

EPILEPSIA Y ANTIEPILÉPTICOS

- Epilepsia y enfermedad de Párkinson son enfermedades neurológicas prevalentes, deben ser tratadas por un especialista, con frecuencia se ven atención primaria
- No existen fármacos que modifiquen el curso de la enfermedad
- El tratamiento es sintomático, mejora la calidad de vida del paciente
- Los fármacos limitan la propagación de la actividad epileptógena

Mabel Valsecia- Farmacología
(mvalsecia@med.unne.edu.ar)

EPILEPSIA Y ANTIEPILÉPTICOS

Puede clasificarse de numerosas formas:

Por etiología

Por la edad de inicio

Sobre bases patológicas

La clasificación usual es una combinación de hallazgos clínicos y electroencefalográficos

Mabel Valsecia- Farmacología
(mvalsecia@med.unne.edu.ar)

EPILEPSIA Y ANTIEPILÉPTICOS

- **Epilepsia:** Conjunto de trastornos neurológicos crónicos que tienen en común la existencia de episodios repentinos y transitorios de descargas anormales y sincrónicas de un punto del SNC, con o sin pérdida de la conciencia
- **“Disritmia cerebral”:** término genérico e inespecífico que no es sinónimo de epilepsia, solamente indica una alteración del ritmo eléctrico cerebral y no es indicación de tratamiento.

EPILEPSIA

- No todas las epilepsias se caracterizan por presentar convulsiones.
- No todas las convulsiones son epilépticas.
- (OMS), “Trastorno cerebral crónico de varias etiologías caracterizadas por convulsiones recurrentes debido a una excesiva descargas de las neuronas”.

EPILEPSIA

Clínicamente se emplean dos términos para definir las crisis epilépticas:

- Crisis Convulsivas: presentan actividad motora, como las mioclonías, crisis tónicas, clónicas, atónicas y tónico-clónicas.
- Crisis no Convulsivas: No presentan actividad motora, como las ausencias y las crisis parciales complejas.

EPILEPSIA: Epidemiología

Prevalencia:

- Países en vías de desarrollo: (Ecuador 17/1000; Venezuela 16/1000; Perú 12/1000, Nigeria 37/1000, Panamá Indios Guaimí 57/1000).
- Países desarrollados: 5 a 7/1000.

Incidencia:

- 25 a 50 nuevos casos / 100.000 hab./año

EPILEPSIA

- Gran incidencia en niños, segundo pico en los ancianos
- Las crisis parciales constituyen aprox. 60%, más frecuente en adultos y grupos refractarios

EPILEPSIA: Epidemiología

- **Etiología:**

68% Primarias

32% secundarias:

Alteraciones cerebrovasculares	11%
Traumatismos craneoencefálicos	4%
Alteraciones del desarrollo	5%
Tumores	5%
Infecciones y enf. degenerativas cerebrales	3%
Otras causas (genéticas)	5%

EPILEPSIA: Epidemiología

- **EVOLUCIÓN:**

30%	Se autolimita
30%	Responde bien a monoterapia
20%	Responde pero necesita politerapia, tiende a recaer al suspender la medicación
20%	Difícil suprimir las crisis o a costa de efectos adversos inaceptables

EPILEPSIA: Principales causas

1. Condiciones Heredofamiliares. Incluyen factores genéticos y anomalías cromosómicas.
2. Defectos del desarrollo: Esclerosis tuberosa, malformaciones del SNC, infecciones intrauterinas (rubeola, citomegalovirus, toxoplasmosis), efectos tóxicos de las drogas e irradiación.

EPILEPSIA: Principales causas

3. Traumatismos obstétricos
4. Anoxia cerebral Aguda
5. Traumatismo craneoencefálico
6. Infecciones del SNC
 - Encefalitis viral, infecciones por hongos y bacterias del cerebro y/o meninges, absceso cerebral, cisticercosis cerebral.
7. Neoplasias del SNC

EPILEPSIA: Principales causas

8. Trastornos nutricionales y metabólicos
 - Alcoholismo, deficiencia y dependencia de piridoxina, aminoacidurias, hipoglucemias, hipomagnesemia, uremia, intoxicación hídrica
9. Tóxicos
10. Enf. Cerebrovasculares (malformaciones, infartos, hematomas intracraneanos)
11. Trast. Degenerativos (E. Alzheimer)

EPILEPSIA: Clasificación Internacional

I- CRISIS PARCIALES (focales)

II- CRISIS GENERALIZADAS (convulsivas o no convulsivas)

EPILEPSIA: Clasificación Internacional

1. Crisis Parciales Simples o focales

(preservación de la conciencia, los síntomas dependen del área del cerebro involucrada).

