

UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA VEGA

FACULTAD DE ESTOMATOLOGIA

OFICINA DE GRADOS Y TITULOS



PROGRAMA DE TITULACION PROFECIONAL

AREA DE ESESTUDIO: FARMACOLOGIA

TITULO: ANTICONVULSIVANTES Y ANTIEPILEPTICOS

AUTOR: LÓPEZ VARGAS ROSA

ASESOR: DR. ARANIBAR DEL CARPIO OMAR

LIMA 2017

## ***DEDICATORIA***

*Dedico este trabajo en primer lugar a Dios,*

*Ya que gracias a él he logrado concluir mi carrera.*

*A mis padres y hermana, por hacer de mí*

*Una mejor persona, por estar siempre brindándome*

*Su apoyo incondicional y sus consejos para hacer de mí*

*una mejor persona, sin ellos esto no hubiese sido posible.*

*A mi enamorado que siempre está acompañándome,*

*Apoyándome e impulsarme a ser una mejor*

*Persona cada día.*

## ÍNDICE

ÍNDICE .....	3
INTRODUCCION .....	11
1. CONVULSIONES .....	13
1.1. CAUSAS DE LAS CONVULSIONES .....	14
1.2. CLASIFICACIÓN DE LAS CONVULSIONES .....	16
A- CRISIS FOCALES (LOCAL, FOCAL) .....	16
B.- CRISIS GENERALIZADAS. ....	17
C.- CONVULSIONES ACTUALMENTE NO CLASIFICADAS. ....	19
D.- ESTADO EPILÉPTICO. ....	19
1.3 MECANISMO DE LAS CONVULSIONES .....	19
1.4 MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANTICONVULSIVANTES. ....	20
2 EPILEPSIA. ....	25
2.1. CLASIFICACION INTERNACIONAL DE LOS SINDROMES EPILEPTICOS .....	26
2.2. MECANISMOS BÁSICOS DE LA EPILEPSIA. ....	27
2.3. MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANTIEPILÉPTICOS .....	28
3. FÁRMACOS ANTICONVULSIVANTES Y ANTIEPILÉPTICOS .....	30
DIFENILHIDATOINA ( Fenitoina) .....	32
CARBAMACEPINA .....	34

OXCARBAMAZEPINA.....	36
ETOSUXIMIDA .....	38
ACIDO VALPROICO.....	39
CLONACEPAM.....	40
LAMOTRIGINA. ....	41
LEVETIRATETAM.....	43
TOPIRAMATO. ....	44
TIAGABINA.....	45
VIGABATRINA.....	47
GABAPENTINA. ....	48
FENOBARBITAL. ....	49
PRIMIDONA .....	50
FELBAMATO.....	50
CONCLUSIONES.....	52
BIBLOGRAFIA .....	53

## ÍNDICE DE CUADROS.

CUADRO 1 CAUSAS DE LAS CONVULSIONES MÁS COMUNES, SEGÚN GRUPOS ETARIOS. .....	15
CUADRO 2 CLASIFICACIONES SEGÚN LA ILAE, CLASIFICACIÓN DE LAS CRISIS EPILEPTICAS. ....	27
CUADRO 3 ANTIEPILEPTICOS Y ANTICONVULSIVANTES DE SELECCIÓN EN LOS TIPOS DE EPILEPSIA .....	31

## INDICE DE FIGURAS.

FIGURA 1 INACTIVACION DE LOS CANALES DE SODIO. ....	21
FIGURA 2 INACTIVACION DEL SISTEMA GABA .....	22
FIGURA 3 INACTIVACION D LOS CANALES TIPO T DE CALCIO .....	23

## RESUMEN

Las convulsiones consisten en contracciones involuntarias de los músculos a causa de una descarga anormal en el cerebro, estas convulsiones por lo general suelen ser provocadas, entre las causas más comunes tenemos: hipoxias e isquemias perinatales, hemorragias intracraneales, traumatismos, infecciones en SNC, abstinencia de drogas, trastornos genéticos, enfermedades degenerativas, etc. Las convulsiones se clasifican en: focales, generalizadas, actualmente no clasificadas y estatus epiléptico.

La epilepsia es una alteración neurológica, caracterizada por descargas paroxísticas e hipsincrónica de un grupo de neuronas en el cerebro; la epilepsia se denomina como tal por dos o más eventos convulsivos no provocados en un lapso mayor a 24 horas, que afecta 1% de la población mundial y considerada como la segunda enfermedad neurológica después de la apoplejía.

Mecanismo de acción: comienza en la neurona presináptica con un impulso nervioso que se desplaza a través del axón gracias al intercambio de iones (sodio y potasio), cuando esto llega al terminal del axón estimula a la entrada del calcio, que a su vez estimula la liberación de neurotransmisores (glutamato y GABA), que son liberados al espacio sináptico y captados por los neuroreceptores en la neurona postsináptica (NMDA Y GABA<sub>A</sub> respectivamente).

Los fármacos anticonvulsivantes y antiepilépticos son sustancias destinadas a combatir, prevenir o interrumpir las crisis para proteger al cerebro de daños graves. Mecanismo de acción de estos son: fármacos que actúan inactivando los canales de sodio, actuando en el sistema GABA, actuando sobre el sistema glutamérgico e inactivando los canales T de calcio. Como fármacos de primera elección para cualquier evento convulsivo no provocado tenemos a la carbamazepina, fenitoína, ácido valproico, etosuximida y fenobarbital, los cuales presentan menos efectos adversos a

diferencia de los demás fármacos, ya que en la actualidad no se ha encontrado ningún fármaco que ayude a controlar las crisis sin causar efectos adversos. A continuación hablaremos con mayor detalle de cada uno de estos fármacos.

Palabras claves: convulsión, epilepsia, fármacos anticonvulsivantes, fármacos antiepilépticos, efectos adversos.



## ABSTRACT

Seizure consists of involuntary contraction of the muscles caused by an abnormal discharge in the brain, these seizures generally tend to be caused, and have common causes: hypoxia and perinatal ischemia, hemorrhage intracranial, traumatism, infections in CNS, abstinence from drugs, genetic disorders, degenerative diseases, etc. Seizures are classified into: focal, generalized, currently unclassified and status epilepticus.

Epilepsy is a neurological disorder characterized by paroxysmal discharges hypersynchronous of a group of neurons in the brain; Epilepsy is called as such by two or more convulsive events not raised in one period greater than 24 hours, which affects 1% of the population worldwide and is considered as a second neurological disease after apoplexy. Mechanism of action: begins in the neuron stimulates presynaptic with a boost of nerves that travels through the axon through the exchange of ions (sodium and potassium), when this reaches the axon terminal at the entrance of calcium, which in turn stimulates the release of neurotransmitters (glutamate and GABA), which are released into the synaptic space and captured by the neuroreceptors in the postsynaptic neuron (GABA<sub>A</sub> and NMDA respectively).

Anticonvulsant drugs and antiepileptic drugs are substances intended to combat, prevent or interrupt the crisis to protect the brain from damage. Mechanism of action of these are: drugs that act inactivating the sodium channel, acting on the GABA system, acting on the glutamergic system and inactivating calcium channels T. As drugs of first choice for any unprovoked seizure event have to carbamazepine, phenytoin, acid valproic, ethosuximide, and phenobarbital, which have less adverse effects unlike other drugs, since at present no drug that helps control seizures without causing adverse effects could not be found. Then we'll talk in more detail each of these drugs.

Key words: convulsion, epilepsy, anticonvulsant drugs, antiepileptic drugs, adverse effects

## INTRODUCCION

Las convulsiones, son descargas eléctricas excesivas de un grupo de neuronas que se manifiestan con síntomas motores, sensitivos o de carácter psíquico con o sin pérdida de la conciencia, podemos llegar a tener un episodio convulsivo por varios factores: en el caso de los provocados, traumatismos, hipoxias, alteraciones del sueño, trastornos genéticos, infecciones agudas, etc. y provocados que suelen ser procesos aislados o en una grupo de neuronas que ocurre en personas de un mes de nacidos. Un 60% de crisis convulsivas presentes son crisis focales, las cuales están ubicadas en uno de los hemisferios y puede ocasionar perdida de la conciencia (crisis parciales simples), por otro lado donde no hay perdida de la conciencia (crisis parciales complejas) y algunas que pueden evolucionar de simples complejas y luego generalizadas; el 40% restante son descargas súbitas que abarcan los dos hemisferios, las cuales tenemos: crisis de ausencia donde hay perdida de la conciencia, mioclónicas las cuales están asociadas a trastornos degenerativos del SNC o lesiones, tónicas donde se observa la contracción de los musculatura, clónicas mayor frecuencia en niños con relación a casos febriles y tónico-clónicas donde se observa la contracción de la musculatura y posteriormente sacudidas.

La epilepsia se observa en casi el 1% de la población mundial, conocida desde la antigüedad con el nombre de “enfermedad sagrada”. La epilepsia se denomina como tal con al menos dos eventos convulsivos no provocados ocurridas en un periodo mayor a 24 horas de diferencia entre ellas.

Los anticonvulsivantes y antiepilépticos, son sustancias destinadas a combatir, prevenir o interrumpir los ataques epilépticos para proteger al cerebro de daños. Las investigaciones han reconocido al menos tres mecanismos de acción de los anticonvulsivantes y antiepilépticos los cuales son: 1 - mediación de los canales de sodio dependiendo del voltaje, 2 -incrementos de la transmisión

inhibitoria mediada por el GABA. 3- atenuación de la transmisión excitatoria mediada en primer lugar por el glutamato. El medicamento más antiguo y reconocido para controlar las crisis convulsivas desde 1938 que es la fenitoína, seguido de la carbamazepina, ácido valproico y otros anticonvulsivantes que en transcurso de la presentación daremos a conocer.

