



Sandro E. Bustamante D., M.Sc.

Fármacos antiepilépticos y anticonvulsivantes

2003 - Reservados todos los derechos

Permitido el uso sin fines comerciales

Sandro E. Bustamante D., M.Sc.

Fármacos antiepilépticos y anticonvulsivantes

1. Enfermedad Epiléptica.

La *epilépsia* es una enfermedad crónica que se caracteriza por la presencia de episodios críticos recurrentes denominados *crisis epilépticas*. La crisis epiléptica consiste en un núcleo neuronal, o *foco epiléptico*, cuya actividad bioeléctrica es paroxística, sincrónica y fuera de control. Esta hiperactividad neuronal es muy variable en duración, puede estar circunscrita al foco o propagarse y extenderse a áreas vecinas, o a áreas distantes no contiguas del foco inicial. No obstante, no toda crisis convulsiva puede tacharse de epilepsia, como es el caso de la convulsión febril.

La sintomatología clínica de una crisis afecta el estado de conciencia y la actividad motora o sensorial, según el área del cerebro donde se genera la hiperactividad. La hiperactividad neuronal de la crisis se puede registrar mediante el electroencefalograma (EEG) con el trazado de patrones de ondas y signos característicos. La enorme variedad de síntomas y de patrones del EEG es la base para la clasificación de diversas formas de crisis; esta clasificación ha sido de gran utilidad para definir el diagnóstico y su respectivo tratamiento. Los *síndromes epilépticos* se caracterizan por presentar un abanico de signos y síntomas que generalmente ocurren en forma conjunta, pero son de etiología y pronóstico diferencial.

La hiperactividad de un foco puede ser el resultado de un desbalance de los mecanismos excitadores e inhibidores, por incremento en la actividad excitatoria o depresión de la inhibidora. Se sospecha que algunos de los factores desencadenantes de una crisis se deban a cambios iónicos extracelulares e intracelulares que modifican la excitabilidad neuronal; cambios bruscos en el potencial de reposo en forma de cambios paroxísticos de despolarización; o cambios en la liberación de neurotransmisores inhibidores, excitadores o neuromoduladores. Entre los factores que se postulan para explicar la propagación a áreas vecinas o distantes se encuentra la facilitación posttetánica, la aparición de focos secundarios, el foco en espejo y la provocación de la activación propagada.

2. Clasificación de las Epilepsias.

2.1. Por origen. Se refiere a la causal que ha generado una enfermedad epiléptica. Ésta puede ser:

- ♦ *Sintomática*, aquella en la cual existe un agente mórbido individualizado; los más comunes son accidentes traumáticos en el encéfalo, accidentes cerebro-vasculares,

hipóxia prolongada, tumores del SNC, enfermedades infecciosas como la meningitis, lesiones postoperatorias, etc.

- ◆ *Idiopática*, si se desconoce el agente causal de la enfermedad.

2.2. Por síndrome epiléptico. Agrupan signos y síntomas que se pueden resumir en:

- ◆ Relacionados con la localización, ya sean focales, locales o parciales.
- ◆ De carácter generalizado, idiopáticos o sintomáticos.
- ◆ De carácter indeterminado en cuanto a ser focales o generalizados.
- ◆ Síndromes especiales.

2.3. Por alteración del EEG y sintomatología. Los tipos de crisis se determinan por una serie muy definida de patrones de ondas del EEG y síntomas que afectan el sistema motor y/o sensorial del sujeto que padece la enfermedad epiléptica. En las crisis parciales hay indicio clínico, o del EEG, de inicio local, en tanto que en las generalizadas hay más de un foco de inicio.

