

Antiepilépticos en pediatría: viejos medicamentos (Primera parte)

José Felipe López Herrera,* Ma. de los Ángeles Pérez Zárate,**
Francisco Aguilar Rebolledo***

RESUMEN

La prevalencia de las crisis convulsivas en el paciente pediátrico en México es superior a 1.2%, su morbimortalidad asociada, y la prevención del daño neurológico irreversible hace necesario revisar la clasificación internacional elaborada por la Liga Internacional Contra la Epilepsia (LICE) para el diagnóstico y reconocimiento de las mismas, para realizar un tratamiento oportuno y adecuado.

Se analiza el estado actual del tratamiento con los viejos y nuevos antiepilépticos, sus efectos indeseables: relacionados a la dosis, interacción con otros medicamentos y sus efectos idiosincráticos. Se revisa la literatura mundial para una información integral de los antiepilépticos que sea de utilidad para todos los médicos que de alguna manera tratan pacientes epilépticos y con estos conocimientos de los Nuevos y Viejos antiepilépticos tengan mayores alternativas de tratamiento de las crisis convulsivas.

Palabras clave. Drogas antiepilépticas, nuevos y viejos, efectos colaterales e interacción.

SUMMARY

New and old antiepileptic drugs. Update. The prevalence of seizures in the pediatric population in Mexico is about 1.2%. The morbidity and prevention the neurologic damage required of knowledge of classification from LICE rice in 1989. This information is important for early diagnosis and correct treatment. This information about new and old antiepileptic drugs colateral effects, interaction between new and old are important for better understanding of him problem in pediatric epileptic patients.

Key words. Antiepileptic drugs, new and old, colateral effects, interaction.

De manera conservadora se calcula que aproximadamente 50 millones de personas padecen epilepsia en el mundo. La incidencia anual varía entre 20 a 70 casos por 100,000, y la prevalencia va desde 0.4 hasta 1.2%; la frecuencia más alta se observa en los niños, declina entre los 15 y 65 años de edad y se observa nuevamente un incremento en los ancianos. Alrededor del 5% de las personas tienen una crisis convulsiva en algún momen-

to de su vida, desde luego excluyendo las crisis febriles que por sí solas ocurren en 5% de los niños.^{1,2}

En México, diferentes informes acerca de la prevalencia señalan cifras superiores a 1.2% de la población, sin embargo no hay información para todo el país. De acuerdo a estos datos parece necesario contar con una información substancial sobre los nuevos anticonvulsivos, sus indicaciones, sus efectos colaterales, y su empleo de acuerdo al patrón clínico y el tipo de epilepsia.³

Antes que nada, es importante señalar la clasificación de las crisis convulsivas y de los síndromes epilépticos. Las crisis convulsivas varían en sus manifestaciones que van desde breves periodos de pérdida de la atención y de la conciencia (convulsiones generalizadas de tipo ausencia) a trastornos limitados en el área motora, sensorial o a cambios psicológicos (crisis parciales simples), o bien con pérdida prolongada de la conciencia y actividad convulsiva motora, tónica, clónica o tóni-

* Médico Adscrito al Servicio de Pediatría. Hospital General Regional No. 72, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Estado de México, México.

** Jefe de Departamento Clínico de Medicina Familiar HGZ/UMF No. 58 (IMSS). Estado de México, México.

*** Médico Neurólogo Adscrito al Servicio de Neurología Pediátrica. Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI. (IMSS). México, D.F.

co-clónica, ya sea ésta primaria o secundariamente generalizada (crisis generalizadas o parciales simples o complejas secundariamente generalizadas).

La clasificación de los síndromes epilépticos introduce aspectos relacionados con su probable etiología, como el término: idiopático, sintomático y criptogénico; substituyendo el término de localización parcial o generalizada.

