vértigo y ataxia, en menor frecuencia fatiga, nistagmo, temblor y diplopía. Se recibieron comunicaciones de depresión, agresividad, confusión, delirio y alucinaciones. No se han comunicado casos de erupciones alérgicas ni aumento de peso.

No se hallaron interacciones con otros anticonvulsivantes, debido a la falta de metabolismo hepático. Aunque pueden producirse interacciones farmacodinámicas (efectos aditivos).

En estudios aleatorios controlados con crisis parciales resistentes al tratamiento con fenitoína, carbamazepina y valproato, la gabapentina como terapia suplementaria en dosis de 600 a 1800 mg/día redujo en un 30% la frecuencia de las crisis, en comparación de 6-17% del grupo placebo.

Los antiácidos reducen la biodisponibilidad de la gabapentina en un 20%, la cimetidina reduce la eliminación de gabapentina en un 12%, cambio que tiene escasa significación clínica.

La gabapentina agregada al tratamiento antiepiléptico como fenitoína reduce un tercio la frecuencia de ataques parciales o generalizados secundarios, mal controlados con la terapia normal. Al parecer es tan eficaz como otros antiepilépticos coadyuvantes o secundarios como lamotrigina y vigabatrina, aunque podría producir menos efectos secundarios. Las dosis se pueden aumentar rápidamente sin necesidad de medir concentraciones plasmáticas. Es temprano para determinar si este agente es útil como monoterapia para pacientes con crisis parciales o generales secundarias.

TIAGABINA

Este agente fue diseñado específicamente para bloquear la captación del GABA, prolongando su acción después de su liberación. Tiagabina puede aumentar ciertas formas de inhibición, pero los efectos presinápticos sobre receptores de GABA son variables dependiendo de que liberación de neurotransmisor sea inhibida.

Los ensayos clínicos están investigando como coadyuvante en adultos en epilepsias **focales o parciales intratables**. En un ensayo clínico en fase II se observó que la tiagabina puede reducir en un 50% las crisis focales y las tónico-clónicas. Los efectos colaterales fueron confusión, debilidad, mareos y trastornos gastrointestinales.

ZONISAMIDA

Está aprobada para su utilización en Japón, Su espectro de actividad parece ser similar a carbamazepina y fenitoína. Su mecanismo de acción no se conoce bien, aunque se vio que puede bloquear canales de sodio y calcio. Varios estudios abiertos en Japón han mostrado que la droga es efectiva en convulsiones parciales simples o secundariamente generalizadas. En estudios multicéntricos realizados en Europa se observó que la zonisamida redujo en un 50% la frecuencia de crisis en pacientes con **crisis parciales incontrolables**. Se está evaluando en este momento en EEUU y en Europa para el tratamiento de crisis parciales.

Este agente se absorbe bien por vía oral, su vida media es larga 50-68 hs, se reduce a 27-38 hs en pacientes que reciben antiepilépticos inductores enzimáticos. Se observó aparición de cálculos renales en 1.9 % de los pacientes en Europa y EEUU, en cambio en Japón fue del 0.2 %. El ensayo clínico en EEUU primero fue suspendido pero luego resolvieron continuar con énfasis en elegir los pacientes sin condiciones preexistentes que puedan predisponer a cálculos renales y monitorear los pacientes para evitar la aparición de los mismos.

TOPIRAMATO (Topamac)

El topiramato tiene un espectro de actividad semejante a la fenitoína y carbamazepina pero también parece tener efectos aditivos cuando se combina con estas drogas. Su mecanismo de acción no se conoce bien pero puede bloquear los canales de sodio atenuando las respuestas de kainato en receptores de aminoácidos excitatorios y aumenta las acciones de GABA.

Es un agente que según los ensayos clínicos parece ser efectivo en **crisis parciales** y en secundariamente generalizadas. La mayoría de los efectos colaterales son leves a moderados y no requirieron discontinuación de la droga.