- ◆ *Crisis Generalizada: Tónico Clónica (Grand Mal).* Quizás la más conocida por el dramatismo de los síntomas motores involucrados. Se caracteriza por la rigidez tónica de las extremidades seguida de relajación a la que le sucede una fase clónica con temblor en todo el cuerpo. Es común que la persona que padece la crisis se lesione gravemente la lengua por mordedura accidental y suele haber incontinencia urinaria. El EEG evidencia varios focos de inicio.
- ◆ *Crisis Generalizada: Ausencia (Petit Mal).* Se caracteriza al EEG por presentar varios focos de inicio. Su comienzo es repentino y de cese abrupto. Si bien su duración es muy breve, de 10 a 45 segundos, puede ocurrir un centenar de veces durante el día. Hay alteración de la conciencia y puede estar asociado con temblor de párpados y extremidades; puede haber automatismos. Los ataques de ausencia comienzan en la niñez o en la adolescencia.
- ◆ *Crisis Generalizada: Espasmos Infantiles.* Es un síndrome epiléptico de origen bilateral con varios focos de inicio demostrados por EEG. El primer ataque ocurre antes del primer año de edad y suele estar asociado a retardo mental. Se caracteriza por temblores mioclónicos breves y recurrentes del cuerpo y flexiones o extensiones repentinas del cuerpo o brazos.
- ◆ *Crisis Parcial Con Sintomatología Elemental.* Al EEG se observa un foco de inicio específico que no se propaga. No se altera la conciencia ni la atención y el sujeto puede describir el ataque en detalle. Los síntomas motores se caracterizan por movimientos repentinos de las extremidades, de corta duración (60-90 segundos).
- ◆ *Crisis Parcial Compleja (Psicomotora).* El EEG revela un foco de inicio con escasa propagación, usualmente es de carácter bilateral. La mayoría surgen del lóbulo temporal, área de mayor susceptibilidad a la hipóxia e infecciones. La mayoría de los sujetos presentan automatismos que no recuerdan, aunque perciben una advertencia antes de la crisis. Hay una clara alteración de conciencia, la mirada fija, balanceo y

caídas. La crisis suele durar de 30 a 120 segundos y produce cansancio una vez finalizada la crisis.

- ◆ *Crisis Parcial Con Generalización Secundaria.* Se caracteriza por una crisis parcial seguida de una crisis tónico clónica, ambas con las características ya descritas anteriormente.
- ◆ *Estatus Epiléptico.* Se trata de una sucesión de crisis tónico clónicas de más de 30 minutos de duración o de varios episodios cortos. Hay pérdida de la conciencia, la cual no se recupera durante las crisis ni entre ellas. Es un trastorno vitalicio con riesgo de vida para el sujeto que la padece. Por ello es fundamental el inmediato auxilio cardiovascular y respiratorio con tratamiento de apoyo de oxígeno, monitoreo cardíaco, valores iónicos de plasma, etc. Una vez abolidas las convulsiones se debe instaurar un tratamiento de mantenimiento por vía oral.

Las clasificaciones antes expuestas son en extremo simples y no se han incluido otras crisis y formas clínicas como el síndrome de Lennox, crisis focales, pequeño mal picnoléptico, estados crepusculares, distimias episódicas, etc., por ser menos frecuentes y porque escapan a los propósitos del presente apunte del curso de farmacología. No obstante, los fármacos que se tratan aquí son los que en su mayoría se utilizan en la farmacoterapia de las epilepsias por complejas que estas sean, cambiando básicamente el esquema terapéutico de administración y dosificación de fármacos, solos o en combinación. De igual modo, la mayoría de los fármacos que se tratarán tienen indicación en el tratamiento de crisis convulsivas no asociadas a enfermedad epiléptica, como las convulsiones por intoxicación medicamentosa, por síndrome de privación alcohólica o de fármacos, por tóxicos, por patologías (tumores, septicemias, etc.), por alteraciones metabólicas (nivel de glicemia), etc. y en el tratamiento de las convulsiones febriles.

3. Farmacoterapia.

En 1857 Locock reconoció la acción anticonvulsiva del bromo y en 1912 Hauptmann la del fenobarbital. Los trabajos científicos de Berger y los de Merrit y Putnam fueron el paso decisivo para progresar en la investigación y terapéutica de la epilepsia. Berger durante 1924 a 1929 fue el primero en registrar y caracterizar la actividad bioeléctrica (EEG) del cerebro de pacientes epilépticos, describiendo actividad espicular y espicular con ondas características. Durante 1937-'38 Merrit y Putnam sentaron las bases farmacológicas de la actividad anticonvulsivante de la fenitoína, mediante la experimentación animal. Posteriormente Lennox observó que era posible tratar determinadas formas de convulsiones con medicamentos específicos. Solo en 1945 Toman y Taylor concluyeron que no era posible desarrollar un antiepiléptico que controlara todas las formas de crisis y, por tanto, habría que desarrollar fármacos específicos para cada tipo de crisis.

