

Introducción

Para considerar el diagnóstico de epilepsia se requiere que haya crisis a repetición. En algunos casos es importante considerar que éstas pueden ser una manifestación de alguna entidad clínica específica o secundaria a un trastorno tóxico-metabólico (sin que sea epilepsia). Dentro de estas entidades se encuentran: hipoglicemia, hiperglicemia con estado hiperosmolar, hiponatremia, hipocalcemia, crisis febriles en niños, drogas alucinógenas como la cocaína, etc.

Se emplean dos términos para definir las crisis epilépticas: a) crisis convulsivas, b) crisis no convulsivas.

Las crisis convulsivas implican que haya actividad motora como es el caso de las mioclonías, crisis tónicas, crisis clónicas, atónicas, tónico-clónicas. Las crisis no convulsivas no tienen actividad motora, siendo más frecuente que se observe desconexión del medio sin que el componente motor sea lo predominante como es el caso de la ausencia y las crisis parciales complejas. Al iniciarse tratamiento médico en un paciente con sospecha de epilepsia es importante considerar varios puntos como son: a) diagnóstico diferencial; b) clasificación de las crisis; c) clasificación sindromática; d) factores desencadenantes de las crisis; e) medicaciones previamente recibidas, con sus dosis y efectos adversos si los hubo.

Diagnóstico diferencial

Las entidades más comúnmente confundidas con epilepsia son: a) isquemia cerebral transitoria; b) síncope; c) migraña; d) trastornos del sueño REM; e) parasomnias; f) pseudocrisis; g) distonías y otros movimientos anormales.

Clasificación de las crisis

Existe una clasificación para las crisis que se basa en las manifestaciones clínicas, forma de inicio y hallazgos electroencefalográficos. Esta clasificación divide las crisis en generalizadas y parciales (Tabla 1).

Las crisis generalizadas se caracterizan por un registro electroencefalográfico (EEG) con descargas que comprometen ambos hemisferios en forma difusa desde su inicio.

Las crisis parciales se inician en una parte o algunas partes del cerebro. La clínica en general depende de la región donde se inicia la descarga, estas crisis pueden dispersarse a zonas vecinas y luego a todo el cerebro convirtiéndose en una crisis parcial con generalización secundaria. Las crisis parciales son denominadas simples cuando el paciente retiene la conciencia y parciales complejas cuando hay

Tabla 1. Clasificación de las crisis convulsivas.

<p>1. Crisis generalizadas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tónico-clónicas - Tónicas - Clónicas - Ausencias - Atónicas - Mioclonías <p>2. Crisis parciales</p> <p><i>Simples - Motoras</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Somatosensoriales - Psíquicas 	<ul style="list-style-type: none"> - Autonómicas <i>Complejas - Parciales simples con evolución a complejas</i> - Parciales complejas - Con generalización secundaria <p>3. Crisis no clasificables</p>
--	--

desconexión del medio sin que el paciente recuerde la crisis.

Hay una última parte dedicada a crisis no clasificables como son las del recién nacido y aquellas que por falta de información completa es difícil clasificar como parciales o generalizadas.

Esta clasificación es útil dado que permite saber si un paciente tiene crisis generalizadas o parciales, ayudando a definir la conducta a seguir y la posible medicación a escoger.

Pacientes con epilepsias primarias generalizadas pueden tener combinaciones de crisis; es el caso de la epilepsia mioclónica juvenil en la cual se presentan mioclonías en 100% de los afectados y además presentan ausencias y/o crisis tónico-clónicas.

La clasificación sindromática de la epilepsia tiene utilidad ya que es un complemento de la clasificación anterior. Esta clasificación no va a ser comentada en este manual y se sugiere revisarla en las lecturas recomendadas.

Factores desencadenantes

a) privación de sueño, b) alcohol, c) estados febriles o infecciones sobreagregadas. En algunos pacientes las crisis están exclusivamente limitadas a condiciones especiales como ingestión de licor y algunos medicamentos facilitadores de crisis como el metronidazol, las quinolonas, o la suspensión de benzodiacepinas, etc.

