



## EPILEPSIA, TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y SU MONITOREO EPILEPSY, PHARMACOLOGICAL TREATMENT AND MONITORING



Randall López-González<sup>1</sup>

REVISIÓN  
BIBLIOGRÁFICA

### RESUMEN

Los medicamentos anticonvulsivantes, conocidos también como antiepilépticos, son sustancias destinadas a prevenir o disminuir la frecuencia y la severidad de las crisis epilépticas (1). El monitoreo de drogas terapéuticas es la rama de la química clínica enfocada en la medición de medicamentos en sangre con el fin de conocer el rango en que terapéuticamente son eficaces para el fin que se busca. El monitoreo de los anticonvulsivantes busca manejar rangos de dosis que permitan al paciente tener un nivel adecuado para su régimen de recuperación. Estos niveles basales terapéuticos son muy útiles y pueden utilizarse con el tiempo para evaluar cumplimiento, cambios fisiológicos o patológicos y mantener la dosificación óptima para cada individuo. La mayor parte de los medicamentos anticonvulsivos tienen poco efecto sobre el foco epiléptico. Su efecto consiste en evitar la propagación de la descarga a estructuras vecinas normales. En este artículo se comentan las propiedades y dosis de las drogas anticonvulsivantes más importantes en el tratamiento de la epilepsia.

**Palabras clave:** Anticonvulsivantes, Anti-epilépticos, Monitoreo de drogas terapéuticas, Epilepsia.

### ABSTRACT

Anticonvulsant drugs, also known as antiepileptics, are substances intended to prevent or reduce the frequency and severity of seizures. Therapeutic drug monitoring is the branch of clinical chemistry focused on the measurement of drugs concentrations in blood in order to know the ranges in which are therapeutically effective for the purpose required. Monitoring of anticonvulsant seeks to manage dose ranges that allow the patient to ensure an appropriate level for recovery. These therapeutic baselines are very useful and can be used over stage to evaluate compliance, physiological or pathological changes and maintain the optimal dosage for each individual. Most of anticonvulsant drugs have little effect on the epileptic focus. Its effect is to prevent the propagation of discharge to normal bordering structures. In this article the properties and dose of the most important in the treatment of epilepsy anticonvulsant drugs are discussed.

**Key words:** Anticonvulsant, antiepileptic, Therapeutic drug monitoring, epilepsy.

<sup>1</sup> Microbiólogo Especialista en Química Clínica, Laboratorio Clínico, Hospital Nacional Psiquiátrico, [rjlopezg@ccss.sa.cr](mailto:rjlopezg@ccss.sa.cr)



Los medicamentos anticonvulsivantes, conocidos también como antiepilépticos, son sustancias destinadas a prevenir o disminuir la frecuencia y la severidad de las crisis epilépticas<sup>(1)</sup>. Los anticonvulsivantes tienen amplia variedad de efectos y actúan directa o indirectamente sobre el origen y la propagación de las crisis. Los fármacos antiepilépticos fueron de las primeras clases de fármacos monitoreados en laboratorio para establecer la dosificación apropiada, en parte porque tanto las subdosis y las sobredosis pueden manifestarse con actividad convulsiva, lo que hace más difícil optimizar su uso desde el punto de vista clínico<sup>(2)</sup>.

## MONITOREO DE DROGAS TERAPÉUTICAS

El monitoreo de drogas terapéuticas (TDM, por las siglas en inglés de Therapeutic drug monitoring) es la rama de la química clínica enfocada en la medición de medicamentos en sangre con el fin de conocer el rango en que terapéuticamente son eficaces para el fin que se busca<sup>(3)</sup>.

Los fármacos ideales para TDM son los que reúnen uno o más de los siguientes criterios:

1. un índice terapéutico estrecho;
2. se utiliza para el tratamiento a largo plazo;
3. la correlación entre los niveles en suero y la respuesta clínica;
4. variabilidad interindividual o intra-individual;
5. la ausencia de un biomarcador asociado con mejoría terapéutica;
6. que sea administrado con otras sustancias que potencialmente interactúan entre sí<sup>(3)</sup>.

