

Nuevos medicamentos antiepilépticos (Segunda 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.

Características generales

1. **Fenilsuccimida:** Etosuccimida. No se ha establecido su forma de acción. Su biodisponibilidad es de 100 % en 3 a 7 horas de ingerido. No se tienen datos acerca de su destino frente a las barreras naturales. Se elimina por vía renal en 30 a 60 horas y, en general, los adultos lo eliminan más lentamente por esta vía. Se ha informado que funciona como mediador de los canales del calcio, tipo-T, de las neuronas talámicas. Se metaboliza en el hígado.

Indicaciones: Crisis generalizadas con ausencias.

SUMMARY

New and old antiepileptic drugs. Update. The prevalence of seizures in the pediatric population in Mexico is about 1.2%. The morbility 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 collateral 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, collateral effects, interaction.

Su contraindicación es hipersensibilidad al fármaco.¹

2. **Clobazam:** Es un medicamento coadyuvante en el tratamiento de las epilepsias refractarias en los niños. Es una droga ansiolítica, benzodiacepílica. Su fórmula es 1.5-Benzodiacepina-2.4 diona. Su vida media es superior a 24 horas y sus principales metabolitos activos son: norclobazam y N-desmetilclobazam, este último responsable en mayor porcentaje de la actividad anticolvulsante; sus concentraciones se modifican en forma proporcional y lineal a la dosis administrada de clobazam. Los niveles séricos no se han podido determinar y se han propuesto niveles de 20 a 50 µg/mL para el clobazam y de 1,000 a 35,000 µg/mL para el N-desmetilclobazam.

Indicaciones: Su utilidad principal es en las crisis parciales complejas, espasmo masivo infantil y las crisis de difícil control.²⁻⁴

3. **Oxcarbazepina:** es una análogo de la 10-ceto de la carbamacepina. Es una prodroga que es rápida y com-

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

** Jefe del Departamento Clínico de Medicina Familiar HGZ/UMF 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.

pletamente reducida en el hígado al metabolito activo 10.11-hidroxi-10 hidroxicarbamacepina. Aproximadamente el 40% del metabolito activo está unido a proteínas del plasma y su eliminación tiene un rango de 8 a 24 horas. Tiene una actividad basada sobre los canales del sodio y del potasio. La media de los niveles plasmáticos del metabolito activo principal de la oxcarbamazepina es de 83 μ mol/L en los niños.

Indicaciones: Crisis parciales y generalizadas.

Como contraindicación, se ha señalado la hipersensibilidad al medicamento y bloqueo auriculoventricular.⁵⁻⁷

4. *Felbamato*: Su semejanza química es con el meprobamato. Su fórmula es la 2fenil-1, 3-propanediol-dicarbamato. El mecanismo de acción no se conoce bien en la actualidad, aunque recientemente, en estudios *in vitro*, se ha podido demostrar que el felbamato inhibe las respuestas a N-metil-D-aspartato (NMDA) y potencia la respuesta al GABA, al parecer mediante bloqueo del canal. El felbamato parece ser el primer fármaco antiepiléptico con doble acción sobre mecanismos cerebrales excitadores (NMDA) e inhibidores (GABA), combinación que explicaría su amplio espectro anticonvulsivante. Se absorbe por vía oral sin influencia de alimentos, alcanzando concentraciones plasmáticas a las dos y cuatro horas. Se unen en 2 a 36% a las proteínas plasmáticas y se metaboliza en el hígado. La cinética del felbamato es lineal con dosis de hasta 1,600 mg por día y no hay relación entre los niveles plasmáticos y la eficacia. Los niveles terapéuticos sugeridos son de 30 a 150 mg/L. Se ha retirado del mercado en EUA por producir trombocitopenia y anemia aplástica.

Indicaciones: Epilepsias parciales y generalizadas, síndrome de Lennox-Gastaut.⁸⁻¹⁰

5. *Vigabatrina*: Es ella gamma-vinil-GABA con estructura similar al ácido gammaaminobutírico (GABA), inhibe de manera específica, irreversible a la GABA-transaminasa (GABA-T), la enzima responsable del catabolismo del GABA en la sinapsis. No inhibe a la glutamato-decarboxilasa responsable de la síntesis del GABA.

