

TRATAMIENTOS EN LA EPILEPSIA. I

PARTE

Para saber tratar las epilepsias hay que tener conceptos muy claros sobre los diferentes tipos de epilepsia y además sobre las características individuales e incluso la farmacocinecia de estos medicamentos. En el capítulo anterior vimos de forma general la historia de los fármacos antiepilépticos y la acción fisiopatológica de algunos de ellos, en este momento nos toca valorar las distintas formas de tratamiento en la epilepsia.

¿Cuáles son los mecanismos de acción farmacológica?

Este aspecto se ha desarrollado impetuosamente en los últimos años. No obstante, hay que señalar dos mecanismos fundamentales de acción farmacológica:

- Los agentes modificadores de la transmisión sináptica
- Los que actúan a nivel de los canales iónicos.

El conocimiento de los diferentes mecanismos nos permite precisar las diferencias entre el efecto de un fármaco y sus reacciones adversas.

¿Cuáles son los aspectos más importantes del tratamiento con FAE?

Pese al desarrollo de la industria farmacéutica no se ha creado el FAE ideal capaz de controlar todas las crisis o de curar la enfermedad, por lo tanto el facultativo debe de ser cuidadoso a la hora de elegir un medicamento.

Existen algunos puntos que siempre se deben de tener en cuenta al tratar un enfermo con crisis recurrentes de epilepsia.

Tabla No 1.

ASPECTOS IMPORTANTES EN EL TRATAMIENTO ANTIEPILEPTICO

1. Asegurarse que el diagnóstico sea el correcto.
2. El FAE hay que seleccionarlo según el tipo de crisis de epilepsia y teniendo en cuenta la clasificación de las crisis.
3. El tratamiento debe de ser indicado por personal especializado o entrenado en esto.
4. Se comienza por un solo FAE (el de elección).
5. El tratamiento debe de ser explicado cuidadosamente al paciente, con todas las reacciones adversas que suelen tener los medicamentos.
6. El medicamento elegido debe de comenzarse en dosis bajas e ir aumentando paulatinamente hasta llegar al control de las crisis. La aparición de signos de intoxicación sin obtener control de las crisis es un indicador de que el antiepiléptico escogido no está surtiendo efecto.
7. El uso de más de un FAE debe ser solo indicado por un especialista en epilepsia que conozca las reacciones entre medicamentos.
8. El tratamiento debe de iniciarse lo antes posible, pues, a mayor tiempo con crisis, menor será la probabilidad de una remisión de las crisis.

¿Cómo aplicar el tratamiento?

Hay normas para aplicar un tratamiento específico que no deben de ser violadas:

- Conocer el tipo de crisis de epilepsia.
- Conocer el fármaco y su farmacocinética.
- Dar prioridad al uso de un solo fármaco antiepiléptico.
- Conocer los efectos tóxicos del fármaco que utilizamos.

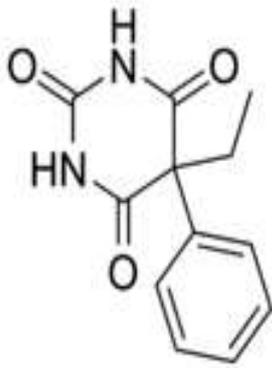
¿Cómo dividir los fármacos antiepilépticos?

De una forma didáctica y no necesariamente científica, los dividimos en dos grandes grupos, los antiepilépticos “convencionales” o “clásicos” y los “nuevos” o “modernos”

que incluyen los que surgieron a partir de 1990. Como podrán ver ya estos últimos tienen casi 20 años de haber salido al mercado y no tienen nada de “novedosos”.

¿Cuáles son los principales principios activos de los fármacos antiepilépticos llamados “clásicos” o “convencionales”?

Fenobarbital(1-3).



Efecto antiepiléptico: incrementa el efecto inhibitorio del gamma-amino-butírico(GABA), por lo aumenta la conducción intracelular postsináptica de cloro(4).