Etiología de la epilepsia

Niños: antecedentes perinatales, antecedentes familiares, trauma craneoencefálico (TCE). **Adolescentes:** antecedentes familiares. **Adultos:** idiopática, TCE, infección del SNC como cisticercosis, neoplasias primarias del SNC. **Tercera edad:** vascular, neoplasias: metástasis al SNC, tóxico-metabólicas.

Estudios para el paciente con epilepsia

En crisis generalizadas primarias: tónico-clónicas, ausencias y mioclonías con historia clínica clara, sin déficit neurológico o signos de focalización se requiere solamente un electroencefalograma (EEG) y medición posterior de niveles de los anticonvulsivantes, incluyendo un cuadro hemático y pruebas hepáticas. En casos de crisis con inicio parcial, atónicas, tónicas, mioclonías progresivas (generalmente asociadas a deterioro del paciente) y en crisis de difícil control, es necesario una TAC de cráneo simple y con contraste y algunas veces una resonancia magnética

del cerebro. Es frecuente que en niños con crisis de difícil control y deterioro neurológico se pida adicionalmente algunos estudios metabólicos. En pacientes con epilepsia de difícil control, sospecha de pseudocrisis o en estudio para cirugía de epilepsia se emplea de rutina la videotelemedicina (algunas veces durante varios días o incluso una o dos semanas); en este examen se realiza EEG continuo y se hace filmación en vídeo del paciente en forma simultánea.

En los pacientes que sufren la primera crisis es de vital importancia una buena historia clínica en donde se deben considerar varios aspectos como son: la crisis parcial en su inicio o si es claramente generalizada; indicios de una crisis anterior no interpretada como convulsiva; si en la familia hay historia de epilepsia, crisis febriles o de migraña ya que esta última se confunde en ocasiones con crisis convulsivas; los posibles factores desencadenantes como medicamentos, tóxicos, farmacodependencia, fiebre en los niños, posibles infección de SNC, inmunosupresión. Otras causas no neurológicas como síncope de origen cardiovascular o vagal y pseudocrisis.

Luego de esta evaluación si el examen físico es normal, no hay indicios de crisis previas y el EEG es normal se puede dejar el paciente sin medicación advirtiendo los riesgos de una segunda crisis especialmente durante los primeros 6 a 12 meses. Sin embargo en algunos casos especiales es posible que el paciente por solicitud propia o criterio médico sea prescrito con un anticonvulsivante. Con EEG anormal, signos focales al examen físico, antecedentes de crisis previas, se inicia tratamiento con la medicación que sea más adecuada para el paciente.

Recomendaciones antes de iniciar el tratamiento

1. Una vez se tenga el diagnóstico de epilepsia defina el tipo o tipos de crisis del paciente y si es posible el síndrome epiléptico.
2. Escoja una medicación de primera línea para las crisis del paciente y la edad.
3. Inicie la medicación en forma gradual para evitar efectos indeseables. Un medicamento que no requiere inicio lento es la difenilhidantoína.
4. Advierta al paciente sobre efectos secundarios potenciales de la medicación y la necesidad de consultar en forma inmediata en caso de presentarse.
5. Solicite cuadro hemático y pruebas hepáticas al inicio del tratamiento y posteriormente según recomendaciones para cada medicamento.
6. Los niveles séricos pueden ser realizados en algunos anticonvulsivantes y son una ayuda a la clínica.
7. Evite en lo posible la politerapia ya que esta incrementa los efectos secundarios y solo ayuda a controlar un porcentaje bajo de pacientes. Si la requiere escoja un medicamento con mecanismo de acción diferente e idealmente con baja unión a proteínas.
8. En pacientes con crisis parciales siempre solicite estudio de tomografía axial computarizada (TAC) cerebral simple y contraste (se pueden excluir aquí pacientes con epilepsias parciales benignas de la infancia). Algunos pacientes con crisis generalizadas también requieren estudios de neurorradiología.
9. La resonancia magnética de cerebro es un buen examen en pacientes con epilepsia de difícil control y cuando se sospechan crisis originadas en regiones mesiales del cerebro o trastornos de migración cortical.

