

## Revista de la Facultad de Medicina

Volumen **48**  
Volume

Número **5**  
Number

Septiembre-Octubre **2005**  
September-October

*Artículo:*

Epilepsia y antiepilépticos de primera y segunda generación. Aspectos básicos útiles en la práctica clínica

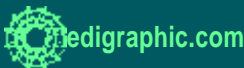
Derechos reservados, Copyright © 2005:  
Facultad de Medicina, UNAM

Otras secciones de  
este sitio:

- 👉 Índice de este número
- 👉 Más revistas
- 👉 Búsqueda

*Others sections in  
this web site:*

- 👉 *Contents of this number*
- 👉 *More journals*
- 👉 *Search*



## Monografía

# Epilepsia y antiepilépticos de primera y segunda generación. Aspectos básicos útiles en la práctica clínica

Estela López-Hernández,<sup>1</sup> Jorge Bravo,<sup>1</sup> Hugo Solís<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Laboratorio de Neurofisiología. Departamento de Anatomía. Facultad de Medicina, UNAM

## Resumen

La epilepsia es una afección frecuente del sistema nervioso central. Afecta del 1 al 2% de la población mundial. Habitualmente se desconoce la causa que la produce aunque puede desarrollarse por diversas alteraciones del encéfalo tales como traumatismo, infección, enfermedad vascular cerebral, neoplasias y especialmente en nuestro país por neurocisticercosis. En este trabajo se revisan algunos aspectos relevantes sobre la epilepsia como son ciertos mecanismos celulares básicos de epileptogénesis que se han obtenido experimentalmente con el desarrollo de modelos, y que han servido de base para conocer algunos de los mecanismos de acción de las drogas anticonvulsivas utilizados hoy en la clínica y que se describen también en este documento.

**Palabras clave:** *Epilepsia, antiepilépticos, espigas interictales, descargas paroxísticas.*

## Summary

Epilepsy is a very common disorder of the central nervous system, affecting approximately 1 to 2% of the world's population. Usually there is no recognizable cause, although it may develop as a consequence of different kinds of brain damage, such as trauma, infection, cerebral vascular disease, tumor growth and neurocisticercosis in our country. This review is concerned about some relevant aspects of the epilepsy such as some basic cellular mechanisms about epileptogenesis. These findings have been undertaken from the experimental models and suggest some mechanisms of action of anticonvulsant drugs that are clinically effective in controlling seizures.

**Key words:** *Epilepsy, antiepileptic drugs, interictal spike, paroxysmal discharge.*

## Introducción

El interés por entender el mecanismo de la epileptogénesis ha llevado a la creación de numerosos modelos experi-

mentales, que han permitido obtener conocimiento de la neurobiología cerebral y el subsecuente tratamiento farmacológico de las crisis convulsivas. La epilepsia como problema de salud tiene un importante impacto, se calcula que del 1 al 2% de la población mundial padece este problema.<sup>1,3</sup> La epilepsia es el segundo trastorno neurológico más frecuente después de la enfermedad vascular cerebral (EVC).<sup>4</sup> El objetivo del presente trabajo es recordar el concepto, la etiología y la fisiopatología de la epilepsia, así como los aspectos básicos de la farmacología, farmacocinética y farmacodinamia de las drogas más usadas en el tratamiento.

Dado el conflicto histórico que provocó el definir a la epilepsia, en 1973 la Liga Internacional Contra la Epilepsia y la Organización Mundial de la Salud publicaron un diccionario de epilepsia en el que se define a ésta como una afección crónica de etiología diversa, caracterizada por crisis recurrentes, debidas a una descarga excesiva de las neuronas cerebrales (crisis epilépticas), asociadas eventualmente con diversas manifestaciones clínicas y paraclínicas.<sup>5-8</sup>

Uno de los aspectos importantes de tomar en cuenta de la epilepsia, es la baja frecuencia con que se conoce su etiología. Entre el 55 y el 85% de los casos no se llega a precisar la causa del padecimiento. Las etiologías más conocidas son alteraciones genéticas, traumatismos y anoxia perinatal, traumatismos craneoencefálicos, EVC, tumores cerebrales, malformaciones congénitas, alteraciones metabólicas, intoxicaciones farmacológicas e infecciones del sistema nervioso. En algunos lugares como nuestro país reviste especial significado la neurocisticercosis como causa de epilepsia.<sup>4,9-13</sup>

Es bien sabido que un proceso epiléptico se identifica por la aparición de espigas epilépticas interictales o descargas paroxísticas de diversa morfología en el electroencefalograma (EEG) (figura 1).<sup>14-16</sup> La actividad interictal se transforma algunas veces en descargas repetitivas, las cuales pueden ser locales o se pueden propagar a otras áreas del cerebro con intensidad variable. La actividad paroxística se conoce en la clínica como crisis convulsiva. Esta crisis es provocada por cambios en la excitabilidad de un conjunto de neuronas. Por razones éticas es obvio que existe una limitación natural para