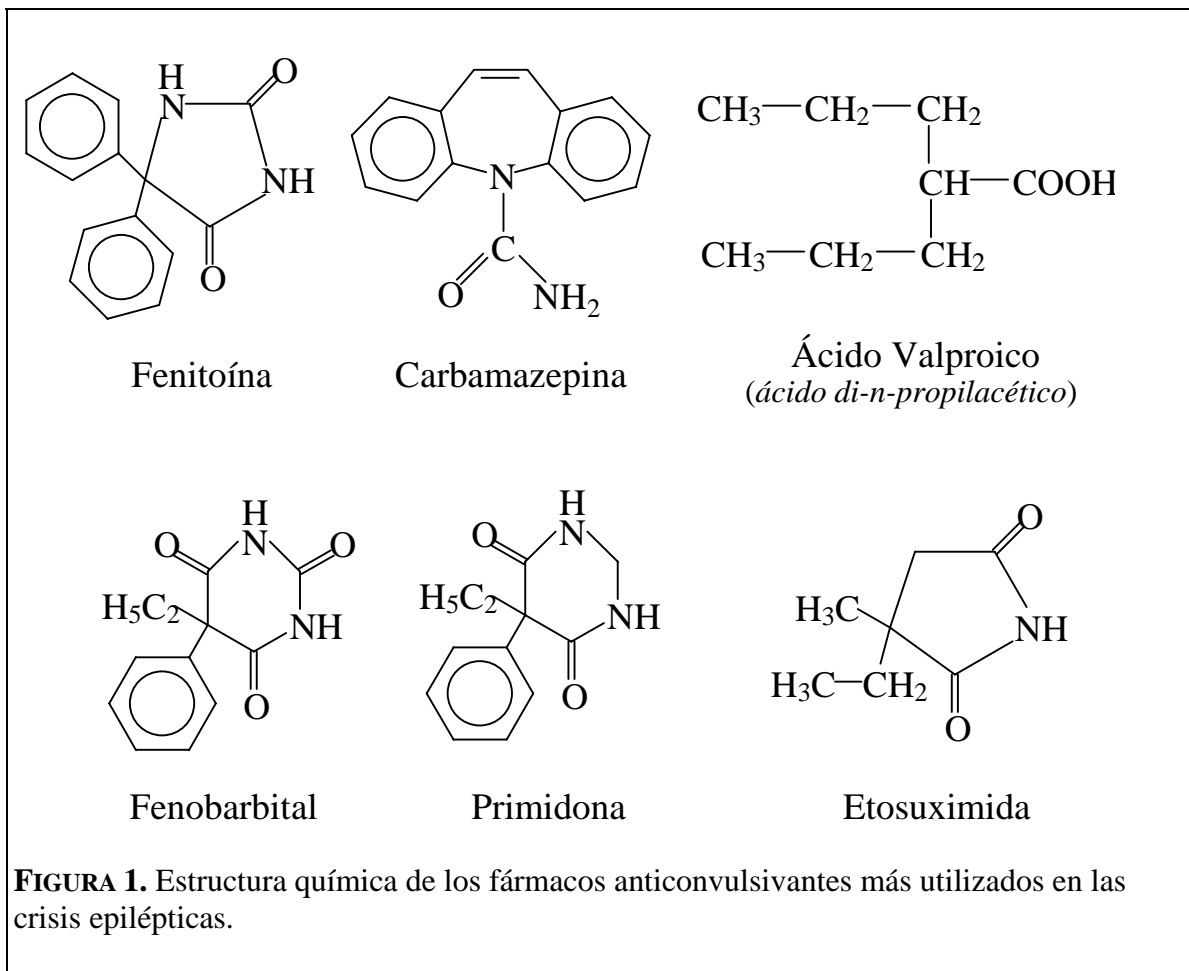
Hasta la década del '60 las epilepsias se trataban en forma empírica mediante el incremento de la dosis de los fármacos hasta que las crisis desaparecieran o se manifestaran signos de intoxicación. Los trabajos de investigación de Plaa y de Buchthal y colaboradores fueron los primeros en demostrar que *el nivel plasmático* y no la dosis *se correlaciona con el efecto clínico* del fármaco antiepiléptico.

