

## AVANCES EN TERAPEUTICA

### TRATAMIENTO MEDICO DE LA EPILEPSIA. FARMACOLOGIA DE LOS ANTIEPILEPTICOS

\*Dr. Juan R. Santoni

#### INTRODUCCION

Se dividirá esta revisión en dos partes. La primera consistirá en la descripción y confirmación electroencefalográfica de las principales formas clínicas de la epilepsia con su inmediata indicación medicamentosa. En la segunda parte, el lector podrá buscar la dosis adecuada y a la vez, las características farmacológicas de los medicamentos, especialmente sus interacciones, efectos adversos, así como los niveles terapéuticos.

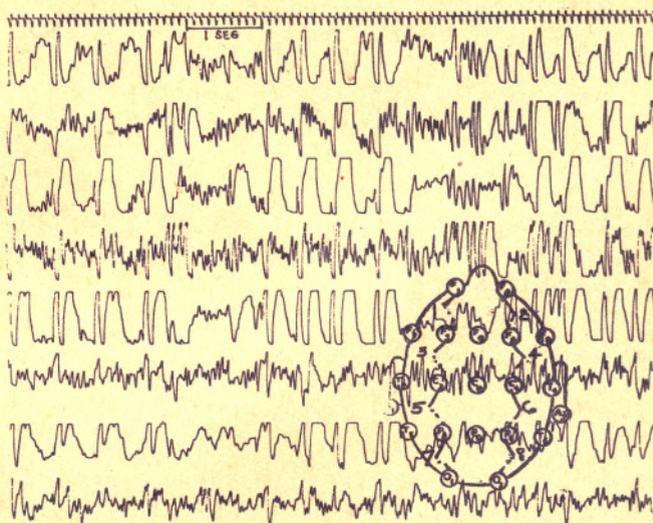
Para fines de ahondar en los factores anatómicos, bioquímicos y de maduración que dan lugar a las distintas formas clínicas de la epilepsia, se deberá referir a mi artículo en la Farmacología General del Sistema Nervioso editada por el Dr. Mario Flores.<sup>1</sup>

**CLINICA DE LAS EPILEPSIAS. COMPONENTES ELECTROENCEFALOGRAFICOS E INDICACIONES MEDICAMENTOSAS. DIVISION GLOBAL: PARCIAL (FOCAL) VS. GENERALIZADA.**

**Epilepsia Parcial:** La Epilepsia Parcial simple se caracteriza por la presentación de síntomas positivos, (paroxístmicos o epilépticos) de funciones que pertenecen al lóbulo en donde se localiza anatómicamente la lesión epileptógena. Por ejemplo: movimientos abversivos de los ojos, de la cara, de la boca (rolándica) y de los miembros cuyas localizaciones son frontales. Para los otros lóbulos son: las sensaciones o parestesias en la parietal, visión de formas, objetos, luces en la occipital y percepciones olfatorias, auditivas y fenómenos de la memoria (Deja vu, Jamais vu) en el lóbulo temporal. Estos episodios, cuya duración es usualmente corta, pueden ser seguidos por una convulsión generalizada. (Si la

convulsión generalizada es nocturna, pensamos en el lóbulo temporal como punto de origen).

Cuando ocurre esta combinación o cuando una crisis parcial de lóbulo temporal se prolongase, la consideráramos como Epilepsia Parcial Compleja. El componente electroencefalográfico de la Epilepsia Parcial es la actividad focal (Fig. No. 1).



8 AÑOS 3020

**FIGURA 1.** Actividad aguda y lenta focal que se origina en región medial del Hipocampo izquierdo.

Recogemos puntas, ondas agudas, ondas lentas focales o complejos de punta onda focal. El cambio eléctrico se origina en unas descargas y postdescargas simultáneas de grupos neuronales vecinos o envueltos en una esclerosis mesial

\* Jefe EEG, Centro de Rehabilitación, Profesor de Neuroanatomía y Neurología, Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU). Santo Domingo, R. D.

u otro tipo de atrofia o bien en una malformación vascular, parasitismo o neoformación. Estas lesiones a su vez afectan el metabolismo celular o sináptico proyectándose en forma de dipolo sobre dos o más canales ipsilaterales del EEG. En la Tomografía de emisión de positrones,<sup>2</sup> las regiones epileptógenas se aprecian como hipometabólicas en las fases intercríticas, mientras que durante el ataque aumenta el metabolismo local. Cuando la descarga se propaga hacia las regiones centrales ocurre una generalización clínica representándose ésta eléctricamente por puntas generalizadas de una frecuencia mayor de 10 por segundo que al proyectarse hacia la corteza y médula espinal dan lugar a la manifestación tónica. Desde luego que un foco de puntas se pudiese también proyectar contralateralmente en forma de foco de espejo. Finalmente las descargas focales persistentes, por horas, tendrán que tratarse como un estado de mal.

Para las crisis frontales, parietales y occipitales indicamos Fenobarbital, Primidona, Fenitoinato o Carbamazepina. Para las profundas del Hipocampo y mediales del lóbulo temporal, utilizamos Valproato, Succinamidas o Benzodiazepinas, mientras que para las superficiales (de la convexidad) basta con el Fenitoinato, Carbamazepina, Benzodiazepina o Valproato más Primidona. Hemos abandonado las combinaciones de Succinamidas con Fenobarbital, o Fenitoina, por evocar demasiada somnolencia prefiriendo un medicamento como el Valproato que actúa a la vez sobre la focal y la generalizada y beneficia además la conducta del paciente.

La duración del tratamiento de las crisis parciales es de por lo menos 4 años sin ataques con un año para reducir paulatinamente las dosis.<sup>3-4</sup>

**Epilepsias Generalizadas:** Entre éstas se incluyen las tónico-clónicas (Gran Mal), las ausencias (Pequeño Mal), las Mioclonias, las atónicas. Algunas formas como la Epilepsia Convulsiva y los Espasmos de Llanto, si bien se encuentran en otro acápite en la Clasificación Internacional las incluiremos aquí por conveniencia didáctica.

Las Tónico-Clónicas son las más frecuentes. Se caracterizan por una expresión motora simétrica con una súbita pérdida del conocimiento (y de la memoria del episodio), observándose la clásica progresión del grito, la fase tónica corta con extensión a la fase clónica prolongada, mordedura de lengua, salivación e incontinencia urinaria, rara vez fecal. Recordemos que ésta es también la presentación más frecuente de las convulsiones febriles de la temprana infancia. A la forma tónico-clónica corresponde un trazado intercrítico del EEG, de vigilia o sueño con descargas paroxísticas bilaterales de ondas Theta, Delta e incluso punto onda (Fig. 2). Las convulsiones febriles se caracterizan por un trazado de sueño inducido en el que los estímulos nociceptivos evocan ondas Theta frontales.<sup>5-6-7-8</sup> (Fig. 3). Los medicamentos de elección para las tónico-clónicas en niños o adultos son el Fenobarbital, la Primidona, el Fenitoinato, la