Hasta la fecha aproximadamente 1808 pacientes fueron expuestos a topiramato, principalmente pacientes con epilepsia parcial. De estos pacientes 665 fueron tratados por más de un año, 177 por más de 3 años y 67 por más de 5 años. El perfil de efectos adversos se basó en 5 ensayos clínicos controlados, doble ciego, con placebo, en los cuales 360 pacientes recibían dosis que oscilaban entre 200 y 1000 mg/día, los efectos adversos más comunes se relacionaban con SNC y en dosis superiores a 600 mg. El 1.5 de los pacientes presentó nefrolitiasis, que no requirió cirugía para su tratamiento, también se asoció a topiramato una pérdida de peso leve.

El riesgo de formación de cálculos renales se incrementa en 1-2% similar al riesgo de la acetazolamida y es especialmente alto en personas con predisposición a nefrolitiasis. Fue aprobada en 1995 en Inglaterra como coadyuvante de tratamiento en crisis parciales refractarias, está en revisión para su aprobación en EEUU.

Otras drogas nuevas para la epilepsia:

Existen varias drogas nuevas como la losigamona, remacemida y leviracetam, están en estadios tempranos de investigación clínica. Dos formulaciones nuevas están por ser aprobadas por FDA: Fosfenitoína, es una fenitoína hidrosoluble, prodroga de la fenitoína que puede administrarse por vía intramuscular e intravenosa y parece ser menos irritante que la fenitoína. Tegretol-oro es una forma de liberación lenta de carbamazepina diseñada para administración oral, 2 veces/día.

EFFECTOS ADVERSOS POR EL TRATAMIENTO CRÓNICO CON ANTIEPILÉPTICOS

Entre los efectos producidos por el uso crónico de estas drogas, uno de los más importantes son las alteraciones cognitivas. Estas son más frecuentes con el fenobarbital y las benzodiazepinas. Su incidencia aumenta en los pacientes tratados con politerapia.

El uso crónico de fenitoína puede producir hiperplasia gingival e hipertricosis. El efecto quelante de Ca⁺⁺ de esta droga, así como la disminución de las concentraciones de vitamina D, pueden producir interferencia con el crecimiento óseo normal. El déficit de folatos (por inhibición de su absorción) puede producir anemia megaloblástica. También puede produ-

cir una polineuropatía sensitiva e hiperplasia de los ganglios linfáticos.

El uso crónico de ácido valproico produce frecuentemente trastornos gastrointestinales, que han reducido su incidencia desde que aparecieron comprimidos con capa entérica. Las lesiones hepáticas se pueden producir por dos mecanismos:

-Uno es dosis dependiente, reversible y se manifiesta en general por aumento de transaminasas séricas.

-El segundo, más infrecuente: 1 cada 30.000 pacientes, es la hepatitis fatal. Estaría implicado un metabolito, el ácido 2-n-propyl-4-pentinoico, aunque no están identificados todos los factores predisponentes ni se conocen los mecanismos involucrados. Este efecto es más frecuente en niños menores de 2 años, en pacientes con alteraciones metabólicas previas o en pacientes con politerapia, esto último podría a deberse que varios antiepilépticos son inductores enzimáticos, aumentando la producción del metabolito tóxico.

El ácido valproico, pero con menor frecuencia que los trastornos hepáticos puede producir pancreatitis medicamentosa y trastornos de la coagulación y también alopecia que son reversibles con la suspensión de la droga.

El uso crónico de carbamazepina puede producir trastornos gastrointestinales y aumento de la presión ocular. Puede producir hiponatremia (síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética), también se observó esto último con oxcarbamazepina.

TRATAMIENTO DEL ESTADO EPILÉPTICO

El estatus epiléptico es una crisis convulsiva que dura más de 30 minutos o varios episodios más breves, cabalgando uno sobre otros, sin que se recupere la conciencia entre ellos. Es un trastorno que pone en peligro la vida del paciente. Su mortalidad varía entre el 3 y 35% (Working group on status epilepticus, 1993).

La finalidad del tratamiento es la terminación rápida de la actividad convulsiva clínica y eléctrica, cuando más se retarde el tratamiento, más difícil será controlar la crisis y más probable que ocurra lesión permanente.

