

Actualización en tratamiento farmacológico antiepiléptico

Ramón Alberto Funes Solórzano*, Arnold Thompson†

INTRODUCCIÓN

El avance que ha tenido la farmacología y la genética de las epilepsias, ha permitido el desarrollo de nuevos medicamentos para combatir esta patología, aun más que la producida en los 40 años previos.

Aproximadamente 50 millones de personas a nivel mundial sufren de epilepsia. La incidencia anual se encuentra en un rango entre 20 a 70 casos por cada 100, 000 habitantes, siendo la prevalencia de 0.4 a 0.8%.¹

En nuestro país se reportó para el 2002 en 11 municipios que las convulsiones son el décimo motivo de consulta en los diferentes centros de atención,² y se realizó un estudio por médicos en servicio social en 50 comunidades en 11 departamentos para el año 2002, reportando una prevalencia de 5.4 por cada 1000 habitantes que dijeron haber tenido una crisis convulsiva en algún momento de su vida.³ Se encontró además que afecta el bienestar emocional y la función cognitiva de los pacientes.⁴

Esta incidencia suele ser más elevada en la niñez, con una meseta entre los 15 a 65 años, elevándose nuevamente en los ancianos. Por dicho antecedente epidemiológico, y la elevada incidencia de esta patología, también en la población mayor, creemos que es de suma importancia que el médico conozca la clasificación de los tipos de epilepsia, manteniéndose siempre actualizado en los nuevos tratamientos y medicamentos que pueden surgir.

En los años recientes se han aprobado nuevas drogas antiepilépticas como la gabapentina, lamotrigina y el felbamato para su uso en los Estados Unidos. Estas fueron las primeras drogas aprobadas desde la década de los sesenta, cuando se aprobó el uso de ácido valproico.⁵ En esta monografía se hará revisión de las principales características farmacológicas de estas nuevas drogas, sus efectos adversos, y los regímenes apropiados. Todas estas nuevas drogas contribuyen a lograr un control adecuado de la epilepsia en aquel 25-30% de los pacientes que no se controlan con los medicamentos tradicionales. Es importante que el médico se familiarice con los conceptos relacionados a epilepsia, su clasificación, y su epidemiología nacional e internacional.^{6,7}

Además en el presente trabajo se hará mención de otras estrategias terapéuticas que pueden ser utilizadas como coadyuvantes, como ser el uso de esteroides y la dieta cetogénica. También se utiliza la cirugía en el tratamiento de las epilepsias refractarias, sin embargo no es parte de nuestra revisión.

CLASIFICACION DE LA EPILEPSIA

La clasificación de crisis epiléptica de la Liga Internacional contra la Epilepsia (1981), contribuye a mejorar el diagnóstico y orientar el tratamiento, se presenta en el Cuadro No. 1.

CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS:

En su mayoría, los antiepilépticos clásicos, comparten un

* Médico Residente del Postgrado de Medicina Interna, UNAH.

† Residente primer año de Neurología, UNAH

Dirigir correspondencia: al correo electrónico: Medico@honduras.com

Cuadro No. 1. CLASIFICACION INTERNACIONAL DE ATAQUES EPILEPTICOS

- **CRISIS PARCIALES SIMPLES (FOCALES; LOCALES)**
 - * Con signos motores
 - * Con síntomas somatosensitivos o sensoriales especiales
 - * Con síntomas o signos autonómicos
 - * Con síntomas psíquicos
- **CRISIS PARCIALES COMPLEJAS**
 - * Inicio parcial simple seguida de compromiso de conciencia
 - * Con compromiso de conciencia desde el inicio
- **CRISIS PARCIALES CON GENERALIZACION SECUNDARIA**
 - * Convulsiones parciales simples que evolucionan a convulsiones generalizadas
 - * Convulsiones parciales complejas que evolucionan a convulsiones generalizadas
 - * Convulsiones parciales simples que evolucionan a convulsiones parciales complejas que evolucionan a convulsiones generalizadas
- **CRISIS PARCIALES GENERALIZADAS (CONVULSIVAS O NO CONVULSIVAS)**
 - * Ausencias (petit mal)
 - * Ataques mioclónicos
 - * Ataques clónicos
 - * Ataques tónicos
 - * Ataques tónico-clónicos
 - * Ataques atónicos
- **CRISIS NO CLASIFICADAS**

anillo químico semejante, con carbonos y nitrógenos en diferentes posiciones, similares a los de los antidepresivos tricíclicos. La excepción a estos es el ácido valpróico.

Los nuevos fármacos antiepilépticos no comparten dichas características, excepto los GABA-like, como la gabapentina, la vigabatrina, la tiagabina, la pregabalina y la lamotrigina. Tienen la característica de tener una cinética lineal, su unión a las proteínas es baja (10-25%), su tiempo de vida media es bastante prolongado (alrededor de 24 horas), lo cual hace que la adherencia al tratamiento mejore cuanto menor sea la frecuencia en su administración. En su mayoría, el metabolismo hepático de estos medicamentos es bajo (a excepción de la lamotrigina y la zonisamida). Ninguno de los nuevos fármacos antiepilépticos tiene poder de inducción enzimática hepática, ya que su degradación no usa la vía del citocromo P450. (Ref. 8).

A continuación se detallan algunos fármacos antiepilépticos (nuevos y de reciente aparición), disponibles en el mercado nacional, y también haremos mención de los fármacos tradicionales.