Es, pues fundamental clasificar correctamente las crisis convulsivas ya que de esto dependerá al pronóstico; con base en la posible etiología se elige de manera correcta y efectiva el medicamento anticonvulsivo más apropiado. En el *cuadro 1* se describe la clasificación internacional de las crisis convulsivas, propuesta por la Liga Internacional Contra la Epilepsia (LICE), en 1981, la cual se basa en descripciones clínicas y el patrón encefalográfico. En el *cuadro 1B* se revisa la nueva clasificación de la epilepsia y los síndromes epilépticos, elaborada en 1985 y revisada en 1989; esta última incluye otros factores no contemplados en la de 1981, tales como la edad de aparición, el tipo de crisis, la presencia o ausencia de una lesión neurológica que explique el cuadro y la presencia o ausencia de historia familiar.^{4,5}

Para indicar cualquier tratamiento antiepileptico en aquellos pacientes con crisis convulsivas recurrentes, es necesario establecer en primer lugar el tipo clínico de crisis (clasificarlos adecuadamente) para poder elegir el anticonvulsivo más apropiado; así mismo, establecer si el paciente puede tener una anomalía neurológica subyacente, una lesión cerebral o un síndrome específico que oriente el estudio a él y a su familia y así establecer un pronóstico, como por ejemplo, en la epilepsia mioclónica juvenil.¹

Cuadro 1. Clasificación de los tipos de crisis. (LICE 1981)

I.	Crisis parciales
I.1	Crisis parciales simples
I.2	Crisis parciales complejas
I.3	Crisis parciales secundariamente generalizadas
II.	Crisis generalizadas (convulsivas y no convulsivas)
II.1	Crisis de ausencia
II.2	Crisis mioclónicas
II.3	Crisis tónicas
II.4	Crisis clónicas
II.5	Crisis tónico-clónicas
II.6	Crisis atónicas
III.	Crisis epilépticas no clasificables
IV.	Otras

Cuadro 1B. Clasificación internacional de las epilepsias, síndromes epilépticos y trastornos epilépticos, revisión del LICE (1989)

I.	Epilepsia y síndromes relacionados a la localización (local, focal, parcial)
I.1	Idiopática (con inicio relacionado a la edad)
I.2	Sintomática: epilepsia parcial continua crónica y progresiva del niño (síndrome de Koyewnikow)
I.3	Criptogénica
II.	Epilepsia y síndromes generalizados.
II.1	Idiopática (con inicio relacionado a la edad)
II.2	Criptogénica o asintomática
II.3	Sintomática
II.3.1	Etiología inespecífica
II.3.2	Síndromes específicos
III.	Epilepsia y síndromes indeterminados si son focales o generalizados
III.1	Con crisis focales o generalizadas
III.2	Sin datos generalizados o inequívocos
IV.	Síndromes especiales
IV.1	Crisis relacionadas con la situación

Una vez elegido el anticonvulsivo más adecuado para el tipo clínico de crisis convulsiva, se debe de explicar, de manera amplia, clara y sencilla, a los pacientes y a los familiares los riesgos y el beneficio del tratamiento. Así como también los cuidados que el paciente debe de observar, los estudios de laboratorio que se deben realizar y la periodicidad con la que se deben hacer; estos estudios incluyen la medición de la concentración del medicamento en el suero, así como pruebas hematológicas y hepáticas durante el tiempo que requiere la vigilancia de su tratamiento.⁶

La meta debe ser siempre reintegrar al niño a una vida normal mediante el control de las crisis epilépticas, de preferencia con el uso de un solo medicamento (monoterapia) que ejerza mínimos efectos colaterales.^{7,8}

¿Cómo elegir el anticonvulsivo más efectivo? La carbamazepina, difenilhidantoína, el ácido valproico, fenobarbital y primidona son efectivos en las crisis convulsivas parciales simples, sin embargo, algunas investigaciones mencionan ciertas preferencias para la carbamazepina, como el medicamento de elección más efectivo que el ácido valproico; este medicamento ha mostrado tener un adecuado efecto en este tipo de cri-

sis. En México el uso de carbamazepina y difenilhidantoína se consideran de elección en las crisis parciales. En Europa algunos neurólogos se inclinan por el uso del ácido valproico, debido a la percepción de que la difenilhidantoína tiene más efectos colaterales. El fenobarbital se relega como medicamento anticonvulsivo de segunda elección, ya que tiende a producir sedación, depresión del estado de alerta y en los niños, efectos colaterales indeseables, como hiperactividad, hipoactividad y agresión.⁹

En pacientes con convulsiones tónico-clónicas generalizadas y otros patrones electroencefalográficos, como descargas de punta onda, y en otras formas de epilepsia generalizadas (ausencias o crisis mioclónicas), el tratamiento de elección es el ácido valproico y la droga de segunda elección, o bien se da asociado con el valproato, la carbamazepina y con la difenilhidantoína. La etosuximida es un medicamento de nueva introducción en México y es igualmente efectivo para las crisis de ausencia. La información acumulada hasta el momento, en cuanto a la farmacocinética^{1,10,11} y las indicaciones de los antiepilépticos, se resumen en los cuadros 2A y 2B.¹² Así mismo en los cuadros 3A y 3B se describen las indicaciones y las dosis recomendadas en los niños y los adultos. En el cuadro 4 se describen los efectos colaterales, tanto predecibles por la dosis como los idiosincráticos.