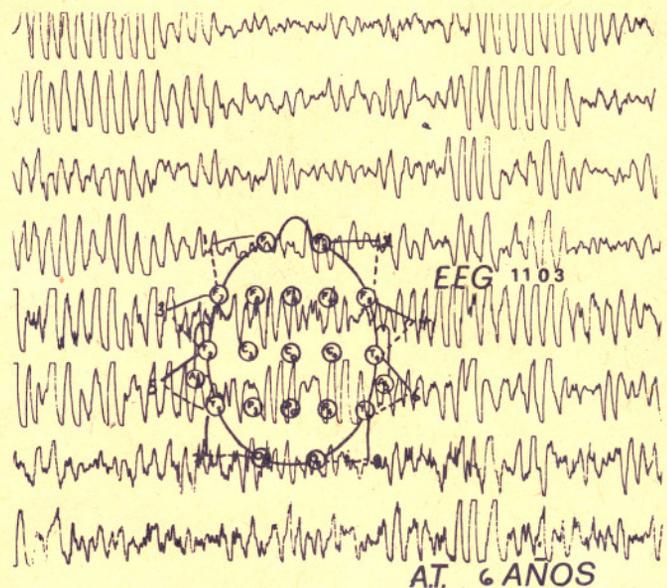


FIGURA 2. Actividad Delta paroxística de 3 c/s de proyección bilateral difusa y de gran voltaje.

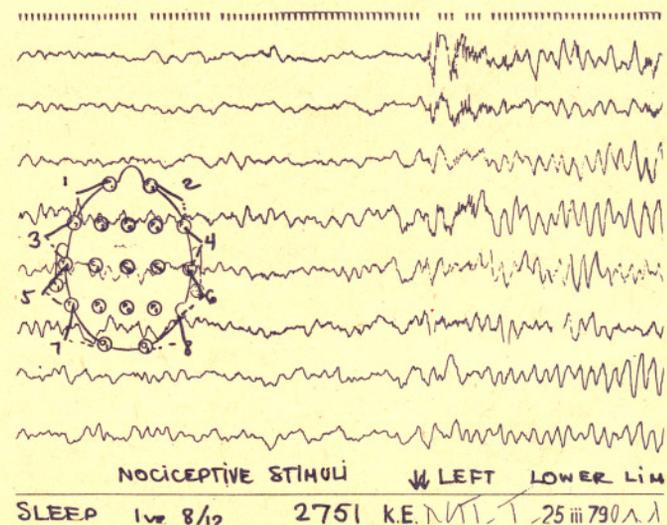


FIGURA 3. Niño con convulsiones febriles que presenta actividad Theta de 7 c/s ante los estímulos dolorosos evocados en pierna izquierda.

Carbamazopina y el Valproato. Preferimos los últimos dos por la ausencia de efectos hiperkinéticos y secundarios que producen el Fenobarbital y Fenitoinato respectivamente. El Clonazepan no es aconsejable porque la dosis tiene que ser aumentada debida a una disminución progresiva de su efectividad. La duración del tratamiento es de por lo menos dos años sin crisis y un año para disminuir paulatinamente la dosificación.<sup>3</sup> Para las crisis convulsivas febriles que hayan ocurrido en más de dos ocasiones o que aún una sola se haya prolongado por más de 10 minutos, o que el EEG de sueño se presentase severamente afectado<sup>7</sup> utilizamos el

Fenobarbital<sup>9-10</sup> o el Valproato<sup>11</sup> pero nunca el Fenitoinato.<sup>9</sup> Por no existir en la República Dominicana el Diazepam rectal, no se puede utilizar como preventivo en el día que comienza el malestar o fiebre.<sup>12-13</sup>

La Ausencia (Pequeño Mal) con sus componentes de mirada vaga, pestañeo, preservación del tono y pérdida de memoria del episodio se presenta antes de los veinte años. Corresponden eléctricamente a descargas bilaterales simétricas de complejos de punta onda de 2.5–4c/s que persisten por varios segundos (Fig. 4). Responde al Valproato y a las succinamidas especialmente a la etosuximida. Debido a la frecuente aparición de crisis tónico-clónicas después del control de las ausencias con succinamidas y que por ende obligan al uso de un fármaco anti "Gran Mal", preferimos el Valproato que controla ambas formas clínicas. La decisión de terminar el tratamiento no es fácil por las frecuentes recaídas aún después de varios años sin crisis. Consuela que hacia los 18 a 20 las ausencias desaparecerían aún espontáneamente.

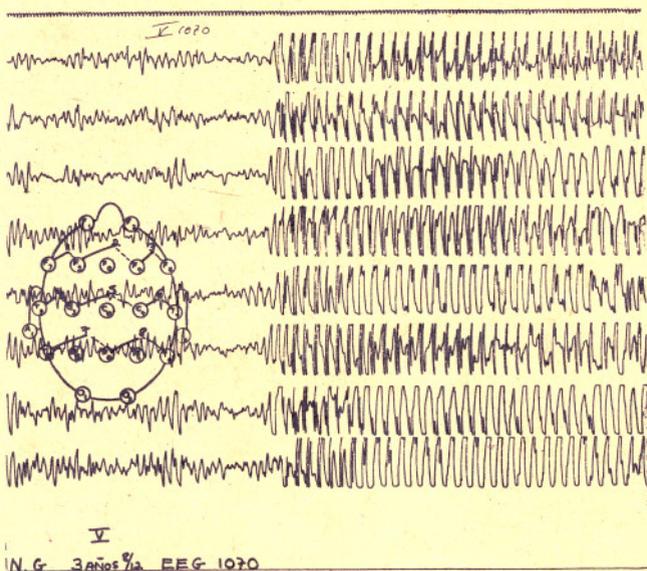


FIGURA 4. Descarga de complejos punta onda atípicos de 3.5 c/s de gran voltaje y proyección difusa.

Los Espasmos o Miconias, con su propulsión, caída súbita y pasajera presentan un componente eléctrico de poli-punta ondas diurnas o nocturnas (Fig. 5). Estas crisis pueden ocurrir aisladas, pero en algunas enfermedades de carácter progresivo viral o degenerativo las Miconias son sólo un síntoma, ej.: La Panencefalitis y las Leucodistrofias. Por otro lado en las Encefalopatías Epilépticas como en el Síndrome de West (Hipsarritmia) y en el Síndrome de Lennox Gastaut (Variante de Pequeño Mal) las miconias se cambian con crisis generalizadas tónico-clónicas, ausencias y deterioro mental.