## 1. CONVULSIONES.

Una convulsión es una terminología neurológica, que se da con una contracción involuntaria de los músculos, a causa de una descarga anormal, excesiva o actividad neuronal sincrónica en el cerebro.

De acuerdo a la distribución de las descargas, esta actividad anormal del SNC se manifiesta de diferentes formas, que va desde una llamativa actividad convulsiva (crisis convulsiva) hasta fenómenos de expresión subjetiva diferentes de advertir por un observador.(1)

Podemos tener un episodio convulsivo por varios factores (convulsiones provocadas): metabólicos, traumáticos, hipoxias, privados del sueño, etc. Una convulsión no provocada suele ser una sacudida aislada o en grupos que ocurren en periodos de 24 horas en una persona mayor a un mes de edad, en ausencia de factores precipitantes que no causan luego daños sistémicos o en estrecha asociación temporal con un insulto cerebral (convulsiones febriles, traumas craneanos, infecciones, asfixias, agentes tóxicos, tumor cerebral, craneotomía, etc.). Las convulsiones no provocadas pueden ser únicas o algunos casos recurrentes, y estas se incrementa luego de una convulsión no provocada. Una definición que se aceptaba previamente, donde la epilepsia se definía como un fenómeno de dos o más convulsiones no provocadas (comisión sobre la epidemiología y pronóstico, liga internacional contra la epilepsia ILAE, 1993), caracterizada por fenómenos anormales de tipo motor, sensitivo, sensorial, vegetativo o psíquico, con o sin pérdida de la conciencia y acompañado de anomalías electroencefalografías características. En el año 2013 la ILAE acepto las recomendaciones de un grupo de trabajo para modificar las definiciones anteriormente aceptadas. Según la nueva definición, una convulsión es la ocurrencia transitoria de signos y/o síntomas debido a una actividad anormal excesiva o sincrónica neuronal en el cerebro. (2)

A partir de la definición de epilepsia como dos o más crisis no provocadas, su incidencia es aproximadamente 0.3 a 0.5% en todo el mundo, es decir de cada 10 por 1000 habitantes padecen de convulsiones.(1)

### 1.1. CAUSAS DE LAS CONVULSIONES.

<p><b>NEONATOS</b></p> <p><b>&lt;1 mes</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Hipoxias e isquemias perinatales.</li> <li>-Hemorragias intracraneales y traumatismos</li> <li>-Infecciones agudas del SNC</li> <li>-Trastornos metabólicos(hipoglucemia, hipocalcemia, hipomagnésemia)</li> <li>-Abstinencia de drogas</li> <li>-Trastornos genéticos</li> </ul>
<p><b>Lactantes y niños</b></p> <p><b>&gt;1mesy &lt;12 años</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Crisis febriles</li> <li>-Trastornos genéticos (metabólicos, degenerativos, síndromes epilépticos primarios)</li> <li>-infecciones del SNC</li> <li>-trastornos del desarrollo</li> <li>-Traumatismos</li> <li>-Trastornos genéticos</li> <li>-Idiopáticas</li> </ul>

<p><b>Adolescentes</b></p> <p><b>12 a 18 años</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Traumatismos</li> <li>-Trastornos genéticos</li> <li>-trastornos genéticos</li> <li>-Infecciones</li> <li>-Tumores cerebrales</li> <li>-Consumo de drogas</li> <li>-Idiopáticas</li> </ul>
<p><b>Adultos jóvenes</b></p> <p><b>8 a 35 años</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Traumatismos</li> <li>-Abstinencia de alcohol</li> <li>-consumo de drogas</li> <li>-Tumores cerebrales</li> <li>-Idiopáticas</li> </ul>
<p><b>Otros adultos</b></p> <p><b>&gt;35años</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Enfermedades cerebrovasculares</li> <li>-Tumores cerebrales</li> <li>-Abstinencia alcohólica</li> <li>-Trastornos metabólicos (uremia, insuficiencias hepáticas, anomalías electrolíticas, hipoglucemia, hiperglucemia)</li> <li>-Enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades degenerativas del SNC.</li> <li>-Idiopáticas.</li> </ul>

CUADRO 1 Causas de las convulsiones más comunes, según grupos etarios.(1)

## 1.2. CLASIFICACIÓN DE LAS CONVULSIONES.

La identificación del tipo de crisis ha sido fundamental para enfocar una estrategia diagnóstica y escoger una terapia apropiada y aportar una información útil para el diagnóstico, las manifestaciones clínicas son variadas y dependen de las áreas comprometidas en la descarga, puede ir desde una breve pérdida de atención hasta pérdida de síntomas sensoriales, sensitivos o autonómicos o incluso una pérdida de la conciencia con movimientos tónico, clónicos o clónico-tónicos generalizados. En las crisis parciales hay evidencia clínica o EEG del inicio local, en cambio en las crisis generalizadas no hay indicio de un comienzo localizado.(1,3)

**A- CRISIS FOCALES (LOCAL, FOCAL).**- son aquellas que la descarga de impulsos eléctricos afecta solo a una parte del cerebro y corresponde a un 60% de las crisis convulsivas y epilépticas.(4)

**a.- Crisis parciales simples.** También conocidas como jacksonianas, por lo general se origina en el lóbulo frontal y afecta solo el sistema motor, no hay afectación de la conciencia o la orientación, ni afectación a la esfera psíquica. Síntomas motores (contracción de grupo musculares), con signos y síntomas autonómicos (crisis anurética, sialorrea intensa), síntomas somatosensoriales (parestesia, vértigo, alucinaciones simples auditivos visuales), síntomas psíquicos (dejá vu, delirios).(3,4)

**b.-Crisis parciales complejas.** También conocidas como del lóbulo temporal o epilepsia psicomotora: son más frecuentes en adultos y las de mayor resistencia al tratamiento. Por lo general se originan en el lóbulo temporal: principalmente en el hipocampo y amígdala y otras partes del sistema límbico, en los pacientes hay alteración de conciencia o desorientación, puede haber un aura (olor) dejá vu, ilusión sensoria, puede presentar automatismo (caminar sin objetivo chasquear



los labios), algunas personas pueden cometer delitos, tocar piezas musicales y cuando la crisis termina hay amnesia y pueden pasar horas hasta recuperar plenamente la conciencia.(3,4)

**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.(3)

**B.- CRISIS GENERALIZADAS.-** son aquellas que la descarga súbita de los impulsos eléctricos abarca los dos hemisferios cerebrales desde el inicio. Corresponden a un 40% de las crisis epilépticas. Incluyendo varios tipos.(4)

**a.- Ausencias.-** suele presentarse en niños y adolescentes y suelen desaparecer con el tratamiento, de da con descargas que llegan a evidenciarse en los dos hemisferios cerebrales simultáneamente con alteración en el estado de conciencia. A veces las alteraciones son tan cortas que el mismo enfermo no se da cuenta y duran de 5 a 15 segundos y pueden repetirse ente 10 a 20 episodios al día. Las ausencias se clasifican en dos grupos: las ausencias típicas: se caracteriza con breves y repetidos lapsos de perdida de la conciencia sin pérdida del control postural, dura unos segundos la conciencia se recupera tan rápido como se perdió, suele acompañar signos motores bilaterales sutiles, como movimientos rápido de los parpados, movimientos de masticación o clónicos de pequeña amplitud de la mano; Y las ausencias atípicas: la pérdida del conocimiento suele ser mayor duración y un comienzo y un final más evidentes que comprende signos focales o lateralizados,

estas ausencias suelen estar acompañadas de anomalías estructurales difusas o multifocales del cerebro y por ende signos de difusión neurológicos, como retraso mental. (1,4)

**b.- Crisis mioclónicas:** se inicia sin alteración en el estado de conciencia, con presencia de sacudidas musculares breves, bruscas bilaterales y simétricas, que pueden llegar hasta la caída del paciente. Las mioclónicas patológicas aparecen asociadas a trastornos metabólicos, enfermedades degenerativas del SNC o a lesiones cerebrales anóxicas.(1,4)

**c.- Crisis tónicas.** Se observa contracciones musculares sostenidas con alteración de la conciencia y en ocasión con manifestaciones vegetativas. (4)

**d- Crisis clónicas.** Son aquellas que se presentan solo en niños pequeños, por lo normal se relacionen con convulsiones febriles, a veces de duración variable. (4,5)

**e.- Crisis tónico clónicas.** Se inicia de manera súbita y sin presencia de signos, presenta un inicio de contracción muscular y de modo progresivo lleva a sacudidas rítmicas las cuales caracterizan clínicamente a esta crisis. Puede presentarse incontinencia urinaria, lesiones en lengua, ausencia de control de la salivación, aumenta el ritmo cardiaco, la presión arterial y tamaño pupilar, al término de la crisis el paciente presenta dolores de cabeza, fatiga, dolor muscular que le puede durar horas.(1,4,5)

**f.- Atónicas.** Hay disminución y perdida del tono muscular, duración breve, la conciencia se altera brevemente provoca solo una caída de la cabeza hacia delante.(1,4)

**C.- CONVULSIONES ACTUALMENTE NO CLASIFICADAS.** No todas las crisis se pueden clasificar en este grupo entran las convulsiones neonatales y los espasmos infantiles. Algunas tienen la características por flexiones o extensión sostenida breve de ciertos músculos, principalmente proximales incluidos los del tronco.(1,2).