Tratamiento de las crisis generalizadas

- 1° elección: a) cualquier tipo de crisis: valproico (divalproato sódico - ácido valproico); b) tónico - clónicas aisladas: carbamazepina, difenilhidantoína, oxcarbazepina; c) ausencias: etosuccimida; d) atónicas: benzodiazepinas (clonazepam, clobazam); e) mioclonías: primidona, benzodiazepinas.
- 2° elección: a) cualquier tipo de crisis: lamotrigina; b) tónico - clónicas: fenobarbital-oxcarbazepina, primidona, topiramato; c) tónicas y atónicas: felbamato, oxcarbazepina, vigabatrin.

Tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización

- 1° elección: carbamazepina, difenilhidantoína, valproico.
- 2° elección : fenobarbital - elección de nuevos anticonvulsivantes: primidona, benzodiazepinas, gabapentin, felbamato, lamotrigina, oxcarbazepina, topiramato y vigabatrin.

Anticonvulsivantes

Carbamazepina (CBZ)

Esta medicación es útil en crisis parciales con o sin generalización y en crisis tónico-clónicas aisladas que no se acompañen de otra crisis generalizada como ausencias o mioclonías ya que estas últimas pueden empeorarse.

La carbamazepina en forma retard ofrece sobre las formas no retard una absorción ligeramente menor pero más gradual evitando los picos de dosis y algunos efectos secundarios indeseables. Viene en presentación de tabletas de 200, 400mg y suspensión (5 ml con 100 mg). **Dosis:** 10 a 20 mg/kg de peso. Adultos dosis: 600-1.200 mg al día en dos dosis. Niveles séricos de 4-12 µg/ml. Se inicia en forma gradual con aproximadamente 1/3 de la dosis total e incremento cada cinco a siete días. En un adulto promedio el esquema a seguir puede ser:

Mañana	Noche
200 mg	- x 5 días
200 mg	200 mg x 5 días
300 mg	300 mg todos los días

Si hay molestia al iniciarse en la forma anotada, puede hacerse un incremento más lento de 100 mg cada cinco a siete días. Una vez se llega a la dosis de 600 mg se espera la respuesta luego de aproximadamente una semana y si hay nuevamente crisis se pueden hacer aumentos de 200 mg aproximadamente cada semana. **Efectos secundarios:** más frecuentes son somnolencia (en especial si el aumento es rápido o hay niveles séricos altos), rash y en dosis altas diplopia y ataxia. Raramente se produce hepatotoxicidad, pancreatitis, aplasia medular, etc. No es raro que se encuentren leucopenias hasta de 3.500 células blancas con disminución de los neutrófilos, sin que sea preocupante.

Difenilhidantoína (fenitoína) (PHT)

Es empleada en crisis parciales con o sin generalización y en crisis tónico-clónicas aisladas. **Presentación:** cápsulas de 100 mg. Ampollas de 5 ml con 250 mg

(1 ml con 50 mg), esta presentación de ampollas es empleada en *status* convulsivos o en pacientes que por algún motivo tienen que suspender la vía oral. **Dosis:** 5 a 7 mg/kg de peso. Adultos dosis promedio: 300-400 mg al día. Niveles séricos de 10 a 20 µg/ml. La fenitoína se puede iniciar con la dosis total calculada al paciente sin necesidad de aumentos graduales lo que ha ofrecido ventajas en especial cuando se quiere impregnar al paciente en forma rápida. **Efectos secundarios frecuentes:** hiperplasia gingival la cual en buena medida puede prevenirse o disminuir con adecuada higiene dental y empleo de seda dental, hirsutismo, rash, etc. Menos frecuentemente pseudolinfomas, cuadro similar a lupus (*lupus like*), aplasia medular, etc.