Para el uso e indicación óptima de estos medicamentos, es importante conocer sus características farmacológicas en lo que atañe a su mecanismo de acción, su

metabolismo, su eliminación, sus efectos colaterales y su interacción con otros medicamentos; todos estos aspectos se describen someramente, tanto para los medicamentos que tienen varios años de uso como también como los que son de reciente introducción en la terapéutica médica.

Entre los «viejos» medicamentos se tienen los siguientes compuestos: Carbamazepina, difenilhidantoína, ácido valproico, fenobarbital, primidona, clonazepam y clobazam.

Los nuevos medicamentos, o de reciente introducción a nuestro país, son: etosuximida, gabapentina, lamotrigina, felbatomato, oxcarbazepina, vigabatrina y la flunarizina.

Los medicamentos recientes, no disponibles en México, pero accesibles en Europa, Canadá y en estudio en los Estados Unidos o el Japón, son: zonisamida, tiagabina y el topiramato.

Viejos medicamentos antiepilépticos (Características generales)

1. *Fenobarbital*: Se absorbe por vía digestiva y su biodisponibilidad máxima ocurre entre 6 y 18 horas después de su ingestión. La concentración en el LCR es equiparable a la plasmática y a la que se encuentra en el tejido celular. Atraviesa la barrera placentaria y la concentración en sangre fetal es 95% de la materna. Se metaboliza en el hígado y se elimina lentamente por vía urinaria. Se retiene por periodos prolongados y se puede

Cuadro 2A. Indicaciones de los antiepilépticos en la actualidad.

Forma clínica/Droga	CBZ	DFH	PB	PRM	VPA	CLZ	AZM	ACTH	ESM	CLB	OCBZ	FBM	VGB	LTG	GBP	G-Globulina
Simple	2	1	2	2	2	4	4	4			2		1	2	2	
Complejas	1	2	3	3	2	2	2	4			2					
Tónico-clónicas	4	4	4	4	1	2	2	4								
Mioclónicas	5	4	4	4	1	2	4	4	2	3	3					
Ausencias	3	4	4	4	1	2	2	3					2			
Espasmos infantiles	2	2	2	2	2	4	4	4								2
Tónico-clónicas generalizadas																1
Febriles	4	4	2	4	1	4	4	4								
Lennox Gastaut	3	4	4	4	1	2	4	2			2	1				3
S. de West	4	4	4	4	1	2	2	1					2			
S. Ohtahara	4	4	2	4	1	2	4	1								1

1 = Primera elección	CBZ = Carbamazepina	CLZ = Clonazepam	OCBZ = Oxcarbazepina
2 = Segunda elección	DFH = Difenilhidantoína	AZM = Acetazolamida	FBM = Felbamato
3 = Refractaria	PB = Fenobarbital	ACTH = Corticoide	VGB = Vigabatrina
4 = Inespecífica	PRM = Primidona	ESM = Etosuximida	LTG = Lamotrigina
5 = Contraindicada	VPA = Ácido valproico	CLB = Clobazam	GBP = Gabapentina

Cuadro 2B. Farmacocinética de los antiepilépticos.