Acción: hipnótica, aunque reduce la fase del sueño REM (en español Movimientos Rápidos Oculares)

Absorción: biodisponibilidad lenta

Pico máximo: por vía oral el pico se alcanza a las 16 horas; por

vía endovenosa el pico ocurre 15 o 30 minutos después de su administración

Vida media: 50 - 140 horas

Metabolismo: hepático

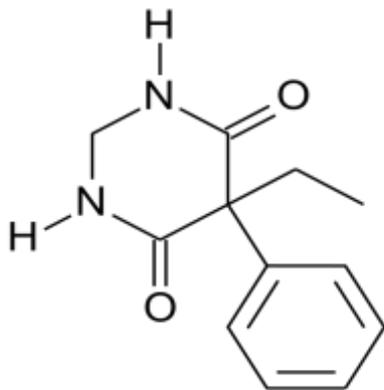
Eliminación: renal

Dosis: 3 a 5mg/Kg en niños y 2 a 5 mg/kg en adolescentes y adultos

Indicación: crisis generalizadas, menor efectividad en las crisis focales. Es efectivo en la mayoría de todas las crisis de epilepsia, excepto en las ausencias, su utilidad principal es en las crisis generalizadas raras de tipo parcial. Es el tratamiento de elección en el neonato y se utilizó durante muchos años en el tratamiento “profiláctico de las crisis febriles”, aunque esto último está en desuso por la benignidad de estas crisis y por los efectos negativos del fenobarbital a largo plazo sobre la cognición de los niños(5). Es importante conocer que las crisis conocer que aunque no es muy efectivo en las crisis mioclónicas, se puede utilizar específicamente en la epilepsia mioclónica juvenil, aunque el valproato es el medicamento de elección en estos casos(6). El fenobarbital es un medicamento de uso en el tratamiento del estado de mal epiléptico cuando este es refractario a las benzodicepinas y a la fenitoina, con sus efectos indeseables como sedación prolongada y depresión respiratoria(7).

Toxicidad y efectos adversos: letargo, irritabilidad, disartria, nistagmus, y marcha con aumento de base de sustentación. Los efectos en niños son más importantes, bajo control de impulsos ante el estrés y pseudocrisis. Además, en niños reduce el nivel cognitivo intelectual y provoca la conocida hiperquinesia paradójica. Es fácil de observar depresión acompañado de problemas de la memoria en menores(8). Es importante señalar que es común encontrar pacientes con niveles de tolerancia al fenobarbital elevado. A largo plazo se describen con el fenobarbital, osteoporosis, fibromatosis plantar, contractura de Dupuytren, artralgias y “hombro congelado”: Reacciones alérgicas dermatológicas, hepatitis y toxicidad hematológica son menos frecuentes(9)

Primidona. Mysoline (10-12)



La primidona es un barbitúrico ureídico derivado del fenobarbital, se considera como un desoxibarbitúrico(13). Químicamente es un compuesto cíclico que presenta 2 grupos carbonílicos unidos ambos a un nitrógeno(14-17). Estos tienen la propiedad de sufrir hidrólisis ácida o hidrólisis básica con la consecuente formación de

aminas y ácido carboxílico(15, 18). Aproximadamente el 25% de la primidona es convertida en fenobarbital(12)

Agonista de los receptores del Ácido Gamma Amino Butírico

Indicado en crisis parciales o focales simples y complejas y crisis tónico clónicas generalizada. Inductor del sueño por mecanismo poco conocido