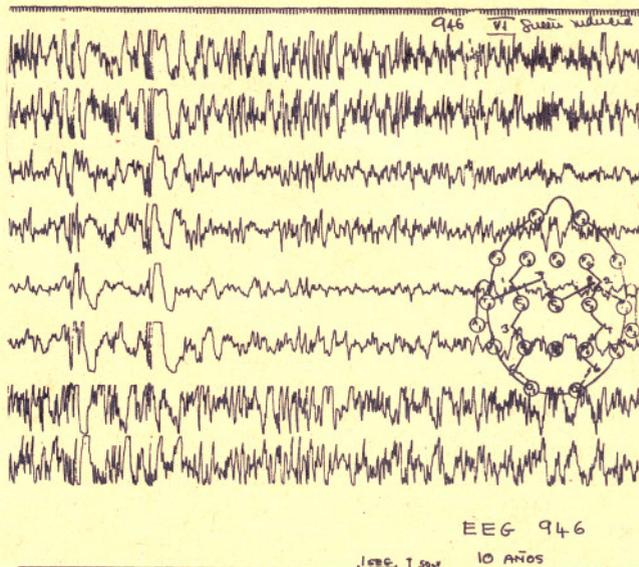
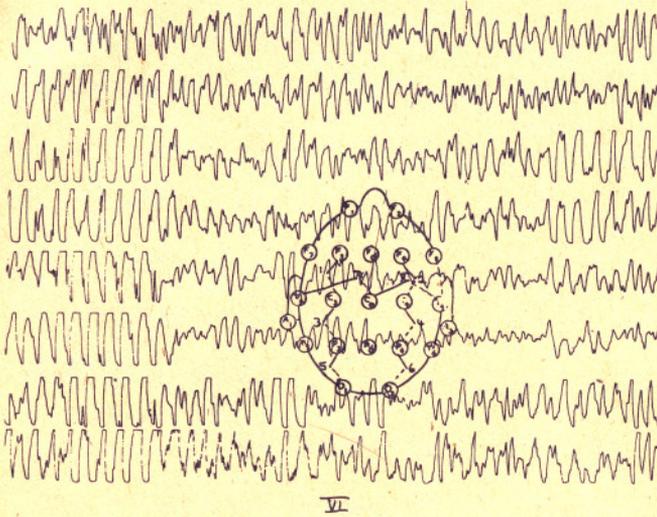


FIGURA 5. Descargas de poli-punta onda durante el sueño inducido.

El de West ocurre antes de los dos años con unos Espasmos acompañados de gritos dolorosos<sup>14</sup> y un deterioro mental que persiste como secuela; evidenciable por la Tomografía Axial Computarizada.<sup>15</sup> Su EEG se caracteriza por descargas continuas paroxísticas de ondas Delta, Theta, Punta y poli-punta onda que le dan el nombre de Hipsarritmia. En el de Lennox-Gastaut la aparición es hacia los 6–8 años con crisis generalizadas, ausencias y mioclonias a veces recrudesciéndose una Epilepsia previamente controlada y con un examen neurológico y de C.I. anormal. El EEG presenta complejos casi continuos de punta, de menos de 2 c/s (Fig. 6). El Clonazepan es la droga de elección en cualquier mioclonia, seguido del Nitrazepan y el Clobazán. En el Síndrome de West es obligatorio el uso de ACTH o de Prednisona pudiendo cambiarse el Clonazepan por Valproato y Fenobarbital.<sup>14</sup> En el de Lennox-Gastaut el Clobazán ha sido utilizado con éxito en Francia y España, mientras que el uso de Corticoides es opcional. La duración del tratamiento es de dos meses para los corticoides y años con los anticonvulsivos.

Con respecto a las crisis atónicas: por ser poco frecuentes y por presentar elementos del EEG parecidos a las mioclonias tienen una indicación similar medicamentosa.

En los espasmos de Llaño<sup>7</sup> (Breath Holding Spells) y la Epilepsia Convulsional descrita por Sánchez Longo<sup>16</sup> se nos dificulta la decisión de instalar un tratamiento continuo (y también de clasificarlas). El Espasmo de Llaño consiste en una falta de respiración acompañada de contracción tónica y cianosis durante segundos o minutos que se desencadena por un llanto prolongado especialmente por rabieta. El Síndrome de Sánchez Longo-González consiste en una crisis flácida o tónica con pérdida de conocimiento que



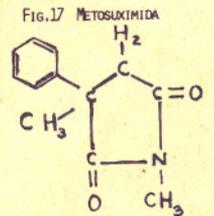
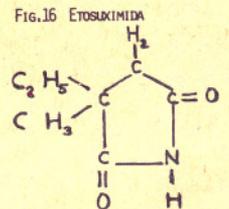
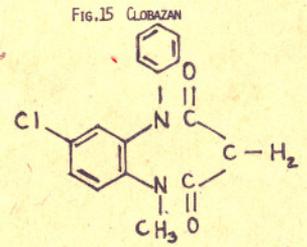
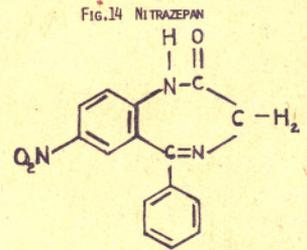
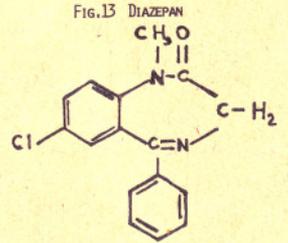
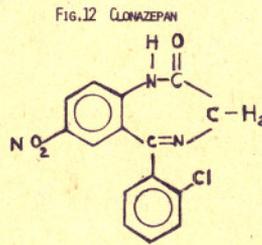
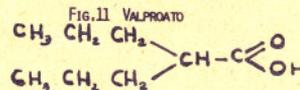
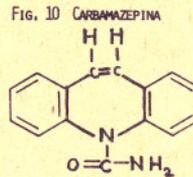
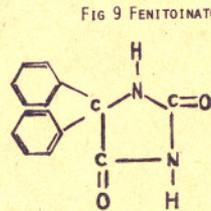
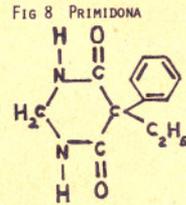
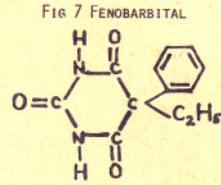
J.H. Barrios S. 6-VIII-75. EEG 1034

FIGURA 6. Actividad epileptiforme difusa de ondas Delta y de complejos de punta onda lentos de 2 c/s.

sigue a un trauma craneal a veces nimio. Ambos desaparecen a temprana edad, pero su dramatismo provoca ansiedad en los familiares. Utilizamos el EEG para decidir tratamiento con Carbamazepina si hubiesen descargas paroxísticas de ondas Theta, Delta o de las llamadas por Ajmon-Marsan epileptiformes, es decir, puntas o puntas ondas generalizadas.