Medicamento	Absorción (%)	Unión A proteínas (%)	Eliminación vida media (Horas)	Ruta de eliminación
Carbamazepina	Lenta (75-85)	70-80	24-48 (al inicio) 8-24 (crónica)	Metabolismo hepático Metabolito activo CBZ 10 Epóxido 11
Diazepam	Rápida (86-96)	80-90	20-60 min	Metabolismo hepático
Clobazam	Rápida (90-100)	87-90	10-30	Metabolito activo N-Desmetilclobasalm
Clonazepam	Rápida (80-90)	30-40	Metabolismo hepático	
Etosuximida	Rápida (90-95)	0-0	20-60	Metabolismo hepático 25% Se excreta sin cambios
Fenobarbital	Lenta (96-100)	48-54	72-144	Metabolismo hepático 25% Se excreta sin cambios
Fenitoína	Lenta (86-96)	90-93	9-40	Metabolismo hepático Saturable
Primidona	Rápida (90-100)	20-30	4-12	Metabolismo hepático Metabolito activo Se excretan en un 40% Sin cambios
Ácido valproico	Rápida (100)	82-92	7-17	Metabolismo hepático Metabolito activo
Acetazolamida				
ACTH				
Oxcarbazepina	Cerca de 100	40	10	Metabolito activo
Felbamato	90	22-36	20-23	Orina
Vigabatrina	Rápida (100)	No	5-7	Renal
Lamotrigina	Rápida (98)	55-56	22-37	Orina N-2 Glucurónido
Gabapentina	60		5-7	Renal
G-globulina				

encontrar en el suero 3 a 4 días después de administrar una dosis única.

Indicaciones: Crisis parciales simples y secundariamente generalizadas, crisis tónico-clónicas generalizadas; estados epilépticos.

Su contraindicación es en pacientes con porfiria aguda intermitente. Cuando se administra por vía intravenosa para el estado epiléptico se debe hacer con lentitud y no administrar dosis altas por el peligro de deprimir el centro respiratorio.¹³⁻¹⁶

2. *Hidantoinato:* De este grupo, sólo el defenilhidantoinato de sodio se sigue utilizando para el tratamiento de las crisis epilépticas. Alcanza el 90% después de la ingestión o de la administración intravenosa. Cuando se aplica por vía intramuscular, el fármaco se cristaliza, su absorción es inadecuada y se corre el riesgo de intoxicación cuando posteriormente se administra por vía oral. Por estas razones no se recomienda por vía intramuscular. Las concentraciones en el plasma y en el cerebro son similares. Atraviesa la barrera placentaria y en el plasma fetal alcanza concentraciones similares a las de la madre.

Se metaboliza en el hígado y se elimina como glucuronato por vía urinaria. La sal no transformada se puede descubrir en cantidades pequeñas en las heces.

Indicaciones: Crisis parciales simples, crisis tónicas, clónicas, y tónico-clónicas generalizadas; coadyuvante en las crisis parciales de difícil control.

En el caso de intolerancia debe suspenderse su administración.^{13,17-19}

3. *Carbamazepina:* Es un compuesto tricíclico derivado de la imipramina y se le ha encontrado aplicación terapéutica antiepiléptica así como en el tratamiento de la neuralgia del trigémino. Comercialmente se le adjudica un efecto psicotrópico que no está plenamente comprobado.

La concentración plasmática se alcanza 8 horas después de su indigestión. Atraviesa la barrera placentaria y la concentración en la sangre fetal es el 50% de la materna; en la leche se encuentra en concentraciones de 60% de la sanguínea. Atraviesa la barrera hematoencefálica y en el encéfalo se encuentra en concentraciones de

Cuadro 3A. Dosis de los viejos medicamentos antiepilépticos.

Medicamento	Dosis (mg/Kg/día)	Vida media (horas)	Niveles séricos (µgr/mL)	Vía	Estado estable (días)	Presentación
Carbamazepina (Tegretol)	10-20	11-22	8-12	V.O.	2-4	Tab:200 mg Susp: 5 mL = 100 mg
Difenilhidantoína (Epamin)	5-10	22	10-20	V.O. I.V.	5-10	Tab:30-100 mg Susp: 5 mL = 37 mg Amp: 250 mg
Fenobarbital (Sevenal)	3-5	100	15-35	V.O. I.M. I.V.	14-21	Tab:15,30,60,100 mg Susp: 5 mL = 20 mg Amp: 330 mg
Primidona (Misoline)	10-25	15	5-12	V.O.	4-7	Tab: 50-250 mg Susp: 5 mL = 250 mg
Valproato (Depakene) (A temperator-S)	30-60	15-20	50-100	V.O.	3-8	Na: Tab: 250 mg Susp: 5 mL = 250 mg mg: Tab: 200-400 mg Susp: 5 mL = 200 mg Sol: 1 mL = 186 mg 1 Gota = 0.8 mg
Clonazepam (Rivotril)	0.01-0.2	12.24	—	V.O.	< 1	Tab: 2 mg Sol: 1 Gota = 0.1 mg
Acetazolamida (Diamox)	10-25	—	—	V.O.	< 1	Tab: 250 mg
ACTH (Acthar Gel)	40-80 Uxdx 4 semanas Disminuir de 6-8 semanas	—	—	I.M.	< 1	Amp: 40-80 U/mL

Cuadro 3B. Dosis de los nuevos medicamentos antiepilépticos.