**D.- ESTADO EPILÉPTICO.** Es una crisis prolongada por aproximadamente 20 min estas pueden ser de cualquier tipo de la clasificación anterior, el más característico es la crisis de tónico-clónica que puede llegar a ser mortal.(4)

### **1.3 MECANISMO DE LAS CONVULSIONES.**

Comienza en una zona muy restringida de la corteza cerebral y luego se propaga a las regiones colindantes, es decir la crisis tiene una fase de inicio y otra de propagación. En la fase de inicio se caracteriza por dos sucesos recurrentes que tiene lugar en un grupo de neuronas: 1) descarga de potencial de acción de alta frecuencia, 2) hipersincronización. La descarga empieza con una despolarización relativamente prolongada de la membrana neuronal debido a la entrada de calcio a la célula y esta provoca la apertura de los conductos de sodio, A continuación se produce un potencial de hiperpolarización regulado por los receptores del ácido aminobutírico gamma o por los conductos de potasio según el tipo de célula. Estas descargas sincronizadas en un número de células producen una espiga en el EEG. En condiciones normales la propagación de la descargas se evitan gracias a una hiperpolarización normal y a la existencia de una región circundante de inhibición creada por las neuronas inhibitoria. (1)

#### 1.4 . MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANTICONVULSIVANTES.

Los fármacos anticonvulsivantes son puramente sintomáticos, no ejercen una acción preventiva.

Hay que seleccionar los fármacos o combinación de fármacos de acuerdo a las crisis del paciente.(6)

**a).Fármacos que actúan inactivando los canales de sodio:** esto bloquea la propagación del potencial de acción, estabiliza las membranas neuronales, disminuye la liberación de neurotransmisores, descargas focales y disminución de las convulsiones. Fármacos usados: carbamazepina, oxacarbamazepina, fenitoina, lamotrigina, felbamato y también el valproato, topiramato estos tienen efectos más débiles sobre los canales de Calcio. (6,7)

Inactivación de los canales de sodio intensificados por los anticonvulsivantes (mostrados en letras azules) los cuales provocan una inactivación de los conductos de sodio, lo que disminuye que la neurona haga descargas de frecuencia larga. FIGURA 1

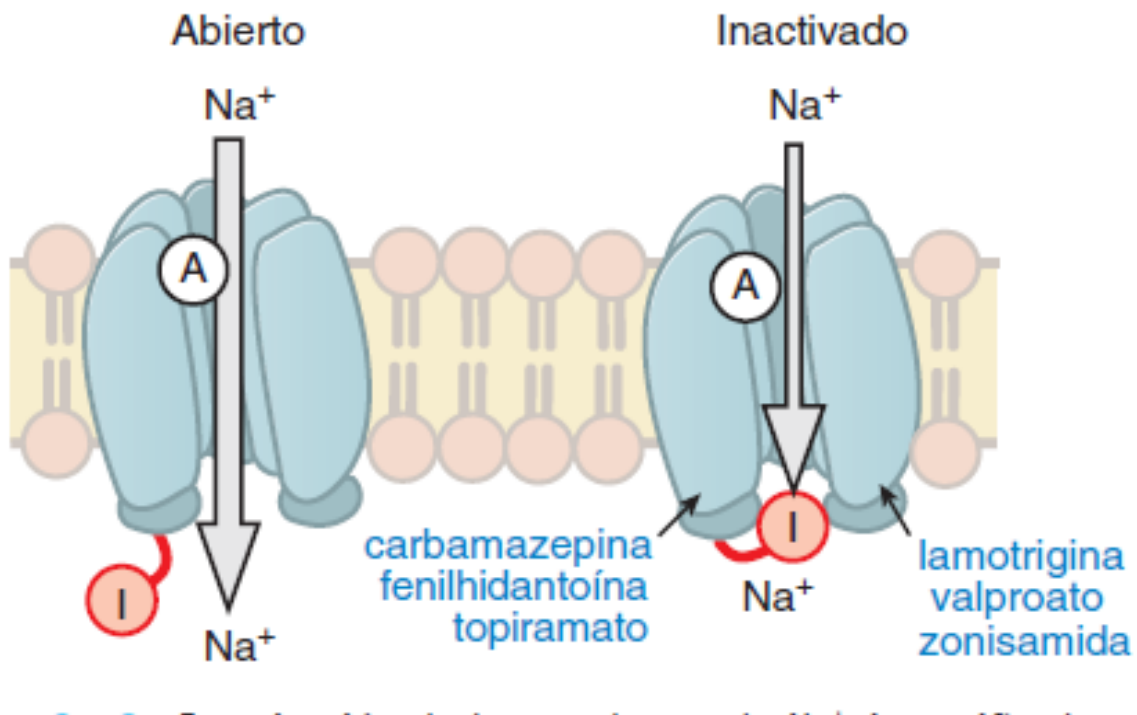


FIGURA 1 INACTIVACION DE LOS CANALES DE SODIO. (6)

**b) Fármacos que actúan sobre el sistema GABA :** fármacos que actúan sobre el sistema GABA, estos lo hacen a diferentes niveles.

- directamente en el receptor GABA<sub>A</sub> el cual tiene muchos canales receptores para las benzodiacepinas y barbitúricos. Las benzodiacepinas usadas con mayor frecuencia son loracepan, diacepan, clobazam y clonacepan. El topiramato actúa sobre este receptor independientemente de las benzodiacepinas y potencian la acción GABA. (6,7)
- inhibiendo la receptación de GABA: triagabina(7)
- inhibiendo la GABA-transaminasa: vigabatrina(7)

- actuando sobre la enzima glutamato descarboxilasa (GAD) el cual transforma el glutamato en GABA: gabapendientes y el valproato actúan sobre esta enzima aumentando la concentración GABA. (6,7)

El receptor del GABA<sub>A</sub> (lado izquierdo) cuando se abre permite la entrada del cloro, lo que aumenta la polarización de la membrana. Los anticonvulsivantes (mostrados en azul mas grande) actúan reduciendo el metabolismo del GABA, otros actúan en el receptor GABA<sub>A</sub> aumentando el ingreso de cloro en respuesta al GABA.(6) FIGURA 2

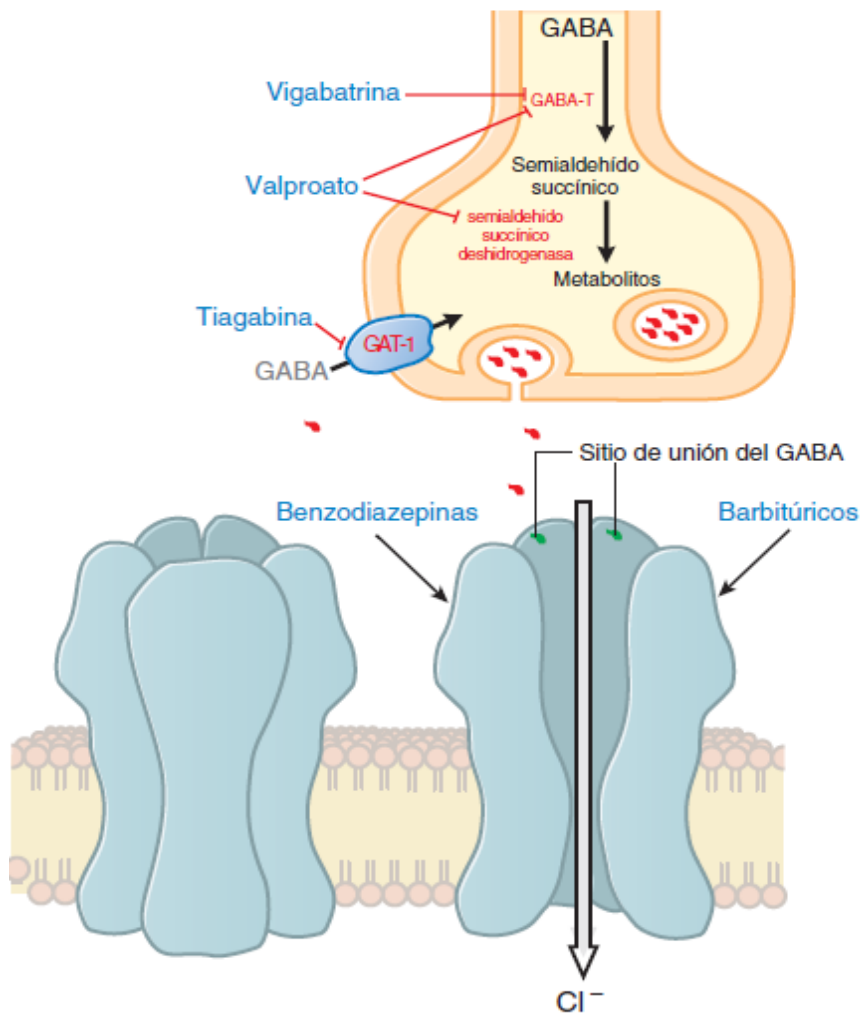


FIGURA 2 INACTIVACION DEL SISTEMA GABA.(6)

C) **Fármacos que actúan sobre el sistema glutamatérgico** los cuales se unen a los diferentes receptores del sistema (AMPA, kainato, NMDA, glicina) y los inhibe. Como son el felbamato y el topiramato.(7)

d). **Fármacos actúan sobre los canales T de calcio**, son eficaces en el caso de las epilepsias generalizadas, la etosuximida es el fármaco que tiene este mecanismo de acción. Otros fármacos recomendados que anulan el canal de calcio son gabapentina, topiramato y lamotricina.(7)

Reducción de la corriente que pasa por los conductos de Calcio del tipo T, inducido por los anticonvulsivos. Algunos antiepilépticos (letra azul) reducen el flujo de Calcio a través de los conductos Calcio de tipo T.(6) FIGURA 3