En condiciones ideales, el TDM permite determinar una línea base de concentración del fármaco en el momento cuando el paciente está cumpliendo con el tratamiento y respondiendo bien clínicamente. Estos niveles basales terapéuticos son muy útiles y pueden utilizarse con el tiempo para evaluar cumplimiento, cambios fisiológicos o patológicos y mantener la dosificación óptima para cada individuo<sup>(5)</sup>.

Términos tales como “valores de referencia”, “rango terapéutico”, “rangos óptimos”, “límites convenientes”, “rangos efectivos”, “intervalos objetivo” y “concentraciones objetivo” han sido utilizados en la literatura para referirse al TDM, de manera intercambiable o con diferentes significados. Esto ha dado lugar a mucha confusión, y ha hecho necesario proporcionar definiciones concretas. La recomendación que hace la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE, por las siglas en inglés de International League Against Epilepsy) es utilizar para definir la concentración del fármaco en relación con sus efectos clínicos el término “rango de referencia”<sup>(4)</sup>, y se puede definir como un intervalo consenso de concentraciones del fármaco que se establece y especifica un límite inferior por debajo del cual una respuesta terapéutica es relativamente poco probable que se produzca y un límite superior por encima del cual la toxicidad es probable que ocurra. El rango de referencia puede no ser precisamente “terapéutico, eficaz u



óptimo” y por lo tanto se recomienda que estos calificativos no se utilicen al comunicar los resultados. La terminología de informes correcta debería ser: “el resultado se encuentra dentro de / por encima / por debajo del rango de referencia” <sup>(2)</sup>.

Algunos antiepilépticos se unen ampliamente a las proteínas plasmáticas y, al igual que con la mayoría de las drogas, sólo la fracción no unida (libre) del fármaco es capaz de pasar a través de membranas y ejercer actividad farmacológica, de ahí que muchas interacciones fármaco-fármaco pueden darse como resultado de la competencia por los sitios de unión a proteínas<sup>(8)</sup>. Podría ser apropiado monitorear los niveles para la fracción libre de un fármaco en casos de pacientes con concentraciones de proteína impredecibles o para aquellos en que las interacciones farmacológicas son una preocupación significativa. Por ejemplo, si la proporción de fármaco unido a las proteínas cambia de 90 a 80%, la cantidad de compuesto activo (libre) en circulación aumentará dramáticamente, mientras que la concentración total de ese fármaco para ese paciente no puede cambiar. En casos así el riesgo de toxicidad podría perderse y los resultados del monitoreo de drogas terapéuticas podrían ser malinterpretados, especialmente para las mujeres embarazadas, las personas de edad avanzada, las personas con un estado nutricional deficiente o que consumen múltiples medicamentos.

La mayoría de las técnicas analíticas han sido diseñadas para medir las concentraciones totales de medicamentos y no pueden distinguir entre las concentraciones libres o totales. Para poder cuantificar las concentraciones de

drogas libres, las que están unidas a proteínas deben separarse y eliminarse del plasma utilizando técnicas físicas o químicas para que las concentraciones de drogas libres puedan ser determinadas por los inmunoensayos o técnicas cromatográficas.

En teoría, la medición de medicamentos en el fluido oral (saliva) podría aproximar las concentraciones de fármaco libre. La monitorización de niveles de antiepilépticos utilizando saliva es de mucho interés debido a la comodidad de recolección de la muestra, en particular en el momento de un ataque y para los niños.

Las pruebas de fluido oral por ahora no se realizan rutinariamente. Sin embargo, el líquido oral puede convertirse en un importante tipo de muestra en el futuro. Cuando un método está estandarizado para utilizarse con la estimulación de la saliva, se ha observado una relación lineal entre las concentraciones de drogas y la dosis. Esto sucede en algunos fármacos, tales como ácido valpróico, pero no para otros, como carbamazepina<sup>(5)</sup>.