Medicamento	Dosis (mg/kg/d)	Vida media (horas)	Niveles séricos (µg/mL)	Vía	Estado estable (días)	Presentación
Etosuximida (Zarontin)	20-40	60	40-100	V.O.	6	Cap:250 mg Susp:5 mL = 250 mg
Clobazam (Frisium/Urbadan)	1-3	12-24	—	V.O.	6	Tab:10-20 mg
Qx-CBZ Trileptal	15-30	12-48	15-30	V.O.	2-4	Tab:300-600 mg
Felbamato (Felbatol)	15	14-20	20-80	V.O.	1-2	Tab:400-600 mg Susp:5 mL = 600 mg
Vigabatrina (Sabril)	40-85	6 horas-5 días	—	V.O.	1-5	Tab:500 mg
Lamotrigina (Lamictal)	200-500 mg/d Inic:50 mg	12-48	2-4	V.O.	1-2	Tab:50-100 mg 250 mg
Gamapentina (Neurontin)	900-1800 mg/d	5-7	2-3	V.O.	< 1	Cap:300-400 mg
Gammaglobulina (Sandoglobulin)	0.4 gr/kg/d	—	—	I.V.	< 1	Amp:2-5 mL 1 = 165 mg

Cuadro 4. Viejos medicamentos antiepilépticos. Efectos indeseables.

Predecibles	Relacionados a la dosis	Interacción con otros medicamentos	Idiosincráticos
Carbamazepina	Cefalea, mareos, náuseas, vómitos, confusión mental, visión borrosa, alteración de los movimientos oculares, trastornos del lenguaje, movimientos anormales, neuritis periférica, depresión, cólicos, diarrea, estreñimiento, exantemas, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, eritema nodoso	Asociado con DFH, hay disminución de los niveles séricos de ambos, hay toxicidad con; eritromicina, triacetilo-leandromicina, isoniazida, miconazole, dextro-propoxifeno, disulforan, dabazol, verapamil	S. S-Johnson, agranulocitosis, anemia aplásica, hepatotoxicidad, hiponatremia, S. de Lupus-like, S. de Levyl's (necrólisis epidérmica tóxica), teratogenicidad
Difenilhidantoinato	Diplopía, nistagmus, asimetría, hiperplasia, gingival, hipertriosis, acné, alteración de metabolismo de calcio	El PB y la CBZ aceleran el metabolismo del DFH. Se elevan el efecto con la isoniácida, cloramfenicol, dicumarol, sulfametadiona, ácido paraminosalicílico, fenilbutazona	Contractura de Dupuytren, disminución de la IgA, discrasia sanguínea, S. de Lupus-like, hepatitis, depresión de médula ósea, lupus eritematoso, síndrome de S-Johnson, anemia megaloblástica, atrofia cerebral, alteraciones congénitas, disminución motor cognitiva, linfomas, lesión de nervios periféricos, encefalopatía subaguda.
Fenobarbital	Somnolencia, pesantez de cabeza, lentitud del pensamiento, ataxia, disartria, signos cerebelosos, excitación, alteración del metabolismo del calcio	Con el PB disminuyen los niveles séricos decumarfínicos, digitálicos, fenilbutazona, griseofulvina, nortriptilina. El PB incrementa su concentración en presencia del VPA y DFH. Los fármacos que deprimen el SNC se potencian con el PB.	Contractura de Dupuytren, porfiria aguda, necrólisis epidérmica tóxica, hepatotoxicidad, efectos cognitivos, hombro congelado, teratogenicidad
Primidona	Sedación, ataxia, alteraciones en el metabolismo del calcio	Con la CBZ aumenta su concentración, col e VPA o DFH aceleran su metabolismo a fenobarbital	Exantema maculopapular y morbiliforme, anemia megaloblástica, agranulocitosis, trombocitopenia, teratogenicidad
Valproato	Irritación gastrointestinal, hiporexia, temblor	El FB se incrementa en presencia del VPA, la semidesintegración del ácido valproico se reduce por la acción de primidona, PB, DFH, CBZ	Alopecia, disfunción hepática, alteración de la adhesividad plaquetaria, hepatotoxicidad, lupus eritematoso, pancreatitis, hiperamonemia, estupor, encefalopatía, teratogenicidad
Clonazepam	Somnolencia, ataxia, alteración en los movimientos oculares, disartria mareos, confusión mental	En presencia de PB se disminuyen los niveles del Clonazepam, con el DFH se eleva, con el VPA se aumenta el efecto somnífero	Depresión de los movimientos respiratorios, aumento de las secreciones de las VAS, alteraciones de la personalidad, deficiencia física y mental, porfiria, trombocitopenia, rabs
ACTH	Cushing, acné, hipertriosis, alteraciones gastrointestinales		Reacciones alérgicas, diabetes, hemorragias
Acetazolamida			