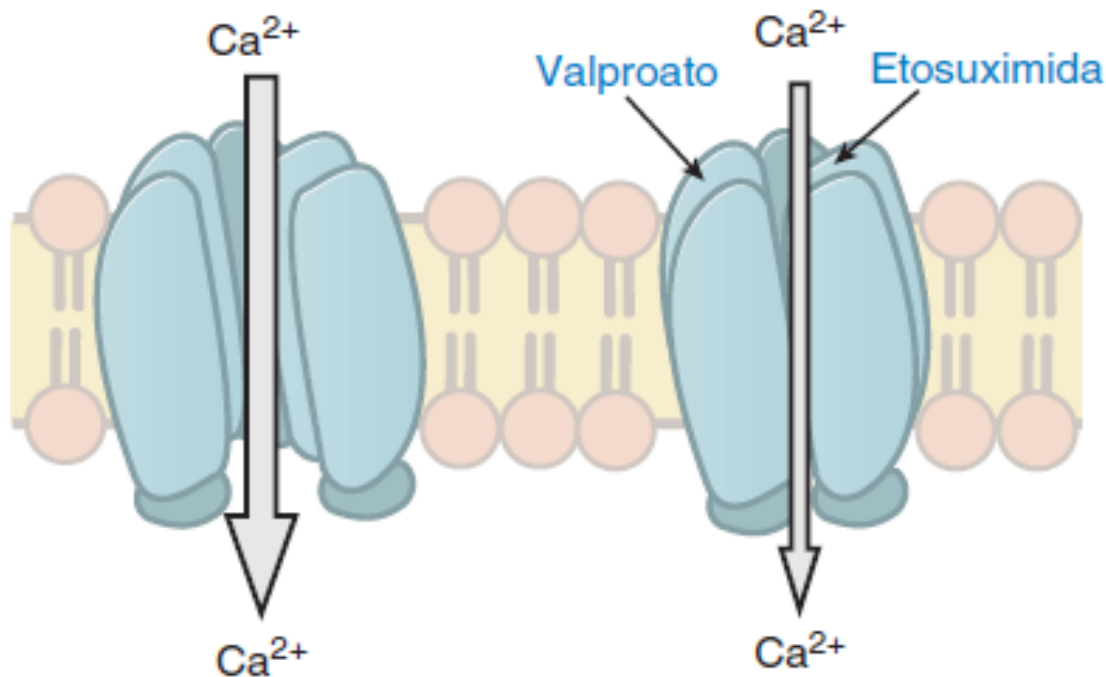


FIGURA 3 INACTIVACION D LOS CANALES TIPO T DE CALCIO (6)

e). Hasta el día de hoy no hay fármacos que cuyo mecanismo de acción principal se base en los canales de potasio, pero el topiramato, zonisamidas y la oxcarbacepina tienen un efecto débil sobre ellos.(7)



## 2 EPILEPSIA.

La epilepsia es una enfermedad conocida desde la antigüedad, en los culturas antiguas se utilizaba la sangría, las trepanaciones craneanas. Las creencias mágico-religiosas consideraban a la epilepsia con el nombre de la “enfermedad sagrada” y los que lo padecía los trataban de dioses en el caso de los faraones, asimismo se consideraba una brujería a las personas que tenían la enfermedad y muchas fueron quemados. Sin embargo el padre de la medicina Hipócrates cerca del año 400 ac, escribió el tratado “acerca de la enfermedad sagrada”, [me parece que la llamada enfermedad sagrada no es más divina que cualquier otra. Tiene una causa natural, al igual que las restantes enfermedades. Los hombres creen que es divina precisamente porque no la conocen...](2)

La incidencia de la epilepsia se observa en casi el 1% de la población mundial, es la segunda enfermedad neurológica después de la apoplejía. El tratamiento estándar permite controlar las convulsiones en un 80% de las personas, más de 500 000 tan solo en Estados Unidos presentan epilepsia no controlada.(3)

Esta enfermedad es más común en niños y aun no se encuentra una droga ideal para el tratamiento, se estabiliza en edades adultas y vuelve a aumentar en las últimas décadas de vida.(3)

La epilepsia es una enfermedad crónica que se caracteriza por episodios críticos recurrentes denominados crisis epilépticas, esta es una descarga paroxística, hipsincrónica, excesiva e incontrolada de un gran número de neuronas. La descarga se inicia en las epilepsias parciales en un foco o grupo de neuronas de características anormales y en las generalizadas de forma dispersa. Esta descarga se propaga después a estructuras normales vecinas cuyo reclutamiento sincronizado produce las manifestaciones EEG.(8)

La internacional League Against Epilepsy (ILAE) ha sintetizado para un mejor entendimiento la clasificación de la epilepsia y los síndromes epilépticos. Al igual que en las convulsiones la epilepsia tiene una misma clasificación, en este capítulo solo mencionaremos la clasificación, en el capítulo anterior está desarrollada. (7)

## 2.1. CLASIFICACION INTERNACIONAL DE LOS SINDROMES EPILEPTICOS

<b>CRISIS PARCIALES</b>
Crisis parciales simples (sin alteración de la conciencia )
Síntomas motores
Síntomas sensitivos
Síntomas autónomos
Síntomas psíquicos
Crisis parciales complejas(con alteraciones de la conciencia)
Crisis parciales que evolucionan a generalizadas
<b>CRISIS GENERALIZADAS</b>
Tónico-clónicas
Ausencias típicas
Ausencias atípicas
Atónica
Mioclónicas
Clónicas
Tónicas

CUADRO 2 Clasificaciones según la ILAE, clasificación de las crisis epilépticas. (7)

## **2.2. MECANISMOS BÁSICOS DE LA EPILEPSIA.**

La comunicación entre neuronas se lleva a cabo mediante potencial de acción, que se propongan a lo largo del axón de forma centrífuga, permitiendo el transporte intraneuronal de la señal, y las síntesis, que permiten la transmisión interneuronal mediante impulsos químicos que se convierten en señales eléctricas. La membrana neuronal es semipermeable a diferentes iones. Esto permite cambios rápidos en la diferencia de potencial entre el interior y exterior de la célula. En la fase de reposo, los iones de sodio, presentan en concentraciones elevadas en el espacio extracelular, fluyen lentamente al interior de la célula, y los iones de potasio fluyen al exterior. Una bomba activa de sodio y potasio, que utiliza ATP para obtener energía, reemplaza los iones desplazados manteniendo la negatividad del interior celular con respecto al exterior (potencial de reposo). El flujo hacia el interior de los iones de sodio y calcio incrementa la tendencia de la membrana hacia la despolarización, mientras que la entrada en la célula de los iones de potasio y cloro favorece la hiperpolarización. Cuando los canales de sodio se abren, permitiendo que los iones de sodio entren en el espacio intracelular, la membrana celular se despolariza hasta el umbral, dando lugar a un potencial de acción. La salida del potasio de la célula lleva a la repolarización. Cuando el terminal presináptico del axón es estimulado por un potencial de acción, se produce la entrada de calcio en la célula, que desencadena la liberación de neurotransmisores. Estos se acoplan a los receptores de membrana postsinápticos originando potenciales postsinápticos excitados (EPSP) e inhibitorios (IPSP). La suma de los EPSP y los IPSP sincronizados da lugar a la actividad eléctrica que registra en el electroencefalograma. El glutamato

y el aspartato son los principales neurotransmisores excitados del SNC, mientras que ácido gamma-aminobutírico(GABA) es el principal neurotransmisor inhibitorio.(7)

La excitabilidad neuronal anómala que origina la crisis se denomina epileptogenicidad. Esta se debe a una disminución de las propiedades inhibitorias de las neuronas o aun aumento de las propiedades excitadoras. Las alteraciones electrolíticas, los fármacos y los tóxicos pueden dar lugar a crisis epilépticas por alterar el equilibrio entre la excitabilidad y la inhibición neuronal. El aumento de potasio extracelular favorece a las descargas neuronales repetitivas, la hipocalcemia aumenta la excitabilidad de la membrana neuronal, permitiendo la sincronización y la propagación del impulso anormal. La hipomagnesemia, la hiperglucemia, la hipoxia y la isquemia también pueden originar crisis epileptogénicas. Algunos fármacos, como los antidepresivos tricíclicos, y tóxicos también desencadenan la aparición de crisis.(7)

### **2.3. MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANTIEPILEPTICOS.**

Los fármacos antiepilepticos actúan bloqueando principalmente el inicio o la propagación de las convulsiones. Esto sucede a través de diversos mecanismos que modifican la actividad de los conductos iónicos o neurotransmisores y en la mayor parte de los casos los fármacos tienen efecto pleiotrópico. Los mecanismos comprenden inhibición de los potenciales de acción del sodio de una manera dependiente de la frecuencia (difenilhidantoina, carbamazepina, lamotricina, topiramato, zonisamida, lacosamida, rufinamida), inhibición de los conductos de calcio regulado por voltajes (difenilhidantoina, gabapentina, pregabalina), atenuación de la actividad del glutamato (lamotricina, topiramato, felbamato), reforzamiento de la función de los receptores GABA (benzodiacepina y barbitúricos), mayor disponibilidad del GABA (ácido valproico, gabapentina, tiagabina) así como

modulación de la liberación de las vesículas sinápticas (levetiracetan). Los dos fármacos mas eficaces para las crisis ausencias, la etosuximida y el ácido valproico, probablemente actúan inhibiendo los conductos de calcio de tipo T en las neuronas talámicas. (1)

### 3. FÁRMACOS ANTICONVULSIVANTES Y ANTIEPILEPTICOS.

Selección de fármacos de acuerdo a la clasificación de las convulsiones.