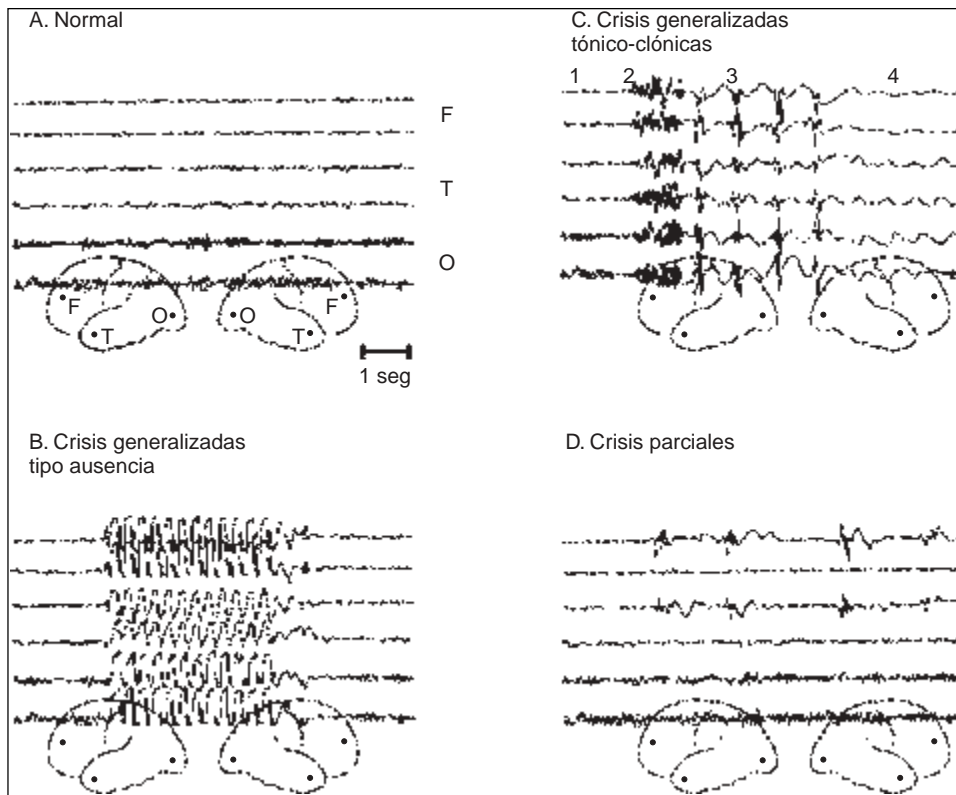
estudiar de manera experimental la epilepsia en humanos, por tal motivo se han creado los modelos experimentales de epilepsia (MEE) que semejan a la epilepsia humana. Dichos MEE nos han permitido conocer que: *i*) la epilepsia puede originarse en neuronas capaces de producir descargas intrínsecas como son algunas del hipocampo y de la corteza cerebral, *ii*) la descarga epiléptica puede ser secundaria a una falla de los mecanismos inhibitorios específicamente del ácido-gamma-amino-butírico (GABA) o bien a un exceso de estímulos excitatorios (glutamato y aspartato), *iii*) las crisis epilépticas se inician cuando grupos neuronales se despolarizan y los potenciales de acción se sincronizan anormalmente, lo que interfiere con la función normal del sistema nervioso. Y *iv*) que la actividad epiléptica es precedida por excitación sináptica con características de cascada, la cual parece ser secundaria a un déficit del sistema inhibitorio GABAérgico, o bien a cambios iónicos de sodio ( $\text{Na}^+$ ), potasio ( $\text{K}^+$ ) y calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ), ya sean intra o extracelulares que pueden favorecer la aparición de las crisis epilépticas.<sup>14,16,17</sup>

Como podemos darnos cuenta, la fisiopatología de la epilepsia implica la compleja interacción de múltiples factores causales, por lo tanto, es de suma importancia que se determine el diagnóstico preciso, ya que con base en éste se deberá establecer el tratamiento específico de acuerdo con el tipo de epilepsia que padezca cada uno de los enfermos (cuadro 1).<sup>6-8,18-23</sup> Existen al-

gunas reglas fundamentales para llevar a cabo un buen tratamiento antiepiléptico, como son: 1) Registro de la(s) crisis(s), 2) Monoterapia, 3) Dosificación adecuada, 4) Educación médica e higiénica y 5) Vigilancia periódica.<sup>24</sup>

A pesar de todos los estudios realizados hasta hoy, la fisiopatología de la epilepsia no es del todo conocida y por tal motivo el mecanismo de acción de los agentes antiepilépticos tampoco.<sup>25-27</sup> Sin embargo, la investigación dirigida a la búsqueda racional de nuevos compuestos antiepilépticos se inició con los que aumentan la inhibición neuronal dado que los primeros fármacos (benzodicepinas, barbitúricos y difenilhidantoína) usados en el tratamiento de la epilepsia potencian al sistema GABAérgico. Además, los resultados de los estudios realizados en los MEE han probado satisfactoriamente la hipótesis que sostiene que la alteración de la función sináptica del principal neurotransmisor inhibitorio GABA, es la causa primordial de la epilepsia humana, sin embargo también se ha propuesto un desbalance entre la transmisión sináptica excitadora e inhibitoria como el inicio de la descarga epiléptica.<sup>14,16,17,21,25,28,29</sup>

Los aspectos farmacológicos de los agentes antiepilépticos empleados actualmente se conocen limitadamente y además de que no son capaces de controlar las crisis en todos los enfermos, a menudo inducen efectos secundarios cuya intensidad varía desde una alteración mínima del sistema nervioso



**Figura 1.** Ejemplo de registros electroencefalográficos. A. Registro del EEG normal de las regiones frontal (F), temporal (T) y occipital (O) de ambos hemisferios cerebrales como se muestra en los diagramas insertos. El ritmo (10 ciclos/seg) se observa en la región occipital. B. Secciones del registro del EEG que muestran las crisis generalizadas tipo ausencia. En la parte media de las diferentes regiones (F, T, O) de los trazos se observa la característica de este tipo de crisis, episodios de 3 ciclos/seg con descargas de "espiga-onda". C. Secciones del EEG que muestran las crisis generalizadas tónico-clónicas. 1 = registro normal. 2 = registro de la fase tónica de la crisis. 3 = registro de la fase clónica de la crisis. 4 = registro del estado pos-ictal. D. Secciones del EEG que muestran las crisis parciales con sincronía anormal de descarga en las regiones frontal y temporal izquierdas. (Tomada de Rang, Dale, Ritter and Gardner. Pharmacology, 1995).

**Cuadro 1.** Clasificación de las crisis epilépticas (Liga Internacional Contra la Epilepsia).

- 
1. Crisis parciales (focales, locales)
    - 1.1 Crisis parciales simples (sin alteración de la conciencia)
    - 1.2 Crisis parciales complejas (con deterioro de la conciencia)
    - 1.3 Crisis parciales que evolucionan a convulsiones tónico clónicas generalizadas (CTG) con inicio parcial o focal
  2. Crisis generalizadas (convulsivas o no convulsivas)
    - 2.1 Ausencias típicas o atípicas
    - 2.2 Ausencias que progresan a convulsión tónico-clónica generalizada
    - 2.3 Crisis tónicas
    - 2.4 Crisis tónico-clónicas
    - 2.5 Crisis atónicas
  3. Crisis epilépticas no clasificadas
  4. Otras
    - 4.1 Crisis epilépticas repetidas
    - 4.2 Crisis prolongadas o repetitivas (*status epilepticus*)
- 

(Véase: Rubio DF. Aspectos generales y clasificación de la epilepsia. En: Feria VA, Martínez MD y Rubio DF. eds. Epilepsia aspectos neurobiológicos, médicos y sociales. México, 1997: 1-24)

central (SNC) hasta la muerte por anemia aplásica o insuficiencia hepática. Por lo tanto en la farmacoterapia de la epilepsia es importante seleccionar al agente o la combinación de agentes más apropiada para el control de las crisis de cada individuo, con un nivel aceptable de efectos secundarios.<sup>21,22,24,26,27</sup>