Con síntomas motores (Jacksoniana).

Con síntomas autonómicos

Con síntomas somato-sensoriales

Con síntomas visuales

Con síntomas olfatorios

Con síntomas psíquicos (dejaís-vú, jamais-vú)

EPILEPSIA: Clasificación Internacional

2. Crisis Parciales Complejas o del lóbulo temporal

Con automatismos.

Con compromiso de la conciencia solamente.

3. Parciales evolucionando a Crisis Generalizadas Tónico-clónicas. (difiere de las generalizadas ya que tienen un inicio focal, o regional)

EPILEPSIA: Clasificación Internacional

II- CRISIS GENERALIZADAS

(convulsivas o no convulsivas)

Tienen un comienzo simétrico bilateral. Manifestaciones clínicas diversas:

- a) Crisis tónico-clónicas generalizadas (gran mal)
 - b) Crisis tónicas
 - c) Crisis atónicas (flácidas)
 - d) Crisis clónicas
 - e) Crisis de ausencias típicas
 - f) Crisis de ausencias atípicas
 - g) Crisis mioclónicas
 - h) Espasmos Infantiles (S. de West).
-

EPILEPSIA: Clasificación Internacional

2. Epilepsias Generalizadas

a) Idiopáticas:

Ausencia Infantil (Petit Mal)

Ausencia Juvenil

Epilepsia Juvenil Mioclónica

Epilepsia con crisis de gran mal

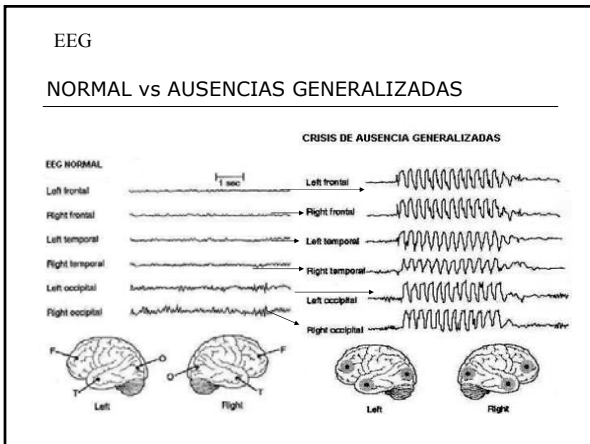
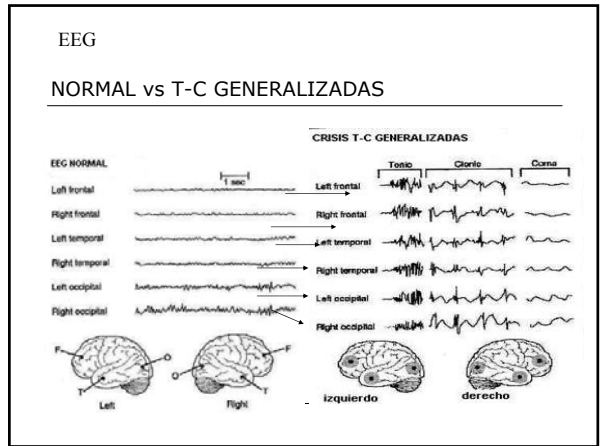
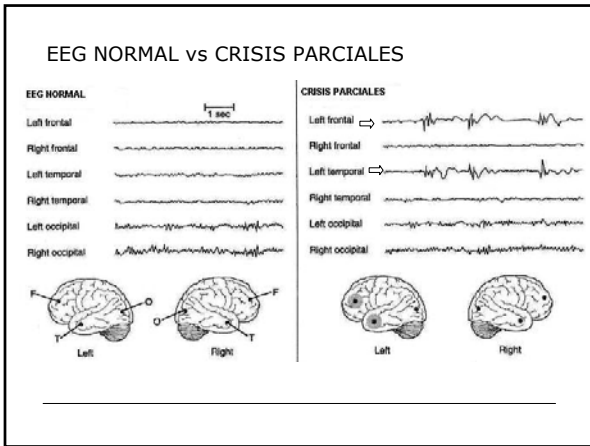
b) Criptogenéticas o sintomáticas

Sind. De West, S. Lennox-Gastaut

EPILEPSIA: Clasificación Internacional

3. Síndromes especiales:

- Convulsiones febriles
 - Convulsiones aisladas
 - Convulsiones secundarias a trastornos tóxicos o metabólicos (alcoholismo, drogas, eclampsia, etc)
-



ANTIPILEPTICOS:

según el tiempo que llevan en el mercado...