Acido valproico

Esta es una medicación considerada de amplio espectro en el tratamiento de la epilepsia ya que es útil en cualquier tipo de crisis generalizadas o parciales sin que empeore las crisis del paciente. **Presentaciones:** ácido valproico cápsulas de 250 mg y suspensión (5 ml con 250 mg). Divalproato sódico tabletas de 250 mg y 500 mg y *sprinkles* de 125 mg. Actualmente es preferido como la medicación de elección en cualquier crisis generalizada, especialmente cuando hay mezcla de crisis generalizadas en el mismo paciente como es el caso de la epilepsia llamada mioclónica juvenil. En crisis parciales es también una medicación de primera línea. La diferencias entre el ácido valproico y el divalproato estan en que el divalproato es una mezcla de sal y ácido (los *sprinkles* son una sal) lo que le da a este último una mejor tolerancia gástrica y algo de mejor absorción lo que hace que sea una forma mejorada del ácido valproico. Muchos pacientes toleran el intercambio entre ambas presentaciones sin mayor problema, aunque es preferible la forma de divalproato. **Dosis:** 15 a 60 mg/kg de peso. Adultos dosis 1.000 a 3.600 mg al día en dos dosis. Niveles séricos de 50-100 µg/ml. Se inicia en forma gradual con aproximadamente 1/3 de la dosis total e incremento cada cinco a siete días. En un paciente de aproximadamente 60 kg un esquema útil es el siguiente:

Mañana	Noche	
250 mg	-	x 5 días
250 mg	250 mg	x 5 días
250 mg	500 mg	x 5 días
500 mg	500 mg	todos los días

Una vez se llega a esta dosis se evalúa la respuesta al tratamiento que puede tomar entre cinco a siete días. Si hay nuevamente crisis se puede aumentar la dosis en 250 mg o más y solicitar niveles séricos. Siempre hay que advertir al paciente los riesgos potenciales (aunque no frecuentes) de todos los anticonvulsivantes como son la aplasia medular, hepatotoxicidad, rash, etc. Lo más frecuentemente observado con ácido valproico es temblor, caída transitoria del cabello la cual mejora con suplemento de zinc, incremento de peso, disminución o aumento del apetito y raramente trombocitopenia o disfunción plaquetaria.

Valproato de magnesio

Indicaciones: se considera un medicamento útil en crisis primarias generalizadas, ausencias, epilepsia mioclónica juvenil, convulsiones tónico-clónicas. En estos

casos se ha utilizado con éxito como monoterapia. También ha demostrado ser eficaz en algunos casos de crisis parciales simples o complejas con generalización secundaria como medicación única o asociada. **Dosis y administración:** la dosis inicial recomendada es de 15 mg/kg/día, vía oral, que se debe ir aumentando progresivamente cada semana, 5 a 10 mg, hasta lograr niveles séricos terapéuticos de ácido valproico. La dosis máxima recomendada es de 60 mg/kg/día. **Sobredosificación:** la DL50 del ácido valproico se ha calculado de 1.000 a 2.000 mg/kg. Cuando se excede la dosis prescrita, pueden presentarse molestias gastrointestinales y depresión del SNC manifestadas por temblor, debilidad, ataxia y sueño. Se ha informado coma en casos de sobredosis del ácido valproico (36 g) tomado con fenobarbital (1 g) y fenitoína (300 mg). **Contraindicaciones:** el valproato de magnesio está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad al medicamento. No deberá administrarse a pacientes con enfermedad hepática grave. Se han descrito casos en la literatura de alteraciones hepáticas severas, algunas veces fatales, ocurridos durante los primeros seis meses de tratamiento. **Precauciones y advertencias:** no deberá utilizarse en pacientes embarazadas o en periodo de lactancia. El valproato de magnesio puede inducir teratogenicidad en hijos de madres en tratamiento con este medicamento durante el embarazo. Se recomienda realizar recuento de plaquetas, tiempo de sangría y pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento y luego periódicamente durante los primeros seis meses. Se puede presentar hiperamonemia. Las dosis del medicamento deberán ajustarse en presencia de disfunción hepática. La asociación con otros antiepilépticos requerirá ajustar las dosis de cada uno de los medicamentos empleados para evitar la aparición de efectos indeseables. En caso de asociarse con fenobarbital, la dosis del barbitúrico no debe exceder de 200 mg al día porque el valproato de magnesio potencializa la acción del barbitúrico. El ácido valproico se une fuertemente a las proteínas, por lo que puede desplazar a otros fármacos que tienen la misma propiedad (salicilatos, ácidos grasos libres, fenobarbital, primidona, fenitoína), deberá tenerse en cuenta en pacientes con alteraciones hepáticas, hematológicas y en diabéticos, debido a que el metabolismo del ácido valproico comparte vías metabólicas comunes con los procesos metabólicos de los ácidos grasos. **Efectos adversos:** los efectos colaterales con valproato de magnesio son menos frecuentes que con otros antiepilépticos, sin embargo ocasionalmente se presentan: náusea, vómito, anorexia, sedación, aumento de peso, erupciones cutáneas, alopecia transitoria.