Dosis de mantenimiento adulto: 250–1500 mg/día

Dosis de mantenimiento en niños: 15–30 mg/kg/día

Administración: dos veces por día

Alcanza niveles máximos en suero 2–5 hrs

Absorción: biodisponibilidad rápida

Metabolismo: hepático

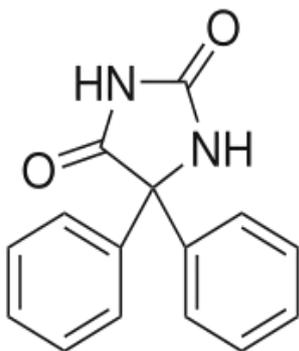
Tiempo medio de eliminación o vida media: entre 4 – 12 horas. El derivado de fenobarbital 50-160 hrs. La Phenylethylmalonamide de 29 a 36 horas

Efectos secundarios: similares al fenobarbital

Interacción medicamentosa: La primidona es inductor de enzimas hepáticas y reduce niveles séricos de otros fármacos antiepilépticos, así como de la teofilina, la walfarina, los estrógenos y al progesterona.

Fenitoína (Dilantín)(19-22)

La **fenitoína sódica** es un antiepiléptico de uso común. Es un compuesto aprobado por



la FDA en 1953 para su uso en convulsiones. La fenitoína actúa bloqueando la actividad cerebral no deseada mediante la reducción de la conductividad eléctrica entre las neuronas, bloqueando los canales de sodio sensibles al voltaje. Como bloqueador de los canales de sodio cardíacos, la fenitoína tiene efectos como agente antiarrítmicocardiovascular..

Acción: mediante el bloqueo en los canales de calcio y sodio estabiliza las membranas excitadas por el bloqueo de neuronas que descargan repetitivamente y evitan la propagación de descargas focales(21)

Dosis de mantenimiento: 5–15 mg/kg/día en pocos casos se puede pasar de entre 300 y 400 mg/día debido a los efectos tóxicos que produce

Mínimo de administración de dosis en adulto: una vez por día

Dosis en niño pueden estar fraccionadas

Máxima concentración en sangre entre 4-12 horas de la toma oral.

90% se une a la proteína plasmática

Vida media entre 9 y 140 horas (promedio, 22 hrs).

Administración que puede darse incluso una vez por día.

Se metaboliza a nivel hepático. Se elimina a nivel renal.

Niveles en suero 10–20 µg/mL

Interacción con otros medicamentos:

Con los inductores de las enzimas hepáticas disminuye su nivel en sangre, ejemplo oxcarbamazepina, carbamazepina, benzodiazepinas y otros.

Con el valproato, inhibe el metabolismo de la fenitoína e incrementa esta en forma libre y disminuye el total de la fenitoína.

Con la carbamazepina y la ethosuximida inducen el metabolismo de la fenitoína

Efectos adversos:

Los más frecuentes son la ataxia neurológica, nistagmus, diplopía, vértigo, temblor, disartria, dolor de cabeza, disquinesia y neuropatía periférica.

Toxicidad hepática acompañada por rash, fiebre, linfadenopatía y eosinofilia, sugestiva de reacción hipersensible

Endocrino: acelera el metabolismo del cortisol, disminuye la hormona tiroidea e incrementa la conversión del T4 a T3, tratamientos a largo tiempo pueden causar hipocalcemia y efecto sobre el metabolismo de la vitamina D que lleva a osteoporosis.

Hematológico: anemia megaloblástica, anemia aplásica, leucopenia y linfadenopatía.

Embarazo: puede dársele a la madre y al recién nacido vitamina K de no hacerlo incrementaría riesgo de sangramiento. En la embarazada produce teratogenicidad 2 o 3 veces más que lo normal, los más conocidos son paladar hendido, defectos congénitos cardíacos y otros.

Dental: hiperplasia gingival.

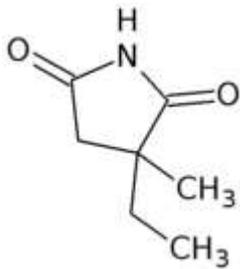
Puede producir hirsutismo.

Indicación. Crisis focales o parciales complejas, crisis generalizadas tónico clónicas.

Totalmente inefectivo en las crisis de ausencia.