Se absorbe rápidamente por vía oral y alcanza su concentración máxima en el plasma de 1 a 2 horas. Su biodisponibilidad está próxima al 100% y su velocidad de absorción no varía en ayunas o en presencia de alimentos. No se une a proteínas plasmáticas y no se han identificado metabolitos activos. Tiene una vida media de eliminación de 5 a 7 horas y se elimina por el riñón en forma inalterada (65%).

Indicaciones: Crisis parciales y espasmos infantiles (Síndrome de West) y con mayor eficacia en crisis parciales complejas, en algunos con síndrome de Lennox-Gastaut.¹⁰⁻¹³

6. *Lamotrigina*: Su fórmula química es el 3.5-diamino-6 (2,3-diclorofenil)1.2.4-tiazina. Es un derivado de los antifolatos. Regula la eliminación excesiva de neurotransmisores excitadores en las neuronas, especialmente de glutamato, sin afectar su eliminación normal; su acción sobre el glutamato y el aspartato cerebral se logra mediante la estabilización de la membrana neuronal presináptica por bloqueo de los canales de sodio. Se absorbe rápidamente por vía bucal, alcanzando la concentración máxima en sangre a las 3 horas con una biodisponibilidad del 98% y farmacocinética lineal. Se une en un 56% a las proteínas plasmáticas y su concentración en cerebro es similar al plasma. El metabolismo es hepático pero lento, por glucoronización, apareciendo en orina sólo en un 7% sin metabolizar. Su vida media de eliminación es de 22 a 37% que se reduce a la mitad (13 a 15 horas) con anticonvulsivos inductores y se duplica en presencia de valproato. No hay relación entre su concentración plasmática, su eficiencia y su toxicidad. Se ha visto eficacia con niveles bajos de 2 a 4 mg/L pero su aumento a 10 mg/L eleva su eficiencia pero sin exceso.

Indicaciones: Eficacia en crisis generalizadas que en los parciales y en algunas formas clínicas relacionadas con el síndrome de Lennox-Gastaut.^{10,14-17}

7. *Gabapentina*: El mecanismo de acción es desconocido. La eliminación es aproximadamente de seis horas, por lo que pueden necesitarse varias dosis, es bien absorbida. Niveles de 2 μ g/mL pueden ser efectivas y concentraciones de 20 μ g/mL no son tóxicas. La gabapentina es un antiepiléptico estructuralmente similar al GABA, cruza la barrera hematoencefálica. No interactúa con otros antiepilépticos, no induce enzimas hepáticas y es excretada por la orina. Inhibidor reversible de la GABAtransaminasa (GABA-T).

Indicaciones: Crisis parciales y secundariamente generalizadas, así como crisis intratables.¹⁸⁻²⁰

8. *Gammaglobulina*: Su uso se ha reportado con efecto positivo en niños con epilepsias intratables. El posible mecanismo se relaciona con defectos inmunológicos y se han sugerido por encontrarse niveles bajos de IgA, IgG2; y anomalías de los linfocitos-T en niños con epilepsia. La vida media biológica de la inmunoglobulina IV es de 21 días en promedio. Sus reacciones secundarias son raras. Los mecanismos de acción a través de los cuales actúa la IgIV no se conocen aún con precisión, sin embargo se han propuesto tres mecanismos de acción: 1) se refiere a compensar deficiencias inmunológicas (IgG2), 2) se refiere a que la IgIV podría suprimir factores infecciosos que pudieran estar involucrados en la actividad epiléptica y por último 3) mecanismos de acción puramente inmunológico a nivel de interacción idiotípico-anti-idiotípico. Por otra parte se ha sugerido que

Cuadro 5. Nuevos medicamentos antiepilépticos. Efectos indeseables.

