

NUEVOS ENFOQUES DE LA EPILEPSIA Y SU TRATAMIENTO

Beatriz Badilla B. *

RESUMEN

La epilepsia es una enfermedad que presenta una incidencia importante (50/100.000 habitantes) y de la que no se han dado grandes avances en cuanto en la aparición de nuevos fármacos. Los nuevos conocimientos en materia de epileptogénesis y en especial en cuanto a las viejas drogas con las que se maneja este problema, han hecho una importante contribución al manejo de esta enfermedad.

La farmacocinética ha hecho en este campo, un importante aporte, ya que permite tener un mejor manejo de estos pacientes.

En el presente trabajo se hace una revisión de las teorías que apoyan con más solidez el desarrollo de las crisis epilépticas, así como un abordaje sencillo de la farmacocinética de las drogas que se ha usado por mucho tiempo en el tratamiento de esta enfermedad.

[Rev. Cost. Cienc. Méd. 1989; 10(3):33-45].

INTRODUCCION

El tema de la epilepsia resulta interesante ya que, aunque en este campo no se han producido grandes innovaciones en cuanto a fármacos, el manejo de los pacientes epilépticos ha mejorado en forma importante. Esto es debido en gran parte, al aumento en los conocimientos acerca del fenómeno epiléptico, a la farmacocinética de las drogas antiepilépticas y a la sis-

tematización del manejo de estos pacientes. La Liga Contra la Epilepsia ha propuesto recientemente una clasificación de las crisis epilépticas y de las epilepsias (9), que debe ser del conocimiento del médico para el manejo de estos pacientes.

La palabra epilepsia se deriva del término griego que puede ser traducido como “apoderarse” (del inglés to seize). La palabra tiene un significado dual. Por un lado se refiere al concepto mágico de la enfermedad, en la que los dioses o los demonios se “apoderaban” de un mortal y le hacían sufrir convulsiones como forma de castigo. Por otra parte, se tenía el concepto bastante bien justificado, que una vez sobrevenido el ataque o “apoderamiento”, el sujeto no era capaz de evitarlo (1). La naturaleza abrupta e inexplicable de los ataques epilépticos ayudaron a sustentar por mucho tiempo el concepto mágico con la influencia de dioses y demonios y no fue hasta el siglo XIX en que aparece una definición más apropiada. H. Jackson dice que “se da el nombre de epilepsia a las descargas ocasionales, súbitas, excesivas, rápidas y locales de la materia gris” (18).

Actualmente, la epilepsia se define como una afección caracterizada por la aparición recurrente y espontánea de crisis epilépticas (27). Una crisis epiléptica es una alteración súbita del funcionamiento normal de un individuo, que obedece a una descarga excesiva y sincrónica de un conjunto hiperexcitable de neuronas cerebrales.

* Centro de Información de Medicamentos (CIMED), Facultad de Farmacia. Universidad de Costa Rica. San José, Costa Rica.

Estas crisis pueden manifestarse por signos motores o vegetativos o por síntomas sensitivos, sensoriales o psíquicos (24).

FISIOPATOLOGIA DE LA CONVULSION

El fenómeno epiléptico es una alteración en el funcionamiento cerebral, caracterizado por una descarga excesiva y sincrónica de un agregado de neuronas que determina episodios paroxísticos y estereotipados (12).

El funcionamiento normal de la neurona depende de una armónica adecuación entre los impulsos excitadores e inhibidores que recibe y emite (35). Cuando se produce un desequilibrio en favor del excitador, sea porque éste se encuentra incrementado *per se* o, lo que es más frecuente, por fallas o bloqueos de los mecanismos inhibidores, se produce una “descarga excesiva” de la neurona, constituyéndose este hecho en el transcurso de todo fenómeno epiléptico (16).

Aún cuando la patogenia de esta descarga neuronal excesiva es en esencia desconocida, ciertos aspectos parciales han sido estudiados con base en distintos modelos en animales de experimentación.

Los registros intracelulares de las neuronas de los focos epilépticos experimentales muestran súbitas despolarizaciones de elevado voltaje (20-50 mV) y prolongada duración (50-100 mseg)(12). Matsumoto y Ajmone-Marsan en 1964 (28), denominaron a este hallazgo “cambio paroxístico de despolarización (CPD), (en inglés paroxysmal depolarization shift [PDSJ). La correlación electroencefalográfica de estos eventos intracelulares, es la descarga de espigas interictales, así llamadas porque no se acompañan de

convulsión clínica, que constituyen un elemento semiológico fundamental en el diagnóstico de epilepsia (12).

Una de las teorías más difundidas acerca del mecanismo de producción del CPD es la del “potencial sináptico gigante” (13). Esta teoría sostiene que el CPD es el resultado de la suma de potenciales postsinápticos excitadores (PPSE) de un elevado número de neuronas interactuantes, en las cuales se ha operado un aumento en la eficacia de los mecanismos excitadores, posiblemente secundaria a una reducción de la inhibición recurrente (1). Una hipótesis alterna es que el CPD sea en esencia una alteración intrínseca de la membrana neuronal, que en presencia de un déficit en la actividad sináptica inhibitoria, es disparado por un PPSE de voltaje normal (15).