Etosuximida. Zarontin(23-25)

Metabolito: derivados del Methyl succinimide



La etosuximida, se desarrollo en 1950 como tratamiento alternativo de las crisis de ausencia, con menor toxicidad que la trimetadiona.

Mecanismo de acción: Su mecanismo de acción es el bloqueo de los canales de calcio tipo-T, localizados en el tálamo y que reduce

la comunicación tálamo-cortical.

Indicaciones: solo para crisis de ausencia típicas.

Dosis de mantenimiento en adultos: 500–1500 mg/día

Dosis en niños: 10–15 mg/kg/día

Administración: Frecuencia mínima de 1 vez por día

Tiempo de vida media: En el adulto 40-70 horas

En el niño 20 – 40 horas.

Farmacocinética: Los niveles plasmáticos máximos ocurren 2 horas(entre 1 y 4 horas) después de la administración en pacientes adultos y pediátricos(24).

Metabolismo: hepático

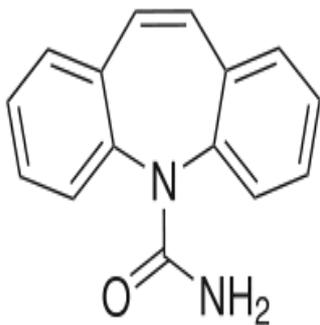
Interacción medicamentosa: es mínima pues no induce ni inhibe la formación de enzimas hepáticas.

Eficacia: se indica en las ausencias infantiles, es el medicamento de elección en niños que puedan desarrollar hepatotoxicidad

Efectos secundarios: Los efectos secundarios comunes asociados incluyen, la náusea, vómitos, dolor epigástrico, anorexia y diarrea. Efectos adversos como somnolencia fatiga y ataxia. Efectos psiquiátricos como problemas del sueño, cambios en el comportamiento, depresión, alucinaciones, ansiedad, irritabilidad y agresividad, estos síntomas desaparecen con la reducción o eliminación del fármaco(25)

Carbamazepina (Tegretol/Carbamol) (26-31)

Es un iminostilbeno, semejante en estructura a los antidepresivos tricíclicos – imipramina.



Mecanismo de acción: Bloqueador de los canales de sodio. Al actuar a nivel de la bomba de sodio, durante la despolarización axonal, no solo evita las crisis sino que modifica la respuesta tetánica al electroshock.

Indicaciones: Crisis parciales o focales simples o parcialmente generalizadas y crisis tónico clónicas

generalizadas

Dosis de mantenimiento:

Adulto 15-40 mg/kg/día.

Niños: 10–30 mg/kg/día

Niveles séricos: 4–12 µg/mL

Nivel máximo en sangre se alcanza entre 4–8 hrs

Dosis de administración:

Administración: La carbamazepina 200mg debe de suministrarse 3 veces al día o hasta 4 veces al día, la de 400 mg dos veces al día

Absorción: hepática

Eliminación: renal

Interacción medicamentosa:

Efecto de la carbamazepina sobre otras drogas es el inducir el metabolismo del valproato, la ethosuximida, la fenitoina, el clonazepam, la oxcarbamazepina

Efecto de otras drogas sobre la carbamazepina son que la fenitoina y el fenobarbital disminuyen los niveles en sangre de carbamazepina, pero incrementan los niveles del epoxido.

Producen inhibición enzimática de la carbamazepina el cimetidina y el verapamilo.