15% de la plasmática. Se metaboliza en el hígado y se elimina de 24 a 48 horas.

Indicaciones: Crisis complejas y tónico-clónicas generalizadas y como coadyuvante en las crisis secundariamente generalizadas de difícil control.^{13,20-23}

Se contraindica en caso de hipersensibilidad a los compuestos tricíclicos.

4. *Primidona:* La primidona o desoxibarbitúrico, se incluye en el grupo de los barbitúricos porque su fórmula es similar y, al metabolizarse se desdobra en fenobarbital y FEMA, pero el primero no se comporta como cuando se ingiere en forma aislada, y de la FEMA no se ha podido establecer claramente su mecanismo de acción antiepiléptica. Se absorbe bien por vía digestiva y se elimina por vía renal. El tiempo de absorción, de biotransformación y de eliminación varía de persona a persona, con límites de 12 a 36 horas.

Indicaciones: Crisis parciales simples, complejas, secundariamente generalizadas y tónico-clónicas generalizadas.

No se conocen contraindicaciones.¹³⁻²⁴

5. *Ácido valproico:* fue introducido desde hace dos décadas, en un principio fue usado como solvente orgánico, hasta en 1960 se encontraron sus utilidades antiepilépticas, capaz de inhibir las enzimas encargadas de degradación metabólica del ácido gammaaminobutírico (GABA) consiguiéndose tal inhibición con el ácido dipropilacético, recibiendo denominación común internacional de ácido valproico. Es un agente antiepiléptico de amplio espectro activo frente a muy diversos tipos de crisis epilépticas, comercializándose en forma de sal sódica, siendo substituido por magnesio (por ser la sal sódica muy higroscópica), el magnesio tiene otras ventajas: más estable, la actividad antiepiléptica de este ión, sus funciones similares a las del calcio y la inhibición por el magnesio de la liberación sináptica de neurotransmisores, su utilidad fue valorada en 1972. Su mecanismo de acción: El ácido valproico inhibe las enzimas encargadas de degradar el GABA (GABA-transaminasa), así también tiene un efecto activador sobre la glutamato Descarboxilasa que es la enzima que se encarga de la síntesis de GABA a partir del ácido glutámico. Por lo que usando el ácido valproico en sus sales de sodio y magnesio aumenta los niveles cerebrales de este aminoácido neurotransmisor y potencia sus efectos postsinápticos inhibidores.

Farmacocinética y metabolismo: Se absorben fácilmente por vía oral con una biodisponibilidad prácticamente del 100% y alcanzan concentraciones máximas del ácido libre en un plazo de 1 a 4 horas, la vida media es de 8 a 16 horas, se acorta cuando se usan otros antiepilépticos, su unión a proteínas es de 90%, su depuración es por vía renal, ya que en el torrente circulatorio, de las sa-

les de ácido valproico se hidrolizan rápidamente convirtiéndose en ácido valproico, se metaboliza en el hígado.

Indicaciones: En cualquiera de sus sales, es un antiepiléptico de amplio espectro, siendo su indicación principal en las crisis de ausencia y las febriles, se utiliza también como coadyuvante en crisis de difícil control, así como en crisis mioclónicas y otros tipos de crisis tónico-clónicas generalizadas.

6. *Clonazepam:* Su biodisponibilidad es de 80% en 2 horas después de la ingestión; no se cuentan con datos de lo que ocurre por vía parenteral. No se conoce bien su metabolismo. Se elimina en 22 a 23 horas por vía renal después de su reducción, acetilación e hidroxilación. No se sabe si cruza la barrera placentaria.