FENOBARBITAL

El mecanismo por el cual el fenobarbital inhibe las convulsiones incluye, posiblemente, la potenciación de la inhibición sináptica por una acción en el receptor ácido gamma-aminobutírico GABA, y de algunos aminoácidos excitatorios como el glutamato. Han sido enigmáticos los mecanismos de base de los efectos anticonvulsivantes de los barbitúricos, a diferencia de sus acciones sedantes. Podrían explicar este enigma, los efectos distintivos de ambos fármacos en las reacciones del GABA y de los canales de calcio activados por voltaje.⁹

Los efectos adversos más característicos son, la sedación, alteraciones en el estado de ánimo, comportamiento (hiperactividad, irritabilidad, agitación, insomnio) y de las funciones corticales (atención y memoria), e inducción del metabolismo hepático produciendo varios efectos en la disposición de ciertos medicamentos. Otros efectos adversos incluyen hipocalcemia, déficit de vitamina D, osteomalacia. Puede producirse, aunque es raro, un síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, necrolisis epidérmica tóxica. Puede haber fatiga, fiebre, eosinofilia típicamente acompañada de un rash alérgico, varios grados de inflamación hepática, hasta necrosis fulminante de hígado en niños. Los desordenes en el tejido conectivo incluyen la contractura de Dupuytren, síndrome Ledderhoses.

Su uso clínico está indicado en el tratamiento de convulsiones parciales, simples o complejas, también en las primarias o secundariamente generalizadas (tónicas o clónicas) en todos los grupos de edades. Es la droga de elección en las convulsiones en neonatos, convulsiones febriles y en el manejo del estatus epiléptico.

PRIMIDONA

La primidona es útil contra las convulsiones parciales y tónicas clónicas. Tiene un efecto similar al de la carbamazepina y fenitoína.⁹

La coadministración de la primidona con otros anticonvulsivos disminuye su excreción, entre estos carbamazepina y la fenitoína. Cuando la politerapia se considera necesaria, ocurren problemas con la inducción enzimática. Debe evitarse la combinación de la primidona con valproato, gabapentina, lamotrigine, topiramato, tiagabina, y benzodiazepinas. Los efectos secundarios más frecuentes son sedación, vértigos, mareos, náuseas, vómitos, ataxia, diplopía y nistagmo. También hay efectos relativamente infrecuentes como erupción morbiliforme, leucopenia, trombocitopenia, lupus eritematoso sistémico, y linfadenopatías. También han ocurrido reacciones psicóticas, enfermedad hemorrágica del neonato, anemia megaloblástica, y osteomalacia.

La sobredosis provoca depresión del sistema nervioso central desde somnolencia, letargo hasta el coma. La sobredosis masiva produce hipotensión y falla renal, especialmente cuando los niveles exceden 200 $\mu\text{g/ml}$.

La primidona es utilizada en las convulsiones tónico clónicas generalizadas, contra las convulsiones tanto simples como parciales complejas y en convulsiones mioclónicas. La dosificación diaria del adulto es de 750 a 1500 mg, que se administran repartidos en varias dosis, pero debe iniciarse a dosis más bajas (100- 125 mg día para los adultos), e incrementarse de manera gradual.⁹

FENITOINA

Si bien Biltz sintetizó la fenilhidantoína en 1908, su actividad anticonvulsiva no se describió hasta 1983 (Ref. 10). Es eficaz contra todos los tipos de convulsiones parciales y tónico clónicas, estatus epiléptico, pero no contra las crisis de ausencia.

Su uso es oral y parenteral, se usa intravenoso para detener las convulsiones en el estatus epiléptico y para prevenir su recurrencia, pero es más lento que las benzodiazepinas.

Al administrarse por vía intravenosa debe ser lento por el riesgo de toxicidad cardiovascular. La dosis de carga usada es de 15-20 mg/kg y de mantenimiento es de 6-20 mg/kg día. En el uso crónico por vía oral puede ser administrada 2 a 4 veces al día.¹¹

La fenitoína es un potente inductor de muchas enzimas de citocromo P-450. Por este mecanismo, la fenitoína aumenta su aclaramiento y disminuye la concentración

de otros antiepilépticos que se eliminan por metabolismo hepático, por ejemplo, la carbamazepina, methsuximide, primidone, valproato, felbamato, topiramato, lamotrigine, y tiagabine.¹²

La fenitoína es uno de los antiepilépticos mejor tolerados. Sus efectos tóxicos dependen de la vía de administración, el tiempo de exposición y régimen de dosificación. Cuando se da por vía intravenosa en el estado epiléptico los signos tóxicos más notables son arritmias cardíacas, con hipotensión o sin ella, depresión del SNC. La sobredosificación oral aguda da por resultado signos relacionados con efectos en el cerebelo, y el sistema vestibular. Las dosis altas se han relacionado con atrofia cerebelosa notable.¹¹

Son frecuentes la hiperplasia gingival y el hirsutismo especialmente en niños y adolescentes; pueden haber reacciones mediadas inmunológicamente como fiebre, rash, linfadenopatías, eosinofilia, disfunción renal y hepática, polimiositis; desordenes neurológicos como bradicinesia y coreoatetosis; la toxicidad del sistema nervioso central (nistagmo, ataxia, letargo, diplopía, vértigo, midriasis, oftalmoplejía); efectos endocrinológicos (inhibición de la hormona antidiurética, hipoglicemia y glucosuria, reducción de los niveles de vitamina D, desmineralización del hueso; Reacciones hematológicas (neutropenia y leucopenia, anemia aplásica).