En la actualidad consideramos tres generaciones de drogas antiepilépticas (DAE) usadas en la clínica, la primera incluye el fenobarbital, la difenilhidantoína, las benzodiacepinas y la etoxusimida. En la segunda generación consideramos a la carbamazepina y al valproato, y en la tercera están la vigabatrina, el gabapentin, el felbamato, la lamotrigina, el topiramato, la fosfenitoína, la tiagabina, el levetiracetam, la zonisamida y la oxcarbazepina. La tercera generación de DAE fue aprobada en los Estados Unidos de Norteamérica durante la “Década del cerebro”, son más costosas que las drogas de la primera y segunda generaciones y deben tenerse cuidados específicos durante el tratamiento con ellas, dados los efectos adversos que se han reportado.<sup>4,15,22,24,30-34</sup> Los aspectos farmacológicos más relevantes de la primera y segunda generaciones de DAE se mencionan a continuación, se presentan los nombres genéricos de cada una de ellas, así como su abreviatura y un ejemplo de nombre comercial. Los aspectos de la farmacología, farmacocinética y farmacodinamia de las DAE de la tercera generación, se tratan en un documento aparte.<sup>35</sup>

### Fenobarbital (FB) (Luminal sodium)

La acción antiepiléptica de los barbitúricos y específicamente del FB fue descubierta en 1912 por Hauptman, al observar que los pacientes epilépticos bajo tratamiento con FB como hipnótico presentaban menos crisis convulsivas, por esta razón su utilización terapéutica se amplió con rapidez y fue el antiepiléptico principal hasta que se descubrió la dife-

nilhidantoína (DFH).<sup>4,15,21,22,26</sup> El mecanismo de acción exacto del FB se desconoce. Su capacidad en concentraciones terapéuticas para reducir los efectos excitadores del glutamato y aumentar los efectos inhibidores del GABA pueden ser importantes para su actividad anticonvulsivante,<sup>25,26</sup> ya que suprime las descargas repetitivas de alta frecuencia en las neuronas en cultivo mediante una acción en la conductancia del Na<sup>+</sup>, pero sólo con altas concentraciones. También con altas concentraciones bloquea algunas de las corrientes de Ca<sup>2+</sup> (tipos N y L). El FB se fija a un sitio regulador alostérico en el receptor GABA-benzodiacepina, y potencia la corriente regulada por los receptores de GABA mediante la prolongación de la abertura de los canales del Cl<sup>-</sup> (figura 2). El FB también bloquea las respuestas excitatorias inducidas por el glutamato, principalmente las mediadas por la activación del receptor AMPA.<sup>4,15,21,22,26,36</sup> La absorción del FB por vía oral (VO) es completa aunque lenta. El 40% del fármaco se une a las proteínas plasmáticas y los niveles máximos del FB en el plasma se alcanzan de 8 a 12 h después de la administración oral. Hasta un 25% de la dosis es eliminada sin alterarse por vía renal. La vida media plasmática es de aproximadamente 100 h en los adultos, algo más prolongada en los neonatos y más corta y variable en los niños, por lo que se requieren semanas para alcanzar el estado estable. La concentración plasmática que se recomienda para el control de la epilepsia es de 10 a 35 µg/mL y 15 µg/mL es el mínimo para la profilaxis contra las convulsiones febriles. El FB es un agente efectivo contra las crisis tónico-clónicas generalizadas y parciales. Dado que es posible la existencia de toxicidad significativa que se manifiesta en la conducta a pesar de la ausencia de signos evidentes de acción tóxica, debe evitarse mantener a los enfermos, especialmente a los niños, con dosis excesivas de FB. La administración simultánea de ácido valproico puede elevar hasta un 40% los niveles plasmáticos del FB.<sup>10,18,22</sup> El efecto indeseable más frecuente del FB es la sedación y se

presenta en alguna medida en todos los enfermos luego de iniciado el tratamiento, pero durante la medicación crónica se desarrolla tolerancia. Cuando la dosificación es excesiva se produce nistagmo, ataxia y vértigo. En ocasiones el FB produce irritabilidad e hiperactividad en los niños y agitación y confusión en los ancianos. En un porcentaje bajo de enfermos se observa exantema escarlatiforme o morbiliforme junto con otras manifestaciones de alergia al compuesto. La hipoprotrombinemia con hemorragia se ha presentado en recién nacidos cuyas madres habían recibido FB durante el embarazo. Durante la terapia crónica de la epilepsia con FB se producen anemia megaloblástica que responde al folato y osteomalacia que responde a altas dosis de vitamina D.<sup>10,18</sup>

### **Fenitoína (FNT) (hidantoína) o difenilhidantoína (DFH) (fenitron):**

Es el fármaco primario para todos los tipos de epilepsia excepto para las crisis de ausencia.<sup>24</sup> La FNT fue sintetizada en 1908 por Biltz y se estudió en relación con su capacidad como hipnótico. En 1938 se introdujo para el tratamiento de la epilepsia cuando se descubrió su actividad anticonvulsionante.<sup>4,15,24-27,31-34,37-40</sup> La FNT ejerce actividad antiepiléptica sin causar depresión general del SNC. Por lo general se observa buena correlación entre la concentración plasmática total del fármaco y el efecto clínico. Es capaz de limitar el desarrollo de la actividad máxima de las crisis y de reducir la propagación de éstas desde el foco activo. El control de las crisis generalmente se obtiene con concentraciones superiores a 10 µg/mL. Concentraciones plasmáticas por arriba de 20 µg/mL, producen nistagmo, ataxia o signos de excitación y en niveles letales (40 µg/mL) causa rigidez de descerebración. La vida media varía de 12 a 36 h, con un promedio de 24 h para la mayoría de los individuos que se encuentran dentro del intervalo terapéutico bajo a medio.<sup>4,15,24-27,31-34,37-40</sup> Con relación al mecanismo de acción, se sabe que la FNT ejerce un efecto estabilizador sobre las membranas excitables de diversas células, incluyendo neuronas y miocitos cardíacos. Puede reducir los flujos de reposo de Na<sup>+</sup> así como las corrientes de este ion que fluyen durante los potenciales de acción o la despolarización inducida químicamente. Estos últimos efectos probablemente se deban a la inhibición de los canales de Na<sup>+</sup> voltaje dependientes.<sup>37</sup> La inhibición de las corrientes de Na<sup>+</sup> inducida por la FNT depende del voltaje y la frecuencia y en esto es similar a la acción de los anestésicos locales. Cuando las concentraciones terapéuticas superan las 10 µM, la FNT afecta otros aspectos de la excitabilidad de la membrana como son: el retardo de la activación de las corrientes de K<sup>+</sup> hacia el exterior durante los potenciales de acción de los nervios, lo que hace que el período refractario sea mayor. Inhibe la entrada de Ca<sup>2+</sup> y la potenciación posttetánica entre otros.<sup>4,15,21,22,26</sup> Las características farmacocinéticas de