1ª generación

ETOSUCCIMIDA
FENITOINA o DIFENILHIDANTOINA. Muy eficaz, uno de los más tóxicos
FENOBARBITAL
PRIMIDONA (precursor de fenobarbital)

2ª generación

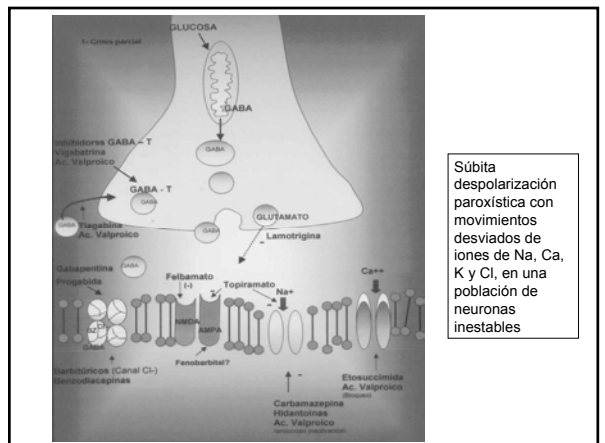
A.VALPROICO
CARBAMACEPINA
CLONAZEPAM

3ª generación

FELBAMATO: retirado en muchos países, por riesgo de anemia aplásica(1/4000, en la población general 1/10⁶ habitantes)
GABAPENTINA
LAMOTRIGINA: mayor evidencia de eficacia hasta ahora
VIGABATRINA

Mecanismo de acción antiepilépticos

Fármaco	Efectos s/GABA	Efecto s/iones	Efecto s/ glutamato
Fenobarbital, primidona	↑ eflujo Cl ⁻	----	----
Fenitoína	----	Bloq.canales Na ⁺	----
Clonazepam, Diazepam, Lorazepam	↑ eflujo Cl ⁻	----	----
Valproato	----	Bloq.canales Na ⁺	Posible ↓ síntesis glutamato
Carbamacepina	----	Bloq.canales Na ⁺ y Ca ⁺⁺	----
Topiramato	↑ liberac.GABA	Bloq.canales Na ⁺	Bloquea AMPA y kainato
Lamotrigina	----	Bloq.canales Na ⁺	----
Felbamato	----	Bloq.canales Na ⁺	Activa NMDA: bloq.glicina
Gabapentina	↑ liberac.GABA	----	----



EPILEPSIA: fármacos antiepilépticos

TIPO DE CRISIS	1º LINEA	2º LINEA
Parciales Simples	Carbamacepina Fenitoína	Fenobarbital Primidona Valproato
Parciales generalizadas 2riam.	Carbamacepina Fenitoína Fenobarbital	Primidona Valproato
Tónico Clónicas Primarias	Carbamazepina Fenitoína Valproato	Fenobarbital Primidona

EPILEPSIA: fármacos antiepilépticos

Tipos de Crisis	1º Línea	2º Línea
Ausencias	Valproato etosuximida	Clonazepam
Mioclónias	Valproato	Clonazepam

ANTIEPILEPTICOS: Farmacocinética

Todos tienen t_{1/2} larga (1 sola toma/día)
 Excepto: A.Valproico, gabapentina y vigabatrina: 7hs → 2-3 tomas/día, (dificultad en tratamiento crónico)

La mayoría se metabolizan en hígado y se excretan en orina,
 Enfermedad Hepática: ajustar dosis,
 Enfermedad Renal (IR): ajustar dosis de A.Valproico, gabapentina y vigabatrina que se eliminan inalterados por riñón

Interacciones: Todos los de 1 y 2ª generación inductores
 Enzimáticos salvo valproico que es inhibidor
 Cimetidina, amiodarona, fluconazol, terfenadina, aztemizol, inhib.enzimas y pueden dar toxicidad con fenitoína