Las modificaciones en el entorno iónico extracelular durante el fenómeno epiléptico involucran fundamentalmente al K^+ , Ca^{++} y Cl^- (11). El desarrollo de la actividad paroxística está ligado a la ruptura del control homeostático de dichos iones. Hay evidencias de que durante la convulsión el K^+ extracelular aumenta, en tanto que la concentración de Ca^{++} disminuye (15). Tanto el incremento del K^+ como la disminución del Ca^{++} o del Cl^- , pueden además favorecer la transición del estado interictal al convulsivo (12). Los mecanismos mediados por el Cl^- , por su parte parecen jugar un rol protagónico (12,13).

Con respecto a los neurotransmisores, en términos generales se acepta que la acetilcolina y el glutamato facilitan tanto la iniciación como la propagación de una variedad de convulsiones experimentales, en tanto que la norepinefrina y el ácido 4 gamma aminobutírico (GABA) disminuyen la susceptibilidad para la convulsión (44). Esto

coincide con el hecho de que la acetilcolina y el glutamato son mediadores excitadores, en tanto que el GABA y la norepinefrina son neurotransmisores esencialmente inhibidores (15,40).

En los focos epilépticos experimentales se observan además de los cambios funcionales antes comentados, importantes y progresivos procesos degenerativos que involucran tanto a la neurona como a la glía (6). Esta última suele presentar una intensa gliosis. La neurona, por su parte, muestra cambios estructurales a nivel de membrana y disminución de las ramificaciones y de las espinas dendríticas (11). Resulta atractivo conjeturar que estos cambios estructurales pueden a su vez producir las alteraciones funcionales en la membrana y la glía, condicionantes de la ruptura del equilibrio iónico y el consecuente incremento en la susceptibilidad convulsiva (40)

Considerando lo anterior, bajo circunstancias "naturales" hay una variedad de posibles mecanismos que pueden contribuir al desarrollo de un CPD en ausencia de un agente epileptógeno exógeno (12).

- a) Los neuromoduladores (acetilcolina norepinefrina y algunos, péptidos) pueden reducir las corrientes de K^+ . Sin embargo, la estimulación de las vías endógenas aún en forma intensiva, no ha producido inhibición de las corrientes de K^+ en forma tal que permita el disparo violento celular.
- b) La elevación del K^+ y la reducción del Ca^{++} extracelular pueden cambiar las características de la membrana e inducir los CPD.
- c) La distorsión anatómica y la redis-

tribución de los canales celulares que se produce después de una injuria y de la denervación parcial, como se encuentra en el foco epiléptico crónico, puede inducir el disparo violento o CPD.

Una sola neurona "epiléptica" no puede generar una convulsión, pero un agregado de las mismas en determinado momento puede convertirse en un "marcapaso" que genera impulsos a una frecuencia anormalmente elevada y comienza a reclutar neuronas sanas configurando una reacción en cadena. Si ésta no es bloqueada, el proceso conducirá a una convulsión (40).

El desarrollo de sincronización de las neuronas puede darse por varios mecanismos tanto sinápticos como no sinápticos tales como la excitación sináptica recurrente, la activación antidrómica de fibras aferentes, los cambios en las concentraciones iónicas extra-celulares, el acople eléctrico entre neuronas corticales y la liberación difusa de moduladores (12).

Los mecanismos que detienen la descarga son menos conocidos que los que están involucrados en la génesis y propagación de la misma. En el período posictal, se observa una hiperpolarización con elevado K^+ extracelular y Na^+ intracelular, posiblemente debido a un mecanismo de bombeo en la membrana de la neurona y de la glía tendiente a llevar el estado iónico intra y extracelular a las condiciones de normalidad interictal (11).

Este período de hiperpolarización es seguido de un retorno al potencial de reposo de la membrana con lenta recuperación de la actividad postsináptica excitadora e inhibitoria (20).

PAPEL DEL GABA EN LA EPILEPTOGENESIS

El GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio en el cerebro de los mamíferos (11). Actúa en el receptor GABA_a y aumenta la capacidad de conducción del cloruro de la membrana celular, permitiendo la entrada de cloruro e hiperpolizando el potencial de reposo de la membrana (15). El receptor GABA_a ha sido recientemente purificado y se encuentra post-sinápticamente en las dendritas, la membrana somática y en el segmento inicial de axón (11, 41).

El efecto proconvulsivante de cualquier inhibición mediada por GABA es muy evidente en los modelos en animales de epilepsia y en preparaciones hipocampales in vitro (6). Es posible que los insultos cerebrales que predisponen a la epilepsia, tales como la anoxia, la isquemia y las convulsiones febriles, produzcan selectivamente lesión en el sistema GABAérgico (11). Se ha propuesto también que las neuronas GABAérgicas son selectivamente vulnerables a los daños cerebrales hipóxicos o al daño resultante del status epilepticus (29).

Los estudios de contenido de GABA en el líquido cefalorraquídeo (LCR) han mostrado una reducción significativa en los pacientes con una gran variedad de síndromes epilépticos, tanto en adultos como en niños, en comparación con controles sin problemas neurológicos (15). Esto apoya el concepto ya difundido de que la inhibición GABAérgica contribuye a la susceptibilidad a la convulsión (29,44).