En general, los fármacos antiepilépticos más antiguos son monitoreados con más frecuencia que los fármacos más nuevos, en parte debido a la amplia disponibilidad de inmunoensayos automatizados. En la práctica diaria, los inmunoensayos se dirigen a un solo analito (por lo general el fármaco original), son rápidos, baratos y están disponibles para una amplia variedad de sistemas analíticos. Cuando un inmunoensayo no está disponible o en ciertas situaciones clínicas en donde se necesita mayor sensibilidad y especificidad, la utilización de los métodos cromatográficas



es particularmente valiosa. Otra ventaja de los métodos cromatográficos es que se puede hacer el análisis simultáneo de múltiples fármacos y metabolitos activos de drogas para supervisar la polifarmacia y también se pueden utilizar en situaciones en las que los metabolitos activos farmacológicamente son utilizados para controlar la droga madre.

## EPILEPSIA

La Liga Internacional contra la Epilepsia, mediante la comisión de clasificación y terminología, acepto desde 1981 la definición de ataque epiléptico como: “una ocurrencia transitoria de signos o síntomas debidos a la actividad neuronal anormal excesiva o sincrónica en el cerebro”<sup>(6)</sup>. La epilepsia es una enfermedad, que se caracteriza por presentar crisis epilépticas, estas son descargas súbitas, sincrónicas y descontroladas de una gran cantidad de neuronas, donde se observan despolarizaciones e hiperpolarizaciones de sus membranas; las descargas pueden ser focales o dispersas y llevan a cambios en el electroencefalograma y a manifestaciones clínicas<sup>(1)</sup>.

Alrededor del 70% de las crisis epilépticas son de causa desconocida; la mayoría de las causas identificables son secundarias a alteraciones cerebrales vasculares, traumatismos, tumores y enfermedades degenerativas. En el 30% de los casos, el curso de la epilepsia es auto limitada, un 50% responde a terapia de un fármaco o a la combinación de varios medicamentos para controlar las crisis, y en un 20% de los pacientes no es posible lograr suprimirlas.

Los principales neurotransmisores que intervienen en la generación de las convulsiones son: glutamato, GABA y acetilcolina. El principal neurotransmisor excitatorio es el glutamato, mientras que el principal neurotransmisor inhibitorio es el GABA (por las siglas en inglés de gamma-aminobutyric acid). Estas descargas pueden tener varios orígenes, como: neuroquímicos, anatómicos, electrofisiológicos, iónicos, metabólicos y endocrinos.

La descarga paroxística PDS (por las siglas en inglés de paroxysmal depolarization shift) que desencadena un cuadro epiléptico tiene su origen en uno o varios defectos en la regulación del ciclo excitación/inhibición neuronal. Aunque no se conocen a fondo los elementos celulares y moleculares del desarrollo de la epilepsia, en sus bases fisiopatológicas hay implicados tres mecanismos: primero, la capacidad de las neuronas de generar la descarga eléctrica; luego, la capacidad de amplificar esta señal por parte de un sistema llamado sistema excitador glutamatérgico, por los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) y, finalmente, la capacidad de regulación de los receptores NMDA a cargo del sistema de inhibición GABAérgico para controlar el inicio de la descarga y de su expansión. Por lo tanto, no es inusual que algunos de fármacos antiepilépticos también se utilicen como sedantes, para tratar el dolor neuropático, las migrañas y las condiciones psiquiátricas<sup>(7)</sup>.

## ANTIEPILÉPTICOS. MECANISMOS DE ACCIÓN

La mayor parte de los medicamentos anticonvulsivos tienen poco efecto sobre el



foco epiléptico. Su efecto consiste en evitar la propagación de la descarga a estructuras vecinas normales. Los efectos antiepilépticos más importantes sobre la causa y la propagación de las crisis son:

1. la inhibición de los canales de sodio,
2. la inhibición de los canales de calcio,
3. promover la inhibición GABAérgica,
4. inhibir la excitación glutamatérgica.<sup>(8)</sup>

#### Inhibición de los canales de sodio

Los medicamentos que actúan de esta manera se unen a la forma inactiva de los canales de sodio, se unen al canal dependiente de voltaje y lo cierra. La fenitoína, carbamazepina y valproato sódico son antiepilépticos que actúan por este mecanismo.