Su aplicación terapéutica más usada y eficaz, es en el tratamiento de las convulsiones parciales y tónico clónicas generalizadas, pero no en crisis de ausencia. La dosis inicial para adultos es de 5-6 mg/kg. El régimen posológico se ajusta mediante vigilancia de las concentraciones plasmáticas.¹³

CARBAMAZEPINA

La carbamazepina se usa en Estados Unidos como anticonvulsivo desde 1974, pero se ha utilizado desde 1960 para tratar la neuralgia del trigémino. En la actualidad se considera un medicamento primario para el tratamiento de las convulsiones parciales y tónico clónicas. Es ineficaz en las convulsiones febriles y en las convulsiones de ausencia.¹⁴

Numerosas drogas incluyendo otros anticonvulsivantes alteran el metabolismo enzimático de la carbamazepina, entre estos: fenitoína, fenobarbital, primidona, valproato.

La carbamazepina también acelera el metabolismo de el ácido fólico y la biotina; la isoniazida, los macrólidos, la eritromicina y la claritromicina inhiben la biotransformación de la carbamazepina.

La intoxicación aguda con carbamazepina puede culminar en estupor o coma, hiperirritabilidad, convulsiones, y depresión respiratoria. Durante el tratamiento prolongado los efectos adversos más frecuentes son somnolencia, vértigo, ataxia, diplopía y visión borrosa. Otros efectos adversos son náuseas, vómitos, toxicosis hematológica grave (anemia aplásica, agranulocitosis) y reacciones de hipersensibilidad (dermatitis, eosinofilia, linfadenopatía y esplenomegalia).

Una complicación tardía del tratamiento es la retención de agua con disminución de la osmolaridad, hiponatremia o hipernatremia.

La carbamazepina es de utilidad en pacientes con convulsiones tónico clónicas generalizadas y convulsiones parciales simples y complejas, y en la neuralgia del trigémino.

El tratamiento suele iniciarse a una posología de 200 mg que se reparten en dos tomas al día, luego se incrementa gradualmente hasta un nivel de 600 a 1200 mg al día.¹⁵

OXCARBAZEPINA

Su espectro de actividad es similar a la carbamazepina, sin embargo con un metabolismo diferente, que evita la formación del 10,11'epoxi, siendo este último el responsable de los efectos adversos de la carbamazepina. Tiene una baja incidencia de reacciones alérgicas y es menos neurotóxico; pero siempre puede causar hiponatremia, especialmente en pacientes con enfermedades predisponente.

La oxcarbazepina es efectiva en la terapia de las convulsiones refractarias y en las convulsiones nuevas. Esta es mejor tolerada que otros anticonvulsivos tradicionales como la fenitoína y tiene una eficacia muy similar en monoterapia.^{16,17}

VALPROATO (ACIDO VALPROICO)

Su uso se aprobó en 1978 en Estados Unidos después

de más de un decenio de haberse utilizado en Europa¹⁸. Este fármaco inhibe la activación repetitiva de potenciales de acción evocados por la despolarización sostenida de la médula espinal del ratón o las neuronas corticales conservadas in vitro.¹⁹ También se ha mencionado que potencia los efectos del GABA.

La administración concomitante con carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, y primidona disminuyen los niveles de mantenimiento del valproato.

Los efectos adversos más frecuentes consisten en síntomas gastrointestinales transitorios como anorexia, náuseas y vómitos, en cerca de 16% de los pacientes. Los efectos en el SNC consisten en sedación, ataxia y temblor. En ocasiones se observa erupción, alopecia y estimulación del apetito. Produce efectos en la función hepática, aumenta las enzimas hepáticas y puede producir una hepatitis fulminante.

Es la droga de primera línea en las convulsiones idiopáticas primaria generalizadas, crisis de ausencia, convulsiones tónico clónicas generalizadas y convulsiones mioclónicas. Su primer uso se dio en 1978 para las crisis de ausencia. También es altamente efectivo en el tratamiento de las convulsiones generalizadas, espasmos infantiles y síndrome de Lennox-Gastaut-Dravet; además se ha encontrado que el valproato de sodio es efectivo para prevenir los ataques de migraña, el inicio de la respuesta se observa a partir de los dos meses de iniciar el tratamiento sin efectos secundarios.¹⁹

FELBAMATO

Al momento de salir al mercado en 1993 era la primera droga nueva antiepiléptica en surgir en los últimos 15 años. Las características únicas del felbamato permitieron que esta fuera lanzada al mercado: fue el primer antiepiléptico sometido a un estudio doble ciego como monoterapia y fue el primer estudio placebo control realizado en niños con el síndrome de Lennox Gastaut, que es una encefalopatía epileptiforme de la infancia con frecuentes ataques de crisis mioclónicas y disfunción funcional. Sus efectos son el bloqueo de canales de sodio y en menor grado los canales de calcio, el antagonismo a los receptores de NMDA (N-metil-D-aspartato), limitando la acción excitatoria del glutamato, y antagonismo de aminoácidos excitatorios en receptores no-NMDA.²⁰

Una dosis de 1,200 mg por día de felbamato se recomienda durante la primera semana con la consecuente reducción de un tercio a un quinto del otro AE.