Los fármacos antiepilépticos pertenecen a grupos de composición heterogénea; la estructura química de algunos de ellos se muestra en la figura 1. Aunque existe cierta

semejanza estructural entre algunos anticonvulsivantes, no siempre comparten el mecanismo de acción o su espectro terapéutico.

De los fármacos antiepilépticos y anticonvulsivantes disponibles en Chile, los de mayor utilidad son los que se listan a continuación, de utilidad en casi todas las crisis convulsivas, ya sea administrados solos o en combinación.

- ◆ Carbamazepina (Carbactol[™], Carmian[™], Eposal[™], Tagretal[™]).
- ◆ Etosuximida (Suxinutín[™]).
- ◆ Gabapentina (Normatol[™]).
- ◆ Fenitoína (como sal sódica, Epamín[™])
- ◆ Fenobarbital (como sal sódica).
- ◆ Primidona
- ◆ Ácido valproico, como ácido o sales de sodio o de magnesio (Atemperator[™], Depakene[™], Leptilán[™], Valcote[™]).
- ◆ Benzodiazepinas: diazepam, midazolam, clorazepato y clonacepam.



Dada la complejidad de la enfermedad epiléptica, no existe un consenso respecto al tratamiento medicamentoso y hay varios esquemas terapéuticos de farmacoterapia antiepiléptica. Clasificando los síndromes epilépticos en crisis parciales, generalizadas y

estatus epiléptico, se puede utilizar un fármaco específico (Tabla I). Por ejemplo, para crisis generalizadas de ausencias o pequeño mal, el fármaco de primera elección es el ácido valproico y, si no ceden las crisis, se puede utilizar como segunda elección la etosuximida.

TABLA I. Farmacoterapia anticonvulsiva según el síndrome epiléptico.

Síndrome/Crisis	1ª Elección	2ª Elección	3ª Elección
Parciales			
<i>Sintomatología elemental</i>	Fenitoína	Gabapentina	
<i>Complejas (Psicomotoras)</i>	Carbamazepina		
<i>Generalización secundaria</i>	Fenitoína	Fenobarbital	Gabapentina
Generalizadas			
<i>Tónico clónicas (Gran Mal)</i>	Fenitoína	Fenobarbital	Carbamazepina
<i>Ausencias (Pequeño Mal)</i>	Ácido Valproico	Etosuximida	
<i>Espasmos infantiles</i>	Fenobarbital		
Estatus Epiléptico	Diazepam <i>i.v.</i> bolo Diazepam inf. lenta	Fenitoína	(1)

(1) Un anestésico general (halotano) + un relajante muscular (succinilcolina)

FENITOÍNA.

- ◆ *Mecanismo de acción.* Bloqueo de canales de sodio dependientes de voltaje en estado inactivo, inhibiendo la propagación de descargas del foco epiléptico. No afecta el umbral de estímulo (inicio del foco).
- ◆ *Farmacocinética.* Absorción oral lenta y variable. Su vida media es larga (10-60 hrs) y dosis dependiente, debido a su metabolismo hepático con cinética saturable.
- ◆ *RAM.* Alteraciones hematológicas: trombocitopenia, neutropenia. Hiperplasia gingival, hirsutismo, náuseas, vómitos, dolor epigástrico; ataxia, incoordinación motora.

FENOBARBITAL Y PRIMIDONA.

- ◆ *Mecanismo de acción.* La primidona es metabolizada en el organismo a fenobarbital y a feniletilmalonamida, el cual es unas 16 veces menos potente que el fenobarbital. Aumentan el flujo de iones cloro en el canal GABA_A, aumentando la probabilidad de

tiempo abierto del canal y el tiempo promedio de apertura. Se ha sugerido también la posibilidad que a concentraciones terapéuticas pueda bloquear canales de sodio dependientes de voltaje en su estado inactivado. Inhibe la propagación de descargas del foco epiléptico.