TIPOS DE CONVULSIONES	FÁRMACOS DE PRIMERA ELECCION	FÁRMACOS DE SEGUNDA ELECCION
<b>CONVULSIONES FOCALES</b>		
<b>CONVULSIONES SIMPLES</b>  <b>CONVULSIONES COMPLEJAS</b>	Lamotrigina Carbamazepina Oxcarbazepina Difenilhidantoina levetiracetam	Topiromato Zonisamida* Ácido valproico Tiagabina* Gabapendientes* Lacosamida* Fenobarbital Primidona felbamato
<b>PARCIALES CON CONVULSIONES TÓNICO CLÓNICAS GENERALIZADAS</b>	Ácido valpróico Lamotrigina Topiramato	Zonisamida* Fenitoina Carbamazepina Fenobarbital Primidona felbamato
<b>CONVULSIONES GENERALIZADAS</b>		

<b>CONVULSIONES AUSENCIA</b>	<b>DE</b>	Ácido valproico	Lamotrigina
		Etosuximida	clonazepam
<b>CONVILSIONES MIOCLONICAS</b>		Valproato Clonazepan	Levetiracetan
<b>CONVULSIONES TONICOCOLONICAS</b>		Carbamazepina Fenobarbital difenilhidantoina Primidona Valproato	Lamotrigina Levetiracetam Topiromato
<b>CONVULSIONES ATÍPICAS CRISIS DE AUSENCIA.</b>		Acido valproico Lamotrigina Topiromato	Clonazepam felbamato

\*Como terapia complementaria.

CUADRO 3 antiepilépticos y anticonvulsivantes de selección en los tipos de epilepsia (1,6,7)

## DIFENILHIDATOINA ( Fenitoína)

La difenilhidatoína es un fármaco anticonvulsivo no sedante más antiguo, presentado en 1938 después de una valoración sistemática de compuestos, como el fenobarbital, que alteraba las convulsiones inducidas por electricidad en animales de laboratorio. (8-9).

**Mecanismo de acción:** inhibe los canales de sodio, bloqueando selectivamente las descargas de alta frecuencia. Además regula la actividad de la ATPasa- sodio/potasio y tiene a restablecer el equilibrio iónico provocado por un exceso de despolarización. A concentraciones altas inhibe la entrada de calcio durante la fase de despolarización y su movilización intracelular, interfiriendo con los sistemas dependientes de la calmodulina y los nucleótidos cíclicos e inhibiendo la liberación de neurotransmisores tanto excitadores como inhibidores. Actúa más en corteza cerebral que en diencefalo. Afecta más las neuronas normales que propagan las descargas que las del foco epiléptico y las que descargan anormalmente más que la transmisión normal, careciendo de acción sedante.(8,9,11)

**Farmacocinética:** En el estómago, la absorción es pobre, debido a que es muy insoluble en el pH ácido; en el intestino, la absorción es lenta y se reduce en presencia de comida, en embarazo y enfermedades intestinales. Presenta una disponibilidad de 95%, los niveles son máximos a las 4-12 horas. No puede administrarse por vía intramuscular, pues precipita y puede causar necrosis tisular. Por vía intravenosa se debe administrar muy lentamente, de forma directa o diluida en suero salino. La proporción de fármaco no unido a la proteína es superior en recién nacidos, pacientes con hipoalbuminemia y cuando se asocia con otros medicamentos que también se unen a proteínas. Presenta un volumen de distribución de 0,6-0,8 l/Kg. Se elimina de forma casi completa por vía hepática, mediante el sistema enzimático p-450. La cinética de eliminación no es línea; a partir de



ciertas dosis, el incremento de la concentración plasmática con cada aumento de dosis es muy acusado. La semivida es de aproximadamente 22 horas. Alcanza el estado estable en 2-4 semanas, algunos individuos tienen la limitación genética en la capacidad de metabolizar la fenitoína. La dosis debe reducirse en paciente con insuficiencia hepática grave, la hemodiálisis no afecta su concentración plasmática. En los pacientes ancianos, con insuficiencia renal, insuficiencia hepática o hipoalbuminemia deben utilizar dosis inferiores.(7,9,10)

**Interacciones farmacológicas:** Los antiácidos, el calcio y los nutrientes enteral reducen su absorción. Sus niveles pueden reducirse o elevarse cuando se administra junto a carbamacepina o fenobarbital, que inducen y compiten por las enzimas hepáticas. El valproato, los salicilatos y la feniltutazona, la desplazan de la albumina. Por su efecto inductor del citocromo P-450 la fenitoína puede disminuir la concentración de varios medicamentos (anticoagulantes orales, anticonceptivos hormonales, ciclosporinas, antirretrovirales). El valproato, la isoniácida, la aminodarona y el fluconazol inhiben su metabolismo.(7, 12,13)

**Efectos secundarios:** aunque mejor tolerado al comienzo del tratamiento que la carbamazepina o el valproato, es más frecuente que produzca efectos secundarios en tratamientos crónicos que con frecuencia pasan inadvertidos. Las reacciones adversas dosis-dependientes suelen observarse con niveles por encima de 20mg/L y de menor a mayor intensidad son: nistagmo sin diplopía, disartria y alteraciones moderadas de la coordinación, ataxia, visión borrosa y diplopía, náuseas, vómitos, somnolencia, alteraciones mentales, imposibilidad de deambulación, encefalopatías con alteraciones cerebelosas y troncoencefálicas que implican a una conducta y la conciencia, coma y convulsiones. La administración intravenosa puede producir flebitis, hipotensión y alteraciones

cardiacas, por lo que debe administrarse a una velocidad inferior a 50mg/min. En cavidad oral hiperplasia gingival, complicaciones con la coagulación, etc. (8, 13, 14)

**Indicaciones terapéuticas:** crisis parciales simples, complejas y secundarias generalizadas. Es ineficaz en el tratamiento de crisis de ausencia y mioclónicas.(7)

**Dosificación:** 300- 400 mg/ día (3-6 mg/kg en adultos; 4-8mg/kg en niños) cada 12-24 horas (1)

## IMINOESTILBENOS

### CARBAMACEPINA

**Mecanismo de acción:** se utiliza como antiepiléptico, como analgésico y como antimaníaco. Estabiliza las neuronas presinápticas y postsinápticas. Actúa sobre canales de sodio dependiendo del voltaje, haciendo más lenta la recuperación de la despolarización y reduciendo la posibilidad de que aparezcan potenciales de acción repetitivos de frecuencia elevada. Además, bloquea el flujo de sodio y calcio hacia el interior de la neurona, a través del receptor de N-metil-D-asparto (NMDA). Posiblemente también actúa sobre receptores de purinas, monoamina y acetilcolina.(7,10)

**Farmacocinética:** su absorción oral es lenta e incompleta especialmente a dosis alta, por lo que debe aumentarse el número de tomas o utilizar preparados de liberación sostenida para reducir la fluctuación de los niveles séricos. Se une el 75% a la albumina; su concentración cerebral es similar a la plasmática, más baja en el cordón umbilical y en la leche (60%) y aun más en la saliva (20-30%). Se elimina casi exclusivamente por metabolización microsómica hepática (>95%) y provoca

autoinducción enzimática que reduce su semivida de eliminación de 30 horas tras una dosis de 15 horas a las 2 semanas de tratamiento. Se metaboliza a 10,11-epoxycarbamazepina, que tiene efectos terapéuticos y tóxicos similares a los de la carbamazepina; la concentración sérica de este metabolito es de 30% de la de la carbamazepina, pero puede llegar al 80% cuando se asocia a otros antiepilépticos inductores, como fenitoína. Se elimina probablemente por hemodiálisis.(8,10)

**Interacciones farmacológicas:** en general es bien tolerado. Al comienzo del tratamiento puede producir algunas molestias (náuseas, cefaleas, mareos, somnolencia, diplopía e incoordinación), que son menos frecuentes cuando se instaura el tratamiento gradualmente y se suele desaparecer con el tiempo. Las reacciones adversas que suelen observarse con niveles altos son vértigos, ataxia, diplopía, somnolencia, náuseas, vómitos.(8)

**Efectos secundarios:** son más frecuentes al iniciar el tratamiento. Para evitarlos hay utilizar dosis bajas al principio, hasta alcanzar una inducción. También se observa en tratamientos prolongados, con los niveles plasmáticos se incrementan por aumentar la dosis, pérdida de peso o asociación de un fármaco que disminuye el aclaramiento de carbamazepina o su metabolito epóxico. En ocasiones se presentan periódicamente en relación con el efecto máximo durante el periodo de pico de dosis, en este caso pueden evitarse repartiendo la dosis diaria total. Efectos poco frecuentes son asterixis distonia. La ausencia y mioclonias pueden aumentar cuando se administran carbamazepina, por lo que se desaconseja su uso en las epilepsias generalizadas primarias. Se observa aumentos leves de enzimas hepáticas y leucopenia leve en el 5-10% de los pacientes. Estas elevaciones suelen ser transitorias y mejoran al reducir la dosis de carbamazepina. En el 2% de los casos aparecen

trombocitopenia leve, generalmente al iniciar el tratamiento. La aplasia de medula ósea ocurre en 1 de cada 200.000 pacientes tratados, y en general se trata de pacientes con politerapias antiepiléptica. En cavidad oral: úlceras, xerostomía, glositis, hipoplasia gingival.(7, 13,14)

**Indicaciones terapéuticas:** crisis parciales simples, complejas y secundariamente generalizadas. Además es eficaz en el tratamiento de la neuralgia del trigémino y glossofaríngea, en el dolor neuropático y en el trastorno bipolar en psiquiatría.(7)

**Dosificación:** 600-1800 mg/día (15- 35 mg/kg en niños) cada 6-12 horas.(1)

### **OXCARBAMAZEPINA**

**Mecanismo de acción:** Bloquea los canales de sodio activados por cambio de voltaje, modula los canales de calcio y aumenta la permeabilidad del potasio. (7)