INCIDENCIA Y PREVALENCIA

Si se define al paciente epiléptico como aquel que haya tenido al menos

dos crisis epilépticas y que las continúe presentando en los últimos dos años, o quien, sin volverlas a presentar, se encuentre bajo tratamiento, (27) puede estimarse que la incidencia anual es de 50/100.000 habitantes y que la prevalencia es de 500/100.000 habitantes (18).

La incidencia anual de la epilepsia en los niños es más elevada que en la población general, alcanzando cifras aproximadas a los 75/100.000 habitantes menores de 10 años (26).

Los pocos estudios realizados en el tercer mundo han producido datos que no coinciden con los anteriormente citados (42). Se presume que son razones metodológicas las que causan estas diferencias ya que aparentemente las características de pobreza y condición social no producen variaciones en la aparición de la epilepsia (26).

FARMACOS ANTIEPILEPTICOS

Los antiepilépticos usados en la actualidad son drogas que tienen su presencia en el arsenal terapéutico desde hace muchos años y puesto que es bien conocida su farmacología general, no se hará en esta revisión un abordaje este punto de vista. El enfoque se centrará en los aspectos farmacocinéticos por considerarlos relativamente nuevos y de gran ayuda en la práctica clínica.

FENITOINA (PTH)

De todas las drogas antiepilépticas (DAE), esta es la que tiene sus propiedades farmacocinéticas más estudiadas.

Puede ser administrada vía oral o parenteral. La absorción por vía oral depende del tamaño de la partícula, así como del excipiente, ya que este

puede alterar la velocidad de degradación de las partículas (32). Los cambios en estas características son los que dan las diferentes biodisponibilidades entre las marcas registradas. La ruta intramuscular está en mucha desventaja con respecto a la intravenosa (47). Esto se debe a que la intramuscular es muy alcalina (pH 12) y cuando es inyectada en el músculo, el pH debe ser ajustado al pH fisiológico, lo que da como resultado precipitación de la droga en forma de cristales y por consiguiente una absorción lenta y errática (42).

Una vez absorbida, esta droga se une a las proteínas plasmáticas, específicamente a la albúmina, en un 90 por ciento (22,37). La administración concomitante de otras drogas puede producir un desplazamiento de sus sitios de unión; esto tiene un efecto muy pequeño en cuanto a la concentración de droga libre, debido al rápido aclaramiento de este "exceso" de droga (33). La PHT es metabolizada exclusivamente por el hígado, y su metabolito más importante, el 5— (p—hidroxifenil) —5 —p—fenilhidantoína (P—HPPH) es farmacológicamente inactivo (42).

Esta droga tiene un metabolismo dependiente de la dosis. Conforme los niveles plasmáticos aumentan, se produce saturación de las enzimas microsomas hepáticas (37). Esto significa que a concentraciones plasmáticas muy bajas o bajas el metabolismo tiene una cinética de orden uno (proporcional a los niveles plasmáticos), y conforme estos niveles aumentan, el metabolismo se comporta con cinética de orden cero (independiente de los niveles plasmáticos), resultando en una relación no lineal entre la dosis y los niveles plasmáticos. Esta cinética de saturación se produce tanto en adultos como en niños y desde el

punto de vista clínico adquiere gran importancia, porque pequeños incrementos en la dosis pueden llevar los niveles plasmáticos a valores tóxicos o muy cercanos a ellos (32,33).

La farmacocinética es importante en esta droga pues hay evidencias que sugieren diferencias raciales. Se ha encontrado que los negros la metabolizan más lentamente que los blancos (2).

También hay diferencias importantes en cuanto a edad. Los niños y los jóvenes presentan una vida media menor y el nivel plasmático del estado estacionario más bajo por dosis (33).

La PHT cruza la placenta y la concentración en el cordón umbilical es la mitad de la presente en el plasma materno (3). Su distribución en los tejidos fetales es variable, con una concentración alta en el hígado, corazón, glándulas adrenales y riñón. Las concentraciones en el cerebro, pulmón y tracto gastrointestinal son muy bajas (46). Sin embargo, la presencia de metabolitos en el cerebro fetal indica que estos compuestos no solamente son capaces de pasar la placenta si no que también la barrera hematoencefálica fetal (32). Esto hace que metabolitos potencialmente reactivos se encuentran presentes en el feto en los períodos gestacionales que son particularmente sensibles a lesiones (37). Esta droga se encuentra dentro de la categoría D (5). (Ver definición de categorías).

Un 24-45 por ciento de la dosis administrada a la madre aparece en la leche materna (4). Esto produce bajas concentraciones en plasma del neonato lo que sugiere una aparente seguridad para el lactante siempre que los niveles plasmáticos de la madre se mantengan en concentraciones terapéuticas (32).

FENOBARBITAL (PB)

La absorción del PB es virtualmente completa (47). Sin embargo, la velocidad puede variar. Cuando se administra intramuscularmente se alcanza la concentración pico entre 0,5 y 6 horas lo que es muy lento si se quiere utilizar esta vía para tratar el *status epilepticus* (46).

Se une a las proteínas plasmáticas en un 45 a 60 por ciento (22,47). Alcanza todos los tejidos y es pobremente distribuido a la grasa (30). Hay una relación bastante lineal entre las concentraciones plasmáticas y la dosis administrada, pero presenta amplia variación interindividual en cuanto a las concentraciones plasmáticas. Su metabolismo más importante es el p—hidroxifenobarbital, que no tiene actividad anticonvulsionante (38).