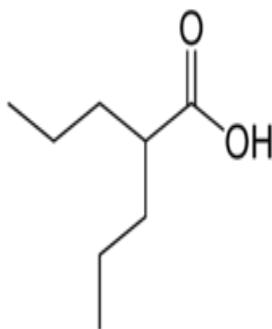
Efectos adversos:

Neurológicos: nistagmus, visión borrosa, mareos, diplopía y/o ataxia. Hematológicos: son raros e incluyen leucopenia, anemia y/o trombocitopenia por supresión de la función de la médula de los huesos, raramente también efectos proliferativos como la eosinofilia y la leucositosis, la eosinofilia o anemia aplásica, un 10% de los pacientes sufren leucopenia usualmente en el primer mes. Gastrointestinales: anorexia, nauseas y vómitos, la hepatotoxicidad es rara. Piel: rash entre el 3 – 5, raramente ocurre alopecia. Endocrino: hiponatremia. Teratogenicidad: incremento de la espina bífida

Efecto en psiquiatría: en psiquiatría es muy utilizado cuando se trata de pacientes con síntomas asociados a una lesión estática del SNC y como tratamiento coadyuvante de la irritabilidad en algunas psicosis. También como estabilizador en las enfermedades bipolares (psicosis maníaco depresivas)

Ácido Valproico. Depakote(32-35)

Mecanismo de acción: incrementa la respuesta post sináptica del ácido gaba-aminobutírico. Bloquea los canales de sodio. Produce, además, aumento de la conductancia del ión potasio en la membrana celular.



Indicaciones: crisis de ausencia (100% de eficacia). En la epilepsia fotosensitiva es la droga de elección. Buen control de las crisis tónico clónicas generalizadas y de las epilepsia mioclónicas. En las crisis parciales o focales simples y

secundariamente generalizadas no es tan efectivo, aunque se cree mejor que la fenitoina y la carbamazepina

Dosis:

En adultos entre 20-40mg/Kg/día

En niños 10 – 40 mg/kg/día

Concentraciones en plasma 50–150 µg/mL

Máximas concentraciones en plasma desde 1 – 8 horas

Absorción oral >95%

Metabolismo: hepático

Eliminación entre 9 -21 horas

Administración: el valproato de liberación lenta una vez por día, el normal tres veces por día.

Vida media entre 2 y 21 horas con una media de 12-13 horas, lo que puede ser más corta si otras drogas inducen a la oxidación del valproato. El tiempo de vida media en el neonato es entre 22 y 66 horas, pero baja a niveles menores en los primeros meses de vida.

Interacción medicamentosa: el valproato incrementa los niveles de fenobarbital posiblemente inhibe el mecanismo de este. Con respecto a la fenitoina desplaza a la fenitoina de la proteína libre e inhibe su metabolismo lo que da una gran cantidad de niveles de fenitoina libre en plasma

El efecto de otros fármacos antiepilépticos es el siguiente: la fenitoina, la carbamazepina o el fenobarbital disminuyen las concentraciones en el suero, debido a la inducción de un salicilato posiblemente desplaza al valproato del plasma.

Efectos adversos: Neurológicos similar a la carbamazepina, visión borrosa, mareos, nistagmus. Gastrointestinales: anorexia, náuseas, vómitos, dispepsias, diarreas o constipación. Aumento de peso. En la piel: prurito o rash que es raro. Caída del cabello reversible. Hematológico: trombocitopenia, alteraciones en la función plaquetaria.

Neurológico: temblor esencial reversible. Hepatotoxicidad severa, merece especial mención la falla hepática y la pancreatitis aguda observada en pacientes menores de dos años, polimedicados; se trata de un inhibidor del metabolismo hepático que aumenta el nivel sérico de la mayoría de los medicamentos con los que se asocia

Efectos teratogénicos: espina bífida debida a depleción de folatos, es uno de los FAE en que más efectos teratogénicos se reporta. Síndrome de ovario poliquístico.

Pancreatitis hemorrágicas fatales.