Efectos indeseables 1ª GENERACIÓN

Muchos y graves (fenitoína puede ser responsable de todos)
 Somnolencia: todos (*fenobarbital)
 Náuseas, vómitos, anorexia, dolor epig: fenitoína, etosuccimida
 Hiperplasia gingival: * fenitoína (20% pacientes)
 Nistagmo, ataxia, confusión, alucinaciones: intoxicación por fenitoína
 Reacciones cutáneas: erupciones, S.S.Johnson y Lyell TODOS
 Lupus Eritematoso Sistémico: fenitoína etosuccimida
 Hepatotoxicidad: fenitoína
 Discrasias hemáticas: Agranulocitosis: fenitoína, aplasia medular: etosuccimida, anemia megaloblastica: fenobarbital-fenitoína,
 osteomalacia: fenitoína-fenobarbital

Efectos indeseables 2ª GENERACIÓN

perfil de toxicidad más leve (sobre todo carbamacepina y valproato)
Somnolencia, sedación, ataxia, incoordinación, náuseas, vómitos, anorexia: son las + frecuentes tanto p/ Ac.V. como CBZ (se desarrolla tolerancia)
Diplopía, vértigo, incoordinación, SIADH e hiponatremia: intoxicación por CBZ
Reacciones cutáneas: erupciones, SS.Johnson y Lyell
Hepatotoxicidad: leve en relación con fenitoína (aunque se describe hepatitis fulminante con AcV)
Discrasias hemáticas: Agranulocitosis, aplasia medular: CBZ
Eosinofilia, esplenomegalia, linfadenopatía: CBZ

Efectos indeseables 3ª GENERACIÓN

• lista reducida, son más nuevos.....
náuseas, vómitos, mareo, visión borrosa, diplopia: más frecuente c/lamotrigina
Somnolencia y sedación: gabapentina y vigabatrina (también mareos y ataxia)
Confusión: Vigabatrina, que puede evolucionar a brote psicótico con alucinaciones y agitación NO administrar a ptes con antecedentes psicosis
Reacciones cutáneas graves: S.Johnson y Lyell –lamotrigina (1/5000- 1/10.000)
Discrasias aplasia medular: felbamato.
Eosinofilia, esplenomegalia, linfadenopatía: CBZ

Hiperplasia gingival dilatínica: fenitoína 1

- SEXO FEMENINO EDAD: 29 AÑOS
- FENITOÍNA: EPILEPSIA, crisis generalizadas tónico-clónicas
- RAM: Hiperplasia gingival fibrosa, inflamatoria

Reportes FVG Nordeste Argentina

Hiperplasia gingival dilatínica: fenitoína



Hiperplasia gingival dilatínica: fenitoína2

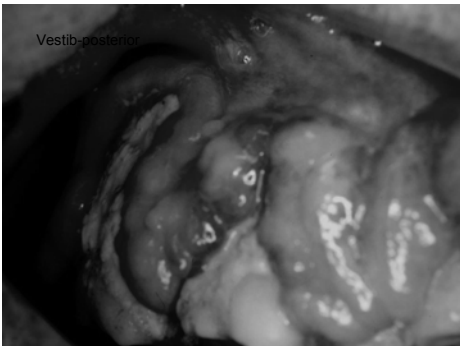
- SEXO MASCULINO EDAD: 50 AÑOS
- FENITOÍNA: EPILEPSIA, crisis generalizadas
- RAM: Hiperplasia gingival fibrosa, inflamatoria, periodontitis severa

Reportes FVG Nordeste Argentina

Hiperplasia gingival dilatínica y periodontitis: fenitoína



Hiperplasia gingival dilatínica y periodontitis: fenitoína



Hiperplasia gingival dilatínica y periodontitis: fenitoína



Hiperplasia gingival dilatínica y periodontitis: fenitoína



Reportes FVG Nordeste Argentina Stevens Jhonson = Fenobarbital



Reportes FVG Nordeste Argentina Stevens Jhonson = Fenobarbital

Interacción en transporte

Paciente epiléptico controlado con fenitoína:

Cct pl de $60\mu\text{mol/L}$ (márgenes terapéuticos= $45-70\mu\text{mol/L}$) FL10% = $6\mu\text{mol/L}$, unión a PP 90%.

2º fármaco con alta unión a PP como la tolbutamida o acenocumarol desplaza fenitoína y dobla su fracción libre al 20% ($12\mu\text{mol/L}$),

El organismo reconoce FL como exceso y pone mecanismos compensadores para retornar a la situación anterior ($6\mu\text{mol/L}$),

↑ eliminación del fármaco \Rightarrow cct del fármaco pasará a ser de $30\mu\text{mol/L}$ y FL del 20% pasará a ser $6\mu\text{mol/L}$ en términos absolutos = que antes.