La vida media de eliminación del PB puede ser muy prolongada cerca de 120 horas o más en los adultos, pero en los niños se encuentra reducida a aproximadamente la mitad & a de los adultos (32,47). La excreción puede ser aumentada por alcalinización de la urina, dato de utilidad en el caso de sobredosis.

Los barbitúricos cruzan la placenta y se distribuyen en los tejidos fetales, encontrándose las mayores concentraciones en la placenta, hígado y cerebro fetal (3,47,48). Es considerada por la Oficina Federal de Drogas y Alimentos (Food and Drug Administration [FDA] como droga Categoría D (47). Se reporta que esta droga se encuentra en un alto porcentaje (23—156%) en la leche materna, presentándose marcada sedación en el lactante y es considerada como una de las drogas que deben ser evitadas durante la lactancia (4).

CARBAMAZEPINA (CBZ)

La absorción oral de esta droga es generalmente lenta e incompleta (47). Los niveles plasmáticos máximos se obtienen entre 7 y 13 horas. Es liposoluble y por lo tanto rápidamente se distribuye al cuerpo sin ninguna afinidad por órganos o tejidos (42), su unión a proteínas es de 70-80 por ciento y la presencia de otros anticonvulsivantes no parece influir en esta unión (24). Su metabolito activo, el 10-11 epóxido tiene una unión a las proteínas de cerca del 50 por ciento. La concentración plasmática del metabolito epóxido es usualmente no mayor de 15 por ciento en los adultos pero mucho mayor en los niños (33).

La vida media ($t_{1/2}$) se encuentra entre 10 y 20 horas en los adultos; sin embargo, en los niños se reporta una vida media de 8 a 25 horas (47,48). La administración concomitante de DAE que produzcan inducción de las enzimas hepáticas, produce disminución de su vida media (24).

La CBZ cruza la placenta, y aunque no se han realizado estudios bien controlados, hay reportes en los que se ha presentado disminución de la circunferencia cefálica y bajo peso al nacer en los niños de madres expuestas a esta droga durante el embarazo (47). Es considerada como Categoría C (4). La relación de las concentraciones de la droga en leche materna y en plasma (M/P) es de 0,4(4). El epóxido de CBZ se encuentra presente en la leche en igual concentración que en el plasma materno (33). Un 60 por ciento de la dosis administrada a la madre se excreta por leche (42).

ETOSUXIMIDA (ETX)

Esta droga es rápida y completamente absorbida a partir del tracto gastrointestinal (47). Las concentraciones séricas pico se alcanzan entre 1 a 4 horas después de la ingestión (48). Tiene distribución en todos los tejidos a excepción del adiposo. Presenta poca unión a las proteínas (2-10%) (38).

Es metabolizada en el hígado y aparentemente no hay relación lineal entre la dosis y las concentraciones plasmáticas, pero esto no parece tener significado clínico (38).

La combinación con valproato de sodio (VPA) puede causar aumentos menores de la concentración plasmática, sin aparentemente ningún significado clínico (47).

La vida media de eliminación es de 20 a 40 horas en los niños y de 40-70 horas en los adultos (33). El estado estacionario se obtiene aproximadamente a la semana de iniciado el tratamiento (47,48).

Los niveles de ETX en el cordón umbilical y en el plasma materno son prácticamente iguales (3). Es considerada como droga de Categoría 0. (5). Ha sido encontrada en la leche materna en una relación leche/plasma de $0,95 \pm 0,06$ (4), y dado que esta droga tiene poca unión a proteínas, el lactante estará ingiriendo una cantidad considerable de droga por esta vía.

VALPROATO DE SODIO (VPA)

Esta droga es muy bien absorbida ya sea en forma de tabletas, solución o preparaciones entéricas (48). Se presenta un retraso de aproximadamente 1-2 horas con la forma de presentación entérica (22). Estas tabletas cubiertas son de particular utilidad en la administración de dosis mayores de 600 mg.

en donde la náusea puede presentarse como efecto secundario importante.

Su volumen de distribución aparente (Vd) es pequeño, lo que sugiere que la distribución está limitada al compartimento extracelular (42). La concentración en el cerebro es sólo 20-30 por ciento de la del plasma (32).

La unión a las proteínas plasmáticas y la dosis presentan una relación no lineal (47). Cuando las concentraciones plasmáticas son bajas, la unión a las proteínas es de 90-95 por ciento pero cuando los niveles plasmáticos suben, la unión a las proteínas baja progresivamente.

El efecto antiepiléptico de la droga no es un reflejo de sus niveles plasmáticos (32). Esto ha despertado gran interés en los metabolitos del ácido valproico, pero hasta la fecha no está clara su contribución. Se postula la presencia de un compartimento profundo pero esto parece poco probable debido al pequeño volumen de distribución que tiene esta droga (30).

La concentración de ácido valproico en la sangre del cordón umbilical o del plasma materno se encuentra en una relación de 1,3—4,6 (33). La razón de la acumulación de este atiepiléptico en la sangre fetal aún no es clara. Se propone que el feto puede actuar como un compartimento profundo, que puede haber mecanismos de transporte activo de esta droga a través de la placenta o que la unión a proteínas en el feto es mayor que la que se presenta en la madre (3). Esta droga se encuentra dentro de la Categoría D (4).