Durante la segunda semana se recomienda aumentar la dosis a 2,400 mg por día. Si la meta es la monoterapia se continúa reduciendo a un tercio la dosis del otro AE. Durante la tercera semana del tratamiento si es necesario y tolerado se aumenta la dosis a 3,600 mg por día en pacientes adultos. Dosis de hasta 5,000-6,000 mg por día son comúnmente usadas. Su dosis en adultos es, en promedio, de 3.600 mg/ día, con un rango de 1.200-6.000 mg, y en niños, con dosis promedio 45 mg/kg. Los efectos más comunes se dan tanto como monoterapia o en su terapia adjunta con otro AE. Los efectos gastrointestinales son los más frecuentes e incluyen la anorexia y pérdida de peso. Ocurren en los primeros tres meses de tratamiento. Otros síntomas incluyen mareo, vomito, diplopía, somnolencia, dispepsia. Los efectos son mayores cuando se utiliza con otro AE.

Un año después de haber sido lanzada al mercado surgieron los primeros *casos de anemia aplásica*. El riesgo de desarrollar anemia aplásica es 1 en 4,600 con un riesgo de muerte de 1 en 9,300. Hay ciertos factores que pueden inferir en su aparición: alergias y citopenias con AE previos, politerapia, y desordenes inmunológicos. Si las convulsiones no se controlan en un periodo de 3 meses debe de ser discontinuado.²⁰

TOPIRAMATO

El topiramato (TPM) es otro anticonvulsivante de amplio espectro. Su mecanismo de acción incluyen el bloqueo los canales de sodio y calcio, potenciación del efecto GABA, y antagonismo de receptores de glutamato. Es rápidamente absorbido del tracto gastrointestinal después de la administración de dosis únicas de 100 a 1200 mg, su biodisponibilidad es de un 81 a 95 %. La concentración plasmática máxima se alcanza en 2 horas (de 1.4 a 4.3 horas) dependiendo de la dosis. Cuando se administra con alimentos su absorción disminuye ligeramente.²¹

Ha sido extensamente estudiada como terapia adjunta en adultos con crisis parciales refractarias con o sin generalización secundaria. Los 6 estudios realizados demuestran que el TPM produce un control significativo de las con-

vulsiones refractarias parciales. Los estudios han demostrado eficacia en los pacientes con espasmos infantiles refractarios (síndrome de West). Su dosis de mantenimiento es de 100-200 mg/día (titulación lenta, iniciando con 25mg/día).²² Se recomienda iniciar el tratamiento con dosis bajas, titulándolo posteriormente hasta alcanzar la dosis efectiva. La titulación debería comenzar con 50 mg por la noche durante una semana. Luego, con intervalos semanales, la dosis debería incrementarse de 50 a 100 mg y administrarse en dos tomas. La titulación de la dosis debería hacerse en base a la respuesta clínica. Algunos pacientes pueden alcanzar eficacia con una dosis diaria.

En estudios clínicos como tratamiento adyuvante, la dosis efectiva fue de 200 mg y fue la menor dosis estudiada. Por tanto, esta es considerada como la dosis efectiva mínima. La dosis diaria habitual varía entre 200 y 400 mg repartidos en dos dosis. Algunos pacientes han recibido dosis de hasta 1600 mg por día. Los comprimidos no deben partirse. Topiramato puede administrarse sin tener en cuenta las comidas. La experiencia existente con el uso de Topiramato en niños de 12 años o menores es limitada.

La mayoría de sus efectos adversos²¹ aparece al inicio del tratamiento (no más de 6-8 semanas) y estos son:

- 1) Sistema Nervioso Central: Inestabilidad, temblor, trastornos del lenguaje, trastornos de la palabra, disartria, somnolencia, lentitud mental, parestesias, cefalea, déficit de concentración, confusión mental, nerviosismo.
- 2) Litiasis renoureteral: Esta afección se da en el 2% de los tratados siendo más frecuente en hombres y más aun si tienen antecedentes familiares de litiasis. Los cálculos se originan por la alcalinización de la orina con disminución de la excreción de citratos, fosfatos y uratos, y el modo de evitar esta complicación es con una adecuada hidratación.
- 3) El 30% de los pacientes tratados con Topiramato muestran una pérdida de peso de hasta el 10% del peso corporal. Esta pérdida de peso tiene que ver con el peso al inicio del tratamiento y con el genero de la persona siendo mas frecuente en las mujeres.
- 4) Alteraciones Oftalmológicas: Glaucoma de ángulo estrecho con miopía aguda, visión borrosa, cefaleas y dolor ocular.
- 5) Otros: Hipertermia, acidosis metabólica por descenso del bicarbonato sanguíneo e hipercloremia.

VIGABATRINA

Su principal utilidad se ha demostrado en el Síndrome de West, especialmente el secundario a esclerosis tuberosa. Como monoterapia tiene menor eficiencia pero mejor tolerada que la Carbamazepina en el control de crisis parciales de inicio reciente. Hay evidencias de eficacia en el control del Síndrome de Lennox-Gastaut y no está indicada en las epilepsias mioclónicas y ausencias, ya que puede incrementar el número de crisis.²³ La vigabatrina (VGB) fue sintetizado en 1974 como un análogo estructural de GABA con una unión de vinilo. El propósito era conseguir una inhibición de la enzima activada del metabolismo de GABA. La aplicación fue extendida en 1990 para ser usada en niños con epilepsia refractaria y luego para ser usada como monoterapia para espasmos infantiles. Su uso ha declinado después de haber detectado defectos visuales en un 40 % de los pacientes. Vigabatin es un polvo cristalino blanco aminoácido soluble en agua, poco soluble en etanol y metanol. Su fórmula de presentación es en tabletas de 500mg. Inhibe en forma irreversible a la enzima GABA transaminasa, aumentando la disponibilidad de GABA a nivel sináptico. Sustituye el GABA como sustrato de GABA transaminasa (GABA-T). La vigabatrina posee una unión inerte en la posición gamma lo que evita la transaminación de GABA a formar ácido succínico semialdehído por medio de uniones irreversibles y covalentes a GABA-T causando su inactivación permanente. Esto resulta en una elevación prolongada en los niveles cerebrales de GABA sin ninguna mayor influencia en otras enzimas involucradas en la síntesis y metabolismo de GABA. En niños y niños en edad media se reportan fatiga, cansancio, náuseas, amnesia, ataxia, aumento de peso, visión anormal, confusión, depresión, diarrea y nistagmus. En infantes que toman VGB son depresión, hiperexcitabilidad, hipotensión, aumento de peso, hipotonía.²⁴