Al determinar ccts plasm. de fenitoína en ese momento y si no tienen en cuenta el hecho, parecería que el paciente está infradosificado y su fracción libre (que es la farmacológicamente activa) está correcta, si intentan corregir esos números administrando más fármaco se puede provocar toxicidad.

Efectos de fármacos anticonvulsivantes sobre el embrión o feto

- El riesgo a malformaciones se halla incrementado en madres epilépticas y que además toman drogas antiepilépticas en una proporción de 3:1.
- El tratamiento con polifármacos incrementa el riesgo en una proporción de 10:1 con respecto a la población general.
- Diversos anticonvulsivantes pueden provocar alteraciones fetales, aunque es difícil diferenciar el efecto teratógeno de los fármacos, de los efectos teratógenos de las crisis convulsivas a repetición y los factores genéticos.

Efectos de fármacos anticonvulsivantes sobre el embrión o feto

- Aproximadamente 1 de cada 200 mujeres es epiléptica y el 95,7 de ellas están bajo terapia anticonvulsivante que se continúa durante el embarazo y la lactancia.
- Las evidencias indican que las drogas anticonvulsivantes pueden producir 2 a 3 veces mayor incidencia de malformaciones en los chicos de madres epilépticas.
- Síndrome de hidantoína fetal, representa una reconocida malformación inducida por teratógenos.
- El hijo de madre epiléptica tiene alto riesgo de padecer una malformación estructural y retardo del crecimiento intrauterino.
- También es difícil determinar individualmente el fármaco responsable de las malformaciones ya que generalmente se usa más de un fármaco.

Fármacos teratogénos: deben evitarse

Oxazolindionas (Trimetadiona, parametadiona): 3ª elección en las crisis de ausencia. Son las que mayores manifestaciones teratogénicas producen.

80% de los niños expuestos durante el período prenatal han presentado muerte intrauterina o malformaciones características

Facies con hipoplasia medio-facial, nariz corta y respingada, sinofridia con cejas en V y anomalías de las cejas, retardo del crecimiento intrauterino y déficit mental.

Aumentan la incidencia de otras malformaciones como labio leporino, fisura palatina, malformaciones cardíacas y urogenitales

Trimetadiona	Síndrome fetal: craneofaciales, extremidades y cardíacas (80%)
--------------	--

Fármacos teratogénos: valorar beneficio-riesgo

Fármaco	Efecto y frecuencia
Antiepilépticos: carbamacepina, fenobarbital, fenitoína, valproato	Síndrome fetal por antiepilépticos (5-10%): craneofaciales, extremidades, cardíacas, tubo neural (1%)

Los defectos del tubo neural se pueden prevenir con la administración de ácido fólico a la embarazada (0.3mg/d hasta 5mg/d)

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

Antiepilépticos y embriofetopatías...

Síndrome valproico fetal

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

Síndrome carbamacepina fetal

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

FELBAMATO

Brodie,MJ; Pellock,JM Taming the brain storms: felbamate updated. Lancet 346, 918-919. 1995

- 07/93** aprobado por FDA
- 4000 individuos expuestos, 900 tomaron >6 meses.
- Fuerte campaña, nuevo Antiepiléptico sin efectos indeseables
- Artículo en Time, titulado "**Un millón de norteamericanos pasan del desespero a la esperanza**"
- 1º año de comercialización más de 100.000 pacientes

FELBAMATO

Brodie,MJ; Pellock,JM Taming the brain storms: felbamate updated. Lancet 346, 918-919. 1995

- EI: trastornos GI, insomnio, pérdida de peso, mareos, fatiga, ataxia y letargia. 1994 anemia aplásica.
- FDA, envió carta a 240.000 médicos, recomendaba retirar el fármaco si ello no iba a perjudicar a los pacientes.
- 09/94, el Comité Asesor de la FDA votó por 6 a 1 mantener el fármaco en el mercado.
- El mismo mes se describen 8 casos de insuficiencia hepática fulminante (2 mortales).