Predecibles	Relacionados a la dosis	Interacción con otros medicamentos	Idiosincráticos
OX-CBZ	Mareo, sedación, fatiga, náuseas, vómitos, alteraciones visuales, cefalea, ataxia, amnesia, vértigo	Alergia cruzada con CBZ	Hiponatremia, disfunción hepática, abortos espontáneos, reacciones alérgicas cruzadas, rash, labilidad psíquica, depresión, trombocitopenia, Sind. de S-Johnson
Felbamato	Transtornos gastrointestinales, somnolencia, ataxia, hiporexia, cefalea, temblores	Reduce los niveles séricos de CBZ, aumenta los VPA y el VPA se aumenta y disminuye de DFH	Trombocitopenia, anemia aplástica
Vigabatrin	Somnolencia, agitación, ataxia, náusea, temblores, visión borrosa, cefalea, fatiga	Reduce los niveles séricos de PHT, el PB reduce sus niveles con vigabatrin	Microvacuolización cerebral (?), encefalopatía, crisis de psicosis, desmielinización (?), disminución de la hemoglobina
Lamotrigina	Mareos, diplopía, somnolencia, ataxia, cefalea, astenia, náuseas, vómito, visión borrosa, rash	Eleva los niveles de CBZ, el VPA disminuye los niveles de LTG	Síndrome cerebeloso, exantema maculopapuloso, Sind. de S-Johnson
Gamapentin	Somnolencia, mareo, ataxia, fatiga, nistagmus, cefalea, temblor, diplopía, náusea, vértigo, alteraciones del comportamiento = enfado, impaciencia, aumento de la actividad motora, distractibilidad, falta de concentración, peleonero, pobre realización de tareas, frecuentes cambios de actividad		
Clobazam	Fatiga, vértigo, somnolencia, ataxia, irritabilidad, agresión, hiperquinesia, hipersalivación, aumento de las secreciones bronquiales, ganancia de peso, debilidad muscular, psicosis, alteraciones del comportamiento y memoria	Las concentraciones plasmáticas de CBZ, PB, PTH, VPA no cambian cuando el CLB es administrado. Inversamente el nivel de CBZ, PB, PTH, reduce el CLB en los niveles sanguíneos, la CBZ y PTH se incrementan con los metabolitos del NCLB	Rash, trombocitopenia, empeoramiento de las crisis, alteraciones psiquiátricas
Gammaglobulina	Aún desconocidos	Aún desconocidos	Aún desconocidos
Etosuximida	Anorexia, náusea, vómito, agitación, somnolencia, cefalea, letargia, Parkinsonismo, psicosis		Rash, eritema polimorfo, Sind. de S-Johnson, Sind. lupus-like, agranulocitosis, anemia aplástica

existe una expresión acelerada del gen-MDRI en el cerebro de pacientes con epilepsias de difícil control, esta expresión es codificada por la glicoproteína-P la cual está relacionada con resistencia múltiple a drogas y que contribuye a que exista una ausencia de respuesta a los medicamentos en la epilepsia refractaria. Por lo que con base en estos datos es posible que su influencia inmunorreguladora sobre la red neuroquímica del cerebro pu-

diera ejercer alguna acción indirecta sobre la actividad epiléptica en los pacientes con epilepsia refractaria.

Indicaciones: Epilepsias refractarias y síndrome de Lennox-Gastaut.²¹⁻²⁴

9. *Flunarizina*: Su estructura: E-1-bis-4-fluorofenil-metil-4-3-fenil-2 propenilpiperacina, es un derivado de la piperacina. Es un bloqueador de la entrada de calcio, ha sido utilizado como en trastornos circulatorios periféri-

cos, cerebrales, profilaxis en la migraña y vértigo, su efecto anticonvulsivo es similar al de la CBZ y DFH, aumenta el umbral para generalización y antagoniza crisis tónicas. Atraviesa la barrera hematoencefálica y suprime el flujo de entrada del calcio, lo que sugiere que su actividad antiepiléptica depende del bloqueo de las vías del calcio y de la disminución de la hiperexcitabilidad neuronal; pero también puede deberse a efectos sobre las vías del sodio. Su farmacocinética resulta una buena absorción por vía oral después de 2 a 4 horas, tiene una vida media de 19 días, es altamente lipofílica, se metaboliza en dos formas: por hidroxilación y desacilación.

Indicaciones: En crisis parciales, debido a su vida media prolongada es posible la dosificación una vez al día, variando de 5 a 25 mg, todavía no se ha identificado una dosis o límites de concentración plasmática terapéutica.

Existen nuevos medicamentos que aún se encuentran dentro de estudios experimentales y que revelan ser promisorios en el futuro cercano tales como la zonisamide cuyo mecanismo de acción potencial es bloquear los canales del calcio y su indicación se ha enfocado a crisis parciales o con generalización secundaria; entre sus reacciones adversas más importantes se mencionan cálculos renales, por lo que el monitoreo renal es importante. Al tiagabine se le atribuye una acción inhibitoria parecida al GABA, además de bloquear su desaparición y por lo tanto prolongar su acción después de su liberación sináptica. Su indicación fundamental está dirigida hacia las crisis

generalizadas o crisis parciales de difícil control. Entre los efectos colaterales más importantes son: cansancio, mareo, confusión mental y malestar gastrointestinal.