la FNT están afectadas por su limitada solubilidad en agua, incluso en el intestino, sin embargo es bien absorbida cuando se administra por VO. Cuando se inyecta intramuscularmente (IM), la FNT se precipita en el sitio de inyección y su absorción es lenta e irregular. Alrededor del 80-90% del contenido plasmático se une a las proteínas, especialmente a la albúmina. Ciertas drogas como los salicilatos, fenilbutazonas, valproato y tolbutamida inhiben competitivamente la unión con las proteínas plasmáticas y la administración concurrente de cloranfenicol, anticoagulantes, disulfiram, isoniazida, cimetidina o ciertas sulfonamidas pueden incrementar la concentración de FNT en el plasma, reduciendo su metabolismo. La carbamazepina estimula el metabolismo de la FNT y causa disminución en la concentración de esta última. La FNT incrementa la depuración de teofilina y sus propias concentraciones también son reducidas cuando se administran ambos agentes en forma conjunta. La interacción entre FNT y FB es variable. El etanol puede incrementar la biotransformación de la FNT por inducción del sistema enzimático microsomal hepático. La FNT estimula el metabolismo de los corticosteroides y puede disminuir la efectividad de los anticonceptivos orales.<sup>4,15,21,22,26,39,40</sup> Los efectos tóxicos de la FNT dependen de la vía de administración, la duración de la exposición y la dosis. Cuando se administra por vía intravenosa (IV) con una velocidad excesiva para el tratamiento de emergencia del estado epiléptico, los signos tóxicos más notables son arritmias cardíacas con hipotensión o sin ella y depresión del SNC. Estas complicaciones se reducen mediante la administración lenta de soluciones diluidas del fármaco. La administración IV de FNT *no debe exceder* los 50 mg/min para adultos *y debe ser bien diluida en solución fisiológica* para reducir la irritación venosa local que se debe a la alcalinidad de las soluciones del fármaco. La sobredosis oral aguda causa principalmente signos atribuibles al cerebelo y sistema vestibular; las dosis altas causan atrofia cerebelar pronunciada. Los efectos indeseables incluyen: vértigo, ataxia, cefalea, diplopía y nistagmo pero no sedación. El hirsutismo es un efecto molesto en mujeres jóvenes, así como la hiperplasia gingival. La acción tóxica asociada con la medicación crónica también incluye efectos cerebelosos-vestibulares relacionados con la dosis además de otros efectos sobre el SNC como son confusión, alteraciones en la conducta, mayor frecuencia de crisis, síntomas gastrointestinales, hiperplasia gingival, osteomalacia y anemia megaloblástica. Se ha observado aumento en la incidencia de malformaciones fetales (principalmente paladar hendido) en niños nacidos de madres epilépticas bajo tratamiento con DFH.<sup>4,15,21,22,26</sup> La eliminación de la FNT depende de la dosis y es por vía renal, está relacionada con las características físicas del paciente y la edad, ya que en niños se elimina más rápido y por consiguiente la vida media es más corta.<sup>4,15,22,26</sup>

## Benzodiazepinas (BZD)

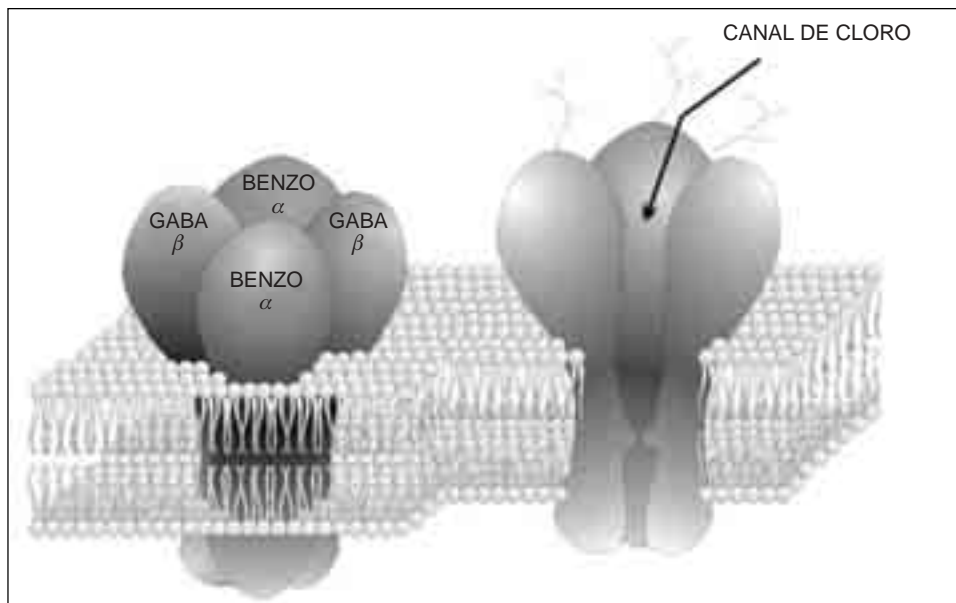
Las BZD se desarrollaron en los años treinta, pero su uso clínico comenzó en la década de los 60 con la introducción del clordiazepóxido, seguido con rapidez por el diazepam (valium) y el nitrazepam.<sup>22</sup> En el tratamiento de la epilepsia, seis benzodiazepinas desempeñan funciones importantes. El diazepam aplicado IV tiene un papel bien definido en el manejo del estado epiléptico tónico-clónico generalizado. El lorazepam (ativan), según algunos estudios, cuando se administra IV es más eficaz y tiene una acción más prolongada que el diazepam en el tratamiento del estado epiléptico. El clonazepam (rivotril) es un fármaco de acción prolongada con eficacia contra las crisis de ausencia. Es una de las DAE más potentes. También es eficaz en algunos casos de convulsiones mioclónicas, y se ha propuesto utilizarlo en los espasmos infantiles. La dosis máxima tolerada debe oscilar entre 0.1 a 0.2 mg/kg, pero pueden ser necesarias muchas semanas de incremento gradual de la dosis diaria para lograr estas dosis en algunos pacientes. Las concentraciones sanguíneas terapéuticas suelen ser menores de 0.1 µg/mL. El clorazepato dipotásico (tranxene) es útil como coadyuvante para el tratamiento de las convulsiones parciales complejas en los adultos. El nitrazepam se utilizó especialmente para los espasmos infantiles y las convulsiones mioclónicas. El clobazam (frisium) se usa ampliamente en diversos tipos de convulsiones. Tiene una vida media de 18 h y es eficaz a dosis de 0.5 a 1 mg/kg/día. Se considera que las acciones anticonvulsivantes de estos agentes, así como otros efectos que producen en dosis no sedantes, se deben en gran parte a la capacidad que tienen de estimular el aumento en la conductancia del Cl<sup>-</sup> inducido por el GABA (figura 2). Otros mecanismos por los cuales las BZD reducen la excitabilidad neuronal son: el aumento en las conductancias de K<sup>+</sup> dependientes de Ca<sup>2+</sup> y la acumulación de adenosina.<sup>4,15,21,22,26,39</sup>