Clobazam(36)

Benzodiazepina con baja acción ansiolítica (80% menor) y menos sedativa; Efecto agonista en el receptor GABA-A y sobre la conducción del ión calcio así como en el funcionamiento adecuado de los canales de sodio

Metabolismo: hepático

Niveles plasmáticos: pico máximo entre 1 - 4 horas

Metabolito: en el hígado a norclobazam (N-desmethyloclobazam)

Eliminación: 10 – 50 horas

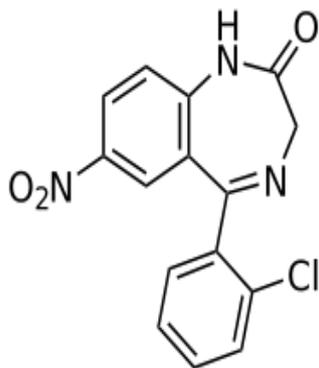
Efectividad: epilepsia parcial, crisis generalizadas o parciales secundariamente generalizadas y síndrome de Lennox Gastaud

Dosis: 10 – 20 mg/día

Efecto adverso: similar a otras benzodiazepinas; vómitos, ataxia, visión borrosa, diplopia, irritabilidad, depresión, fatiga muscular y mareos

Clonazepam(36, 37).

Fue la primera benzodiazepina utilizada en la epilepsia. Actúa sobre el receptor GABA-A y los canales de sodio



Absorción: 80% vía oral

Metabolismo: hepático

Eliminación: entre 20 – 28 horas

Excreción: urinaria

Efectividad: crisis mioclónicas y generalizadas; en menor grado, en las crisis parciales. Tratamiento de emergencia en el estado de mal epiléptico

Efectos secundarios: similar a las benzodiazepinas; produce sedación. En niños, los efectos adversos ocasionan sedación con hiperactividad, depresión cardiovascular o respiratoria, depresión psiquiátrica y aumento de la salivación.

¿Cuál es la importancia de conocer el manejo de estos Fármacos?

Lo más importante es que estos fármacos son los más utilizados, por ser de fácil acceso y de bajo costo, en nuestro continente hay muchos que son genéricos y dentro de estos los hay de mejor o peor calidad, en dependencia del prestigio de la industria que lo produce. Pero siempre están disponibles casi todos estos fármacos.

**ES MUY IMPORTANTE CONOCER TODO LO REFERENTE A LOS FÁRMACOS DENOMINADOS
CLÁSICOS O CONVENCIONALES, PUES USTED PUEDE INDICARLOS O MANEJAR SUS DOSIS EN
ZONAS APARTADAS DONDE NO HAY UN ESPECIALISTA EN EPILEPSIA**

1. Nelson E, Powell J, Conrad K, et al. Phenobarbital pharmacokinetics and bioavailability in adults. *J Clin Pharmacol*1982;22:141-48.
2. Wilensky A, Friel P, Levy R, Comfort C, Kaluzny S. Kinetics of Phenobarbital in normal subjects and epileptic patients. *Eur J Clin Pharmacol*1982;23:87-92.
3. Mattson R, Cramer J, Collins J, Smith D, et al. Comparison of carbamazepine, Phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N Engl J Med*1985;313:145-51.
4. MacDonald R, Tywan R, editors. Kinetics properties and regulation of GABA-receptor channels. New York: Plenum Press; 1992.
5. Rosman N, Colton T, Labazzo J, et al. A controlled trial of diazepam administered during febrile illnesses to prevent recurrence of febrile seizures. *N Engl J Med*1993;239:79-84.
6. Resor S, Resor L. The neuropharmacology of juvenile myoclonic epilepsy. *Clin Neuropharmacol*1990;13:465-91.
7. Shaner M, McCurdy S, Herring M, Gabor A. Treatment of status epilepticus: a prospective comparison of diazepam and phenytoin versus Phenobarbital and optional phenytoin. *Neurology*1988;38:202-7.
8. Brent D, Crumrine P, Varma R, Brown R, Allan M. Phenobarbital treatment and major depressive disorder in children with epilepsy: a naturalistic follow-up. *Pediatrics*1978;80:909-17.
9. Cramer J, Mattson R, editors. Phenobarbital toxicity. New York: Raven Press; 1995.
10. Cloyd J, Miller K, Leppik I. Primidone Kinetics: effects of concurrent drugs and duration of therapy. *Clin Pharmacol Ther*1981;29:402-7.
11. Bourgeois B, Dodson W, Ferrendelli J. Primidone, Phenobarbital and PEMA, I: seizure protection, neurotoxicity and therapeutic index of individual compounds in mice. *Neurology*1983;33:283-90.
12. Oleson O, Dam M. The metabolic conversion of primidone to phenobarbitone in patients under long-term treatment. *Acta Neurol Scand*1967;43:348-56.
13. Litter M, editor. Compendio de farmacología. . 2da ed. Buenos Aires1983.
14. Fieser L, Fieser M, editors. Química orgánica fundamental. . La Habana: Edición Revolucionaria; 1972.
15. Pasto D, Johnson C, editors. Determinaciones de estructuras orgánicas. : Edición Revolucionaria; 1980.
16. Korolkovas A, Burckhalter J. Compendio esencial de química farmacéutica. . Madrid: Reverte1983.
17. Briant J, Harold A. Química de los compuestos orgánicos Madrid: Aguilar1960. p. 328.
18. Morrison R, Boyd R, editors. Organic chemistry. La Habana: Edición Revolucionaria; 1977.