ESTADOS DE MAL EPILEPTICO:

Cuando una crisis tónico-clónica o parcial motora se repite con escasos minutos de intervalos o se prolongue por más de 30 minutos se considera como estado Mal o Status Epilepticus.<sup>17</sup> Este es peligroso acarreado la muerte cuando dura más de 12 horas. El Mecanismo de lesión es por anoxia y alteración metabólica que consiste en la disminución del citocromo, aumento del calcio y del ácido araquidónico y de las prostaglandinas inicialmente. Después de 60 minutos se le agrega la acidosis láctica y la aparición de fósforo en el líquido cefalo raquídeo. Se asocia a infecciones meníngeas bacteriales o a Encefalitis, a tumores y traumas craneales y rara vez al A.C.V. También aparece al abandonar súbitamente los anticonvulsivos. Delgado—Escueta propone en 1982 el protocolo siguiente: Iniciar con procedimientos médicos; cateter endovenoso, O<sub>2</sub>, muestra de sangre para electrolitos, Glicemia, PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub> HCO<sub>2</sub>, seguida por suero salino (con Vit. B<sub>1</sub> opcional, especialmente si se sospecha alcoholismo), bolo de glucosa al 50%, 50 ml. Seguir con anticonvulsivos como el Diazepam EV a 2 mg/kg hasta terminar la crisis o llegar a los 20 mg. (Recordar que en los pequeños con convulsiones febriles la proporción es



de 0.5 mg/kg). Si no utilizar el Fenitoinato a unos 50 mg. por minuto no excediendo los 18 mg. por kilo de peso. Otra opción es la de utilizar Fenobarbital (siempre en ambiente de cuidado intensivo) a 100 mg. por minuto EV. hasta llegar a 20 mg. por kilo de peso. Si a los 60 minutos no hubiese control, entonces anestesia general con Halothane y bloqueador neuromuscular. También se ha utilizado el parahaldeído y la Lidocaína. Si se obtuviese el Lorazepan Parenteral se pone a 1 mg. por minuto con dosis de 0.05 a 0.15

mg/kg. En la República Dominicana existe la forma parenteral del Clonazepam (Rivotril) que se administra por vía EV o IM en 1 mg. mezclado con excipiente que se puede repetir cada 8 horas:

#### Convulsiones Neonatales (e Infantiles).

Se presentan entre el 1.5 al 12 por mil de recién nacidos, considerando algunos que el 20% de los neonatos en cuidado intensivo las han sufrido.<sup>18</sup> Clínicamente se nota una sintomatología escasa: cianosis, apnea, movimientos de masticación, parpadeo y quizás convulsión tónica o tónico clónica en prematuros.<sup>19</sup> Puede ser causada por anoxia, hemorragia intraventricular, infección, hipoglicemia, hipocalcemia e hipomagnesemia. El protocolo de diagnóstico debe incluir, exámenes de laboratorio, Punción Lumbar, EEG, Ultrasonido y Tomografía Axial Computarizada. Las crisis de la infancia son más evidentes ocurriendo como parciales, generalizadas o como apnea del sueño. El componente eléctrico es frecuentemente focal. Para los neonatos se dan dosis de entrada de Fenobarbital de 16 a 20 mg/kg para mantenimiento con 2.6 a 5 mg. por kg. por día hasta los 6 meses.<sup>18</sup> Se puede usar Diazepam de 0.25 a 0.5 mg. por kg. en la fase aguda y si hubiese edema cerebral Dexametasona de 0.5 a 1 mg. cada 6 horas por 2-3 días.<sup>20</sup> Por no existir en República Dominicana el jarabe de la Primidona no hemos podido experimentar con los protocolos sugeridos por Painter. En las crisis infantiles se puede utilizar la Carbamazepina.

#### B- FARMACOLOGIA DE LOS PRINCIPALES ANTIEPILEPTICOS<sup>21-22-23-24</sup> (Figs. 7-17).

Los medicamentos genéricos utilizados en la Epilepsia, varían en: Nombre comercial, fórmula o composición química, historia, mecanismo de acción, absorción, PKa Vida media, niveles terapéuticos y excreción que resultan en la dosificación y vía de administración más las interacciones y efectos adversos propios. La eficacia o indicación depende enormemente en que el mecanismo de acción sea idóneo para contrarrestar los factores etiopatogénicos de las distintas formas clínicas de la Epilepsia en especial a los elementos de maduración, localización y expresión electroencefalográfica. Por ejemplo en la Epilepsia parcial del lóbulo temporal hay una frecuente presentación nocturna y por lo tanto, escasamente utilizaremos medicamentos de marcada acción hipnótica como el Fenobarbital. Sin embargo, conociendo el efecto de este mismo producto sobre los focos de neocorteza<sup>25</sup> su indicación en la epilepsia parcial jacksoniana motora sería óptima.

Fenobarbital (Luminal, Gardenal, Babifenil, Fenobarbital Pediátrico). Acido Etil-Fenil-Barbitúrico. Se distingue un alele y un fenol en el 5c que le prestan acción anticonvulsiva. Es un derivado del Acido Barbitúrico que por tener en cambio, una cadena corta alcalina en 5c era más sedante hipnótico. Fue creado por Hauptman en 1911. (Fischer obtuvo en 1903 el Dietilbarbitúrico). Su mecanismo depen-

de de la elevación del umbral de postdescargas cortical, reticular. Inhibe la incitación a distancia<sup>26</sup> y aumenta la respuesta GABA de los potenciales postsinápticos en las neuronas de mamíferos, mientras disminuye la actividad del Acido Glutámico.<sup>25</sup> Deprime el consumo de O<sub>2</sub> y reduce la Glucólisis. Tiene un pKa de 7.3 absorbiéndose por mucosa gástrica e intestinal en 2-3 horas. Es un potente inductor enzimático hepático con una vida media de 36 horas. Los niveles terapéuticos fluctúan entre 15 a 30 mg/ml si se administran de 3 a 5 mg. por kg. por día. En el neonato hay una reducción del metabolismo por inmadurez del sistema enzimático hepático. Por esta razón se recomiendan dosis de carga de hasta 20mg/kg incluso por vía endovenosa seguida por dosis de mantenimiento de 2.6-5 mg/kg/día. En el Status Epilepticus se utilizan de 8-15 mg y hasta 20 mg/kg en inyección que en muchos centros se hace EV<sup>17</sup> pero que nosotros preferimos intramuscular. Tiene interacción de carácter disminuyente con la Hidroxicumarina, digítotoxina y en cambio potencia al diazepam y la primidona. Hay que reducir el Fenobarbital si se administra Valproato simultáneamente. Entre sus acciones adversas se encuentra la Hiperkinesia habiendo que tenerse en cuenta en su uso en las convulsiones febriles.

Primidona (Mysoline). Es el Desoxifenobarbital, 5 fenil, 5 etil, hexadropirimidina, 4-6 diona. Su mecanismo de acción difiere del Fenobarbital por producirse un metabolito, el fenil-etil-malonamina o FEMA, que eleva el umbral de convulsión evocada por estimulación eléctrica. Se absorbe rápidamente llegando a un pico en 2-4 horas. Se ha considerado que el efecto anticonvulsivo no se alcanza hasta las 7 horas. Es acuoso soluble escasamente liposoluble. Alcanza su estado estable entre 2 a 4 días con una cinética lineal. La vida media en niños es de 4 a 11 horas, adultos hasta 18 horas. Los niveles terapéuticos se reportan como Fenobarbital, pues el FEMA es difícil de evaluar. En niños se elimina el 42% en la orina como primidona, 45% como FEMA y 5% como Fenobarbital.

Se debe administrar dosis más alta que la del Fenobarbital: de 20 a 24 mg/kg/día. Sin embargo se debe comenzar con dosis mínimas de 50 a 125 mg. aumentándose cada tres días en 125 mg. hasta llegar a la dosis adecuada. De otra forma se presentarían efectos secundarios psicóticos (llanto, manía, agresividad) especialmente si no se había utilizado previamente el Fenobarbital. Se utiliza en las Epilepsias Parciales especialmente en las del lóbulo temporal y en la parcial compleja.