Es importante llevar a cabo un plan bien definido, con fármacos adecuados y control de la hipoventilación e hipotensión, incluso se puede brindar asistencia respiratoria temporal en caso de hipoventilación sumada por fármacos empleados. En general se deben utilizar fármacos

por vía i.v., si esto no es posible, una alternativa es la administración de diazepam o paraaldehído por vía rectal.

En general se comienza con una benzodiazepina, la droga de elección es el diazepam (0,2 mg/kg de peso), el diazepam entra rápido al cerebro y detiene las convulsiones, pero se redistribuye con excesiva rapidez en tejidos grasos y su efecto desaparece en 15-60 minutos, pudiendo hacer una recurrencia las convulsiones. En algunos países se comenzó a preferir el lorazepam (0,1 mg/kg de peso) que tiene un efecto más prolongado; puede administrarse por vía sublingual y posee buena absorción por vía i.m.. Luego de la benzodiazepina suele administrarse fenitoína, para prevenir las recurrencias. En caso de fallar cualquiera de las anteriores se administra fenobarbital i.v. (20 mg/kg de peso) o fenitoína i.v. (15 a 20 mg/kg de peso). Debe instaurarse además un tratamiento general de apoyo (oxígeno, monitorización cardíaca, valores iónicos plasmáticos, etc.).

Una vez abolidas las convulsiones se debe realizar un tratamiento de mantenimiento por vía oral.

Con diazepam y/o fenobarbital también se pueden controlar las urgencias convulsivas relacionadas con intoxicación farmacológica y las convulsiones inducidas por fármacos (por ejemplo anestésicos locales) en pacientes que antes no habían tenido convulsiones y no eran epilépticos.

TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA EN EL EMBARAZO

En la embarazada se deben tener en cuenta los efectos teratogénicos de los fármacos y el peligro de la hipoxia durante una crisis motora o incluso estatus epiléptico si la crisis no está bien controlada. En general se trata de disminuir la dosis del antiepiléptico, en forma individualizada y controlar siempre cualquier deficiencia de ácido fólico.

Muchos recién nacidos de madres tratadas nacen con trastornos de la coagulación, por alteraciones de factores K dependientes, se evita administrando vitamina K a la madre, previa al nacimiento.

En el recién nacido lactante el efecto más frecuente es somnolencia, en general no se aconseja

seja la lactancia materna en estas circunstancias.

EFFECTOS DE FÁRMACOS ANTICONVULSIVANTES SOBRE EL EMBRIÓN O FETO:

Existe la posibilidad de producir teratogénesis por drogas antiepilépticas utilizadas durante el embarazo. El riesgo de la población expuesta a malformaciones se halla incrementado en madres epilépticas y que además toman drogas antiepilépticas en una proporción de 3:1. El tratamiento con polidrogas incrementa el riesgo en una proporción de 10:1 con respecto a la población general. Diversos anticonvulsivantes pueden provocar alteraciones fetales, aunque es difícil diferenciar el efecto teratogéno de las drogas, de los efectos teratogénicos de las crisis convulsivas a repetición y los factores genéticos.

Aproximadamente 1 de cada 200 mujeres es epiléptica y el 95,7 de ellas están bajo terapia anticonvulsivante que se continúa durante el embarazo y la lactancia. Las evidencias indican que las drogas anticonvulsivantes pueden producir 2 a 3 veces mayor incidencia de malformaciones en los chicos de madres epilépticas. Con excepción del síndrome de alcoholismo fetal, las malformaciones inducidas por anticonvulsivantes, específicamente el síndrome de hidantoína fetal, representa la más comúnmente reconocida malformación inducida por teratogénos. Es sabido que el hijo de madre epiléptica tiene alto riesgo de padecer una malformación estructural y retardo del crecimiento intrauterino. También es difícil determinar individualmente la droga responsable de las malformaciones porque en estos casos generalmente se usa más de una droga.