El ácido valproico se encuentra en la leche materna en muy bajas concentraciones (34). La relación de concentración leche/plasma (M/P) es de 0,07 (33).

BENZODIAZEPINAS (BDZ)

Las BDZs son absorbidas rápidamente y en forma completa a partir de la administración oral, presentándose el nivel pico entre 30 y 180 minutos (47). Para situaciones de emergencia se recomienda la vía intravenosa, y si esta no fuera posible, la instilación rectal de una solución de diazepam produce una concentración sanguínea adecuada y en un tiempo similar al de la vía intravenosa (47). La vía intramuscular es controversial no está recomendable en los adultos, ya que la absorción es lenta e impredecible (48). Además del diazepam, las benzodiazepinas de utilidad en la terapia antiepiléptica, son la nitrobenzodiazepina clonazepam (CLZ) y el clobazam (CBZ). Estas BDZs cruzan la placenta (34). El diazepam está considerado por el Australian Drug Evaluation Committee como Categoría C y el clonazepam como Categoría D (5).

NUEVAS DROGAS EN EPILEPSIA

El desarrollo de una nueva alternativa en el tratamiento de la epilepsia lleva mucho tiempo, y las drogas que se mencionarán en este apartado, serán consideradas como “nuevas” o recientes, a pesar de que hace algún tiempo se encuentran en el proceso de estudios clínicos. El enfoque clínico de los primeros estudios de una droga antiepiléptica va orientado a su uso en las epilepsias refractarias. Esto representa una gran limitación, ya que la droga puede no ser de utilidad en estos síndromes, que de por sí son difíciles de controlar, pero puede presentar otro espectro de actividad de gran valor en pacientes con diagnósticos diferentes.

NAFIMIDONA

Esta droga es un derivado imidazólico que parece ser prometedora en el manejo de epilepsias parciales. Tiene un perfil terapéutico similar al de la PHT cuando se utiliza en modelos experimentales en animales (45). Los estudios muestran que tiene una buena absorción por vía oral. La vida media tan corta de esta droga (2-4 horas) limita su utilidad como antiepiléptico (45).

Se ha encontrado que muestra un efecto inhibitorio en el aclaramiento de la CBZ y de la PHT lo que produce niveles plasmáticos más elevados de estas drogas (46). Esto sugiere que podría utilizarse en forma frecuente a dosis bajas, con el fin de reducir las variaciones plasmáticas de CBZ; sin embargo, son necesarios más estudios para establecer el papel que jugará esta droga en el arsenal terapéutico.

Entre los efectos adversos, se reporta la aparición de psicosis tóxica en pacientes con altas concentraciones plasmáticas de la droga (48).

VIGABATRIN

El vigabatrin (VGT) fue sintetizado en 1974, y fue administrado por primera vez a humanos en 1979 (8). Es quizás la droga más prometedora de las que actualmente se encuentran en proceso de ser aceptados por la FDA.

El VGT (gama-vinil GABA) es el inhibidor irreversible más selectivo de la GABA-transaminasa (GABA—T), enzima responsable del metabolismo del neurotransmisor GABA (18). Tiene acceso al sitio activo de la enzima y sustituye al sustrato natural GABA, produciendo un aumento de este neurotransmisor inhibitorio en el LCR. (17).

Es fácilmente absorbido por vía oral y las concentraciones plasmáticas se alcanzan en 2 horas (39). La absorción es más rápida si se administra sin alimentos, sin embargo, la diferencia no es tan importante y puede desestimarse si el paciente sufre de molestias gástricas (14).

La droga tiene una $t_{1/2}$ de 5-7 horas, pero después de la administración de una dosis, puede detectarse en el plasma a las 24 horas (39). El Vd. es de 0,8 L/Kg y el aclaramiento total es de 1,7 ml/mm Kg (25). La eliminación urinaria representa 62-68 por ciento de la droga sin alterar (18).

El órgano blanco del VGB es el sistema nervioso central, por tal razón, las concentraciones plasmáticas no reflejan su actividad bioquímica. Puesto que la $t_{1/2}$ de la enzima es mayor que la de la droga, la duración del efecto farmacológico estará gobernado por la resíntesis de la enzima más que por la $t_{1/2}$ de la droga (39). La dosis usual en los niños es de 40-80 mg/kg/día (35), pero esta dosis es flexible de acuerdo con la eficacia y la tolerancia del paciente. Se reportan dosis de 200-600 mg/kg/día en seis pacientes sin la aparición de efectos indeseables (10). La dosis promedio puede ser de hasta 87 mg/kg/día (25). El VGB disminuye las concentraciones séricas de PHT, PB y primidona por mecanismos no conocidos y diferentes a la interacción con las proteínas. Los cambios en las concentraciones plasmáticas de la PHT requieren un ajuste de dosis, no así los que se producen con el fenobarbital y la primidona (B).

La eficacia antiepiléptica es especialmente alta en pacientes con convulsiones parciales complejas, y más recientemente se le ha encontrado utilidad en los espasmos infantiles, que hasta

el momento habían sido tratados con esteroides con los efectos secundarios tan importantes que se presentan (10).