**Farmacocinética:** No origina el metabolito 10,11-epóxido de carbamazepina. La absorción digestiva es completa y no resulta afectada por los alimentos. Rápidamente se metaboliza a su compuesto activo, un metabolito 10-monohidroxilado (MMH), responsable de su acción. Ambos compuestos se unen a proteínas plasmáticas en diferentes proporciones. Existe una relación lineal entre la concentración de oxcarbacepina y de MMH. La concentración plasmática máxima de MMH se alcanza a las 4-6 horas. La mayor parte del fármaco se transforma en el hígado, y el 1% del compuesto original se elimina por orina. El MMH se excreta en la orina, por lo que la dosis de oxcarbacepina debe reducirse en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia

hepática, la oxcarbacepina se tolera mejor que la carbamacepina, ya que no sufre epoxidación. La semivida es de 8-10 horas y no varía en presencia de otros fármacos antiepilépticos. (7,9,11)

**Interacción farmacológica:** inductor de la enzima CYP3A4, por lo que puede disminuir los niveles de anticonceptivos orales.(7)

**Efectos secundarios:** los más relevantes son por lo general leves y no requieren la suspensión del fármaco. Aproximadamente el 3-5% de los pacientes presentan reacciones alérgicas cutáneas, que obligan suspender el medicamento; la frecuencia de exantema cutáneo es inferior a la asociada con carbamacepina y similar a la fenitoína. Solo el 25% de los pacientes con alergias a la carbamacepina presentan también hipersensibilidad a la oxcarbacepina, por lo que en ellos también puede utilizarse este fármaco, siendo aconsejable, pautas de dosificación más lentas de las habituales. Otros efectos secundarios más leves son mareos, inestabilidad, alopecia, sedación, náuseas, diarreas, hiperplasia gingival e hirsutismo. Cavidad oral: hipoplasia gingival, xerostomía (1,7,10, 13)

**Indicaciones terapéuticas:** son similares a los de la carbamacepina: epilepsias parciales en monoterapias y terapias adyuvante. Puede ser eficaz en epilepsias que no responden a carbamacepina, así como combinando ambos fármacos.(7)

**Dosificación:** 900-2400 mg/d (30-45 mg/kg en niños) cada 12 horas.(1)

## SUCCINIMIDAS

### ETOSUXIMIDA

**Mecanismo de acción:** tiene como efecto importante sobre el flujo de calcio, con disminución de corrientes de umbral bajo (de tipo T). Ese efecto se observa a concentraciones terapéuticamente importantes en neuronas del tálamo. Se cree que las corrientes de calcio de tipo T proveen un marcapaso actual en las neuronas del tálamo encargadas de generar la descarga rítmica cortical de un ataque de ausencia. La inhibición de esa corriente podría, por lo tanto, contribuir a la acción terapéutica específica de la etosuxamida.(9)

**Farmacocinética:** la absorción es completa después de la administración de las formas de dosificación oral. Se observan concentraciones máxima tres a siete horas después de la administración oral de la capsula. La etosuximida es degradada por completo, por hidroxilación, hasta metabolitos inactivos. El fármaco tiene una depuración corporal muy baja (0.25l/kg/día), lo que corresponde a la vida media de casi 40 horas, si bien se han comunicado concentraciones de 18-72 horas.(,1,9)

**Interacciones farmacológicas:** no afecta la farmacocinética de otros medicamentos; sin embargo, algunos fármacos sí alteran su concentración. Con el ácido valproico causa un decremento de la depuración de la primera y una mayor concentración en equilibrio, debido a la inhibición de su metabolismo. (7,9)

**Efectos secundarios:** la mayoría depende de la dosis.(7)

**Indicaciones terapéuticas:** es eficaz en el tratamiento de ausencias típicas, ausencias mioclonicas, epilepsia mioclonica astática y punta –onda continua en sueño lento.(7)

**Dosificación:** 750-1250mg/día (20-40 mg/kg) cada 12 a 24 horas.

### **ACIDO VALPROICO**

**Mecanismo de acción:** No se ha identificado exactamente, pero se relaciona con aumento de concentración del GABA, bloqueando los canales de sodio e inhibición de neurotransmisores excitadores. (7)

**Farmacocinética:** su absorción oral es rápida y completa; en los preparados con cubierta entérica, el comienzo de la absorción se retrasa 2 horas cuando se administra en ayunas y de 4-8 horas cuando se administra con alimentos. Los preparados de liberación sostenida reducen la fluctuación de los niveles, lo que es útil en los casos en que una fluctuación excesiva produce efectos secundarios tras la toma. La solución oral puede administrarse lenta, por lo que es poco adecuada para el tratamiento del estado mal epiléptico en que debe recurrirse a la administración intravenosa. Se une a el 95% a la albumina a concentraciones de 50mg/l, pero esta unión es saturable disminuyendo al 85% a concentraciones de 100mg/l, lo que provoca una cinética dosis- dependiente de tipo de tipo de corriente. (8,10)

**Interacción farmacológica:** el valproato aumenta la concentración de fenobarbital y puede producir somnolencia que requiere reducir la dosis del fenobarbital. También aumenta el nivel de lamotrigina, por lo que se utiliza una dosis lamotrigina 2-3 veces menor que en monoterapias, lo que puede producir efectos tóxicos relacionados con la toma, que puede reducirse utilizando el valproato de liberación sostenida. Puede potenciar la acción de depresores, como el alcohol, benzodiacepinas o

barbitúricos y alterar la capacidad de conducir o manejar maquinas. A su vez, fenitoína, fenobarbital, primidona y carbamacepina reducen de forma importante los niveles de valproato, requiriendo con frecuencia aumentar la dosis.(8,10)

**Efectos secundarios:** somnolencia y confusión se presentan con dosis alta. Rara vez provoca encefalopatía reversible que puede evolucionar a estupor y coma; esta es más frecuente en politerápias. Las náuseas, los vómitos y la anorexia mejoran tomando el fármaco con alimentos. En niños con politerapias pueden dar a lugar a fallos hepáticos agudo. Las complicaciones hematológicas son leves y frecuentes; puede producir el recuento plaquetario y alterar la hemostasia. Ocasiona irregularidades menstruales y cambios hormonales (ovario poliquístico). Cavidad oral: hipoplasia gingival, puede causar supresión directa de la medula osea.(7,11,13, 14)

**Indicaciones terapéuticas:** primera elección con epilepsias generalizadas idiopáticas (ausencias, mioclonicas y crisis generalizadas tónico-clónicas). También es eficaz en epilepsias parciales y generalizadas criptogénicas o sintomáticas (síndrome de lennox-Gastaut).(7)

**Dosificación:** 750-2000mg/día (20-60/kg en niños) cada 6-12 horas.(7)

## BENZODIACEPINAS

### CLONACEPAM

**Mecanismo de acción:** se unen a un sitio específico del receptor GABA, ionóforo del cloro. Además, bloquean descargas repetitivas de alta frecuencia en el efecto que es similar al de la carbamacepina y a la fenitoína.(7)



**Farmacocinética:** administración oral, alcanza los niveles máximos en 1-4 horas. Presenta un volumen de distribución de 1,5-4,4 l/kg y una semivida de 18 a 39 horas. Su principal metabolismo consiste en la reducción del grupo nitroso a una forma inactiva, 7aminoclonacepam, que se conjuga con ácido glucurónico y se excreta por vía renal. (7)

**Efectos secundarios:** somnolencia, mareos, inestabilidad, visión borrosa, en cavidad oral: xerostomía hiperplasia gingival.(7,13,14)

**Indicaciones terapéuticas:** su uso está limitado por desarrollo de tolerancia, por lo que su uso a quedado restringido al tratamiento de mioclonicas, crisis de recién nacido, hiperreflexia y pofiría aguda intermitente.(7)

**Dosificación:** 1 a 12mg/día cada 8 -24 horas(1)

## LAMOTRIGINA.

**Mecanismo de acción:** bloquea la permeabilidad de los canales de sodio dependiente del voltaje, como la carbamacepina y la fenitoína. Además, bloqueo de corrientes de calcio activadas por voltajes actuando en los canales de calcio como la etosuxamida.(7)

**Farmacocinética:** presenta una buena absorción oral y una biodisponibilidad completa. Alcanza su concentración máxima en 1-3 horas. Tiene una farmacocinética lineal. En el hígado es glucuronizado, dando lugar a una forma inerte que se excreta por el riñón. Un pequeño porcentaje se excreta inalterado por la orina. La semivida en adultos es de 24-41 horas (15-27 horas en niños), por lo que puede ser administrada en una o dos dosis diarias.(7,9,10)

**Interacciones farmacológicas:** no produce inhibición o inducción de enzimas hepáticas, por lo que no altera el metabolismo de otros fármacos. Los inductores enzimáticos (fenobarbital, fenitoina, carbamacepina, primidona) reducen su semivida a aproximadamente 15 horas en adultos (10 horas en niños), y los inhibidores enzimáticos (principalmente valproato) incrementan su semivida a más de 60 horas en adultos (más de 44 horas en niños)(7)

**Efectos secundarios:** comparada con otros fármacos tiene poca acción sedante. Rara vez acusa psicosis, agresividad, irritabilidad, confusión, alucinación y agitación, que permite reducir la dosis o suspender el fármaco. En niños con epilepsia mioclónica grave de la infancia puede ocasionar status epilepticus de tipo mioclónico, por lo que no se aconseja su utilización en estos pacientes. Las reacciones cutáneas con lamotrigina inicialmente se observaron hasta en el 5% de los enfermos tratados, pero utilizando pautas de titulación más lentas son mucho menos frecuentes. La mayoría de las veces el exantema cutáneo es leve, pero en ocasiones puede evolucionar a un síndrome de Stevens-jhonson. A veces se observa cuadros autoinmunes con fiebre, artralgia, linfadenopatias y eosinofilia, que pueden estar acompañados de exantema o no. La incidencia de exantema cutáneo es mayor cuando la lamotrigina se administra con valproato. En cavidad oral: xerostomía, gingivitis, úlceras, glositis, sangrado gingival.(7,11, 13,14)