FELBAMATO

Brodie,MJ; Pellock,JM Taming the brain storms: felbamate updated. Lancet 346, 918-919. 1995

- Algunos dejaron bruscamente, se registraron síndromes de abstinencia con convulsiones, algunos con desenlace mortal.
- Muchos pacientes que siguieron tuvieron una notable disminución de la frecuencia de las convulsiones, y mejoría de su calidad de vida.
- 32 casos de anemia aplásica, 10 fatales, 5 se han recuperado, 9 han mejorado y 9 no se sabe (Incidencia 1 caso por 3600 a 5000 pacientes tratados).

FELBAMATO Brodie,MJ; Pellock, JM Taming the brain storms: felbamate updated. Lancet 346, 918-919. 1995

- Hepatotoxicidad, 19 casos, 5 fatales(1 por 24.000 a 32.000)
- 12/94: 9 países de la UE (Francia, Bélgica, Países Bajos, Alemania, Italia, España, Portugal y Grecia) y Suecia aprobaron p/epilepsia parcial refractaria.

¿Qué lecciones se pueden sacar de esta experiencia?

Vender un nuevo fármaco **no** es lo mismo que vender un nuevo jabón; sobre todo si el nuevo fármaco parece tener un mecanismo de acción diferente de los anteriormente disponibles, pudiendo tener un diferente espectro de efectos indeseados

TRATAMIENTO DE LAS CONVULSIONES FEBRILES

- Convulsión que ocurre en un niño de 6 meses a 5 años, neurológicamente sano.
- Las convulsiones febriles simples son breves: <15 min', son generalizadas y ocurren en asociación con fiebre y solo una vez en 24 hs, afectan 2-4% de los niños
- La mayoría de las convulsiones febriles son tónico-clónicas o tónicas, de corta duración (< 15 min), se dividen en simples y complejas.
- El 80% son de tipo simple y se caracterizan por:
 - a- Menos de 15 minutos de duración.
 - b- Crisis generalizadas tónico-clónicas o tónicas.
 - c- Una sola crisis en el mismo episodio febril.
 - d- No dejan secuelas

Convulsiones febriles BMJ; 2001,323:1111-1114

Summary points

Seizures occurring in association with fever affect approximately 4% of all children

In children with a seizure associated with fever the probability of bacterial meningitis is low but not zero (ranging between 0-4%)

A normal physical examination and history make bacterial meningitis highly improbable

After a first febrile seizure the probability of seizure recurrence in subsequent fever episodes is related to age, and is highest between 1 and 3 years

After a first febrile seizure prophylactic treatment with antiepileptic drugs does not decrease the likelihood of future febrile seizures



TRATAMIENTO DE LAS CONVULSIONES FEBRILES

- **La convulsión febril compleja se caracteriza por:**
 - a- Duración mayor de 15 minutos
 - b- Crisis parciales
 - c- Repite en el mismo episodio febril
 - d- Puede dejar un déficit neurológico

TRATAMIENTO DE LAS CONVULSIONES FEBRILES

- La mayoría tienen una sola convulsión febril en su vida
- 30-40 tienen una segunda y solo un 10% hace 3 o más crisis.
- La recurrencia es más frecuente entre los niños que presentaron su primera crisis antes del año de edad sin que se haya demostrado que la repetición de las crisis aumenten la posibilidad de tener epilepsia posterior.
- Convulsiones febriles : en niños de 3 meses a 5 años (2-4% de esta población).

TRATAMIENTO DE LAS CONVULSIONES FEBRILES

- El tratamiento profiláctico de las convulsiones febriles se recomienda en los niños que presentan uno o más factores de riesgo (antecedentes familiares de epilepsia, desarrollo neurológico anormal, convulsión febril compleja).
- Para algunas escuelas, de elección es el fenobarbital en forma diaria (5 mg/kg/día).
- El 2º fármaco: ácido valproico (15-40 mg/kg/día en 3 dosis)

TRATAMIENTO DE LAS CONVULSIONES FEBRILES

- La carbamacepina y la fenitoína no previenen la recidiva de las convulsiones febriles.
- La duración del tratamiento debe ser un año como mínimo ya que el 70% de los que repiten lo hacen en este año siguiente o preferiblemente 2 años con lo que se cubriría el 92%.
- Probabilidades de desarrollar epilepsia posterior:
1% de niños que no tienen factores de riesgo
2% los que tienen un factor de riesgo
10% los que tienen 2 o más factores de riesgo

TRATAMIENTO DE LAS CONVULSIONES FEBRILES: Tratamiento Intermitente

- Tendencia actual: diazepam solo cuando hay fiebre.
 - Diazepam por vía rectal, cuando comienza el episodio convulsivo.
 - o/ diazepam oral en los primeros síntomas de enfermedad febril y se debe continuar mientras dure la fiebre y parar después de 1 o 2 días si no se desarrolla fiebre. La dosis recomendada es de 0,33 mg/kg cada 8 horas.
- (N. Engl. J. Med. 1993, 329:79-84)

La convulsiones febriles deben distinguirse de la epilepsia que se caracteriza por la recurrencia de crisis no febriles.