Se ha recomendado en neonatos por tubo nasogástrico.<sup>27-28</sup> Se puede combinar con la Carbamazepina, el Valproato y el Fenitoinato, pero nunca con el Fenobarbital. Interactúa con la Isoniacida y ha sido considerada teratogena.

Fenitoinato (Epamin, Epilantin, Lapobal, Antisacer).

Es la 5.5 Difenilhidantoína desarrollada por Putnam y Merrit en 1937. Es un Acido Orgánico con un pKa de 8.3

que cruza la membrana liposoluble. Tiene un mecanismo de acción celular local que evita la extensión de una descarga focal a otras regiones corticales cercanas o adyacentes (transmisión efática) por su acción presináptica de bloqueo de liberación de neurotransmisores cuyos mecanismos son dependientes del  $\text{Ca}^{+}$ . También bloquea la fosforilización de las proteínas vesiculares, los canales de  $\text{Na}^{+}$  y su flujo intracelular así como facilita el flujo hacia afuera del  $\text{K}^{+}$  y la absorción del  $\text{K}$  por la glia (estímulo de la bomba  $\text{Na}^{+}$ ,  $\text{K}^{+}$  y ATPa). Se han descrito receptores de fenitoina. Otros mecanismos consisten en evitar la extensión de la excitabilidad del foco a zonas profundas<sup>29</sup> y por ende a la generalización de la crisis parcial o focal, disminuyendo la excitabilidad postsináptica (equivalente a la depolarización paroxística) y enfatizando la función cerebelosa anticonvulsiva.<sup>30</sup> Esta función cerebelosa se relaciona a su vez a los niveles tisulares fisiológicos de los ácidos nucleicos cíclicos: monofosfato de Adenosina y Guanosina (MPAc y MPGc). Estos son reducidos en el estado de reposo en el cerebelo, principalmente el MPGc, pero también en otras estructuras como el Estriado, Talamo, Tronco y corteza, cuando se estimulan eléctricamente. El Fenitoinato induce, pues una deplección del MPGc cerebeloso por aumento de la actividad de las células de Purkinje, que son inhibitorias<sup>23</sup> y que reducen indirectamente la actividad cortical cerebral convulsiva. Se absorbe en 3–8 horas con pico de 8–12 horas. No se debe utilizar la vía intramuscular por formarse cristales que causan dolor y necrosis títular. En cambio por vía endovenosa se distribuye rápidamente por la corteza cerebral permaneciendo así una hora después de administrar 10mg./Kg/EV. (Se une en un 90% a las albúminas plasmáticas. Se une también a los lípidos cerebrales, pero no a la grasa corporal). Vida media de 7 a 42 horas con promedio en el adulto de 22 horas, niveles terapéuticos de 10–20ug/ml. Es metabolizado en el hígado en donde ejerce estimulación enzimática, que se produce con dosis superiores a 7mg./Kg/día. Por eso el nivel tóxico está muy cercano al nivel terapéutico, pues por encima de esta dosis cualquier aumento, aun moderado, produce grandes elevaciones del nivel plasmático. Para la Epilepsia Tónico—Clónica y Parcial Simple, la dosis es de 5–6mg, Kg por día. Wilder sugiere dosis de carga iniciales de 13 a 15mg/Kg orales en el término de cuatro horas mientras otros sugieren esta misma dosis por vía EV. En el Status se inyecta a razón de 50mg. por minuto hasta dosis total de 15 a 18mg/Kg.<sup>17</sup> No se aconseja utilizar Fenobarbital después de una administración inefectiva de Fenitoinato, pero sí se puede administrar Diazepan. Presenta interacción de aumento con el Antabuse, Isoniacida, Cumarina, Butansultamo, Propoxifeno, Cloranfenicol. Reduce en cambio el Valproato, el ácido fólico y la Fenilbutazona. Los efectos secundarios y tóxicos del Fenitoinato son múltiples. En niños es frecuente la sobredosis por dar cápsulas de adultos erróneamente y entonces se observan náuseas, vómitos, vértigos, lagrimeo y ataxia marcada. Como no es aconseja-

ble la diálisis ni la transfusión de recambio, hemos utilizado Metil—Betahistina<sup>21</sup> (Merislon) o bien sencillamente hemos suspendido temporalmente la medicación. Si los niveles séricos son excesivamente elevados se presenta estupor e incluso coma. Si la elevación de nivel sérico es lenta se observa Acné, Hirsutismo, crecimiento acentuado de encías. En adultos ocurren cambios de la memoria y el juicio crítico que llevan a diagnósticos errados de demenciación.<sup>31</sup> Después de años de administración oral pueden ocurrir cambios irreversibles en el sistema nervioso periférico y en el cerebelo.<sup>32</sup> También ocurre desmineralización ósea, Diabetes<sup>33</sup> y desfiguración facial. Carbamazepina (Tegretol, Carbazep).

Es la 5—Carbamoyl, 5H Dibenzo—(b-f) azequina. Fue desarrollada por la Geigy en el 1950. Deprime la potenciación postetélica a concentraciones terapéuticas e inhibe el enlace 3H Fenilisopropiladenosina en los receptores de adenosina. También inhibe la inducción del MPAc por la uabaina. Su mecanismo de acción depende de la disminución de transmisión de actividades paroxísticas desde el núcleo ventral anterior del tálamo así como desde la formación reticular, núcleo amigdalino, hipocampo, hipotálamo y pálido a la corteza cerebral, es decir, la generalización o difusión de una descarga ictal. Está relacionada con los antidepresivos tricíclicos por lo cual actúa como psicotropo mejorando las funciones intelectuales y el estado de ánimo de los epilépticos. Tiene incluso claro efecto antidepresivo y antimaniático controlando también la agresividad<sup>34</sup> e inatención de esquizofrénicos. La absorción aumenta si se administra con las comidas llegando a un pico de 2 a 3 horas en los que le vienen tomando y en 6 a 24 en los que nunca le habían tomado. Poco soluble en agua, se distribuye por todo el organismo cruzando incluso la placenta. Su concentración en el cerebro es mayor que en el plasma aún más en neonatos y niños. Se une a las proteínas en el 75 a 80%. Su vida media es de 20 horas,<sup>20</sup> pero en niños ésta es más corta, 9 horas, especialmente si se están administrando otros anticonvulsivos como el Fenitoinato o los barbitúricos. Esta Vida Media obliga a una dosificación de 3 veces al día a razón de 10 a 12 mg/Kg/día. Otros autores la llevan a 20mg/Kg<sup>20</sup> e incluso hasta 30mg. El nivel terapéutico fluctúa entre 3 y 10mg/ml. Se metaboliza en el hígado epoxidándose. Se puede eliminar unida o no al ácido glucurónico. Se hidroxida en el 25%. La Carbamazepina está principalmente indicada en la Epilepsia Tónico—clónica y en la parcial especialmente en la del Lóbulo Temporal. Tiene importantes interacciones con el Propoxifeno que inhibe su metabolismo produciendo efectos tóxicos con menores dosis. Reduce el efecto de los anticoagulantes y de la Doxiciclina. Tiene efectos secundarios inmediatos, somnolencia, náuseas, vértigos, vómitos, ataxia, diplopia, y amaurosis. Puede provocar una Anemia Aplástica con un conteo reducido de glóbulos blancos. Los reportes de esta última, más los de Hepatitis y hepatopatías (en escasos pacientes) retardaron, por casi 26 años, el permiso de la administración de

Drogas norteamericanas para su uso como anticonvulsivo.