#### Inhibición de los canales de calcio

Existen varios tipos de canales de calcio con diferentes características eléctricas. El calcio interviene en la liberación de neurotransmisores y da paso a la despolarización continua de la membrana y los cambios en la descarga paroxística. El valproato y la etosuximida inhiben estos canales de calcio al reducir la entrada de calcio y la liberación de neurotransmisores.

#### Aumentar la inhibición GABAérgica

El efecto inhibitorio de GABA se puede lograr por distintos mecanismos: aumentando la síntesis, promoviendo la liberación, facilitando la acción sobre el receptor, impidiendo la recaptación e inhibiendo su degradación. Las

benzodiazepinas, por ejemplo, facilitan la unión del GABA con su receptor.

#### Inhibición de la excitación glutamatérgica

La excitación mediada por el ácido glutámico puede inhibirse limitando su liberación, bloqueando el efecto sobre el receptor NMDA; este receptor tiene la acción de amplificar la respuesta al repolarizar neuronas que estaban despolarizadas. Fármacos como la lamotrigina actúan por este mecanismo.

### **ANTIEPILÉPTICOS. REVISIÓN Y MONITOREO.**

La clasificación de los medicamentos anticonvulsivos puede hacerse según la cronología de su desarrollo<sup>(9)</sup>:

Primera generación (antes de 1990): como fenobarbital, fenitoína, etosuximida.

Segunda generación (después de 1990): como carbamazepina, valproato, y benzodiazepinas.

Tercera generación: gabapentina, lamotrigina, vigabatrina, entre otros<sup>(10)</sup>.

#### **FENOBARBITAL**

Este anticonvulsivo es de los más antiguos descubiertos y que aún se utiliza, posee actividad hipnótica y sedante, su efecto antiepiléptico es eficaz frente a convulsiones tónico-clónicas generalizadas, epilepsias parciales y convulsiones febriles. Su mecanismo de acción consiste en reducir la transmisión sináptica y producir una disminución de la excitabilidad de toda la neurona y potencia la inhibición sináptica mediante la acción en



el receptor GABA mediante el aumento de la duración del flujo de cloruro en la sinapsis. El resultado final es un aumento del umbral de la convulsión con la consecuente inhibición de la propagación de las descargas de focos epilépticos, es decir, disminuye su excitabilidad. Su acción sedante afecta las funciones cognitivas y es menos selectivo que otros como la fenitoína o carbamazepina. Produce sedación, somnolencia y disminuye la capacidad de atención. Con el tiempo lleva a afectación cognitiva y retraso psicomotriz, la intoxicación produce sedación profunda, coma y paro cardiorrespiratorio<sup>(7)</sup>.

Las concentraciones séricas de fenobarbital se correlacionan bien con la dosis; sin embargo, la farmacocinética es ampliamente variable. La absorción de fenobarbital oral es casi completa, pero la tasa de absorción es dependiente de la edad: rápida en adultos, lento en los niños. Por lo tanto, el momento en que las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en rangos de 4 a 10 horas después de la dosis. El fenobarbital se une de 40 a 60% a las proteínas plasmáticas y esta afinidad es más alta para adultos que para niños. Se metaboliza en hígado por CYP2C19 a p-hidroxifenobarbital, que se excreta en gran parte como el glucurónido. Cuando hay compromiso de la función renal o hepática los pacientes experimentan disminución del aclaramiento del fármaco y una vida media prolongada. El fenobarbital se conoce también por inducir enzimas hepáticas, que afectarán las concentraciones de otros medicamentos co-administrados.