PROGABIDE

El progabide (PGB) es una amida del GABA al que se le ha adicionado un núcleo benzilidina que facilita su absorción intestinal y su paso por la barrera hemato-encefálica (23). En SNC es metabolizado a GABA, gabamida y a SL-75102. Posee un amplio espectro anticonvulsivante en modelos animales y algunos estudios muestran su efectividad como droga agregada a las DAE (23).

El mecanismo propuesto de acción es mediante su actividad agonista de GABA, y otros autores indican que actúa activando al receptor de GABA (17,31).

Produce modificaciones de los niveles plasmáticos de las DAE. Se presentan elevaciones de los niveles de PHT y de PB pero disminución de los de CBZ (7). Se propone para esto un mecanismo de inhibición competitiva del metabolismo, de tal forma que cuando se usa PGB como droga adicionada, deben vigilarse los niveles plasmáticos de las otras drogas (7).

Los estudios toxicológicos muestran que es una droga segura para la administración humana. No ha habido evidencia de efectos mutagénicos ni teratogénicos (31).

LAMOTRIGINE

Es una feniltriacina, compuesto químicamente no relacionado con otros agentes usados en epilepsia.

Es rápidamente absorbida por vía oral; la concentración pico se alcanza en dos o tres horas y la vida media es mayor de 24 horas (25-38 horas) (21).

El mecanismo de acción preciso de lamotrigine no ha sido claramente dilucidado, pero parece que actúa a través de la inhibición de la descarga de glutamato (49). También bloquea los canales de sodio dependientes de voltaje en la membrana neuronal, resultando en la estabilidad de esta membrana (21).

Los efectos adversos que más frecuentemente se ha asociado a esta droga son: fatiga, somnolencia, cefálea, ataxia, trémor, náuseas depresión del sistema nervioso central, irritabilidad, vómitos, salpullidos, dolor de espalda y hematuria. No se han observado cambios hematológicos o bioquímicos en los pacientes que han usado este medicamento (21).

La vida media de lamotrigine decrece sustancialmente con la terapia concomitante de PHT y CBZ, lo que es producido por un aumento en el metabolismo de esta droga debido a inducción enzimática. En presencia de VPA la vida media se aumenta. Un mecanismo potencial para esta observación es la competencia en la glucoronización de este medicamento (49).

VITAMINA E

Ogunmekan es quien más fuertemente ha planteado la importancia de la vitamina E (α -tocoferol) en el tratamiento de la epilepsia especialmente en niños (35). Su utilidad se basa en su capacidad antioxidante, en la prevención de la formación de los radicales libres y en ser estabilizante de la membrana. Estos radicales han sido implicados en las convulsiones causadas por hiperoxia.

El acetato de α -tocoferol (400 UI/día) ha producido diferencias significativas con respecto al grupo con placebo para el control de convulsiones tónico

clónicas generalizadas y otros tipos de convulsiones cuando se adicionó a las otras DAE. El efecto no parece haberse debido a la modificación de los niveles plasmáticos y no se presentaron efectos adversos en los pacientes con vitamina E (35).

OTRAS DROGAS

En la literatura, son frecuentes las citas de drogas que están siendo utilizadas en epilepsia. Entre éstas, merece citar al zonizamide, el cinromide, y el DN-1417.

CONSIDERACIONES TERAPEUTICAS

Para obtener el máximo resultado de la terapia anticonvulsivante, es necesario establecer un diagnóstico correcto. Esto incluye una clasificación adecuada del síndrome epiléptico y seleccionar la droga apropiada, ya que es conocido que algunos síndromes epilépticos responden mejor a unas drogas que otros (26). Además debe dársele farmacovigilancia al paciente, basada por supuesto en las características farmacocinéticas de la o las drogas que tome el paciente. De ser preciso se harán modificaciones o ajustes a la terapia.

En Costa Rica se cuenta con el recurso de establecer niveles sanguíneos de la mayoría de los fármacos antiepilépticos, pero es necesario hacer un uso adecuado de esta opción. Deben hacerse de acuerdo a los protocolos establecidos y los resultados requieren de un cuidadoso análisis a la luz de la farmacocinética. Los niveles plasmáticos de las DAE deben ser solicitados únicamente en los siguientes casos (32):

1. Cuando exista un amplio rango de

variación interindividual en el metabolismo de una droga, que da lugar a diferentes estados estacionarios entre los pacientes.

2. Cuando la droga presenta un índice terapéutico bajo o cuando sufre cinética de saturación.
3. En el paciente que se encuentra con varias DEA que pueden producir interacciones potenciales o variaciones impredecibles de los niveles plasmáticos.
4. Ante la sospecha de efectos tóxicos.
5. Antes de declarar que una droga es ineficaz.
6. Ante la sospecha de incumplimiento de la terapia por parte del paciente.

DEFINICION DE CATEGORIAS

La Oficina Federal de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) y el Comité Australiano de Evaluación de Drogas (Australian Drug Evaluation Committee) han establecido cinco categorías para indicar sistemáticamente el potencial de efectos adversos que sobre el feto pueden tener las drogas absorbidas sistémicamente.

Estas categorías son:

CATEGORIA A: Incluye aquellas drogas en las que los estudios adecuados en mujeres embarazadas no han mostrado riesgo para el feto durante ningún trimestre del embarazo.