Valproato<sup>35</sup> (Convulex, Valpakene, Depaquine, Depakene, Depaquine, Depakote).

Es el 2 ácido propilaléxico, 2 ácido propilpentonoico, din-ácido propilaléxico. Se puede presentar en dos compuestos. No tiene anillos fenólicos ni radicales nitrógeno y por ende ninguna acción hipnótica. Conocido como solvente de medicamentos desde hace un siglo, Meunier<sup>36</sup> descubre el 1963 sus propiedades anticonvulsivas por el solvente común a varios medicamentos que sorpresivamente actuarían todos contra las crisis desencadenadas experimentalmente por Pentilene-tetrazol (PTZ). Acuoso soluble con pKa de 4.95. Se ha considerado que su mecanismo de acción consiste en competir con la Transaminasa del ácido gaba-amino-butírico aumentando el nivel de este ácido (GABA) en el cerebro cuando experimentalmente se administran en una rata de 200 a 400mg por Kg de peso. Bloquea los antagonistas de la GABA, Picrotoxina y bicuculina, disminuyendo el MPGc del cerebro de ratones con ataques inducidos por electrochoque. Disminuye la tasa de síntesis de los aminoácidos dicarboxílicos especialmente del Aspartato.<sup>25</sup> La acción sobre las convulsiones febriles se pudiese basar en el efecto inhibitor sobre las respuestas evocadas epileptógenas de los estímulos eléctricos al núcleo ventral lateral del Tálamo.<sup>37</sup> Tiene absorción rápida llegando a su pico a las 4 horas de ingerida, siendo especialmente rápida en los epilépticos aunque existe poca correlación entre dosis y nivel sanguíneo. Vida Media de 10 horas más variable en los niños (de 8 a 15 horas). Se une en un 90% a las proteínas pudiendo pasar la placenta. Se distribuye en el cerebro a un tercio de la sangre y se metaboliza por betaoxidación eliminándose por la orina. Están indicadas en las ausencias, en la tónico-clónica, en las convulsiones febriles<sup>11</sup> y en las Epilepsias parciales en las que se detecte un foco epileptógeno de punta onda. Los niveles terapéuticos son de 50 a 100ug/ml. bastando para llegar a este nivel las dosis de 20 a 25mg/Kg/día. Se puede comenzar con 15mg/Kg/día aumentando en 5 a 10mg por semana hasta llegar a una dosis óptima de 30mg/Kg. En el Síndrome de West se puede comenzar con esta dosificación, pero algunos autores norteamericanos preconizan hasta 60mg/Kg/día.<sup>24</sup> Tiene interacción con el Fenobarbital aumentando su nivel sanguíneo y por ende produciendo hipnosis que no corresponde al Valproato. La Interacción con el Clonazepan es importante, pues es capaz de desencadenar un Status de Pequeño Mal. Con el Fenitoinato es el nivel del Valproato al que se encuentra aumentado. Su toxicidad es inmediata con idiosincrasia manifestada como vómitos, cólicos, disnea, fatiga, efectos ulteriores más severos como alopecia, hepatopatías con transaminasas elevadas, e incluso un Síndrome similar al descrito por Reye. La Trombocitopenia es la más grave.

Benzodiazepina (Clonazepan o Rivotril, Diazepan o Valium, Nitrazepan o Mogadon, Lorazepan o Ativan, Clobazam o Frisium y Urbadan).

Derivan de la 1-4 Benzodiazepina de dos anillos. Sus fórmulas son las siguientes: Clonazepan: 5,2 (Clorofenil) 1-3 Dehidro, 7 nitro 2H, 1, 4, Benzodiazepina, 2 one. Diazepan: 7-cloro-1,3 dehidro 1 metil 5 fenil-2H-1-4-Benzodiazepina 2 one. Nitrazepan: 7-nitro, 5 fenil 3H, 1-4 Benzodiazepina-2 (IH) one. Finalmente el Clobazam: 1-fenil, 5-metil, 8-cloro, 1,2,4,5 tetrahidro 2,4-diceto (o dione) 3H 1,5-benzodiazepina. Son medicamentos desarrollados en su mayoría por la casa Roche principalmente después del descubrimiento de Diazepan. Fueron inicialmente evaluados como hipnóticos (Oliveros, Carbonell y Santoni (1965)<sup>38</sup> aunque luego se observaron y explotaron sus efectos anti-psicóticos y anticonvulsivos.

Se caracteriza por una acción importante sobre las descargas de complejos polipunta y punta onda de las mioclonias y de las ausencias, algo menor sobre las actividades focales, clínicas y electroencefalográficas. Tiene efectos inhibitorios sobre la sinapsis similares a la glicina, aunque también se ha notado su efecto antimioclonico con hiperactividad del sistema serotoninico. Otros mecanismos comunes a otras benzodiazepinas son su efecto sobre los ataques evocados por el PTZ, por la picrotoxina, el electroshock y el estímulo talámico. Se han propuesto múltiples mecanismos gabaérgicos como por ejemplo, el aumento de la actividad de las células de Purkinje, la inhibición presináptica y la postsináptica. Incluso se ha sugerido la existencia de receptores cerebrales de benzodiazepinas.<sup>25</sup>

El Clonazepan se absorbe bien por el tracto gastrointestinal concentrándose en unas 3 a 10 horas, el Diazepan haciéndolo más rápido. Por vía intramuscular las benzodiazepinas tienen absorción variable bastando 30 minutos para el Diazepan. En cambio por vía endovenosa el Clonazepan es más efectivo. Por la vía rectal bastan 10 minutos para que una solución lleve a una concentración de 200 mg/ml.; el supositorio en cambio tarda de 60 a 120 minutos.<sup>12</sup> El Diazepan se une a las proteínas en el 90 a 95%, con el clonazepan hay unión en sólo el 40 al 45%. Ambas cruzan la barrera hematocerebral rápidamente adquiriendo buena distribución pero, como la concentración del Diazepan tiende a bajar más rápidamente hay que repetir la dosis endovenosa o incluso sustituirla por Fenitoinato, nunca con Fenobarbital. La vida media para el Clonazepan es de 22 a 33 horas con una expresión difásica. La del Diazepan es de 10 a 48 horas. El estado estable se consigue en ambas después de 4 a 10 días de administración. Los niveles terapéuticos son difíciles de evaluar considerándose de 20 a 80 ug/ml. El Clonazepan está indicado en el Síndrome de West y en cualquier mioclonia idiopática o como síntoma de cuadros virales lentos o degenerativos progresivos. Es una buena droga de elección en el estado de Mal y puede representar una buena opción en las ausencias. El Diazepan y el Lorazepan deben frben usarse solo, por vía parenteral en el estado de Mal tónico-clónico o focal y en supositorio en las convulsiones febriles.<sup>13</sup> El Nitrazepan puede utilizarse en cualquier

mioclonía, mientras que el Clobazam ha dado excelentes resultados en el Síndrome de Lennox—Gastaut. La dosis oral del Clonazepam se inicia con 0.02mg/Kg. por día aumentando en días o semanas a 0.3mg/Kg/día, pues de lo contrario se evocarían crisis de agresividad o somnolencia y ataxia marcada. Para el estado de Mal basta 1mg. de Clonazepam EV mientras que con el Diazepam se inyecta 2mg. por minuto bastando usualmente 10mg. aunque se pueda llegar hasta 20mg. La dosis tóxica inmediata es alta y sólo se han descrito efectos inmediatos de cianosis de tipo idiosincrásico en escasas ocasiones, aunque Tassinari describió un estado de Mal cuando se inyectó por vía EV. en un paciente con Síndrome de Lennox-Gastaut. Ya mencionamos la interacción con el Valproato, pero también ocurre con el tanol, la fenotiazina, los antihistamínicos y los barbitúricos.