En general las BZD son bien absorbidas, se distribuyen ampliamente, se metabolizan en alto grado con muchos metabolitos activos y las concentraciones plasmáticas usualmente llegan al máximo entre 1 y 4 h. El diazepam y el lorazepam se distribuyen de manera rápida y extensa en todos los tejidos, con volúmenes de distribución de entre 1 y 3 L/kg. El inicio de la acción también es muy rápido; sin embargo la depuración corporal total del fármaco precursor y los metabolitos es lenta, lo que corresponde a vidas medias de 20 a 40 h. Puede producirse depresión cardiovascular y respiratoria después de la administración IV de BZD, especialmente si se han administrado otros anticonvulsivos o depresores centrales previamente. Las concentraciones plasmáticas terapéuticas del clonazepam varían entre 5 y 70 ng/mL. Para el estado epiléptico, el diazepam se administra IV con una velocidad *no mayor* de 5 mg/min. La dosis usual para adultos es de 5 a 10 mg, según sea necesario y puede repetirse con intervalos de 10 a 15 min, hasta una dosis

máxima de 30 mg. Si es necesario, este régimen puede repetirse luego de 2 a 4 h, pero *no deben administrarse más de 100 mg en un periodo de 24 h*. También se puede utilizar una infusión de 20 mg de diazepam durante 10 minutos o hasta que cese la crisis. El principal efecto secundario de estos compuestos es la sedación. La somnolencia y letargia tienden a desaparecer con la administración continuada. La incoordinación muscular y la ataxia son menos frecuentes. Otros efectos secundarios son: hipotonía, disartria y mareos. Las alteraciones en la conducta como son agresión, hiperactividad, irritabilidad y dificultad en la concentración pueden ser problemáticas especialmente en los niños, así como el aumento en las secreciones salival y bronquial. También se han registrado tanto anorexia como hiperfagia. A veces las crisis se exacerbaban y puede precipitarse el estado epiléptico si el agente se suspende bruscamente. El clonazepam es útil en la terapia de las crisis de ausencia y en las crisis mioclónicas en niños. Sin embargo, luego de 1 a 6 meses de administración usualmente se desarrolla tolerancia a sus efectos antiepilépticos. El clorazepato es efectivo junto con otros fármacos para el tratamiento de las crisis parciales.<sup>4,15,26</sup>

## Etosuximida (ESM) (Zarontin)

Salió a la venta en 1960 y se introdujo al mercado como un fármaco para el “pequeño mal puro”. Su popularidad continúa con base en su seguridad y eficacia, y su función como fármaco antiausencias de primera elección aún no disminuye debido en gran parte a la hepatotoxicidad idiosincrásica de las sustancias alternativas como el ácido valproico. El mecanismo de acción de las succinimidas probablemente implique a los canales del Ca<sup>2+</sup>. La ESM inhibe la Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa, deprime la tasa metabólica cerebral, inhibe la GABA aminotransferasa y tiene un efecto importante en las corrientes de Ca<sup>2+</sup>, que reduce la corriente de umbral bajo (tipo T). La absorción es completa después de la administración VO y las concentraciones máximas se obtienen entre 3 a 7 h. El medicamento se distribuye de manera uniforme a través de los tejidos perfundidos y no penetra en el tejido adiposo. La ESM no se fija a las proteínas y por lo tanto las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo (LCR) son iguales a las plasmáticas. El 25% del fármaco se excreta sin alterar por orina y el resto es metabolizado por las enzimas microsomales hepáticas. Las concentraciones plasmáticas terapéuticas oscilan entre 40 y 100 µg/mL. Los efectos secundarios más comunes relacionados con la dosis son malestar gastrointestinal (náusea, vómito y anorexia) y efectos atribuibles al SNC (somnolencia, letargia, euforia, mareos, cefalea e hipo). Se desarrolla cierta tolerancia a estos efectos. Otros efectos que se han observado son: síntomas de tipo parkinsoniano, fofobia, inquietud, agitación, agresividad, incapacidad para concentrarse y otras alteraciones de conducta, especialmente en enfermos



**Figura 2.** Ilustración del modelo del receptor GABA<sub>A</sub>. El lado izquierdo de la figura muestra las 4 subunidades que integran el complejo glicoproteico. Dos subunidades  $\alpha$  que corresponden al sitio de unión de las benzodiazepinas y dos subunidades  $\beta$  que son el sitio de unión para el GABA. En el lado derecho se muestra el canal de cloro que al abrirse permite el ingreso del ion y la subsecuente hiperpolarización de la célula.

con historia previa de problemas psiquiátricos. También se han atribuido a este agente urticaria y otras reacciones cutáneas como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), así como lupus eritematoso sistémico, eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia y anemia aplásica.<sup>4,15,21,22,26,39</sup>