- ◆ *Farmacocinética.* Absorción oral lenta y completa. Poseen metabolismo hepático, ambos son inductores enzimáticos como todo barbitúrico, tienen vida media larga y excreción renal.
- ◆ *RAM.* Somnolencia, sedación (con tolerancia a estos efectos). Osteomalacia que se corrige con vitamina K; anemia megaloblástica corregible con ácido fólico, y alteración de la coagulación que se recupera con vitamina K. Al igual que la fenitoína, el fenobarbital influye negativamente en las facultades cognitivas, retrasando el aprendizaje en niños.

CARBAMAZEPINA.

Además de su acción antiepiléptica, controla los paroxismos dolorosos en la neuralgia esencial del trigémino y en otras neuralgias faciales genuinas, por su acción antineurálgica selectiva.

- ◆ *Mecanismo de acción.* Bloqueo frecuencia y voltaje dependiente del canal de sodio inactivado. Inhibe propagación del foco epiléptico.
- ◆ *Farmacocinética.* Absorción oral completa, lenta. Metabolismo hepático. Vida media larga (15 a 36 hrs). Es autoinductor de su propio metabolismo.
- ◆ *RAM.* Puede producir hepatitis. Somnolencia, visión borrosa, diplopía, ataxia, dermatitis, alteraciones hematológicas: neutropenia, agranulocitosis y anemia aplásica.

ETOSUXIMIDA.

- ◆ *Mecanismo de Acción.* Es un antagonista de canales de calcio tipo T.
- ◆ *Farmacocinética.* Absorción oral completa, no se une a proteínas plasmáticas y tiene buena distribución al líquido céfalo raquídeo; no se acumula en el tejido adiposo. Tiene vida media larga (60 hrs adulto, 30 hrs niños), su metabolismo es hepático y su excreción es renal.
- ◆ *RAM.* Náuseas, vómitos, somnolencia, letargo, mareo, urticaria, dermatitis y reacciones hematológicas.

ÁCIDO VALPROICO.

- ◆ *Mecanismo de acción.* A diferencia de los demás antiepilépticos, el ácido valproico no actúa sobre un receptor farmacológico, sino que ejerce su acción sobre tres enzimas: inhibe las enzimas GABA-transaminasa y semialdehído deshidrogenasa y estimula la enzima glutamato deshidrogenasa. Como resultado, se produce un aumento del neurotransmisor inhibitorio GABA.
- ◆ *Farmacocinética.* Absorción oral completa y rápida. Metabolismo hepático. Alta unión a proteínas plasmáticas.
- ◆ *RAM.* Náuseas, vómitos (se minimiza con los alimentos). Somnolencia, cefaleas. Se ha descrito una posible insuficiencia hepática mortal en los primeros 6 meses de administración en niños menores de 2 años. Está absolutamente contraindicado en el primer trimestre de embarazo por inducir defecto del tubo neural y espina bífida.

BENZODIAZEPINAS.

El mecanismo de acción, farmacocinética y las RAMs de las benzodiazepinas se verán en la clase correspondiente. En el tratamiento de las epilepsias se utilizan el diazepam, el clorazepato, el clonacepam y el midazolam. Un aspecto importante del clonacepam es que desarrolla tolerancia después de los primeros 6 meses de tratamiento y ya no es más útil. Por esta razón se prefiere utilizar el midazolam en el tratamiento crónico, ya que éste último no desarrolla tolerancia.

GABAPENTINA.

Es un antiepiléptico derivado del GABA y relacionado estructuralmente a éste. De reciente introducción en Chile, está indicado como terapia aditiva en crisis epilépticas parciales y en crisis parciales con generalización secundaria, en pacientes que no han obtenido control satisfactorio con los anticonvulsivantes convencionales solos o en combinación. Su mecanismo de acción no está del todo dilucidado, pero se postula que se une a receptores no GABA-érgicos específicos en neuronas del hipocampo, hiperpolarizando el potencial de membrana. Su característica farmacocinética más importante, a diferencia del GABA, radica en su capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica.

OM-HIDANTOÍNA™.