Succinimidas<sup>39</sup> (Zarontin, Celontin).

El Zarontin es la 2 etil, 2 metil succinimida o Etosuccinimida, mientras que el Celontin es la N2-Dimetil, 2-Fenil Succinimida o Metosuccinimida. Ambos medicamentos han sido desarrollados por la Parke-Davis. Los grupos metilo y etílico le confieren a la Etosuccinimida una función inhibitoria sobre los ataques inducidos por el Pentilene-tetrazol. La Metosuccinimida tiene acción sobre las crisis inducidas por electroshock máximo. Ambas presentan especificidad farmacológica sobre las ausencias y su componente de punta onda del EEG. La acción sobre la forma generalizada tónico-clónica que alegan algunos es incierta. A lo sumo controlarían la crisis parcial que presentase con punta onda focal. Sus mecanismos de acción son similares inhibiendo en particular la Etosuccinimida, la generalización de las puntas corticales inducidas por dosis masivas de Penicilina.<sup>40</sup> Al inhibir la ATPasa de la membrana y los flujos de  $Na^+$ ,  $K^+$  pudiesen en cambio evocar crisis generalizadas tónico-clónicas habiendo sido necesario agregar a la succinimida el Fenobarbital o el Fenitoinato para evitarlas. Entre otras acciones deprime la POG sin afectar el MPGc, también aumenta la conductancia del Cl. Se absorben rápidamente en 2 a 3 horas distribuyéndose bien aunque presentan escasa o nula capacidad de unión proteica. Se metabolizan en el hígado con una vida media de 18 a 72 horas para la Etosuccinimida y de 38 para los metabolitos de la Metosuccinimida. Los metabolitos ya hidroxidados se conjugan con el ácido glucurónico eliminándose en la orina con otros metabolitos. Los niveles terapéuticos son de 40 a 100mg/ml para la Etosuccinimida y 15-30mg/ml para la metosuccinimida. La dosis de Etosuccinimida es igual para el jarabe que las cápsulas comenzando con una cápsula de 250mg. aumentando cada tres días hasta llegar a 15 a 20mg/Kg/día. El estado estable se consigue en 5 días. Sherwin<sup>39</sup> propone en 1983 que se deba llevar a una dosis máxima de 40mg/Kg/día. La metosuccinimida se administra de 5-15mg/Kg/día para buscar niveles terapéuticos adecuados. Como ésta tiene un efecto kinético del orden cero, pequeños aumentos de la dosis producen efectos tóxicos. Tienen importante interacción con el Fenobar-

bital. Los síntomas tóxicos son parecidos: náuseas, dispepsia, fatiga, somnolencia<sup>20</sup> e incluso cefaleas para la metosuccinimida.<sup>24</sup> Las consecuencias más severas son leucopenia y otras discrasias sanguíneas como Trombocitopenia y Arteritis graves. Aparecen erupciones, síndrome de Henoch Schönlein y Lupus Eritematoso sistémico.

Otros medicamentos:

El Ospolot N-(4 Sulfamilfenil), Butan sultamo (1-4) es un excelente medicamento con indicación específica en la Epilepsia Parcial Simple y Compleja. Lástima que la administración de Drogas y Alimentos de Norteamérica no la aceptase como anticonvulsiva, pues su poco uso obligó a su casa matriz, la Bayer, a retirarla de estos mercados sin que realmente tuviesen efectos tóxicos o adversos que lo justificasen. Lo opuesto había ocurrido con la Fenurona que, si bien tuvo efectos excelentes en la Epilepsia parcial de Lóbulo Temporal, su toxicidad obligó a su retiro. La 2 Acetillamino-1, 3-4, Tiadizol-5-Sulfanamida (Diamox) se ha utilizado como preventivo del Edema Cerebral en las crisis epilépticas que coinciden con la menstruación. No debe utilizarse como anticonvulsivo primario.

Corticoides. (ACTH, Tetracosactido/Synacthen, Prednisona).

Son administrados esencialmente en las encefalopatías epilépticas, es decir, en la Hipsarritmia o Síndrome de West y en la variante del Pequeño Mal o Síndrome de Lennox-Gastaut. En el de West se prefiere el ACTH en días alternos durante un mes a razón de 2 a 3 unidades por kg. por día, pudiéndose repetir durante otro mes.<sup>14</sup> El Tetracosactido o Synacthen equivale por cada miligramo a 100 unidades del ACTH pudiendo administrarse en días alternos, o incluso por su capacidad de depósito, semanalmente. También la Prednisona es eficaz a razón de 2 mg/Kg/día durante 6 semanas (o 1mg/Kg/día por 12 semanas). Claro está que a los corticoides habrá que agregársele anticonvulsivos gabaérgicos, de preferencia el Clonazepam seguido por el Valproato, en el Síndrome de West. En el de Lennox-Gastaut el corticoide no es tan efectivo pero se puede ensayar el ACTH con dosis de 3 a 4 u/kg/día durante un mes.<sup>41</sup> Con el Clobazam, como anticonvulsivo y psicotropo, parece haberse tenido mejores resultados.<sup>42</sup>

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Santoni JR. Factores patogénicos y electroencefalográficos como indicadores en la elección de antiepiléptico. En: Flores Peña M. Editor, Farmacología general del sistema nervioso. Santo Domingo: Alfa Omega, 1985; 75.
- 2.- Mazziotta JC, Engel J Jr. The use and impact of positron computed tomography scanning in Epilepsy. *Epilepsia*, 1984; 25 (suppl 2): S86-S104.
- 3.- Gordon N. Duration of treatment for childhood epilepsy. *Develop. Med & Child Neurol*. 1982; 24:84-88.
- 4.- Thurston JH, Thurston DL, Hixon BB, Keller AJ. Additional