ZONIZAMIDA

Es un derivado de la clase de las sulfonamidas con una estructura similar a la serotonina, disponible en los EEUU desde el año 2000, pero ya había sido utilizado en Japón desde 1989.

Ejerce su acción bloqueando la recuperación de los canales de sodio, bloqueando las corrientes de calcio tipo T y ligándolas a los canales de cloro asociados con el ácido

gamma-amino butírico (GABA). Es absorbido después de una dosis oral con un rango de eficacia entre 10 a 40 mg/dl. Su metabolismo es principalmente hepático y su excreción es renal. Tiene una vida media de 24 a 60 horas y es acortada en presencia de medicamentos que inducen al sistema del citocromo P-450.

La zonisamida tiene efecto en un gran espectro de convulsiones incluyendo las convulsiones primariamente generalizadas, crisis de ausencia, espasmos infantiles y convulsiones mioclónicas.²⁵

Sus efectos adversos son alteraciones del sueño, pérdida del apetito, alteraciones gastrointestinales (estreñimiento, vómitos y malestar estomacal), visión doble, dolor de cabeza, estornudos y rash; menos frecuentes, dolor de espalda súbito, orina oscura o con sangre, fiebre, empeoramiento o crisis convulsivas de larga duración. Se recomienda dosis máxima de 600 mg al día en una sola dosis para los adultos y para los niños 12 mg/kg/día.

GANAXOLONA

Es un esteroide neuroactivo de una nueva clase de drogas llamadas epalons. Fue desarrollado como un análogo sintético de la progesterona, no se ha encontrado ninguna relación con los glucocorticoides, mineralocorticoides o esteroides sexuales. Produce ocasionalmente leves alteraciones gastrointestinales como náuseas, vómitos, estreñimiento, cansancio, somnolencia y cefalea.

Esta indicada en los pacientes con epilepsias parciales intratables quienes ya han recibido otros tratamiento antiepilépticos.²⁶

LEVETIRACETAM

Es una nueva droga antiepiléptica, químicamente relacionada al agente piracetam, aprobada desde 1999 para el tratamiento adjunto de crisis parciales.

Su mecanismo de acción aun es incierto. El levetiracetam ha sido usada en convulsiones subagudas producidas en el hipocampo y en la prevención del desarrollo de convulsiones. Incrementa sus niveles plasmáticos si se administra junto con fenitoína, fenobarbital, valproato, pero no con carbamazepina. Los efectos adversos más frecuentemente

observados incluyen: alteraciones del sueño, fatiga, cefalea, somnolencia, depresión respiratoria, infecciones. Las dosis están entre un rango de 1,000 a 4,000 mg/día y esta indicada en el tratamiento de las epilepsias parciales refractarias al tratamiento.²⁷ Es considerado un fármaco con buen perfil de seguridad y con pocas interacciones medicamentosas.

GABAPENTINA

Es otra nueva droga antiepiléptica, aprobada desde 1993 para su uso en los EEUU. Tiene una estructura química similar al GABA, pero se desconoce aun con exactitud su mecanismo de acción. Aprobada como terapia adjunta en las convulsiones parciales con o sin generalización secundaria. También es utilizada para el tratamiento a largo plazo de la migraña, dolor neuropático, etc.

Se ha logrado reducción de hasta 50 por ciento de las crisis con dosis entre 1200 a 1500 mg al día.²⁸ Tiene mínimos efectos adversos, como ser la somnolencia y mareos, presentando además nula interacción medicamentosa, ya que evita el metabolismo hepático. Si puede estar afectada su biodisponibilidad al administrarse con antiácidos.

Este fármaco tiene la ventaja de un amplio espectro de acción con mínimos efectos colaterales.²⁹

LAMOTRIGINA

Este medicamento de amplio espectro fue aprobado desde 1994, y actualmente puede ser utilizado como adyuvante o como monoterapia en las convulsiones generalizadas o parciales, así como para el síndrome de Lennox Gastaut. Su principal mecanismo de acción es a través del bloqueo de canales de sodio. Su dosificación de 500 mg al día es efectiva. No suele afectar el metabolismo de otros anti-convulsivos, sin embargo frecuentemente presentan manifestaciones cutáneas (rash, Stevens Johnson) los pacientes tratados con este medicamento.²⁹

BENZODIAZEPINAS

Son otros medicamentos utilizados para el tratamiento de las convulsiones en forma crónica, y del estatus epiléptico. Además tienen propiedades ansiolíticas, hipnóticas,

relajantes musculares y amnésicas. Actúan principalmente modulando los receptores GABA neuronales. Se han utilizado principalmente el Lorazepam (10mg IV), diazepam (10-20 mg IV según sea necesario) y el clonazepam (2-8 mg vo) para el tratamiento de la epilepsia. Son conocidos por su alta eficacia, rápido inicio de acción, y limitados efectos adversos, además de su relativo bajo costo.