TRATAMIENTO DEL ESTATUS EPILEPTICO

- estatus epiléptico: crisis convulsiva que dura más de 30 min. o varios episodios más breves, cabalgando uno sobre otros, sin que se recupere la conciencia entre ellos.
- Pone en peligro la vida (mortalidad 3- 35%)
- finalidad del tratamiento: terminación rápida de la actividad convulsiva clínica y eléctrica

TRATAMIENTO DEL ESTADO EPILEPTICO

- diazepam (0,2 mg/kg de peso), entra rápido al cerebro y detiene las convulsiones, pero se redistribuye con excesiva rapidez en tejidos grasos y su efecto desaparece en 15-60 minutos, pudiendo hacer una recurrencia las convulsiones
- lorazepam (0,1 mg/kg de peso) tiene un efecto más prolongado (puede darse sublingual y posee buena absorción por vía i.m.)
- Puede administrarse fenitoína, para prevenir las recurrencias

Diazepam: 5 mg iv o Lorazepam 2 mg iv

midazolam intrnasal: en estudio

TRATAMIENTO DEL ESTADO EPILEPTICO

- En caso de fallar cualquiera de las anteriores se administra fenobarbital i.v.(20 mg/kg de peso) o fenitoína i.v. (15 a 20 mg/kg de peso).
- Además tratamiento general de apoyo (oxígeno, monitorización cardíaca, valores iónicos plasmáticos, etc.).
- Una vez abolidas las convulsiones se debe realizar un tratamiento de mantenimiento por vía oral.

Supresión a largo plazo

- no existen criterios estándar sobre la retirada, debe ser lenta para evitar recidivas o fenómenos de rebote.
- controversias sobre el tiempo que debe permanecer libre de crisis un epiléptico antes de la suspensión del tratamiento:
- cuando permanece asintomático por más de 4 años y con EEG normal, con ello se obtiene un control total de un 60-70% de los casos.
- 2 años libres de crisis han demostrado similares resultados

USO RACIONAL DE ANTIEPILÉPTICOS

Feely, M (1999): Drug treatment of epilepsy. BMJ 318, 106-109.

- El fármaco seleccionado debe ser adecuado para las necesidades individuales de cada paciente
- Depende del tipo de epilepsia.
- La forma más adecuada de tratamiento sólo se puede establecer mediante un proceso de prueba y error.
- Los tratamientos disponibles ofrecen la posibilidad de evitar adecuadamente los ataques sin RAM inaceptables
- Mejor control de los síntomas en formas refractarias de epilepsia.
- Una parte importante de epilépticos no están tratados adecuadamente.

Errores de tratamiento frecuentes

- Identificación incorrecta o incompleta del tipo de epilepsia, selección inapropiada del tratamiento (ej: confusión entre convulsiones parciales complejas y ausencias)
- Fármaco adecuado para el tipo de epilepsia pero **NO** adecuado para otras características del paciente (ej: fenitoína para un adolescente o valproato para una mujer que puede quedar embarazada);
- Diagnóstico y selección del medicamento son correctos, pero la dosis demasiado baja (por ejemplo, sólo se prueba la dosis "inicial", o se incrementa la dosis diaria de manera demasiado rápida, común con carbamazepina)

Errores de tratamiento frecuentes

- La epilepsia es controlada, pero el paciente experimenta Efectos Indeseables que serían evitables, (modificar dosis)
- El paciente es derivado a un especialista y referido otra vez al médico general, con una recomendación apropiada referente a su tratamiento, pero cuando hay **mal control de la enfermedad**, no se busca ya más consejo del especialista

CARBAMAZEPINA

Mecanismo de acción: Bloqueo canales de sodio voltaje dependientes.