- follow-up of 148 children 15 to 23 years after withdrawal of anticonvulsant therapy. *N Engl J Med.* 1982; 306: 831-836.
- 5.- Santoni-Mendoza J. Paroxysmal activity evoked by painful stimuli in the sleep of the epileptics. *Electroenceph. Clin Neurophysiol.* 1969; 27: 7 y 754.
  - 6.- Abreu P. Ramos J. López LA. Ondas theta inducidas por estímulos nociceptivos en el EEG del sueño del epiléptico. Tesis Doctoral. Santo Domingo, UASD. 1983.
  - 7.- Chain JJ. Lora JA. Miller CA. Patrones paroxísticos en el EEG de sueño de niños epilépticos, convulsivantes febriles y otras patologías. Tesis Doctoral. Santo Domingo. UNPHU. 1985.
  - 8.- Santoni JR. Persistence of nociceptive evoked theta in sleep EEG. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1985; 61: S182.
  - 9.- Bacon CJ. Mucklow JC. Rawlins MD. Hierons AM. Webb JKG. Weightman D. Placebo controlled study of phenobarbitone and phenytoin in the prophylaxis of febrile convulsions. *Lancet* 1981; 2: 600-604.
  - 10.- Escorihuela R. Sandiumenge J. Empleo del fenobarbital en las crisis convulsivas febriles. *An. Esp. Pediatr.* 1983; 18: 123-127.
  - 11.- Herranz JL. Armijo JA. Arteaga R. Effectiveness and toxicity of phenobarbital, primidone and sodium valproate in the prevention of febrile convulsions, controlled by plasma levels. *Epilepsia.* 1984; 25: 89-95.
  - 12.- Dhillon S. Ngwane E. Richens A. Rectal absorption of diazepam in epileptic children. *Archives of Disease in Childhood.* 1982; 57: 264-267.
  - 13.- Thorn I. Prevention of recurrent febrile seizures. Intermittent prophylaxis with diazepam compared with continuous treatment with phenobarbital. En: Nelson KB. Ellenberg JH. Editores, *Febrile seizures.* New York: Raven Press, 1981; pp. 119-126.
  - 14.- Iannetti P. Mazzei S. De Angelis G. Zucconi E. L'encefalopatía con spasmi ed ipsaritmia. *Aggiornamento Pediatrico,* 1981; 32: 25-32.
  - 15.- Gastaut JL. Michel B. The impact of craneal computerized tomography on electroencephalography. En: Cobb WA. Van Duijn H. editores, *Contemporary clinical neurophysiology.* Amsterdam: Elsevier Pub. Co., 1978; EEG Suppl No. 34: pp. 123-132.
  - 16.- Sánchez Longo L. González L. Concussion convulsions: a new concept. *Boletín de la Asociación Médica de Puerto Rico.* 1964; 57: 241-250.
  - 17.- Delgado-Escueta AV. Wasterlain C. Treitman DM. Poter RJ. Current concepts in neurology. Management of status epilepticus. *N. Eng J. Med.,* 1982; 306: 1337-1340.
  - 18.- Boer HR. Gal P. Neonatal seizures, a survey of current practice. *Clinical Pediatrics,* 1982; 21: 453-457.
  - 19.- Aicardi J. Neonatal and infantile seizures. En: Morselli PL. Pippenger CE. Penry JK. editores, *Antiepileptic drug therapy in pediatrics.* New York: Raven Press, 1983; pp. 103-113.
  - 20.- Dam M. Kirboe E. *Epilepsy, diagnosis and treatment.* Copenhagen: Scriptor, 1982.
  - 21.- Santoni JR. Comunicación personal. 1985.
  - 22.- Wilder BJ. Bruni J. Seizure disorders. A pharmacological approach to treatment. New York: Raven Press, 1981.
  - 23.- Klawans HL. Weiner WJ. *Textbook of clinical pharmacology.* New York: Raven Press, 1981.
  - 24.- Morselli PL. Pippenger CE. Penry JK. *Antiepileptic drug therapy in pediatrics.* New York: Raven Press, 1983.
  - 25.- Meldrum B. Amino acid neurotransmitters and new approaches to anticonvulsant drug action. *Epilepsia,* 1984; 25 (Suppl 2): S140-S149.
  - 26.- Wada JA. Kindling as a model of epilepsy. En: Cobb WA. Van Duijn H. editores, *Contemporary clinical neurophysiology,* Amsterdam: Elsevier Pub. Co., 1978; EEG Suppl No. 34: pp. 309-316.
  - 27.- Painter MJ. How to use primidone. En: Morselli PL. Pippenger CE. Penry JK. Editores, *Antiepileptic drug therapy in pediatrics.* New York: Raven Press, 1983; pp. 263-270.
  - 28.- Powell C. Painter MJ. Pippenger CE. Primidone therapy in refractory neonatal seizures. *Journal of Pediatrics,* 1984; 105: 651-654.
  - 29.- Kaari J. Pincus R. Argov S. Inhibition of synaptic transmission by phenytoin. *Arch. Neurol.,* 1976; 33: 393.
  - 30.- Iverson LL. The chemistry of the brain. *Sci. Am.,* 1979; September: 134-149.
  - 31.- Acra J. Santoni J. Comunicación personal, 1985.
  - 32.- Cooper IS. Upton ARM. Effects of cerebellar stimulation on epilepsy, the EEG and cerebral palsy in man. En: Cobb WA. Van Duijn H. editores, *Contemporary Clinical Neurophysiology.* Amsterdam: Elsevier Pub. Co., 1978; (EEG suppl no. 34) pp. 349-354.
  - 33.- Pavone L. Mazzone D. Grasso S. Prato F. Raiti S. Diabetes mellitus in a mongoloid child with chronic diphenylhydantoin therapy. *Acta Paediatr Scand,* 1982; 71: 523-524.
  - 34.- Luchins DJ. Carbamazepine for the violent psychiatric patient. *Lancet,* 1983; 1: 766.
  - 35.- Pinder RM. Brogden RN. Speight TM. Avery GS. Sodium valproate: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in epilepsy. *Drugs,* 1977; 13: 81-123.
  - 36.- Meunier H. Carraz G. Meunier Y. Eymard P. Aimard M. Propriétés pharmacodynamiques de l'acide dipropylacetique. *Therapie,* 1963; 18: 435-438.
  - 37.- Nowack WJ. Johnson RN. Englander RN. Hanna GR. Effects of valproate and ethosuximide on thalamo cortical excitability. *Neurology,* 1979; 29: 96-99.
  - 38.- Oliveros JC. Carbonell J. Santoni JR. Potenciales electroencefalográficos durante el sueño de personas normales. Madrid: Libro ponencias VIII Congreso Nacional de Neuropsiquiatría. 1965; pp. 43-67.
  - 39.- Sherwin AL. How to use ethosuximide. En: Morselli PL. Pippenger CE. Penry JK. editores, *Antiepileptic drug therapy in pediatrics.* New York: Raven Press, 1983; pp. 229-236.
  - 40.- Prince DA. Farrel D. Centroencephalic spike and wave discharges following parenteral penicillin injection in the cat. *Neurology,* 1969; 19: 309-310.
  - 41.- Fejerman N. Medina CS. Convulsiones en la infancia. Buenos Aires: Editorial Ergon, 1977; pp. 134-135.
  - 42.- Trimble MR. Anticonvulsant drugs and psychosocial development phenobarbitone, sodium valproate and benzodiazepines. En: Morselli PL. Pippenger CE, y Penry JK, editores, *Antiepileptic drug therapy in Pediatrics.* New York: Raven Press, 1983; 201-217.