### Carbamazepina (CBZ) (Tegretol)

Es un fármaco cuya estructura química está relacionada con los antidepresivos tricíclicos como la imipramina. Fue sintetizada en 1957. Clínicamente se utilizó para tratar la epilepsia a partir de 1959 en Europa. Blom demostró su eficacia para la neuralgia del trigémino en el año de 1962.<sup>41</sup> En 1963 el fármaco fue considerado como antiepiléptico en Suiza. Un año después Charlin demostró la eficacia del fármaco para el tratamiento de varios tipos de dolor (tabético, posherpético, etc). En los Estados Unidos la droga fue registrada para el uso de la neuralgia del trigémino en 1968 y para la epilepsia hasta 1974. En Canadá estos registros sucedieron en 1969 y 1973 respectivamente.<sup>4,15,21,22,26,39</sup> La CBZ tiene un perfil similar al de la DFH.<sup>37</sup> Es considerado como uno de los primeros fármacos usados para el tratamiento de la epilepsia en Europa y Estados Unidos. Es útil en el tratamiento de la epilepsia parcial simple y compleja, así como en la secundariamente generalizada (crisis tónico-clónicas generalizadas) y en los síndromes epilépticos,<sup>42</sup> pero no parece ser benéfica en el tratamiento de la epilepsia de tipo ausencia. Además puede producir respuestas terapéuticas en enfermos con trastorno bipolar (maniaco-depresivos).<sup>15,26,39</sup> La CBZ y la DFH prácticamente tienen acciones idénticas sobre los canales de Na<sup>+</sup>. Se piensa que ambas producen una inhibición diferencial de

descargas de alta frecuencia en los focos epilépticos y alrededor de ellos con una interrupción mínima del tránsito neuronal normal.<sup>37</sup> Las características farmacocinéticas están influidas por su limitada solubilidad en agua y por la capacidad de muchas DAE, incluyendo la propia CBZ, de incrementar su conversión en un metabolito activo por las enzimas oxidativas hepáticas. La CBZ es bien absorbida. Las concentraciones máximas suelen lograrse entre 6 y 8 h después de su administración. La vida media plasmática es de 30 h cuando se da una sola dosis, y alrededor de 15 h cuando se administra repetidamente. Menos del 3% del fármaco se recupera en la orina como compuesto original o epóxido. No existe una relación simple entre la dosis de CBZ y las concentraciones plasmáticas del fármaco. Las concentraciones terapéuticas oscilan entre 6 y 12  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Cuando los niveles en plasma superan los 9  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , los efectos secundarios atribuibles al SNC son frecuentes. El FB, la DFH y el valproato pueden aumentar el metabolismo de la CBZ. La CBZ puede estimular la biotransformación de la DFH, de anticonceptivos, warfarina y corticosteroides, así como la conversión de primidona a FB, por lo que se recomienda no combinar la administración de la CBZ con otras drogas, principalmente las antiepilépticas. La administración de CBZ también puede disminuir las concentraciones de valproato administrado en forma concurrente. La CBZ reduce la concentración plasmática y el efecto terapéutico del haloperidol. El metabolismo de la CBZ puede ser inhibido por el propoxifeno y la eritromicina. La CBZ posee efectos antidiuréticos que a veces están asociados con concentraciones reducidas de hormona antidiurética.<sup>15,22,26,40</sup> Los efectos indeseables de la CBZ incluyen: somnolencia, vértigo, ataxia, diplopía y visión borrosa. La

intoxicación aguda causa estupor y coma, hiperirritabilidad, convulsiones y depresión respiratoria. La frecuencia de las crisis puede aumentar, especialmente con la sobredosis. Otros efectos adversos son: náuseas, vómitos, toxicidad hematológica grave (anemia aplásica, agranulocitosis) y reacciones de hipersensibilidad (dermatitis, eosinofilia, linfadenopatía, esplenomegalia). Una complicación tardía de la terapia con CBZ es la retención de agua, con disminución de la osmolalidad y aumento en la concentración plasmática de  $\text{Na}^+$  especialmente en pacientes geriátricos con cardiopatía.<sup>4,15,22,26</sup>

### Ácido valproico o valproato de sodio (VPA) (Depakene):

Fue sintetizado por Burton desde 1882 y hasta 1962 no se le conocía algún efecto terapéutico. Las propiedades antiepilépticas de este agente fueron descubiertas accidentalmente cuando se empleaba como vehículo de otros compuestos que eran estudiados en busca de actividad antiepiléptica. En 1964, Carraz efectuó los primeros estudios clínicos con VPA y este compuesto se introdujo comercialmente primero en Francia en 1967 y en los Estados Unidos su empleo se autorizó en 1978. Desde entonces ha sido útil en el tratamiento de la epilepsia primaria generalizada, sobre todo en aquella de tipo ausencia.<sup>4,15,21,22,26,31,40,42</sup> Las hipótesis actuales acerca del mecanismo de acción del VPA se han centrado en las posibles interacciones con canales de  $\text{Na}^+$  sensibles a voltaje. Sin embargo, diversos estudios han demostrado concentraciones elevadas de GABA en el encéfalo después de la administración de VPA, aunque permanece incierto el mecanismo de este incremento. Se ha descrito un efecto del VPA que facilita la acción de la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD), la enzima responsable de la síntesis del GABA. Recientemente se describió que un efecto inhibitorio en el transportador GAT-1 del GABA puede contribuir a la acción anticonvulsiva del VPA. En concentraciones muy altas, el VPA inhibe la GABA transaminasa en el encéfalo, lo que incrementa las concentraciones de GABA por el bloqueo de la conversión de GABA a semialdehído succínico. El VPA reduce el contenido de aspartato en el encéfalo de los roedores, pero se desconoce la importancia de este efecto con respecto a su acción anticonvulsiva. En concentraciones altas, se ha demostrado que el VPA aumenta la conductancia del  $\text{K}^+$  en la membrana. Más aún, las concentraciones bajas de VPA tienden a hiperpolarizar los potenciales de membrana. Estos datos han llevado a especular que el VPA puede ejercer su acción mediante un efecto directo sobre los canales de  $\text{K}^+$  de la membrana. Por todo lo anterior, se piensa que el amplio espectro de acción del VPA se deba a más de un mecanismo molecular. Y aún no se explica su acción contra los ataques de ausencia.<sup>4,15,21,22,26,31,40</sup> El VPA es el mejor fármaco para controlar ciertos tipos de convulsiones mioclónicas.<sup>42</sup> Es eficaz en las convulsiones tónico-clónicas generalizadas, en especial para