CATEGORIA B: Son las drogas en las que los estudios en animales no han mostrado efectos adversos pero que carecen de suficientes estudios en mujeres embarazadas para hacer esta misma afirmación en humanos.

CATEGORIA C: Incluye aquellas drogas en las que los estudios en animales han mostrado efectos adversos en el feto pero que carecen de suficientes estudios en humanos.

CATEGORIA D: Son aquellas drogas en las que hay evidencia de riesgo fetal. Sin embargo, los beneficios potenciales del uso de la droga deben sopesarse ante los riesgos.

CATEGORIA X: Incluye aquellas drogas en las que los estudios en animales y humanos han mostrado ser causantes de anomalías fetales. Su alto riesgo de causar daño permanente al feto hace que no deben ser usadas durante el embarazo o cuando haya posibilidad de estar embarazada.

ABSTRACT

The management of the epileptic patient has improved due in part to the knowledge about the epileptic phenomenon and the pharmacokinetics of the antiepileptic drugs.

A description of the physiopathology of the seizure emphasizes the role that GABA plays. An overview of the pharmacokinetics of the traditional drugs used in epilepsy is presented. The therapeutic modifications are interesting for the clinician.

The new drugs used in epilepsy are discussed, as well as their possible application to the treatment of the different epileptic syndromes.

BIBLIOGRAFIA

1. Aicardy J. *Epilepsy in children*. International Review of Child Neurology Series. Raven Press. N. Y. 1968: 51 - 103.
2. Arnold K., Gerber N. The rate decline of diphenilhydantoin in human plasma. *Clin. Pharmacol. and Therapeutics* 1970; 11: 121- 134.
3. Asling J. & Way E. Placental Transfer of Drugs. in *La Du Fundamentals of Drug Metabolism and Drug Disposition*. The Williams & Wilkins Comp. Baltimore. 1972: 88-102.

4. Atkinson H.C., Begg E.J. Darlow A.A. Drugs in human milk. Clinical pharmacokinetics considerations. *Clin. Pharmacokinetics* 1988; 14: 217-240.
5. Australian Drug Evaluation Committee. *Medicines in Pregnancy*. Camberra. AGPS Press. Australia. 1989: 4-48.
6. Bernasconi R., Schumtz M., Martín P. GABA hypothesis for the mechanism of action of antiepileptic drugs: Its usefulness and limitations. In *Neurotransmitters, Seizures, and Epilepsy II*. Ed. R.G. Fariello et al. Raven Press, New York. 1984: 95-108.
7. Bianchetti, G. Padovan P. Thenont J.P. et. al. Pharmacokinetics interactions of Progabide with other antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1987; 28(1): 68-73.
8. Browne T.R. Mattson, R.H.; Penry, D. B.; Smith D.B.; Treiman D.M.; et. al. A Multicentric study of Vigabatrin for drug-resistant epilepsy. *Br. J. Clin. Pharmac.* 1989; 27: 958-100S.
9. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1981; 22: 489-501.
10. Chiron C., Dulac O. Luna D. et. al. Vigabatrin in infantile spasms. *The Lancet* 1990; 335: 363-364.
11. Cristensen A.V. & Krogsgaard-Larsen P. GABA agonisys: Molecular and behavioural pharmacology. In *Neurotransmitters, Seizures and Epilepsy II*. Ed. R.G. Fariello et. al. Raven press, New York. 1984: 109-127.
12. Dichter M.; Ayala OF. Cellular mechanisms of epilepsy: A status report. *Science*. 1987; 237: 157-164.
13. Fejerman & Medina. *Convulsiones en la infancia*. Diagnóstico y Tratamiento. 2º Ed. El Ateneo Buenos Aires. 1986: 6-12.
14. Frisk-Holmberg M., Kerth P., Meyer P. Effect of food on the absorption of vigabatrin. *Br. J. Clin. Pharmac.* 1989; 27: 23S-25S.
15. Gale K. Role of the substantia nigra in the anticonvulsant actions of GABAergic drugs. In *Neurotransmitter, Seizures and Epilepsy II*. Edit. R. G. Fariello et. al. Raven Press New York 1984: 57-77.
16. Grahan A. P., Toward new and improved antiepileptic drugs. *Aust. Prescriber*. 1988; 11:9-11.
17. Gram L.; Larsson O. & Johnsen, A. Experimental studies of influence of vigabatrin on the GABA system. *Br. J. Clin. Pharmac.* 1989; 27:13S-17S.
18. Hauser W., Karland L. The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967. *Epilepsia* 1975; 16: 1-66.
19. Hays D. *Teratogenesis*. Part II. *D.I.C.P.* 1981; 15: 542-566.
20. Jackson, J.H. On a particular variety of epilepsy ("intellectual aura"): One case with symptoms of organic brain disease. In: *Selected Writings of John Hughlin Jackson*, Vol 2, edited by Taylor, Hodder and Stoughton, London. 1931: 90-95.
21. Jaward S., Richens A. Goodwin G.; Yuen W.C. Controlled Trial of Lamotrigine for refractory partial seizures. *Epilepsia* 1989; 30 (3): 357-363.
22. La Du. B.N. Protein Binding. in La Du. B.N.; Mandel H.G. Way E.L. Fundamentals of drug metabolism and drug disposition. The Williams and Wilkins Comp. Baltimore. 1971: 63-74.
23. Leppik I.E., Dreifuss M., Porter S. Thenot J.P. A. Controlled study of Progabide in partial seizures: Methodology and results. *Neurology* 1983; 37:963-968.
24. Levy R. & Bradley K. Clinical pharmacokinetics of Carbamazepine. *J. Clin. Psychiatry* 1988; 49 (4):58-62.
25. Livingston J.H., Beaumont D., Arzimanoglou A et. al. Vigabatrin in the treatment of epilepsy in children. *Br. J. Clin. Pharmac.* 1989.; 27; 1098-112S.
26. Luna D. La epilepsia en la infancia. In: Meneghello J. Diálogos en pediatría. Ed. Mediterráneo, Santiago, Chile. In press.