Produce muchas interacciones porque tiene la característica de potenciar el metabolismo

de otros fármacos, por ejemplo, las concentraciones de fenobarbital aumentan con la administración de fenitoína, ácido valpróico, felbamato, y oxcarbazepina. Las concentraciones disminuyen con la coadministración de otros barbitúricos, el alcohol, rifampicina, o carbamazepina. El efecto adverso predominante en los adultos con concentraciones de sangre de más de 40 µg/ml es la sedación, aunque tolerancia a este efecto se desarrolla con la terapia a largo plazo<sup>(6)</sup>.

Medición en el laboratorio:

Los niveles sanguíneos deseables son de 15 – 40 µg/ml.

Debido a la larga vida media de eliminación del fenobarbital, la concentración en sangre no varía rápidamente. Por lo tanto, la sangre para realizar la determinación de los niveles se puede recoger en cualquier hora del día.

#### FENITOINA<sup>(10)</sup>

Su uso fue aprobado por la FDA a inicios de los años cincuenta. La fenitoína comparte cierta semejanza estructural con el fenobarbital. Fue de los primeros anticonvulsivos en no poseer efecto sedante. Se utiliza en el tratamiento de las convulsiones tónico-clónicas primarias o secundarias generalizadas, convulsiones parciales o compleja/parcial, y en estados epilépticos generalizados resistentes a otros tratamientos. Su eficiencia contra las convulsiones es similar a la carbamazepina, pero inferior al valproato. Su mecanismo de acción consiste en bloquear los canales de sodio, afecta más a las neuronas que



propagan las descargas que las propias del foco epiléptico y aquellas que descargan anormalmente; el efecto fisiológico de esta acción es la reducción de la transmisión sináptica central, que ayuda en el control de la excitabilidad neuronal anormal. Cuando se usan dosis muy altas, tiene el efecto de inhibir la liberación de serotonina y noradrenalina, además, se dificulta su eliminación y las concentraciones pueden permanecer más altas de lo esperado hasta por 5 días. Su metabolismo es enteramente hepático.

Como resultado de la absorción variable la farmacocinética de la fenitoína es compleja y poco predecible, con un alto porcentaje de unión a proteínas

(> 90%), metabolismo saturable y variadas interacciones medicamentosas. El principal metabolito es 5-(p-hidroxifenil)-5-fenilhidantoína, que se excreta principalmente como un glucurónido. El metabolismo hepático de la fenitoína puede saturarse dentro del rango de referencia “terapéutico”. Una vez que metabolismo está saturado, los incrementos a dosis pequeñas resultan en grandes cambios en la concentración sérica de la droga; este fenómeno parcialmente explica la amplia variación en la dosis de los pacientes que logran un efecto terapéutico. Debido a esta saturación, la cinética de primer orden no se aplica a fenitoína a concentraciones plasmáticas superiores a 5 µg/ml y su vida media varía de forma importante.

Además, varias interacciones medicamentosas afectan la disponibilidad de la fenitoína: alcohol, carbamazepina, barbitúricos, y rifampicina inducen CYP2C19 y 2C9; esta inducción

da lugar a un aumento del metabolismo de la fenitoína, la concentración sérica se verá reducida, tanto las de Fenitoína total como la de fracción libre y, por ende, su acción farmacológica.

Las drogas tales como cloranfenicol, cimetidina, disulfiram, isoniazida, omeprazol, y topiramato compiten con el metabolismo de la fenitoína, lo que da como resultado un aumento de niveles totales y libres de Fenitoína y un mejor resultado farmacológico. Salicilatos, ácido valpróico, fenilbutazona, y sulfonilureas compiten con la fenitoína por los sitios de unión a proteínas de suero. El resultado final son niveles disminuidos de fenitoína total en suero, mientras que el nivel de fenitoína libre y el efecto farmacológico se observa casi invariable

Medición en el laboratorio:

Los niveles sanguíneos deseables y adecuados para el control de las convulsiones sin efectos secundarios es de 10 a 20 µg/ml. Se describe en la literatura una tasa de respuesta del 50% en pacientes con concentraciones en plasma superiores a 10 µg/ml y un alto control de la actividad convulsiva en concentraciones superior a 15 µg/ml. Las concentraciones de fenitoína libre de 1 a 2 µg/ml son óptimas. Con niveles de fenitoína total mayor de 20 µg/ml por lo general no lo mejoran control de las y Fenitoína total a concentraciones plasmáticas mayor que 35 µg/ml han mostrado que pueden precipitar la actividad convulsiva.