aquellas que son principalmente generalizadas, y en las crisis de ausencia.<sup>4,15,26,32</sup> El VPA es absorbido rápida y completamente cuando se administra VO. Las concentraciones plasmáticas máximas se observan luego de 1 a 4 h, aunque puede tardar varias horas si el agente se administra en tabletas con capa entérica o es ingerido con los alimentos. El VPA es biotransformado y algunos de sus metabolitos son los que se excretan por orina o heces. Las dosis de 25 a 30 mg/kg/día pueden ser adecuadas en algunos pacientes, pero otros pueden requerir 60 mg/kg o incluso más. La vida media es de 9 a 18 h pero es más corta en sujetos que toman otros agentes antiepilépticos. Las concentraciones plasmáticas terapéuticas son de alrededor de 30 a 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Sin embargo, la correlación entre esta concentración y la eficacia no siempre es buena. Las concentraciones plasmáticas de FB se elevan hasta un 40% cuando se administra VPA en forma simultánea. El VPA inhibe el metabolismo de la DFH, el FB y la CBZ, lo que origina mayores concentraciones de equilibrio de estos fármacos. La administración de VPA con clonazepam se ha asociado para los casos de estado epiléptico de ausencia. La inhibición del metabolismo del FB puede ocasionar que las concentraciones del barbitúrico aumenten precipitadamente, lo que genera estupor o coma. Los efectos secundarios más comunes del VPA son síntomas gastrointestinales transitorios como anorexia, náusea, vómito, dolor abdominal y agruras. Los efectos sobre el SNC incluyen sedación, ataxia y temblor, estos síntomas se producen con poca frecuencia y usualmente responden a la disminución de la dosis. En pocas ocasiones se han observado erupciones, alopecia y estimulación del apetito. Tiene varios efectos sobre la función hepática, por lo que se recomienda la vigilancia cuidadosa mediante las pruebas enzimáticas correspondientes. Otras DAE administradas en forma concurrente pueden incrementar la formación de intermediarios tóxicos del metabolismo del VPA y ejercer efectos hepatotóxicos independientes. Este tipo de interacción también puede ocurrir con otros agentes potencialmente hepatotóxicos, como los salicilatos.<sup>4,15,26,40</sup> La hepatitis fulminante no siempre se encuentra precedida por pruebas anormales de la función hepática, lo cual hace difícil su detección temprana. También se han asociado frecuentemente pancreatitis aguda e hiperamoniemia con la utilización del VPA. Otra respuesta idiosincrásica observada es la trombocitopenia. El efecto teratogénico del VPA se hace evidente con el incremento en la incidencia de espina bífida, y también se ha informado una mayor frecuencia de anomalías cardiovasculares, orofaciales y de los dedos.<sup>4,15,26</sup>

### Conclusión

La información revisada en el presente trabajo nos muestra la importancia que tiene el poseer los conocimientos básicos de la fisiología celular y, en particular de la excitabilidad neu-



ronal para explicar los posibles mecanismos de acción de las diferentes DAE para el control de las crisis convulsivas. Muchos de estos mecanismos de acción farmacológica son aún desconocidos. Pensamos que el contar en la actualidad con procedimientos tales como el registro de corrientes unitarias, con la técnica de fijación de voltaje (*Patch clamp* y *Whole cell*) nos permitirá establecer mejores y más fidedignas hipótesis explicativas tanto del mecanismo de acción farmacológica de los anticonvulsivos como del fenómeno paroxístico.

## Agradecimientos

Los autores agradecen al Sr. Alejandro García Hidalgo, a Mauricio Zárate Parra y al Ing. Ascensión Ortiz Espinosa el apoyo técnico proporcionado para la realización de este trabajo.