-Oxazolindionas (Trimetadiona, parametadiona): son agentes de tercera elección en el tratamiento de las crisis de ausencia o "petit mal epiléptico". Son las drogas anticonvulsivantes que mayores manifestaciones teratogénicas producen. El 80% de los niños expuestos a estos agentes durante el período prenatal han presentado muerte intrauterina o malformaciones características: facies con hipoplasia medio-facial, nariz corta y respingada, sinofridia con cejas en V y anomalías de las cejas, retardo del crecimiento intrauterino y déficit mental. También se observó que estos agentes aumentan la incidencia de otras malformaciones como labio leporino, fisura palatina, malformaciones cardíacas y urogenitales, prác-

ticamente son agentes que han caído en desuso.

-Hidantoínas: La fenitoína (difenilhidantoína) es probablemente uno de los más eficaces y ampliamente utilizados anticonvulsivantes. Si consideramos que la fenitoína pasa fácilmente a través de la placenta a los tejidos fetales y a través del epitelio mamario a la leche materna es justificable decir que esta droga es potencialmente teratogénica. En el año 1975 fue descrito el "**síndrome de hidantoína fetal**". Desde las primeras descripciones se observó una variabilidad interindividual, aproximadamente el 510% de los fetos expuestos presenta afectación grave. El cuadro es más frecuente en determinadas familias, mientras que en otras los chicos no son afectados, probablemente por diferencias genéticas en la capacidad metabolizadora de drogas y en la interacción droga receptor. Los niños afectados presentan una facies característica: hipoplasia medio-facial, puente nasal bajo, hipertelorismo y arco del labio superior acentuado (arco de Cupido), fisura labio-palatina, microcefalia, hipoplasia de las falanges distales y displasia ungüal, retraso del crecimiento intrauterino y deficiencia mental.

Estudios en humanos han demostrado que la exposición in útero a hidantoína puede inducir, entonces, malformaciones anatómicas. Además se ha demostrado claramente que la administración peripartum de fenitoína puede producir defectos bioquímicos y del comportamiento a largo plazo, en dosis con baja capacidad de inducir malformaciones estructurales. Pudiendo aparecer déficit neurológicos y del comportamiento con retraso del desarrollo motor, disfunción locomotora persistente y déficit en el aprendizaje, así como reducida fertilidad, esto indica que la fenitoína puede tener una acción teratogénica sobre el desarrollo cerebral.

Además de sus acciones anticonvulsivantes, la fenitoína tiene también acción inductora de las enzimas monooxigenasas (citocromo P-450, por ejemplo) que normalmente metabolizan ácidos grasos, prostaglandinas, esteroides y xenobióticos, pudiendo causar un defecto permanente en la capacidad metabolizadora de drogas, muchas veces conocido como defecto "silencioso" en el sistema de monooxigenasas, el cual bloquea la respuesta a diferentes inductores. Entonces la exposición a fenitoína puede alterar en forma irreversible un importante mecanismo homeostático que normalmente res-

ponde diariamente a agentes inductores endógenos y exógenos.

-Barbitúricos: La exposición perinatal a fenobarbital o primidona, puede producir disfunciones neurológicas que incluyen comportamiento sexual subnormal, déficit en el aprendizaje y memoria relacionados con daños del SNC. Se ha demostrado que la exposición prenatal al fenobarbital puede producir disfunciones reproductivas con un retardo en la aparición de la pubertad, ciclos menstruales irregulares y reducida fertilidad. Estos cambios biológicos se asocian con alteraciones séricas en los niveles de hormona luteinizante, estradiol y progesterona, así como receptores de estrógeno. En el sexo masculino puede causar retardo en el descenso testicular por una disminución de la secreción de testosterona y gonadotrofinas, y en la vida adulta pueden asociarse a infertilidad. Estas disfunciones sexuales reproductivas expresadas en el adulto pueden ser el resultado de interferencia teratogénica en diferenciación sexual normal del cerebro perinatal.

-Ácido valproico: Es un antiepiléptico que se utiliza como droga de primera elección para las crisis de ausencia en nuestro país y combinado con otros agentes en otros tipos de epilepsia. Este agente se asocia con la aparición de espina bífida.

Ciertos individuos poseen "riesgo genético", esto implica que es más fácil que ocurra una malformación espontáneamente y que la exposición a fármacos u otros xenobióticos puede causar la misma malformación.