Son las drogas de elección en el manejo del status epiléptico, y en el tratamiento de las convulsiones inducidas por drogas. El clonazepam y el clobazam están disponibles para la profilaxis vía oral de las convulsiones, siendo muy efectivos para las crisis mioclónicas y generalizadas, pero el segundo se prefiere como terapia coadyuvante.

Se ha descrito utilidad también en las convulsiones catameniales, al realizar traslape entre anticonvulsivantes, y en la prevención de convulsiones por abstinencia alcohólica (diazepam y clordiazepóxido).

Generalmente no son adecuadas para el uso por tiempo prolongado por el desarrollo de tolerancia en una alta proporción de pacientes. Algunos pacientes pueden desarrollar dependencia, y al retirarse estos medicamentos debe hacerse en forma gradual para evitar recidiva de las convulsiones.³⁰

ACTH Y ESTEROIDES EN EL TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA

El tratamiento de la epilepsia puede ser muy frustrante; alrededor del 25% de los pacientes con epilepsia son refractarios al tratamiento convencional. Recientemente algunas terapias menos convencionales son utilizadas en el tratamiento de las convulsiones intratables.³¹

En 1950 la Hormona Adrenocorticotrópica (ACTH) fue la primera reportada por tener efectos beneficiosos en el tratamiento de niños con convulsiones intratables. Ocho años después su actividad específica para espasmos infantiles fue descrita.³² Subsecuentemente numerosos reportes han demostrado el efecto benéfico de la ACTH y los esteroides en el Síndrome de West.³¹

La opción de tratamiento con ACTH y esteroides es todavía objeto de controversia y no solo por el tipo de esteroide, sino por la dosis y la duración del tratamiento que aún

no ha sido definida. Aparte del Síndrome de West, existen pequeños reportes acerca del uso de esteroides en niños con epilepsia intratable (Síndrome de Lennox-Gastaut, Landau-Kleffner). Se demostró que los pacientes tratados con ACTH no solo tenían mejoría en la frecuencia de las convulsiones, sino también en su comportamiento y en el trazado del EEG. Se ha demostrado que los corticosteroides y la ACTH pueden ser utilizados como terapia de primera línea para los espasmos infantiles. Sin embargo aun existe mucho debate sobretodo por los preparados como corticosteroides orales (prednisona) o el uso intramuscular (ACTH) ya que presentaciones de duración prolongada no están disponibles y no existe un preparado con dosis ideal, mayor efectividad y duración adecuada. Se ha encontrado que el uso de estas terapia reduce o detiene en un 50-75% los espasmos infantiles y los hallazgos en el EEG, una o dos semanas luego de iniciado el tratamiento. Rara vez la dexametasona ha sido utilizada para el tratamiento del Síndrome de West.³³ Se desconoce aun el mecanismo exacto mediante el cual los esteroides y la ACTH reducen las convulsiones. Dentro de los probables mecanismos se incluye, la corrección de la deficiencia o disfunción de enzimas o sistemas de enzimas, cambios en los electrolitos intra y extracelulares, corrección de la hipoglucemia o baja glucosa intracelular, reducción en el contenido de agua cerebral, acción antiinflamatoria y modulación o supresión. La ACTH puede tener también otros mecanismos de acción entre los que se incluye la acción en el eje hipotálamo-pituitaria-adrenal al estimular la glándula adrenal y producir glucocorticoides a través de retroalimentación negativa suprimiendo la liberación de la Hormona Corticotropica (CRH). Este efecto puede actuar como modulador de los neuroesteroides intracelulares y producción de adenosina con un efecto adicional indirecto (efecto de segundo mensajero) con el receptor de GABA. Se ha postulado que la CRH, tanto su producción como su estimulación en tiempo de “estrés” puede resultar en hiperexcitabilidad neuronal (específicamente del sistema límbico y tallo cerebral) lo que en un cerebro inmaduro puede facilitar el desarrollo de espasmos infantiles. El ACTH natural presenta menos efectos secundarios, y parece ser más efectivo que la forma sintética. El tratamiento con ACTH y prednisona puede tener efectos secundarios significativos incluyendo, irritabilidad, desarrollo de Síndrome de Cushing, disturbios electrolíticos (especialmente hipocalemia), hiperglicemia e intolerancia a la glucosa, osteoporosis, infección, hipertensión y usualmente dilatación irreversible del espacio

ventricular y extraventricular del fluido de LCR.²⁸ Sin embargo los efectos adversos más serios han sido demostrados con el uso de ACTH que con prednisona, e incluyen sepsis que puede llegar a la muerte e hipertrofia cardiaca. Estos efectos han sido asociados sobre todo con la terapia prolongada (varias semanas).

Se ha demostrado en estudios recientes mucho beneficio espacialmente en el síndrome de West para el control de los espasmos infantiles, pero con una elevada incidencia de efectos adversos (infecciones, etc.)³⁴

SUPLEMENTOS VITAMÍNICOS

No hay pruebas que demuestren que el ácido fólico, la tiamina, la vitamina E y D mejoran el control de las crisis o previenen los efectos secundarios para personas con epilepsia. Las vitaminas son beneficiosas para cierto tipo de epilepsias, como por ejemplo la epilepsia dependiente de piridoxina (B6), o la producida por el fármaco isoniazida, que también responde al uso de B6.

Las vitaminas pueden prevenir los efectos perjudiciales de los fármacos antiepilépticos, tales como la teratogenicidad, osteomalacia, diátesis hemorrágica y neuropatía periférica.