**Indicaciones terapéuticas:** asociado a monoterapia en el tratamiento de epilepsias parciales. También es eficaz en epilepsias fotosensibles; generalizadas y primarias (crisis mioclónicas, ausencias) y en epilepsias generalizadas criptogénicas y asintomáticas.(9)

**Dosificación:** 150 -500 mg/día cada 12 horas.(1)

## **LEVETIRATETAM**

**Mecanismo d acción:** se han implicado mecanismo sobre el GABAa, con aumento de las corrientes de cloro. También tiene una acción inhibitora sobre las corrientes de calcio y potasio (7)

**Farmacocinética:** presenta una absorción intestinal rígida y alcanza concentraciones plasmáticas máximas en 0.6-1,3 horas. Su biodisponibilidad se aproxima al 100%. Su absorción se enlentece con los alimentos, pero estos no modifican su absorción total. Es hidrolizado por el hígado, la sangre y otros tejidos, pero su metabolismo no se relaciona con el sistema enzimático del citocromo p-450. Su semivida es de 6-8 horas. Se excreta por via renal, con una eliminación proporcional al aclaramiento de creatinina, por lo que su semivida se incrementa en casos de insuficiencias renal. Es eliminado durante la hemodiálisis.(6,7)

**Interacción farmacológica:** No se han identificado interacciones significativas(7)

**Efectos secundarios:** consiste en somnolencia e irritabilidad, que en la mayoría de los casos mejoran reduciendo las dosis. Otros efectos adversos somnolencia astenia, ataxia y mareos. Son menos frecuentes las manifestaciones de agitación o ansiedad y las relaciones idiosincrásticas son raras.

**Indicaciones farmacológicas:** tratamiento coadyuvante de las convulsiones parciales en adultos y niños, de convulsiones tonicoclónicas generalizadas primarias y las convulsiones mioclónicas juvenil. (9)

**Dosificación:** se inicia con 500 a 1000 mg/días en adultos incrementarse casa dos a cuatro semanas por 1000mg hasta dosis máxima de 3000mg/día fármaco se administra cada 12 horas.(1,9)

## **TOPIRAMATO.**

**Mecanismo de acción:** bloqueo de los canales de sodio activados por voltaje por un mecanismo diferente de la carbamacepina y fenitoina, ya que produce las descargas neuronales repetitivas, el número de potencial de acción generados en cada descarga y la frecuencia de los potenciales de acción. Modula el receptor GABA, aumentando el flujo inhibitorio de cloro al interior de la neurona. Bloquea receptores de glutamato, principalmente los de tipo alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA). También hiperpolariza la membrana por un efecto sobre los canales de potasio, bloquea los canales de calcio y tiene una leve acción inhibitoria de la anhidrasa carbónica.(1,7)

**Farmacocinética:** se absorbe rápidamente (casi dos horas) y tiene biodisponibilidad del 80%. No hay efecto de los alimentos sobre su absorción, su unión a proteínas plasmáticas es mínima (15%) con una degradación a penas moderada (20-50%) sin formar metabolitos activos. El fármaco principalmente se excreta sin cambios en la orina. La vida media es de 20 a 30 horas. Si bien se observan concentraciones aumentadas ante la insuficiencia renal y las alteraciones hepáticas, no hay efecto de edad, autoinducción, o inhibición del metabolismo, la cinética es lineal. Se presentan interacciones farmacológicas y pueden ser complejas, pero su principal efecto es la cifra de topiramato mas bien que sobre la de otros fármacos convulsivos. (9)

**Interacciones farmacológicas:** no afecta a otros fármacos antiepilépticos. Reduce en un 30% los niveles de etilestradiol, por lo que puede interferir en la acción de los anticonvulsivos orales.

**Efectos secundarios:** puede provocar un cuadro de depresión, pérdida de memoria, dificultad para encontrar palabras y lentitud en el habla. También puede causar parestesias distales similares a las descritas en el tratamiento con fármacos inhibidores de la anhidrasa carbónica. Estas molestias

disminuyen o desaparecen con la reducción de la dosis. Se tolera mejor si la dosificación se hace lentamente. Con frecuencia se produce pérdida de apetito y de peso, en general es dependiente de la dosis y no suele ser motivo para retirar el tratamiento. Debido a su efecto inhibidor de la anhidrasa carbónica, puede originar cálculos renales, por lo que recomienda beber agua en abundancia, realizar análisis periódicos de orina y sedimentos y administrar el fármaco con cautela en pacientes con antecedentes personales y familiares de litiasis renal. Otros efectos secundarios infrecuentes son miopía grave, glaucoma de Angulo cerrado, acidosis hipertermia y anhidrosis. En cavidad oral: glositis, hiperplasia gingival, estomatitis.(7,9,14)

**Indicaciones terapéuticas:** en monoterapias y en terapias asociadas en epilepsia parciales. También es eficaz en epilepsias generalizadas idiopáticas, síndrome de lennox-gastaut y epilepsias mioclonicas graves de infancia. (7,9)

**Dosificación:** 200- 400mg/día cada 12 horas.(1,9)

## **TIAGABINA**

**Mecanismo de acción:** incrementa la concentración del GABA en el espacio sináptico mediante inhibición reversible del transportador del GABA. Su absorción oral es completa, con una biodisponibilidad de 96%. Alcanza su concentración plasmática máxima en una hora y su farmacocinética es lineal. Los alimentos enlentecen la absorción del fármaco, pero no modifican la actividad total absorbida. Al cabo de 12 horas de la administración oral se observa un segundo pico de concentración plasmática, relacionado con recirculación enterohepática.(9,11)

**Farmacocinética:** excesos metabólicos hepáticos con numerosos metabolitos sin efecto antiepiléptico. La principal vía enzimática se realiza a través de isoenzimas CYP3A, del citocromo P-450. Su semivida, de 4,5-8,1 horas, se reduce en los niños y en pacientes tratados con inductores hepáticos. En caso de insuficiencia hepática la semivida aumenta hasta 7-16 horas. Aproximadamente el 3% del fármaco se excreta por la orina sin metabolizar.

**Interacciones farmacológicas:** no incluye el metabolismo de otros fármacos. Cuando se administra con valproato, puede reducirse su concentración de este, pero de carecer de significado clínico. Debido a su elevada unión a proteínas, puede ser desplazado por otros medicamentos que también se unen a albumina.(7,9)

**Efectos secundarios:** poco efecto sedante, rara vez aparece cuadros de psicosis que requieren reducir la dosis o suspender el fármaco. También se han descrito algunos casos de status epilepticus no convulsivo. En cavidad oral: gingivitis, estomatitis, raramente úlceras, glositis, hiperplasia gingival.(8,13,14)

**Indicaciones terapéuticas:** epilepsias parciales, como tratamiento asociado. Especial cautela en pacientes con antecedentes de depresión o status epilepticus. No debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática. Dado que su excreción renal es mínima y su unión a proteínas evita gran parte el filtrado durante hemodiálisis, puede ser especialmente útil en pacientes con insuficiencia renal.(7,9)

**Dosificación:** 32- 56 mg/día cada 6-12 horas.(1)

## **VIGABATRINA**

**Mecanismo de acción:** Se une a la enzima GABA-transaminasa, por lo que inhibe de forma irreversible su acción e aumenta la concentración de GABA en el espacio sináptico.(7,9)

**Farmacocinética:** Su acción está relacionada principalmente con la velocidad de la sinapsis de nueva enzima y no está afectada por la concentración máxima, su semivida ni otros parámetros farmacológicos. La biodisponibilidad es de 100% en adultos y ligeramente menor en niños. Su absorción no es afectada por la ingesta de alimentos, el 95% del fármaco se excreta sin alterar la orina. No tiene efecto inductor de enzimas hepáticas. Su semivida es de 4-7 horas en adultos y de 8-14 horas en ancianos. En pacientes con insuficiencia renal se debe reducir la dosis.(7,9)

**Interacción farmacológica:** no tiene interacción considerables. (7)

**Efectos secundarios:** produce reducción del campo visual, con afectación de la retina de 30- 50 % de los enfermos tratados. En tercio de los pacientes la afectación puede ser grave e irreversible. Se desconoce si efecto está relacionado con la dosis, pero sí parece asociarse con la duración del tratamiento. Puede causar status de ausencia o empeoramiento crisis mioclonicas y de ausencia. (7,9,10)

**Indicaciones terapéuticas:** epilepsias parciales de adultos y niños, espasmos infantiles y síndrome de West y epilepsias asociadas a esclerosis tuberosa. Debido a la complicación visuales su uso está limitado a niños síndromes de West o espasmos infantiles, en estos casos se debe realizar campimetrías periódicas.(7,9)

**Dosificación.** 500mg cada 12 horas

## **GABAPENTINA.**

**Mecanismo de acción:** se une a los receptores de los canales de calcio, que hace la disminución de la entrada de este a la neurona, también actúa en el ámbito presináptico para disminuir la emisión de glutamato. No actúa directamente sobre el receptor del GABA pero aumenta la concentración de este neurotransmisor. (7,9)