La actividad antiepiléptica del topiramato es semejante al DFH y CBZ pero también se refiere un efecto sumativo cuando se combina con estos medicamentos. Entre otros mecanismos de acción se mencionan el bloqueo de los canales del calcio, etc. Además de estos medicamentos cuyo uso clínico es una realidad existen otros que se encuentran en estudio como son el losigamone, remacendime y lebotiracetam.²⁵

En nuestro país, una de las dificultades más importantes que limitan el uso de los nuevos antiepilépticos es el aspecto «económico» ya que como se indica en el cuadro 6 el costo es mucho mayor que el de los medicamentos tradicionales «viejos antiepilépticos» y por otro lado, a pesar de la aprobación del sistema de salud, aún no es fácil su disponibilidad y el conocimiento de su indicación, mecanismo de acción e interacción con otros medicamentos no se encuentran al alcance en la mayoría de los médicos.

Por lo tanto, esta información es de gran utilidad para todos los médicos que de alguna manera tratan pacientes epilépticos y que con estos conocimientos de los nuevos y viejos antiepilépticos tengan mayores estrategias para tratar las crisis convulsivas y así mismo pretender un mejor control, que redunde en un mejor estado físico-mental, así como social, emocional y de ser

Cuadro 6.

Medicamento	Presentación	Costo	Medicamento	Presentación	Costo
Rivotril	Gotas 10 mL	20.1	Trileptal	Tabletas 300 mg	78.8
Rivotril	Tabletas (30) 2 mg	28.4	Trileptal	Tabletas 600 mg	153.8
Rivotril	Tabletas (100) 2 mg	81.8	Lamictal	Tabletas 25 mg	63
Atemperator	Gotas 100 mL	56.6	Lamictal	Tabletas 50 mg	114
Atemperator	Tabletas (10) 100 mg	28.3	Lamictal	Tabletas 100 mg	191.6
Atemperator	Tabletas (20) 500 mg	70.7	Sabril	Tabletas 500 mg	210.6
Atemperator	Tabletas (100) 200 mg	141.3	Neurontin	Tabletas 300 mg	79.9
Epamin	Suspensión	14.6	Neurontin	Tabletas 400 mg	86.2
Epamin	Sol. inyectable	114.2			
Epamin	Cápsulas (50) 100 mg	21.2			
Mysoline	Tabletas (50) 250 mg	16.4			
Mysoline	Suspensión	9.4			
Diamox	Tabletas 250 mg	12.2			
Tegretol	Tabletas 200 mg	42.9			
Tegretol	Tabletas 400 mg	42.9			
Tegretol	Suspensión	34.5			
Frisium	Tabletas (30) 10 mg	22.7			
Frisium	Tabletas (30) 20 mg	40.9			
Frisium	Tabletas (90) 10 mg	47.5			