27. Luna D., Chiron C., Pajot N. Dulac O. Epidémiologie des épilepsies de l' enfant dans le département de l'Oise (France). *Epidemiologie des épilepsies*. Paris: Editions John Libbey Eurotek 1988: 41-53.
28. Matsumoto, H.: Armone-Marsan C. Cortical cellular phenomena in experimental epilepsy: Interictal manifestations. *Exp. Neurol*. 1964; 9: 286-304.
29. Meldrum B.S., GABAergic mechanisms in the pathogenesis and treatment of epilepsy. *B.J. Clin. Pharmac.* 1989; 27: 3S-11S.
30. Meldrum B.S. and Chapman. Benzodiazepine receptor and their relationship to the treatment of epilepsy. *Epilepsia* 1986; 27: 3S-13S.
31. Morselli P.L. and Bossi L. Antiepileptic efficacy of GABA-agonists in humans. *Neurotransmitters, Seizures and Epilepsy II* Ed, R.G. Fariello et. al. Raven Press. New York. 1984: 253-261.
32. Morrow J., Richens A. Disposition of anticonvulsivants in childhood. *Clin. Pharmacokinetics* 1989; 17 (S1): 84-104.
33. Nau H., Kuhnz W., Egger H.; Rating D.: Helge H. Anticonvulsivants during pregnancy and lactation. Transplacental, maternal and neonatal pharmacokinetics. *Clin. Pharmacokinetics*. 1989; 7: 508-543.
34. Nice, F. Breastfeeding and Medications: an update (Part II). *Pharmacy Times* 1989; 55: 92-101.
35. Ogunmekan A.O., Hwang P.A. randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial of D- α -tocopheryl acetate (Vitamine E), as add-On therapy, for epilepsy in children. *Epilepsia* 1989., 30 (1): 84-89.
36. Persson, L.; Ronnback, L. Ben-Menachem E, & Nilson M, Changes in CSF and brain soluble proteins following vigabatrin treatment in rats. *Br. J. Clin. Pharmac.* 1989; 27: 73S-77S.
37. Richens, A. Clinical pharmacokinetics on phenytoin. *Clin. Pharmacokinetics* 1979; 4; 153-159.
38. Ritschel W.A. *Handbook of Basis Pharmacokinetics*. Drug Intelligence Publications, inc. Cincinnati. 1976:128.
39. Schechter P.J. Clinical Pharmacology of Vigabatrin. *Br. J. Clin. Pharmac.* 1989: 27:19S-22S.
40. Scheibel, A.B. Morphological correlates of epilepsy: Cell in the hippocampus. *Adv. Neurol*. 1980; 1: 463-469.
41. Schofield, P.D., Darlison, M.G., Fugita, N. et. al. Sequence and functional expression of the GABA-A receptor shows a ligand-gated receptor superfamily. *Nature*. 1987; 328: 221-227.
42. Shargel L. & Yu A. *Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*. 2th Ed. Appleton. -Century-Crofts. Connecticut. 1985: 198-211.
43. Shorvon, S.D. y Famer, P.J. Epilepsy in developing countries: A review of epidemiological, sociocultural, and treatment aspects. *Epilepsia* 1988; 29 (suppl 1): S36-S54.
44. Skerit J.H. and Johnston G.A. Modulation of excitant amino acid release by convulsant and anticonvulsant drugs. In *Neurotransmitters, Seizures and Epilepsy II*. Ed. R.G. Fariello et. al. Raven Press. New York. 1984; 215-226.
45. Treiman, D. and Gunawan, S. Pharmacokinetics of Nafimidone in patients with chronic intractable epilepsy. *Clin. Pharmacokinetics*. 1987; 12: 433-439.
46. Treiman, D. Wilensky, A., Ben-Menachen, E. et. al. Efficacy of Nafimidone in the treatment of Intractable Partial Seizures: Report of a Two-Center Pilot Study. *Epilepsia*. 1985; 26 (6): 607-611.
47. U.P.S. *DI Drug Information for the Health Care Professional*. Ninth Ed. U.S. Pharmacopeial Convention, Inc Rochville. 1989; 296, 530, 1377, 2450.
48. American Hospital of Formulary Service. *Drug Information 90*. Ed 31. American Society of Hospital Pharmacists Bethesda. 1990.
49. Weintraub, M, and Standich, S. Lamotrigine: A chemically distinct anticonvulsant. *Hosp. Formul.* 1988; 23: 785-790.