CARBAMAZEPINA<sup>(10)</sup>

Se empezó a usar como antineurálgico en los años sesenta y como antiepiléptico a



mediados de la década de los setenta. Este fármaco es similar estructuralmente a los antidepresivos tricíclicos. Tiene entre otros efectos el de antimaníaco y analgésico. Eficaz en convulsiones tónico-clónicas generalizadas y crisis parciales. No tiene efecto sedante y no afecta las funciones cognitivas. De forma similar a la Fenitoína, reduce la capacidad de la neurona a responder a alta frecuencia al inhibir la entrada de sodio, así inhibe las descargas PDS más que la propagación sí. El efecto fisiológico de esta acción es la reducción en la central de transmisión sináptica. También se ha visto que en altas concentraciones, bloquea a nivel presináptico la entrada de calcio y limita la liberación de neurotransmisores. Viaja ligada a albumina y los niveles séricos tienden a fluctuar.

Después de la administración oral, la carbamazepina se absorbe lenta y erráticamente mostrando amplia variabilidad individual. Aproximadamente el 75% del fármaco se une a proteínas. Por esta razón, la determinación de niveles de carbamazepina libre de proteínas para los pacientes con niveles anormales de albúmina puede ser clínicamente importante.

Dado que el metabolismo hepático es el principal medio por el cual la concentración plasmática se reduce, cualquier reducción en la función del hígado dará como resultado la acumulación del fármaco. El metabolito activo de la carbamazepina es carbamazepina-10,11-epóxido formado por la acción de la enzima CYP3A4, las concentraciones de este metabolito equivalen aproximadamente al 30% de las concentraciones totales. La reducción de la vida media en terapia de largo plazo se

explica en cierta medida por la inducción de CYP3A4.

Debido a esta actividad, drogas que inducen esta enzima como eritromicina, oxcarbazepina, Fenitoína y hierba de San Juan tienden a aumentar la tasa de aclaramiento de la Carbamazepina. La coadministración de eritromicina, ácido Fenitoína o ácido valpróico aumenta la tasa del metabolismo de la carbamazepina, la reducción de la concentración en sangre. El itraconazol al contrario interfiere con la actividad de CYP3A4, y causa el aumento de las concentraciones de carbamazepina.

Medición en el laboratorio:

El intervalo de concentración terapéutica de carbamazepina para lograr efecto farmacológico es de 4 a 12 ug/ml. La medición suele hacerse previo a la administración de la siguiente dosis. La toxicidad asociada con carbamazepina excesiva puede ocurrir en el plasma con concentraciones superiores a 15 mg/l (o de Carbamazepina libre > 3 mg/l) y se identifica por síntomas de visión borrosa, parestesia, nistagmo, ataxia, somnolencia y diplopía.

Los efectos secundarios relacionados con la concentración plasmática incluyen el desarrollo de una erupción urticarial, que generalmente desaparece con discontinuación del uso de la droga, y con la depresión hematológica.

VALPROATO <sup>(11)</sup>

El ácido valpróico fue aprobado para su uso por la FDA a finales de la década de los setenta.



Está relacionado estructuralmente al GABA, puede suministrarse como ácido o como su sal sódica, valproato de sodio. Tiene usos antiepilépticos, antimaníacos, analgésicos y como estabilizador del ánimo. Es eficaz para convulsiones tónico-clónicas generalizadas y en crisis parciales, es sumamente eficaz para mioclonías. El valproato exhibe varios mecanismos de acción: inhibición de canales de sodio y efectos GABAérgicos donde aumenta síntesis de GABA y disminuye su degradación, aumentando los niveles de GABA en el cerebro.