Se ha visto que la tiamina mejora las funciones neuropsicológicas relacionadas con la velocidad psicomotora, la capacidad visuoespacial, la atención selectiva y la capacidad de resumen verbal.³⁵

DIETA CETOGÉNICA

La dieta cetogénica es uno de los tratamientos mas antiguos disponibles para la epilepsia. Después de 80 años de experiencia clínica, también ha demostrado ser uno de los más efectivos, si no el más efectivo para la epilepsia intratable en la niñez.

La historia data desde 1921, cuando se describió por parte de la Sociedad Medica Americana, que un programa de ayuno contribuía a reducir las epilepsias, pero era difícil de tolerar para los niños. En esa época hubo mucho interés por la investigación de el fenómeno del ayuno, y fue descrita desde 1921 en las clínicas Mayo como la “dieta cetogénica”. En la pasada década ha habido un resurgimiento en el interés por la dieta cetogénica, siendo demostrado por el aumen-

to de publicaciones sobre esta temática desde los años de 1996 al 2002.

Esta dieta consiste en una dieta alta en grasa, con la mayoría de la ingesta calórico obtenida de las grasas. Como fue descrito anteriormente, fue basado en la fisiología del ayuno, donde el metabolismo de las grasas se vuelve la mayor fuente de energía. Mientras se recibe el tratamiento, se proporcionan los requerimientos adecuados de proteínas junto con un gran contenido de grasas, y un mínimo de carbohidratos, recibiendo también las dosis recomendadas de vitaminas y minerales. El protocolo para el inicio de esta terapia suele ser estándar, aunque algunos protocolos han hecho adaptaciones.

Desde de la época entre 1920 y el año 2003 se ha escrito 20 trabajos retrospectivos y prospectivos publicados evaluando la eficacia clínica en niños, incluyendo 11 publicaciones en los últimos 4 años, demostrando en total un control de mas del 90% de las convulsiones en un 37%, y entre 50 a 90% de las crisis en un 30% (Ref. 36). Un estudio prospectivo evaluó la eficacia de la dieta en epilepsia intratable en adultos con convulsiones de inicio parcial y otros con crisis generalizadas, encontrándose en más del 30% una reducción en el 90% de las crisis.

También ha sido evaluada su tolerabilidad, encontrando que un 10% experimentaron serios eventos adversos después de su inicio. Entre los eventos adversos encontrados incluyen la hipoproteinemia, la lipemia y la anemia hemolítica, acidosis tubular renal, y alterada función de hepática.

Lastimosamente, todos los estudios realizados han sido en forma prospectiva o retrospectiva sin haber ensayos clínicos randomizados, por razones como ser la imposibilidad de realizar un doble ciego con este tipo de dieta, además de la detección de aliento cetónico en los niños, y otras razones que pueden llevar a sesgos.

Hasta el momento las principales indicaciones para el uso de esta dieta, son en primera línea, en el tratamiento de convulsiones asociadas a déficit de proteínas transportadoras de glucosa (congénitas); y como terapia secundaria cuando falla el valproato en las epilepsias generalizadas, incluyendo la epilepsia mioclónica, la encefalopatía infantil epiléptica y las epilepsias mioclónicas de ausencia.³⁷

También puede ser considerada como terapia de primera línea para pacientes con severas encefalopatías epileptogénicas, como el síndrome de Lennox-Gastaut, la epilepsia mioclónica astática, etc.

En conclusión, esta modalidad terapéutica puede ser útil en diferentes tipos de crisis epilépticas resistentes al tratamiento farmacológico, sin embargo se deben realizar aun más estudios comparativos, así como tener mucha precaución con los importantes efectos adversos que puedan presentarse.³⁷

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En los últimos años se han aprobado nuevos medicamentos en los EEUU para uso en el tratamiento de las convulsiones. La mayoría de ellos se encuentran disponibles para su uso en nuestro país, sin embargo es necesario que el médico conozca las principales indicaciones, dosis y efectos adversos de estos nuevos medicamento, así como las posibles interacciones medicamentosas que puedan tener, especialmente con otros anticomiciales que ya reciba el paciente. Los nuevos fármacos aun no han demostrado ser superiores a los medicamentos tradicionales, pero ofrecen un buen perfil de seguridad con menos efectos adversos. Su principal indicación hasta los momentos es como terapia coadyuvante, ya que la mayoría, a excepción del felbamato, oxcarbazepina y lamotrigina, aun no han sido aprobados para monoterapia en los EEUU.

En cuanto a los otros tipos de tratamiento, como ser las vitaminas, los esteroides y la ACTH, necesitan más estudios para poder ser utilizados en la práctica clínica. La dieta cetogénica es una alternativa con demostrados beneficios, sin embargo debe ser utilizada por personas expertas en este método, con conocimiento de los probables efectos adversos que pudieran encontrarse.

AGRADECIMIENTOS. Quisiéramos agradecer al Dr. Marco Tulio Medina y a todo el postgrado de Neurología UNAH por su colaboración en la recolección de datos y en la supervisión de esta revisión bibliográfica. Además fueron de vital importancia los medicos residentes del Post-grado de Medicina Interna: Wilmer López, Mateo Zelaya, Jenny Chávez, Juan Pablo Zepeda en la realización de esta obra.