Es un preparado anticonvulsivante para las epilepsias en todas sus formas, excepto para ausencias o pequeño mal. Es útil también en la Corea. Su formulación incluye difenilhidantoína, fenobarbital y ácido ascórbico.

4. Principios Generales del Tratamiento.

Aunque la evolución sin tratamiento de la epilepsia es desconocida, en general se acepta que es de mal pronóstico. Con farmacoterapia, un 70% de los enfermos se curan o disminuyen sus crisis. Se tiende a instaurar un tratamiento precoz para evitar la progresión de las crisis de reciente aparición hacia la epilepsia crónica. El tratamiento está orientado *al empleo de un solo fármaco* (según Tabla I). Se debe iniciar la *administración* de manera *gradual*, para evitar las intolerancias, aumentando las dosis hasta controlar las crisis convulsivas o hasta que los efectos adversos resulten intolerables. La *monoterapia* debe apurarse todo lo posible. Si el fármaco no es eficaz o parcialmente eficaz, se debe reemplazar por uno de segunda elección o, según el protocolo, por un tercero. Si la monoterapia no resuelve el problema, se procede a combinar dos fármacos. El rango terapéutico de los antiepilépticos se debe tomar como una indicación aproximada, ya que hay diferencias en la dosis que puede tolerar cada paciente. En general, los *niveles plasmáticos* (ver tabla II) no se miden continuamente durante todo el tratamiento. Son más útiles en algunas situaciones:

- ◆ Al comienzo del tratamiento, una vez alcanzado el estado estable (unas 4 semanas).
- ◆ Si existe sospecha de mal cumplimiento de la farmacoterapia.
- ◆ Si se agrega un nuevo fármaco anticonvulsivo.

- ◆ Con cada nuevo ajuste de dosis (en el estado estable).
- ◆ En el embarazo.
- ◆ Cuando hay problemas para la eliminación del fármaco (por ejemplo, daño hepático o renal).

El tratamiento farmacológico debe acompañarse de medidas higiénicas para evitar los *factores que aumentan el riesgo de padecer una crisis*: la fatiga, la falta de sueño, algunos medicamentos, la estimulación lumínica intermitente (televisión, luces estroboscópicas, etc.) y otros. En el caso del uso de fenitoína, se debe exacerbar el aseo bucal para evitar la hiperplasia gingival.

Este tratamiento diario se mantiene inicialmente por 3 a 5 años, aunque no hay normas sobre el tiempo en que debe retirarse. En un porcentaje de los pacientes, sin embargo, el tratamiento es de por vida. Cualquiera que sea el fármaco con el cual está siendo tratado el paciente, *su retirada debe ser lenta*, en semanas o meses, lo que es particularmente importante en el caso de los derivados de *barbitúricos* y *benzodiazepinas*, en las que junto con el riesgo de recaída, puede aparecer un síndrome de abstinencia.

5. Ajuste Óptimo de la Dosificación.

La dosis inicial se calcula por peso y edad del paciente, sugiriéndose que *se inicie* con la *dosis mínima* recomendada. Debido a la *variabilidad individual* el paciente puede intoxicarse a dosis terapéuticas; además, como la farmacoterapia debe mantenerse por años (o incluso de por vida), es deseable usar la mínima dosis posible. Se determina el intervalo de administración según la vida media del fármaco. La *vida media de eliminación* es el parámetro a considerar en el intervalo de administración, tendiéndose a administrar el fármaco el menor número de veces posible durante el día a fin de aumentar el cumplimiento de las indicaciones. Luego de haberse alcanzado el estado de equilibrio (de 4 a 5 vidas medias; de 20 a 30 días en el caso de carbamazepina), se debe evaluar la dosis prescrita clínicamente y con niveles plasmáticos. Según la evolución del paciente, se requerirá una segunda determinación de los niveles plasmáticos 1 ó 2 años después, o cada vez que se cambie de terapia. Una vez alcanzado el esquema terapéutico que permite el control de las crisis, la farmacoterapia debe mantenerse por 3 a 5 años, tras lo cual se evaluará el ajuste de dosis o la supresión del tratamiento farmacológico.