El ácido valproico actualmente se asocia con una constelación de anomalías craneofaciales y anomalías de los miembros, constituyendo un "**síndrome valproico fetal**". Aunque no relacionado con este síndrome existe un riesgo de espina bífida, como vimos.

El uso combinado de carbamacepina, ácido valproico y fenitoína o fenobarbital, se asocia con una mayor incidencia de alteraciones faciales y retraso mental.

Síndrome	
valproico fetal	Anomalías craneofaciales Pliegue epicanto inferior Puente nasal plano Nariz pequeña antevertida Boca caída y plegada Labio superior grueso Philtrum poco profundo

-Carbamacepina: Comunicaciones recientes han demostrado que la carbamacepina al igual que el ácido valproico puede producir espina bífida.

También se ha descrito un síndrome fetal por carbamazepina.

Síndrome	
carbama-zepina fetal	Microcefalia Pliegue epicanto Fisura palpebral inclinada hacia arriba Nariz corta Dedos hipoplásicos Philtrum largo Retardo en el desarrollo

-Benzodiazepinas: (Diazepam, clonazepam, lorazepam). Estos agentes psicofarmacológicos ansiolíticos, miorrelajantes y anticonvulsivantes pueden producir teratogenicidad del comportamiento. Algunos autores asocian a las benzodiazepinas con una mayor incidencia de labio leporino o fisura labio-palatina, aunque los estudios no son concluyentes.

Malformaciones y anomalías asociadas a agentes antiepilépticos

Malformación y anomalía	Droga
Hipertelorismo	Fenitoína
Hipoplasia digital distal	
Espina bífida y otros defectos del tubo neural	Valproato Carbamazepina
Hipoplasia craneo facial	Fenobarbital
Paladar hendido	Fenobarbital
Labio leporino	Fenitoína
Defecto septal ventricular	Primidona

TRATAMIENTO DE LAS CONVULSIONES FEBRILES

La convulsión febril se asocia a fiebre pero sin evidencia de infección intracraneana o enfermedad neurológica reconocida.

La mayoría de las convulsiones febriles son tónico-clónicas o tónicas, de corta duración (menos de 15 minutos), se dividen en simples y complejas.

El 80% son de tipo simple y se caracterizan por:

a- Menos de 15 minutos de duración.

- b- Crisis generalizadas tónico-clónicas o tónicas.
- c- Una sola crisis en el mismo episodio febril.
- d- No dejan secuelas

La convulsión febril compleja se caracteriza por:

- a- Duración mayor de 15 minutos
- b- Crisis parciales
- c- Repite en el mismo episodio febril
- d- Puede dejar un déficit neurológico

La mayoría de los niños tienen una sola convulsión febril en su vida, pero entre un 30-40 tienen una segunda y solo un 10% hace 3 o más crisis. La recurrencia es más frecuente entre los niños que presentaron su primera crisis antes del año de edad sin que se haya demostrado que la repetición de las crisis aumenten la posibilidad de tener epilepsia posterior.

El tratamiento profiláctico de las convulsiones febriles se recomienda en los niños que presentan uno o más factores de riesgo (antecedentes familiares de epilepsia, desarrollo neurológico anormal, convulsión febril compleja).

Para algunas escuelas, la droga de elección es el fenobarbital en forma diaria (5 mg/kg/día). La segunda droga que se puede administrar, es el ácido valproico (15-40 mg/kg/día en 3 dosis). Su uso está limitado por el costo y por la toxicidad hepática.

La carbamacepina y la fenitoína no previenen la recidiva de las convulsiones febriles.

La duración del tratamiento debe ser un año como mínimo ya que el 70% de los que repiten lo hacen en este año siguiente o preferiblemente 2 años con lo que se cubriría el 92%.