Indicaciones: Crisis generalizadas y mioclónicas acinéticas; puede administrarse por vía intravenosa para el control del estado epiléptico.

No se conocen contraindicaciones.^{13,29,30}

7. *Hormona adrenocorticotrópica (ACTH):* Se desconoce el mecanismo de acción exacto, el hecho real de que la utilización de la ACTH natural brinda mejores resultados que la ACTH sintética.

Muchos autores sostienen que la acción de la ACTH no tiene lugar a través del estímulo de la producción del cortisol, sino por un mecanismo directo sobre el cerebro.

Indicaciones: Si bien nadie cuestiona la indicación de la ACTH en los casos criptogénicos, resulta lógicamente discutible su utilización en los niños con encefalopatías severas.³¹

BIBLIOGRAFÍA

1. Brodie M, Dichter M. Antiepileptic Drugs. *N Engl J Med* 1996; 334: 168-75.
2. Hauser W. The Prevalence and Incidence of Convulsive Disorders in Children. *Epilepsia*, 1994; 35(suppl. 2): S1-S6.
3. Martínez J, Sánchez S, Márquez L, Rivera J. Tratamiento del estado epiléptico en niños. *Bol Med Hosp infant Mex* 1993; 50: 129-35.
4. 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.
5. Proposal for revised classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes: Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1989; 30: 389-99.
6. Brodie MJ, Feely J. Practical clinical pharmacology Therapeutic drug monitoring and clinical trials. *Br Med J* 1988; 296: 1110-14.
7. Dreifuss F. Prognosis of Childhood Seizure Disorders: Present and Future. *Epilepsia* 1994; 35(suppl. 2): S30-S34.
8. Dodrill C. Problems in the Assessment of Cognitive. Effects of Antiepileptic Drugs. *Epilepsia* 1992; 33 (suppl. 6): S29-S32.
9. Bourgeois B. Pharmacologic Intervention and Treatment of childhood Seizure Disorders: Relative Efficacy and Safety of Antiepileptic Drugs. *Epilepsia* 1996; 35 (suppl. 2): S18-S23.

10. Dichter M, Brodie M. New Antiepileptic Drugs. *N Engl J Med* 1996; 1583-90.
11. Legido A. Neurotransmisores y Desarrollo Cerebral. Efectos Fisiológicos y Fisiopatológicos. *Acta Neuropediatr* 1996; 2: 94-115.
12. Fejerman N, Medina C. *Criterios Clínicos en el Tratamiento Medicamentoso de las Epilepsias*. En: Fejerman N, Medina C, ed. *Convulsiones en la Infancia*. Buenos Aires. El Ateneo, 1990; 22: 318-35.
13. Vasconcelos D, Lombardo L. Clasificación y Tratamiento de las Crisis Epilépticas. Conceptos actuales. *Rev Med IMSS Mex* 1983; 21: 1275-86.
14. Painter M, Gaus L. Phenobarbital. En: Elaine W, ed. *The treatment of Epilepsy: Principles and practice*. Filadelfia-London: Lea and Febiger 1993; 76: 909-14.
15. Wolf S, Forysthe A, Alastair P, Studen A, Friedman R. Long-Term Effect of Phenobarbital on Cognitive Function in Children with Febrile Convulsions. *Pediatrics* 1981; 68: 820-3.
16. Farwell J, Jack Y, Deborah D, Hirtz G, Sulzbacher S. Phenobarbital for Febrile Seizures-Effects on Intelligence and on Seizure recurrence. *N Engl J Med* 1990; 322: 364-9.
17. Wilder B, McLean J, Uthman B. Phenytoin. En: Elaine W, ed. *The treatment of Epilepsy: Principles and practice*. Filadelfia-London: Lea and Febiger 1993; 74: 887-99.
18. Richard M, Chiron C, Athis P, Rey E, Aubuorg P. Phenytoin Monitoring in status Epilepticus in Infants and Children. *Epilepsia* 1993; 34: 144-9.
19. Benvenuti F, Bandinelli S, Mencarelli A, Lunardelli M, Camprostrini R. Alterations of Ballistic Movements En: Epileptic Patients with Phenytoin intoxication. *Epilepsia* 1992; 33: 376-86.
20. Matti Sillanpaa. Carbamazepine. En: Elaine Wyllie, ed. *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practices*. Philadelphia, Lea and Febiger 1993; 76: 867-86.
21. Jukka V, Valtonen M. Carbamazepine-Induced Eosinophilic colitis. *Epilepsia* 1992; 33: 119-21.
22. Iyer V, Holmes W, Richardson R. Intractable Diarrhea from Carbamazepine. *Epilepsia* 1992; 33: 185-7.
23. Robertson P, Garofalo E, Silverstein F, Komarynski M. Carbamazepine-Induced Tics. *Epilepsia* 1993; 34: 965-7.
24. Bourgeois B. Primidone. En: Elaine W, ed. *The treatment of Epilepsy: Principles and practice*. Filadelfia-London. Lea and Febiger 1993; 76: 909-14.
25. Dean J. Valproate. En: Elaine W, ed. *The treatment of Epilepsy: Principles and practice*. Filadelfia-London: Lea and Febiger, 1993; 77: 915-22.
26. May R, Sunder T. Hematologic Manifestations of Long-Term Valproate Teraphy. *Epilepsia* 1993; 14: 1098-1100.
27. Fisher E, Siemens H, Pund R, Wittfoth W, Nau H. Valproate Metabolites in during Antiepileptic Teraphy in children with Infantile Spasms: Abnormal Metabolite Pattern Associated with Reversible Hepatotoxicity. *Epilepsia* 1991; 32: 165-70.
28. Chadwick D. Valproate in the Treatment of Partial Epilepsies. *Epilepsia* 1994; 35: S96-S98.
29. Suzuki A, Aso K, Ariyoshi Ch, Ishimaru M. Acute Intermittent Porphyría and Epilepsy: Safety of Clonazepam. *Epilepsia* 1992; 33: 108-11.
30. Homan R, Rosengerg H. Benzodiazepines. En: Elaine W, ed. *The treatment of Epilepsy: Principles and practice*. Filadelfia-London: Lea and Febiger 1993; 79: 932-49.
31. Snead O. ACTH. En: Elaine W, ed. *The treatment of Epilepsy: Principles and practice*. Filadelfia-London. Lea and Febiger 1993; 80: 950-4.