6. Tratamiento de las Convulsiones Febriles.

Las convulsiones febriles no constituyen enfermedad epiléptica; se dan sobre todo en niños de 3 meses a 5 años. Existe un tratamiento profiláctico eficaz para prevenir las recidivas con fenobarbital, ácido valproico o diacepam. Dado que el riesgo de recidiva es relativo y que los efectos adversos secundarios al uso de estos fármacos son importantes, sólo se considera este tratamiento profiláctico en niños de alto riesgo. Otro enfoque es la administración de diazepam por vía rectal en cuanto se instaura el episodio convulsivo o bien cuando la temperatura rectal sube por encima de 38°C.

7. Epilépsia y Alcoholismo.

La ingesta social de alcohol, en pequeñas dosis, no provoca ni favorece la aparición de crisis epilépticas. Frente a un paciente que sufre de crisis epiléptica y tiene antecedentes de ingesta de alcohol, las diversas posibilidades diagnósticas pueden ser:

- ♦ *Crisis epiléptica por privación alcohólica.* Son pacientes alcohólicos que hacen crisis dentro de las primeras 48 horas sin ingesta de alcohol. Las crisis no se relacionan con enfermedad epiléptica.
- ♦ *Crisis epiléptica accidental.* Se trataría de personas de bajo umbral epiléptico que sufren intoxicación alcohólica. No requiere tratamiento farmacológico específico, debiendo evitar la ingesta de alcohol.
- ♦ *Alcohólicos con epilépsia preexistente.* Ameritan tratamiento antiepiléptico el que se ve dificultado por el incumplimiento reiterado sumado a la *inducción de enzimas hepáticas por la ingesta crónica de alcohol.*
- ♦ *Epilépsia alcohólica.* Son aquellas crisis que ocurren en forma recurrente y espontánea en alcohólicos que no han ingerido alcohol por largo tiempo y en los cuales no se pesquisan factores epileptógenos a excepción de la ingesta de alcohol. Es un grupo numéricamente pequeño y que *debe* ser tratado con antiepilépticos.

8. Epilépsia y Embarazo.

Epilépsia y embarazo son una entidad clínica bastante complicada, pues se debe considerar la acción teratógena de los fármacos antiepilépticos y la posibilidad de daño fetal por hipoxia debida a una crisis convulsiva. Es recomendable que previo al embarazo las crisis epilépticas hayan sido controladas por a lo menos un año. La evolución de las crisis epilépticas es impredecible durante el embarazo; una vez producido el embarazo debe continuarse con el (los) fármaco(s) que controlaron las crisis. El cambiar de fármaco conlleva el riesgo de no controlar las crisis y efectos deletéreos para la madre y el feto. El ácido valproico y la fenitoína son los fármacos de mayor índice teratógeno, en tanto que el fenobarbital y el clonacepam se consideran “más seguros”.

La lactancia no está contraindicada ya que las cantidades del fármaco que pasan a la leche son mínimas y no provocan daño al recién nacido. El niño nace con trastornos de la coagulación que pueden ser revertidos por la administración de vitamina K y ácido fólico. El fenobarbital produce farmacodependencia a barbitúricos en el recién nacido, en tanto que en la lactancia éste induce somnolencia en el lactante.

La eclampsia, un cuadro agudo caracterizado por convulsiones tónico clónicas originado por una hipertensión durante el embarazo, *puede* presentarse antes, durante o hasta 24 horas después del parto. Dado que el episodio convulsivo es agudo y, de no haber un síndrome epiléptico preexistente, las convulsiones deberían ceder con sulfato de magnesio (*iv* o *im*). Si las convulsiones no ceden, se administra diazepam (*iv*) y de no cesar con éste, se debería administrar a continuación fenobarbital. En la mayoría de los casos,

esta farmacoterapia aguda debería ser suficiente para suprimir el episodio convulsivo. Sin embargo, se puede dar el caso que la paciente aún con diazepam y fenobarbital continúa con convulsiones. En tal caso, se debe proceder a dar anestesia general profunda, ante lo cual si cesará el episodio convulsivo.

Finalmente, la hipertensión grave se trata con hidralazina y clorpromazina para tratar la sicosis post eclampsia.