Los niños que no tienen factores de riesgo pueden desarrollar epilepsia alrededor de un 1%. Los que tienen un factor de riesgo solo tienen epilepsia posterior el 2% y los que tienen 2 o más factores de riesgo el 10% de probabilidades de desarrollar epilepsia posterior

Las convulsiones febriles se producen generalmente en niños de 3 meses a 5 años (2-4% de esta población). Para otras escuelas, la administración debe ser intermitente, es decir cuando el niño tiene fiebre. Un tratamiento aceptado es administrar diazepam por vía rectal, preferentemente en solución, cuando comienza el episodio convulsivo. El riesgo de recidiva es relativo por lo que el tratamiento profiláctico para

prevenir las recidivas se debe hacer individualizado, en general se emplea fenobarbital, valproato o diazepam. El fenobarbital es el agente más ampliamente prescrito para prevenir las convulsiones febriles, actualmente se tienen muy en cuenta sus efectos adversos sobre el área cognoscitiva .

Es por ello la tendencia actual de administrar diazepam solo durante los episodios febriles como agente seguro y efectivo para prevenir las recurrencias de convulsiones febriles.

El diazepam oral o rectal administrado solo cuando hay fiebre, reduciría el riesgo de recurrencias. Se debe administrar diazepam oral en los primeros síntomas de enfermedad febril y se debe continuar mientras dure la fiebre y se debe parar después de 1 o 2 días si no se desarrolla fiebre. La dosis recomendada es de 0,33 mg/kg cada 8 horas. (N. Engl. J. Med. 1993, 329:79-84)

En conclusión:

La terapia con anticonvulsivantes está cambiando. Se están procesando a través de investigación clínica y preclínica una variedad de compuestos químicamente únicos y algunos relacionados, en la búsqueda de anticonvulsivantes menos tóxicos. Debido a los efectos adversos y las interacciones que producen los fármacos es preferible la **monoterapia**. Cuando se usan en niños conviene evitar fármacos que produzcan alteraciones en la capacidad cognoscitiva y retraso del aprendizaje (fenitoína, fenobarbital, etc).

El tratamiento de la epilepsia es largo (2-4 años) y no existen criterios estándar sobre la retirada del tratamiento, que debe ser lenta para evitar recidivas o fenómenos de rebote.

Existen controversias sobre el tiempo que debe permanecer libre de crisis un epiléptico antes de la suspensión del tratamiento.

En general se considera la retirada de la medicación, cuando el paciente permanece asintomático por más de 4 años y con EEG normal, con ello se obtiene un control total de un 60-70% de los casos.

Sin embargo, tratamientos más cortos de 2 años libres de crisis han demostrado similares resultados.

El tratamiento corto (2 años) se recomienda en niños con factores de buen pronóstico: ausen-

cia de daño neurológico, antecedentes negativos de daño del SNC, desarrollo psicomotor normal, crisis poco frecuentes, control de las mismas después del tratamiento, etc. Las convulsiones febriles deben distinguirse de la epi-

lepsia que se caracteriza por la recurrencia de crisis no febriles.

En el futuro la terapia con anti-convulsivantes debería ser menos tóxica, más racional y efectiva.

EFECTOS ADVERSOS DE LAS NUEVAS DROGAS ANTIEPILEPTICAS

DROGA	PRINCIPAL EFECTO ADVERSO	EFECTO ADVERSO RARO
GABAPENTINA	Somnolencia, fatiga, ataxia, mareos, trastornos gastrointestinales	
LAMOTRIGINA	Rash, mareos, tremor, ataxia, diplopía, cefaleas, trastornos gastrointestinales	Síndrome de Stevens-Johnson
FELBAMATO	Irritabilidad, insomnio, anorexia, náuseas, cefaleas	Anemia aplásica, insuficiencia hepática
CLOBAZAM VIGABATRINA	Sedación, mareos, irritabilidad, depresión, desinhibición Cambios de carácter, depresión, sedación, fatiga, aumento de peso, trastornos gastrointestinales	Psicosis
OXCARBAZEPINA	Mareos, diplopía, ataxia, cefalea, debilidad, rash, hiponatremia	
ZONISAMIDA	Somnolencia, cefalea, mareos, ataxia, cálculos renales	
TIAGABINA	Confusión, mareos, trastornos gastrointestinales, anorexia, fatiga	
TOPIRAMATO	Dificultades cognitivas, tremor, mareos, ataxia, cefalea, fatiga, trastornos gastrointestinales, cálculos renales.	