Correspondencia:
Dr. José Felipe López Herrera
Retorno de las Abubillas No. 31
Fracc. Las Alamedas
Atizapán de Zaragoza
Estado de México
CP. 52970
Teléfono 824 62-28

Exposición de lactantes a fitoestrógenos por el uso de fórmulas con soja.

Las isoflavonas genisteína, daidzeína y sus glucósidos, que se hallan a concentraciones altas en los granos de soja y en alimentos que contienen proteína de soja, pueden tener efectos beneficiosos en la prevención o tratamiento de muchas enfermedades dependientes de las hormonas. Debido a que estos fitoestrógenos bioactivos poseen un amplio abanico de actividades hormonales y no hormonales, se ha sugerido que pueden producirse efectos adversos en lactantes alimentados con fórmulas basadas en la soja.

La exposición cotidiana de lactantes a isoflavonas en fórmulas con soja es de seis a 11 veces más alta, según el peso corporal, que la dosis que tiene efectos hormonales en adultos que consumen alimentos de soja. Las concentraciones circulantes de isoflavonas en siete lactantes alimentados con fórmulas basadas en la soja fueron de 13,000 a 22,000 veces más altas que las del estradiol plasmático en los primeros días de vida, y pueden ser suficientes para ejercer efectos biológicos, mientras que la contribución de las isoflavonas de la leche humana o de vaca es negligible.

Dado que muchas enfermedades importantes de las poblaciones occidentales se asocian con estados de déficit estrogénico, los efectos beneficiosos de dietas ricas en fitoestrógenos parecen superar cualquier desventaja hipotética, al menos para los adultos. Asimismo, a largo plazo pueden derivarse beneficios de la exposición de lactantes a fórmulas con soja que contienen isoflavonas, puesto que esto puede conferirles alguna protección más adelante en su vida frente a la predisposición a enfermedades dependientes de hormonas. Para aliviar la preocupación creciente a propósito de estas fórmulas para lactantes basadas en la soja, se precisan estudios de seguimiento a largo plazo que permitan valorar los efectos beneficiosos o adversos de dicha exposición en los primeros meses de vida. (K.D.R. Setchell y cols. *Lancet* 1997; 350(9070): 23-27.)

Tomado de: *MTA-Pediatría* Vol. XVIII. No. 12.