Indicaciones: Crisis Parciales con o sin generalización, Crisis tónico-clónicas aisladas, Ausencias – Mioclonías
Tabletas 200-400mg, Suspensión 5cc=100mg Dosis: 10-20mg/Kg peso. 600-1200mg en 2 dosis Niveles séricos: 4-12 mcg/mL

Efectos secundarios dosis-dependientes: Somnolencia, ataxia, diplopia, fatiga, incoordinación, dificultad para concentrarse.

Efectos Secundarios no dependientes de dosis: rash cutáneo, prurito, hiponatremia, náusea, neutropenia.

Reacciones idiosincráticas mayores: Agranulocitosis, dermatitis alérgica, Steven-Johnson, anemia aplásica, insuficiencia hepática.

VALPROICO

M. de acción: Bloqueo canales de sodio, estimulador GABA y bloqueo canales de calcio tipo T

Crisis Generalizadas Crisis Parciales- Presentación: Acido Valproico cápsulas por 250mg y suspensión 5cc=250mg - Divalproato sódico tabletas por 250mg y 500mg,

Divalproato: es una mezcla de sal y ácido con una mejor tolerancia gástrica y mejor absorción. Muchos pacientes toleran el intercambio entre ambas presentaciones sin problema, aunque es preferible la forma de divalproato.

Dosis: 15-60 mg/Kg. peso. (1000-3600mg/d en 2 dosis). Niveles séricos: 50-100 mcg/mL

Efectos secundarios dosis-dependientes: Fatiga, temblor, dificultad para concentrarse.

Efectos secundarios no dependientes de dosis: Aumento de peso, caída del cabello, hiperamonemia, disminución o aumento del apetito.

Reacciones idiosincráticas mayores: Agranulocitosis, dermatitis alérgica, Steven-Johnson, anemia aplásica, falla hepática, pancreatitis, trombocitopenia.

FENITOINA

M. de acción: Bloqueo canales de sodio voltaje dependientes.

Crisis Parciales con o sin generalización, Crisis tónico-clónicas aisladas, Ausencias – Mioclonías

Presentación: Cápsulas 100mg, Ampollas 5cc=250mg

Dosis: 5-7 mg/Kg. Peso. Promedio 300-400mg día.

Niveles séricos: 10-20 mcg/mL

Efectos secundarios dosis-dependientes: ataxia, fatiga, dificultad para concentrarse.

Efectos Secundarios no dependientes de dosis: rash cutáneo, hiperplasia gingival, hirsutismo.

Reacciones idiosincráticas mayores: Pseudolinfomas, lupus like, agranulocitosis, dermatitis alérgica, Steven-Johnson, anemia aplásica, falla hepática

NUEVOS ANTICONVULSIVANTES

- **Gabapentin:** coadyuvante en crisis de inicio parcial . Cápsulas 300 y 400mg; dosis:900 y 3600mg. Tiene buen perfil de seguridad (Aumento de peso, vértigo), unión a proteínas despreciable, eliminación renal sin metabolizarse
 - **Lamotrigina:** amplio espectro, útil en crisis parciales y generalizadas. Tabletas de 5- 25-50-100-200 Mg.; dosis 200 a 400 Mg.
Efectos secundarios: vértigo, somnolencia, ataxia, fatiga, rash cutáneo y en casos graves síndrome de Steven-Johnson e hipersensibilidad severa con falla multiorgánica. Estas reacciones dermatológicas son más comunes cuando se adiciona a Valproico.
-

NUEVOS ANTICONVULSIVANTES

- **Topiramato:** crisis parciales, Lennox Gastaut y Epilepsia mioclónica juvenil; Tabletas de 25-100 y 200mg. Puede → somnolencia, fatiga, mareo y cálculos renales. Dosis 400mg/d
 - **Oxcarbazepina:** crisis parciales. Características similares a la carbamazepina, con menos efectos secundarios y un rango de acción similar. La dosis 1.5 veces la de carbamazepina (900-2400 Mg. día).
 - **Vigabatrin:** crisis parciales, síndrome de West y síndrome de Lennox- Gastaut en especial en pacientes con esclerosis tuberosa.. Coadyuvante en epilepsia refractaria. Viene en tabletas y sobres de 500mg. Dosis 2-4 gramos al día. Efectos secundarios presenta somnolencia, fatiga, aumento de peso y constricción de los campos visuales por compromiso de la retina en aproximadamente un 30% de los pacientes. Este ultimo efecto hace que la medicación tenga un uso restringido.
-