9. Interacciones.

Son múltiples las interacciones de los anticonvulsivantes con otros grupos de fármacos, pero hay algunas de mayor relevancia que se pueden destacar.

Fenitoína, fenobarbital y primidona disminuyen por inducción enzimática la vida media del ácido valproico y la carbamazepina. El ácido valproico, a su vez, inhibe el metabolismo del fenobarbital, por lo que se requiere ajustar la dosis de éste último. Los antiinflamatorios no esteroideos desplazan a los antiepilépticos de sus sitios de unión a las proteínas plasmáticas, con el consecuente riesgo de intoxicación. Finalmente, se puede mencionar que fenitoína, fenobarbital y primidona, disminuyen la concentración plasmática de los anticonceptivos orales y de fármacos digitálicos.

TABLA II. CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICA DE LOS ANTICONVULSIVANTES

Fármaco	F (%)	T _{MÁX} (h)	Vd (l/Kg)	U.P.P. (%)	C.T. (µg/ml)	E.U. (%)	T _{1/2} (h)	T _{EE} (días)
Ác. Valproico	90-100	1-2	0.1-0.2	85-95	50-100	40	9-18	2
Carbamazepina	75-85	6-12	0.8-1.6	70-78	6-12	1-2	20-50 [†] 10-25	7
Etosuximida	95-100	1-3	0.7	0	40-100	10-20	30-70	7
Fenitoína	80-100	4-12	0.5-0.8	86-93	10-20	2	10-60 [‡]	5
Fenobarbital	100	0.5-4	0.5-0.6	40-50	15-35	10-40	70-120	15-20
Primidona	90	2-4	0.6-1	25	6-12	30-60	6-12	2-3
Diazepam (i.v.)		0.1	0.9-2	96-98			20-100	(5-14)

NOTAS:

F: Fracción absorbida del fármaco.

T_{MÁX}: Tiempo necesario para que el fármaco alcance el nivel plasmático máximo.

Vd: volumen de distribución.

U.P.P.: Unión a proteínas plasmáticas.

E.U.: Excreción urinaria.

T_{1/2}: Semivida.

T_{EE}: Tiempo necesario para alcanzar el estado estable.

† La semivida de la carbamazapina disminuye el primer mes de tratamiento por autoinducción enzimática.

‡ Debido a la cinética no lineal de la fenitoína, la semivida varía según la dosificación administrada.

BIBLIOGRAFÍA

Chadwik D. (1988). Drug withdrawal and epilepsy. When and how? *Drugs*, **35**: 579-583.

Chan W.K. (1985). Alcoholism and epilepsy. *Epilepsia*, **26**: 323-333.

Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (1989). Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*, **39**: 389-398.

Delgado A.V., Wasterlain C., *et al.* (1982). Management of status epilepticus. *New England J. of Med.*, **306**: 1337-1340.

Dreyer R. (1971). Farmacoterapia de las epilepsias. *Acta Clinica Documenta Geigy*. E. Rossi Eds. 95 pp.

Flórez J. y Armijo J.A. (1994) Fármacos antiepilépticos y anticonvulsivantes. En *Farmacología Humana*, 2ª edición. Capítulo 31, pp. 425-437. Masson-Salvat Medicina.

Galdames D. (1989). Visión actual del tratamiento de las Epilépsias. *Actualizaciones en Medicina*, **7**: 1-27.

Janz D. (1982). Antiepileptic drugs and pregnancy: Altered utilization patterns and teratogenesis. *Epilepsia*, **23 (suplement 1)**: S19-S28.

Matson R.H, Cramer J.A., *et al.* (1985). Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin and primidone in partial and secondary generalized tonic-clonic seizures. *New England J. of Med.*, **313**: 145-151.

Rogawski M.A. and Porter R.J. (1990). Antiepileptic drugs: pharmacological mechanisms and clinical efficacy with consideration of promising developmental stage compounds. *Pharm. Rev.*, **42**: 223-286.

Facilitado por la Universidad de Chile

Súmese como **voluntario** o **donante** , para promover el crecimiento y la difusión de la **Biblioteca Virtual Universal**.

Si se advierte algún tipo de error, o desea realizar alguna sugerencia le solicitamos visite el siguiente **enlace**.



editorial del cardo