## Referencias

1. Browne TR, Holmes GL. Primary Care Epilepsy. *N Engl J Med* 2001; 344(15): 1145-51.
2. Annegers JF. The Epidemiology of Epilepsy. In: Wyllie E, editor. *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice*. 2<sup>nd</sup> ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997: 165-72.
3. Begley CE, Annegers FJ, Lairson BD, Reynolds TF. Epilepsy Incidence, Prognosis and Use of Medical Care in Houston, Texas and Rochester, Minnesota. *Epilepsia* 1998; 39 (Suppl. 6): 222.
4. Porter RJ and Meldrum BS. Antiepilepticos. En: Katzung BG. *Farmacología básica y clínica*. 8a ed. México: Manual Moderno, 2001: 451-76.
5. Gastau H. Definitions. In: *Dictionary of Epilepsy*. Part I. World Health Organization. Geneva. 1973.
6. Rubio DF. Generalidades y clasificación de la epilepsia. En: Feria VA, Martínez MD y Rubio DF. eds. *Epilepsia Un enfoque multidisciplinario*. México: Trillas, 1986: 19-27.
7. Galindo-Morales JA. Efecto de la Propionamida sobre la Inhibición Recurrente del Hipocampo. Tesis de Maestría en Ciencias Fisiológicas. UACPyP del CCH UNAM. México, 1991.
8. Bravo-Martínez J. Modificación de la inhibición recurrente por la estimulación eléctrica iterativa o por la administración de fármacos convulsionantes. Tesis de Maestría en Ciencias Biomédicas. (Área Fisiología). Fac. Medicina UNAM. México, 1991.
9. Valente LR. Seizures and Epilepsy-Optimizing Patient Management. *Clinician Reviews* 2000; 10(3): 79-81, 85-86, 89-93, 97-98, 101-102. <http://www.medscape.com/CPG/ClinReviews/2000/v10.n03/c1003.14.vale/c1003.14.vale-01.html>.
10. Langfitt J, Wiebe S. Cost-Effectiveness of Epilepsy Therapy: How Should Treatment Effects Be Measured? *Epilepsia* 2002; 43 (Suppl. 4): 17-24.
11. Annegers JF, Rocca WA, Hauser WA, Sergievsky CGH. Causas de epilepsia. *Mundo Médico* 1997; XXIV(279): 11-18.
12. Morrell MJ. Differential Diagnosis of Seizures. In: Devinsky O. editor. *Neurologic Clinics Epilepsy I: Diagnosis and Treatment*. USA: W.B. Saunders Company, 1993; 11(4): 737-54.
13. García PF. La epilepsia como problema de salud pública. En: Feria VA, Martínez MD y Rubio DF. eds. *Epilepsia aspectos neurobiológicos, médicos y sociales*. México: Ediciones del Instituto Nacional de Neurología. 1997: 402-14.
14. Solís OH, Arauz CJ. Modelos experimentales de epilepsia. En: Feria VA, Martínez MD y Rubio DF. eds. *Epilepsia Un enfoque multidisciplinario*. México: Trillas. 1986: 74-97.
15. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Gardner P. *Pharmacology. Antiepileptic Drugs and Centrally Acting Muscle Relaxants*. USA: Churchill Livingstone. 1995: 596-608.
16. Solís H, Bravo J, Galindo-Morales JA, López E. Participación de la inhibición recurrente en algunos modelos de convulsiones generalizadas. En: Feria VA, Martínez MD y Rubio DF. eds. *Epilepsia aspectos neurobiológicos, médicos y sociales*. México: Ediciones del Instituto Nacional de Neurología. 1997: 66-84.
17. Fernández GA, Tapia R, Brailowsky S, Rodríguez R, Lujan M, Ramírez R y cols. Modelos experimentales de epilepsia. Simposio presentado en sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, el día 24 de octubre de 1990. *Gac Med Mex* 1992; 128(4): 443-60.
18. Bancaud J, Henrikse O, Rubio-Donnadieu F, Seino M, Dreifuss FE, Kiffin PJ. Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy: *Epilepsia* 1981; 22: 489-501.
19. Rubio DF. Aspectos generales y clasificación de la epilepsia. En: Feria VA, Martínez MD y Rubio DF. eds. *Epilepsia aspectos neurobiológicos, médicos y sociales*. México: Ediciones del Instituto Nacional de Neurología. 1997: 1-24.
20. Meldrum BS, Bruton CJ. Epilepsy. In: Adams JH and Duchon LW eds. *Greenfields Neuropathology*. 5<sup>th</sup> ed. Great Britain: Edward Arnold. 1992: 1246-83.
21. Escartín SAE, Fábregas JM, Viñas i GJ. Epilepsia. *Tratado de medicina práctica MEDICINE*, 1991; 33: 46-79.
22. Asconapé JJ. Tratamiento de la epilepsia. En: Micheli F, Nogués MA, Asconapé JJ, Fernández Pardal MM y Biller J. *Tratado de Neurología Clínica*. Argentina: Ed. Médica Panamericana 2002: 830-63.
23. Oliveros JA, Cid Lma. A. Epilepsias: tipos y metodología diagnóstica. *Medicine* 1994; 6(56): 47-66.
24. Carvajal SG, Córdova LS, León L. Epilepsia Farmacología y Tratamiento Médico de la Epilepsia. En: *Compendio de Epilepsia. Programa Prioritario de Epilepsia SSA México: Fundación Ciba-Geigy contra la Epilepsia*. 84-95.
25. Martínez MD, Mandel P. Mecanismos de acción de fármacos antiepilepticos. En: Feria VA, Martínez MD y Rubio DF. eds. *Epilepsia aspectos neurobiológicos, médicos y sociales*. México: Ediciones del Instituto Nacional de Neurología. 1997: 158-72.
26. Rall TW, Schleifer LS. Fármacos Efectivos en el Tratamiento de la Epilepsia. En: Goodman GA, Rall TW, Nies AS y Taylor P. eds. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 8a Ed. México: Ed. Médica Panamericana, 1991: 433-56.
27. Moreno MJM. Tratamientos antiepilepticos. *Medicine* 1994; 6(55): 69-81.
28. Köhling R. GABA Becomes Exciting. *Science* 2002; 298(5597): 1350-51.
29. Solís OH., Bravo MJ, Galindo-Morales JA. Modificación de la inhibición recurrente por la estimulación eléctrica iterativa o por la aplicación local de fármacos convulsionantes al hipocampo. En: Otero-Siliceo E. y Brailowsky S. (Eds). *Epilepsia Experimental. Series en Neurología*. No. 2/1991. México: Academia Mexicana de Neurología A.C. y Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas, A.C.: 211-23.
30. Söderpalm B. Anticonvulsants: aspects of their mechanisms of action. *Eur J Pain* 2002; 6 (Suppl. A) :3-9.
31. Tratamiento anticonvulsivante reciente. *Mundo Médico*, 1997; XXIV (280): 11-23.
32. Leppik IE, Graves N, Devinsky O. New Antiepileptic Medications. In: Devinsky O ed. *Neurologic Clinics. Epilepsy I: Diagnosis and Treatment*. USA: W.B. Saunders Company, 1993; 11(4): 923-50.
33. Díaz-Arrastía R, Agostini MA, Van Ness PC. Evolving Treatment Strategies for Epilepsy. *JAMA* 2002; 287(22): 2917-20.
34. Van Ness PC. Therapy for the Epilepsies. *Arch Neurol* 2002; 59: 732-35.

35. López-Hernández E, Bravo J, Solís H. Algunos aspectos electrofisiológicos de la descarga epiléptica y su relación con las drogas antiepilépticas de tercera generación. *Arch Neurocién (Mex)* 2003; 8(4): 205-214.
36. Richards JG, Schoch P, Häring P, Takacs B, Möhler H. Strategies for raising antibodies against benzodiazepine receptors. In: Van Leeuwen FW., Buijs RM., Pool CW. and Pach O. eds. *Molecular Neuroanatomy. Techniques in the Behavioral and Neural Sciences Vol. 3.* Netherlands: Elsevier Amsterdam. New York Oxford. 1988: 159-90.
37. Willow M, Gonoï R, Catterall WA. Voltage Clamp Analysis of the Inhibitory Actions of Diphenylhydantoin and Carbamazepine on Voltage-Sensitive Sodium Channels in Neuroblastoma Cells. *Mol Pharmacol* 1985; 27: 549-58.
38. Merrit HH, Putnam TJ. Sodium diphenyl hydantoinate in the treatment of convulsive disorders. *JAMA* 1938, 111: 1068-73.
39. Martínez MD. Modo de acción de algunos fármacos antiepilépticos. En: Feria VA, Martínez MD y Rubio DF. eds. *Epilepsia un enfoque multidisciplinario.* México: Trillas. 1986: 140-67.
40. Leppik IE, Wolff DL. Antiepileptic Medication Interactions. In: Devinsky O ed. *Neurologic Clinics. Epilepsy I: Diagnosis and Treatment.* USA: W.B. Saunders Company, 1993; 11(4): 905-21.
41. Blom S. Trigeminal neuralgia. Its treatment with a new anticonvulsive drug (G32883). *Lancet* 1963; 1: 839-40.
42. Marson AG, Williamson PR, Clough H, Hutton JL, Chadwick DW. Carbamazepine *versus* Valproate Monotherapy for Epilepsy: A Meta-analysis. *Epilepsia* 2002; 43(5): 505-13.