19. Jung D, Powell J, Watson P, Perrier D. Effect of dose on phenytoin absorption. *Clin Pharmacol Ther* 1980;28:479-85.
20. Merritt H, Putnam T. Sodium diphenyl hydantoinate in the treatment of convulsive disorders. *JAMA*1938;111:1068-973.
21. DeLorenzo R. Phenytoin mechanism of action Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS. New York: Raven Press; 1995.
22. Privitera M. Clinical rules for phenytoin dosing. *Ann Pharmacother*1993;27:1169-73.
23. Coulter D, Huguernard J, Price D. Characterization of ethosuximide reduction of low-threshold calcium current in thalamic neurons. *Ann Neurol*1989;25:582-93.
24. Glasko A. Antiepileptic drugs: biotransformation, metabolism, and serum half-life. *Epilepsia*1975;16:376-91.
25. Dreifus F, editor. Ethosuximide: toxicidad. 4ta ed. New York: Raven Press; 1995.
26. Pellock J. Carbamazepine side effects in children and adults. *Epilepsia*1987;28(3):S64-70.
27. Schindler W, Haefliger F. Über derivative de Iminostilbenzyls. *Helv Chim Acta*1954;37:472-83.
28. Callaghan N, Kenny R, O'Neil B, Crowley M, et al. A prospective study between carbamazepine, phenytoin and sodium valproate as monotherapy in previously untreated and recently diagnosed patients with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*1985;48:639-44.
29. Bernus I, Dickinson R, Hooper W, Eadie M. Early-stage autoinduction of carbamazepine metabolism in humans. *Eur J Clin Pharmacol*1994;47:355-60.
30. Kalviainen R. Long-term safety of tiagabine. *Epilepsia*2001;42(suppl3):46-8.
31. Brodie M, Richens A, Yuen A. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Lancet*1995;345:476-79.
32. daSilva M, MacArkle B, McGowan M. Randomised comparative monotherapy trial of phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine or sodium valproate for newly diagnosed childhood epilepsy. *Lancet*1996;347:709-13.
33. Loscher W. Correlation between alterations in brain GABA metabolism and seizure excitability following administration of GABA aminotransferase inhibitors and valproic acid—a reevaluation. *Neurochem Int*1981;3:397-404.
34. Norwack W, Johnson R, Englander R, Hanna G. Effects of valproate and ethosuximide on thalamocortical excitability. *Neurology*1979;29:96-9.
35. Fischer J, Barr A, Paloucek F, Dorociak J, Sount A. Effect of food on the concentration profile of enteric-coated valproic acid. *Neurology*1988;1319-22.
36. Goodman A, Gilman A, editors. *Las bases farmacológicas de la terapéutica La Habana*1994.
37. AHFS Drugs Information Geneva1993.