possible laboral de estos pacientes y una mayor tranquilidad y bienestar para su familia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sherwin A. Ethosuximide. En: Elaine W, ed. *The treatment of epilepsy principles and practice*. Philadelphia-London: Lea and Febiger, 1993; 78: 923-31.
2. Remy C. Clobazam in the treatment of epilepsy. A review of the literature. *Epilepsia* 1994; (suppl. 5): S88-S91.
3. Schmidt D. Clobazam for treatment of intractable epilepsy: A critical assessment. *Epilepsia* 1994; (suppl. 5): S92-S95.
4. Dávila G, Mondragón A, Alcalá H. Utilidad del clobazam en el tratamiento de la epilepsia refractaria en niños. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1990; 47: 694-7.
5. Schmutz M, Brugger F, Gentsch C, MacLean M, Olpe H. Oxcarbazepine: Preclinical anticonvulsant, profile and putative mechanism of action. *Epilepsia* 1994; 35(suppl. 5): S47-S50.
6. Schwabe S. Oxcarbazepine: Clinical Development Program. *Epilepsia* 1994; 35(suppl. 5): S51-S53.
7. Friis M, Kristensen O, Dalby M, Deth SH, Gram L. Experiencias terapéuticas con 947 pacientes epilépticos ambulatorios en tratamiento con oxcarbazepina. *Acta Neurol Scand* 1993; 87: 224-7.
8. Blasie F, Bourgeois S. Felbamate in the treatment of partial-onset seizures. *Epilepsia* 1994; 35(suppl. 5): S58-S61.
9. Jensen P. Felbamate in the treatment of Lennox Gastaut syndrome. *Epilepsia* 1994; 35(suppl. 5): S54-S57.
10. Herranz J, Pella V. Nuevos antiepilepticos: Vigabatrina, Lamotrigina, Felbamato. *Rev Mex Pediatr* 1995; 62: 63-70.
11. Uldall P, Alving J, Gram L, Hogenhaven H. Vigabatrin in childhood epilepsy: A 5-year follow-up study. *Neuropediatrics* 1995; 25: 253-6.
12. Mumford J, Cannon D. Vigabatrin. *Epilepsia* 1994; 35(suppl. 5): S25-S28.
13. Arteaga R, Herranz J, Valdizan E, Armijo A. Gama-Vinyl GABA (Vigabatrin): Relationship between dosage, plasma concentrations, platelet GABA-transaminase Inhibition, and seizure reduction in epileptic children. *Epilepsia* 1992; 33: 923-31.
14. Yuen A. Lamotrigine: A Review of Antiepileptic Efficacy. *Epilepsia* 1994; 35(suppl. 5): S33-S36.
15. Schlurnberger E, Chavez F, Palacios L, Rey E, Pajot N. Lamotrigine in treatment of 120 children with epilepsy. *Epilepsia* 1994; 35: 359-67.
16. Richens A. Safety of Lamotrigine. *Epilepsia* 1994; 35(suppl. 5): S37-S39.
17. Brodie M. Lamotrigine versus other antiepileptic drugs: A star rating system is born. *Epilepsia* 1994; 35(suppl. 5): S41-S49.
18. Leiderman D. Gabapentin as add-on therapy for refractory partial epilepsy results of five placebo-controlled trials. *Epilepsia* 1994; 35(suppl. 5): S74-S76.
19. Fromm G. Gabapentin: Discussion. *Epilepsia* 1994; 35(suppl. 5): S77-S79.
20. Lee D, Steingard Cesena N, Helmers L, Riviello J. Behavioral side effects of Gabapentin in Children. *Epilepsia* 1996; 37: 87-90.
21. Illum N, Taudorf K, Heilman C, Smith T, Mansa B. Intravenous immunoglobulin: A single blind trial in children with Lennox Gastaut syndrome. *Neuropediatrics* 1990; 21: 87-90.
22. Arali JA, Fontana A. Immunological aspects of epilepsy. *Epilepsia* 1980; 21: 451-7.
23. Gross-Tsur B, Shalev RS, Kasir E, Engelhard D. Intravenous high dose gammaglobulins for intractable childhood epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1993; 88: 204-10.
24. Aguilar F, González R, Ramírez N. Tratamiento del síndrome de Lennox-Gastaut con gammaglobulina intravenosa. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1996; 53: 341-8.
25. Dichter M, Brodie M. New antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 1996; 335: 1583-90.

Correspondencia:

Retorno de Las Abubillas# 31
Fraccionamiento "Las Alamedas"
Atizapán de Zaragoza. Estado de México
C.P. 52970. Tel. 82 46 228

Insuficiencia renal transitoria debida a terapia simultánea con ibuprofeno y aminoglucósido en niños afectos de fibrosis quística

El ibuprofeno puede retardar el deterioro en la función pulmonar en niños con fibrosis quística. Los aminoglucósidos se administran a menudo para tratar infecciones pulmonares en niños con esta enfermedad. Ambos medicamentos son nefrotóxicos.

Las observaciones de los autores sugieren que la combinación de aminoglucósido e ibuprofeno por vía intravenosa puede ocasionar insuficiencia renal aguda. Dicen no haber visto esta complicación con el uso de ibuprofeno solo ni con ibuprofeno y tobramicina nebulizada. La toxicidad inducida por un aminoglucósido es potenciada por la depleción de volumen extracelular, y el ibuprofeno y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos interfieren con la producción intrarrenal de prostaglandina E2 Y prostaciclin, lo que causa una vasodilatación renal en presencia de un volumen circulatorio reducido. Los autores creen que sus hallazgos sugieren la necesidad de suprimir el ibuprofeno durante el tratamiento intravenoso con aminoglucósido. (TA Kovesi y cols. *N Engl J Med* 1998; 338(1): 65-66.) Reproducido de *MTA-Pediatría* Vol. XIX, No.3, 1998.