Es altamente afín a proteínas (> 90%), se transporta por albumina y el transporte es saturable y de cinética creciente, dependiente de la dosis. Se metaboliza 95% en hígado. Es muy eficaz, de espectro amplio en epilepsias generalizadas y aunque habitualmente bien tolerado un pequeño porcentaje puede presentar daño hepático grave. Modifica la farmacocinética de otras drogas antiepilépticas. Por ejemplo, disminuye el aclaramiento de fenobarbital y compite con la Fenitoína por sitios de unión a proteínas. Otros fármacos que inducen enzimas hepáticas oxidativas dan lugar a mayor aclaramiento del ácido valproico, por lo que se requiere una dosis más alta para mantener concentraciones terapéuticas eficaces.

Medición en el laboratorio:

Los niveles sanguíneos deseables son de 50 – 100 ug/ml. La concentración terapéutica efectiva mínima de Ácido Valproico es 50 ug/ml. Concentraciones superiores a 100 ug/ml se han asociado con toxicidad hepática tóxica aguda y encefalopatía.

## CONCLUSIÓN

El monitoreo de las concentraciones sanguíneas de los anticonvulsivantes es de suma importancia debido a los diferentes mecanismos de acción que presentan, a las múltiples interacciones entre diferentes medicamentos, las particularidades en el transporte, en su metabolismo y a la respuesta particular de cada individuo. Los anticonvulsivantes tienen amplia gama de acciones y actúan directa o indirectamente sobre el origen o la propagación de las crisis. El establecimiento de rangos de referencia de los niveles sanguíneos y el contar con técnicas analíticas adecuadas, disponibles en la actualidad, permiten, para el beneficio del paciente, un monitoreo rápido y preciso de los medicamentos que consume y un adecuado ajuste y valoración de su estado.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zaforteza C, Nicolau J. Antiepilépticos y anticonvulsivantes [Internet]. UIB Virtual; [citado 13 de septiembre de 2015]. Recuperado a partir de: <http://ocw.uib.es/ocw/infermeria/farmacologia/m3-tema1>
2. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BFD, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, et al. Antiepileptic drugs—best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: A position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 1 de julio de 2008;49(7):1239-76.



3. Gross AS. Best practice in therapeutic drug monitoring. *Br J Clin Pharmacol*. agosto de 1998;46(2):95-9.
4. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, Van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*. 1 de abril de 2010;51(4):676-85.
5. Pozo E. Recomendaciones en la toma de muestras para monitorización de niveles plasmáticos de fármacos I Hospital Universitario Virgen de la Victoria. *Enferm Docente*. 2003;(78):16-9.
6. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. abril de 2005;46(4):470-2.
7. Salazar P, Beatriz Á, López H, Lillia D. Epilepsy: Basic Aspects for the Practice of Psychiatry. *Rev Colomb Psiquiatr*. octubre de 2007;36:175-86.
8. Zapata A, Vergel G, Paz L. Aspectos farmacológicos relevantes de los antiepilepticos nuevos [Internet]. [citado 13 de septiembre de 2015]. Recuperado a partir de: [http://www.bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol21\\_5-6\\_05/mgi185-605.htm](http://www.bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol21_5-6_05/mgi185-605.htm)
9. Shinnar S. The new ILAE classification. *Epilepsia*. 1 de abril de 2010;51(4):715-7.
10. Aldaz, Ferriols, Aumente, Calvo, Farre, García, et al. Monitorización farmacocinética de antiepilepticos. *Farm Hosp*. 2011;6(35):326-39.
11. Carmona-Aparicio L, Chávez-Pacheco JL, Alemón R, Rivera-Espinosa L. Uso de medicamentos genéricos en epilepsia: ácido valproico. [Internet]. [citado 13 de septiembre de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2013/apm135k.pdf>