BIBLIOGRAFÍA

1. Senannayake N, Roman GC. Epidemiology of epilepsy in developing countries. *Bull World Health Organization* 1993;71(2):247-58.
2. Martínez, Banegas, Cartagena. Análisis de situación en salud según condiciones de vida (ASIS/ SCV) Municipios del norte de Olancho 2002. Reporte a la secretaria de salud, julio 2002.
3. Medina MT, Molina L, Durón R. Prevalence of epilepsy in Honduras: A nacional population based-study. En: II Congreso Nacional de Ciencias. 2005.
4. Flores K, Durón R, Medina MT, Trevathan E, Smith C., Stansbury J. Evaluación de la calidad de vida en pacientes epilépticos hondureños mediante el Cuestionario QOLIE-31. X Semana Científica, Universidad Nacional Autónoma de Honduras, 24-28 de agosto de 1998. Memoria, p33.
6. Sullivan JE, Dlugos DJ. Antiepileptic drug monotherapy: pediatric concerns. In Jong M, ed. *Seminars in Pediatric Neurology*. London: Elsevier; 2005. p88-96.
7. Medina MT, Durón R. Introducción. En: Medina MT. Actualidades en epilepsia. Series del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez 2002.
8. Campos-Olazábal P. Riesgos y beneficios de los nuevos fármacos antiepilépticos. *Rev Neurol* 2006; 42(Supl 3): S57-S60.
9. Brodie, Dichter. Antiepileptic Drugs. *NEJM* 1996; 334: 168-175.
10. Cranford RE, Leppik IE, Patrick B, Anderson CB, Kostick B. Intravenous phenytoin in acute treatment of seizures. *Neurology* 1979;29:1474-9.
11. Lund L. Anticonvulsant effect of diphenylhydantoin relative to plasma levels. *Arch Neurol* 1974;31:289-94.
12. Levy RH. Cytochrome P450 isozymes and antiepileptic drug interactions. *Epilepsia* 1995;36(Supl 5):S8-S13.
13. Chan E. Single-point phenytoin dosage predictions in Singapore Chinese. *J Clin Pharm Ther* 1997; 22:47-52.
14. Livingston S, Pauli LL, Berman W. Carbamazepine (Tegretol) in epilepsy. *Dis Nerv Sys* 1974;35:103-7.
15. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, *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.
16. Editorial. Oxcarbazepine. *Lancet* 1989; 2:196-8.
17. Beydoun A. Monotherapy trials of new antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1997;38(Supl):S21-S31.
18. Gram L, Bentsen KD. Valproate: an update review. *Acta Neurol Scand* 1985; 72:129-39.
19. Löscher W, Nau H. Pharmacological evaluation of various metabolites and analogues of valproic acid. *Neuropharmacology* 1985; 24:427-35.
20. White HS, Wolf HH, Swinyard EA, *et al.* A neuropharmacological evaluation of felbamate as a novel anticonvulsant. *Epilepsia* 1992;33:564-72.
21. Sachdeo RC, Reife RA, Lim P, Pledger G. Topiramate monotherapy for partial onset seizures. *Epilepsia* 1997;38:294-300.
22. Shank RP, Gardocki JF, Vaught JL, *et al.* Topiramate: preclinical evaluation of a structurally novel anticonvulsant. *Epilepsia* 1994;35:450-60.
23. Richens A. Pharmacology and clinical pharmacology of vigabatrin. *J Child Neurol* 1991;6(Supl 2):S7-S10.
24. Sander JWAS, Hart YM, Trimble MR, Shorvon SD. Vigabatrin and psychosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:435-9.
25. Seino M, Miyazaki H, Ito T. Zonisamide. *Epilepsy Res* 1991;3(Supl):169-74.
26. Snead OC. Ganaxoxone, a selective high-affinity steroid modulator of the gamma-aminobutyric acid-A receptor, exacerbates seizures in animal models of absence. *Ann Neurol* 1998; 44(4):688-91.
27. Doheny HC, Whittington MA, Jefferys JGR, Patsalos PN. Levetiracetam in a chronic limbic model of epilepsy. *Epilepsia* 1997;38:30.
28. Sivenius J, Kalviainen R, Ylinen A, *et al.* Doubleblind study of gabapentin in the treatment of partial seizures. *Epilepsia* 1991;32(4):539-542.
29. La Roche, Helmers. The New Antiepileptic Drugs Scientific Review. *JAMA*, February 4, 2004—Vol 291, No. 5
30. Ashton. Guidelines for the rational use of benzodiazepines: when and what to use. *Drugs* 48 (1):25-40. 1994
31. Klein R, Livingston S. The effect of adrenocorticotrophic hormone in epilepsy. *J Peatr* 1950;37:733-42.
32. Pollack MA, Zion TE, Kellaway PR. Long term prognosis of patients with infantile spasms following ACTH therapy. *Epilepsia* 1979;20:255-60.
33. Willig RP, Lagenstein I. Use of ACTH fragments in children with intractable seizures. *Neuropediatrics* 1982;13:55-8.
34. Lin HC, Young C, Wang PJ, Lee WT, Shen YZ. ACTH therapy for Taiwanese children with West syndrome -- efficacy and impact on long-term prognosis. *Brain Dev* 2006 Apr; 28(3):196-201. Epub 2006 Feb 7
35. Newmark ME, Penry JK. Catamenial epilepsy: a review. *Epilepsia* 1980;21:281-300.
36. Woody RC, Brodie M, Hampton DK, Fiser RH Jr. Corn oil ketogenic diet for children with intractable seizures. *L Child Neurol* 1988;3:21-4.
37. Nordli DR, De Vivo DC. The ketogenic diet revisited: back to the future. *Epilepsia* 1997;38:743-9.