**Farmacocinética:** No se degrada o induce a enzimas hepáticas, la absorción no es lineal y depende la dosis en concentraciones altas, pero la cinética de eliminación si es lineal. El fármaco se une a proteínas plasmáticas. Alcanza sus concentraciones plasmáticas de 2-4 horas y su semivida es de 5-9 horas, por lo que requiere tres dosis diarias. (7,9)

**Interacción farmacológica.** La interacción con otros fármacos es mínima. (6)

**Efectos secundarios:** somnolencia, aumento de peso inestabilidad, temblor, diplopía en general mejora con la reducción de la dosis. En cavidad oral: glositis, sangrado gingival, estomatitis. (7,13,14)

**Indicaciones terapéuticas:** coadyuvante contra las convulsiones parciales y las tónico clónicas generalizadas. Ineficaz en las crisis de ausencia y mioclonicas. También es indicado en tratamientos de dolor neuropático. (7,9)

**Dosificación.** 900- 2400 mg/día cada 6- 8 horas (1)



## **FENOBARBITAL.**

**Mecanismo de acción.** Actúa sobre los receptores GABA prolongando la apertura de los canales cloro, como respuesta obtenemos la hiperpolarización de la membrana neuronal. Impide la entrada de calcio en las terminales presinápticas, bloquea la liberación de neurotransmisores excitadores y disminuyendo la transmisión sináptica excitadora.(7,9)

**Farmacocinética:** presenta una absorción completa y alcanza una concentración en 1-3 horas. El 25% del fármaco se desecha sin cambios por vía renal, y lo restante por enzimas hepáticas, es el fármaco con una semivida mas larga en recién nacidos de 110-400 horas y adultos 75- 120 horas. (6,7)

**Interacción farmacológica:** es un inductor del citocromo p-450, por lo que acelera la eliminación de fármaco que se eliminan por esta via: anavulatorios, anticoagulantes orales, ciclosporinas, antirretrovirales y otros fármacos antiepilépticos.(7,12)

**Efectos secundarios:** en adultos produce sedación y en niños irritabilidad. En cavidad ora: hiperplasia gingival, inducción enzimática, hepatitis (7,13,14)

**Indicaciones terapéuticas:** crisis en recién nacidos, como segunda alternativa en cris parciales y generalizadas a cualquier edad, pero principalmente en niños.(6,7)

**Dosificación:** 150-300 mg/dia adultos de 3-5mg/kg/dia. Niños(7)

## **PRIMIDONA**

**Mecanismo de acción:** aumenta la actividad del GABA<sub>A</sub>, disminuye la excitabilidad por glutamato y afecta la conducta del sodio, potasio, calcio.(7)

**Farmacocinética:** Presenta una absorción completa y alcanza una concentración en 3 horas, su semivida es de 10-15 horas. Es transformado por el hígado en fenobarbital y feniletilmalonamida.(11)

**Interacción farmacológica:** Comparte sus interacciones con el fenobarbital.(6,7)

**Efectos secundarios:** En general presenta efectos secundarios importantes en el SNC. Para mejorar su tolerabilidad debe administrarse muy despacio.(7)

**Indicaciones terapéuticas:** Está indicado como segunda alternativa en crisis generalizadas secundarias y parciales.(7)

**Dosificación:** 750-1000 mg/día 10-25mg/kg cada 8-12 horas.(1)

## **FELBAMATO**

**Mecanismo de acción:** Reacciona con el bloqueo de NMDA y modulación del canal de sodio.

**Farmacocinética:** Su absorción oral es casi completa, alcanza niveles plasmáticos en 4 horas. Metaboliza en el hígado. Su semivida es de 20 horas, disminuye cuando se aplica con inductores enzimáticos.(11,12)

**Interacciones farmacológicas:** Aumenta la concentración de difenilhidatoína, ácido valproico, y el metabolito activo de la carbamazepina.(1)

**Efectos secundarios:** Prevalencia alta de insuficiencia hepática y anemia aplasia, que pueden ser graves y hasta mortales los efectos aparecen en los 6 primeros meses del tratamiento.(7)

**Indicaciones terapéuticas:** Debido a su riesgo su uso se halla restringido a pacientes con epilepsia parcial grave o síndrome de Lennox-Gastaut que no han tenido una respuesta favorable con otros tratamientos.(7)

**Dosificación:** 2400-3600 mg/día cada 6-8 horas.(1)

## CONCLUSIONES

- 1.- En la actualidad no se ha encontrado ningún fármaco anticonvulsivantes que ayude a controlar las crisis sin causar efectos adversos. Correcto diagnóstico y clasificación de la crisis en un paciente nos ayudara con un tratamiento eficaz y así evitar la sobredosis de medicamento y efectos adversos.
- 2.- En el estado epileptogénico hay que tener consideración por las crisis que oscilan entre los 20 min las cuales podrían traer como consecuencias graves daños a nivel del SNC e incluso ocasionar la muerte.
- 3.- Los fármacos como defenilhidatoína, ácido valproico, carbamazepina, fenobarbital y etosuxamida, son los más frecuentes en el tratamiento de primera elección en casi todos los tratamientos epilépticos.
- 4.- El tratamiento debe iniciarse con un solo fármaco y progresivamente aumentando la dosis hasta alcanzar su eficacia o la dosis máxima tolerada, si persiste la crisis complementar con otro fármaco hasta llegar a su dosis eficaz y progresivamente ir retirando el primer fármaco hasta suspenderlo.

## **BIBLOGRAFIA**

- 1.- DAN L. LONGO, ANTHONY S. FUACI, DENNIS L. KASPER, STEPHEN L. HAUSER, J. LARRY JAMESON, JOSEPH LOSCALZO. HARRINSON. Principios de la Medicina Interna. 18ª México: McGraw- Hill Interamericana editores; 2012.
- 2.- OMAIRA VELAZQUEZ. Anticonvulsivantes: Una Aproximación a la Farmacología Clínica de estos Medicamentos. VITAE Academia Biomédica Digital. [revista en línea]; 2016 [citado: 8 de jun 2017]. P14. Disponible en: <http://www.bioline.org.br/pdf?va16013>
- 3.- VALENCIA M. MALGOR. L. Farmacología Médica. 5ta edición. 2000 [citado: 8 de jun. 2017] disponible en: [http://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/4\\_convulsiv.pdf](http://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/4_convulsiv.pdf).
- 4.- PIERRE MITCHEL ARISTIL CHERY. Manual de Farmacología Básica y Clínica. 6ª edición. Mexico. Mc Grw.Hill. 2013. [citado el 5 junio 2017] disponible en: <http://booksmedicos.org/manual-de-farmacologia-basica-y-clinica-6a-edicion/>
- 5.-RAUL RODRIGUEZ ALVAREZ. Estado Actual de los Anticonvulsivantes [tesina] Toluca- Mexico: Universidad Autónoma del Estado de México. 2013
- 6.- LAURENCE L. BRUNTON, BRUCE A. CHABNER, BJORN C. KNOLLMANN. Goodman & gilman las Bases Farmacológicas de la terapéutica. 12ª edición. Mexico. Editor: Laurence I. Bruton; 2012 [8 JUN 2017] Disponible en: <http://booksmedicos.org/goodman-gilman-las-bases-farmacologicas-de-la-terapeutica-12a-edicion-2/>.
- 7.- P. LORENZO, A. MORENO, I. LIZASOAIN, J.C LEZA, M.A. MORO, A. PORTOLES. Velásquez Editor. Farmacología Básica y Clínica. 18ª edición. Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana. 2011.

- 8.-FLORES J. Y ARMIJO J.A. Fármacos anticonvulsivantes y antiepilépticos. Farmacología Humana, 3ª edición. Barcelona- España. Masson-Salvat Medicina. 1997. Pp 479-501
- 9.- ROGER J. POTTER, BRIAM S. MELDRUM. Farmacología Básica y clínica. 11ª Edición. Mexico. Mc Graw Hill: KATZUNG BRETRAM G. 2013. Disponible en: <https://www.casadellibro.com/libro-farmacologia-basica-y-clinica-11-edicion/9786071503367/1882694>
- 10.- ELSA MARCIA TARGAS YUCUBIAN, GUILCA CONTRERAS-CAICEDO, LORETO RIOS-POHL. Tratamiento Farmacológico de la Epilepsia. [en línea].Lectura Medica Ltda. 2014 [20 junio 2017].297. Disponible en: <http://www.ilae.org/booksales/documents/TratamientoFarmacologico-ALADE.pdf>
- 11.- TANIA GARCIA ARIAS, INDIRA LOPEZ GUTIERREZ, LOURDES MARIA GARCIA ILLÁN. Manejo Terapeutico Actual de la Epilepsia Refractaria a los Medicamentos Antiepilepticos Clasicos. Revista Electronica Dr Zollo E. Marinello. [en línea]. 2015. [25 de jun 2017]. Vol 40. Disponible en: <http://www.revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/94/154>.
- 12.- RANDALL LOPEZ- GONZALES. Epilepsia, Tratamiento Farmacológico y Monitoreo. Revista Capsula. [En línea].2016.[01 julio del 2017].30(2):44-53. Disponible en: <http://www.binasss.sa.cr/bibliotecas/bhp/cupula/v30n2/art04.pdf>.
- 13.- PAOLA ELIZABETH CASTILLO TORRES. Cuidados para el Manejo de Pacientes Epilépticos en la Consulta Odontológica [tesis]. Quito- Ecuador: Universidad de las Américas. 2015
- 14.- MARTINEZ H, SEGURA RUIZ F.,CICCO A. Manejo de Pacientes en la Consulta Odontologica: Revisión de la Literatura. Acta Odontológica Venezolana.[En línea] 2015 [ 4 de julio 2017] vol. 53. N° 2. Disponible en: <http://www.actaodontologica.com/ediciones/2015/2/art-15/>