En la Tabla 2 se resumen las principales características de los medicamentos tratados hasta ahora.

Nuevos anticonvulsivantes

Aproximadamente 20 a 30% de los pacientes con epilepsia no tiene control adecuado de sus crisis (epilepsia de difícil control) o tiene efectos secundarios indeseables o aún más molestos que las mismas crisis. Los nuevos anticonvulsivantes actualmente disponibles son: clobazam, felbamato, fosfenitoína, gabapentin, lamotrigina, oxcarbazepina, topiramato, vigabatrin y los medicamentos potenciales disponibles a corto plazo son: tiagabine, zonisamida, diazepam gel.

Tabla 2. Dosis y efectos secundarios de anticonvulsivantes.

Medicamento	dosis kg/peso	dosis promedio	dosis/día	efectos secundarios
Carbamazepina	10-20 mg	600-1200 mg	c/8-12 H	rash, somnolencia
Difenilhidantoína	5-7 mg	300-400 mg	c/12-24 H	hiperplasia gingival, hirsutismo
Fenobarbital	3-5 mg	150-300 mg	c/ 24 H	somnolencia
Primidona	15-30 mg	750-1500 mg	c/ 8 H	somnolencia
Acido valproico	20-60 mg	750-3600 mg	c/12-24 H	temblor

Muchos de estos nuevos medicamentos son recomendados como coadyuvantes en epilepsia lo que implica que deben ir junto con otro de los medicamentos convencionales. Sin embargo con más frecuencia se han venido empleando en monoterapia o a veces combinados entre ellos mismos. Ninguno de ellos requiere por ahora realización de niveles séricos. Con la experiencia que se vaya acumulando y el uso cada vez más frecuente, se podrá establecer cuál será la primera indicación en determinados casos y cuál se podrá emplear como coadyuvante.

Los efectos secundarios de casi todos son los mismos descritos con los medicamentos tradicionales: mareo, ataxia, dismetría, diplopía, somnolencia; algunos efectos son más específicos de algunos anticonvulsivantes: lamotrigina: rash - raramente Stevens-Johnson, felbamato: aplasia medular - hepatotoxicidad - insomnio, oxcarbazepina: hiponatremia, vigabatrin: cambios de conducta.

Clobazam

Es clasificado dentro del grupo de las benzodiazepinas. **Presentación:** tabletas de 10 y 20 mg. Dosis promedio: 0,3 a 1 mg/kg de peso. Viene siendo empleado desde hace ya varios años especialmente en países europeos pero solo recientemente ha aparecido en la literatura como anticonvulsivante nuevo. Su principal empleo es en crisis catameniales donde frecuentemente se adiciona al medicamento que la paciente tenga y en relación con los días en los cuales las crisis se presentan, siendo lo usual administrarlo unos 2 a 4 días antes de la fecha del ciclo en la cual hay crisis. Es también coadyuvante en crisis parciales que generalizan o no adicionándose más frecuentemente a carbamazepina o fenitoína. Generalmente se inician 10 mg en la noche ajustándose la dosis en 5 mg cada vez hasta lograrse el control. Como benzodiazepina produce tolerancia y puede perder efectividad con el paso del tiempo lo que hace, en general, que no sea un medicamento de uso continuo.

Felbamato

Presentación: tabletas de 600 mg y suspensión (5 ml con 600 mg). Actúa a nivel de los canales de sodio. Vida media 12 horas. Metabolismo hepático. Este medicamento ha sido empleado en pacientes con epilepsia de difícil control, en especial en el síndrome de Lennox Gastaut y a veces como monoterapia debido a la interacción que tiene con varios de los otros anticonvulsivantes o al riesgo mayor de aplasia medular cuando se administra en politerapia. Se considera hoy en día

el medicamento de empleo en epilepsia de difícil control una vez se ha demostrado que el paciente no ha tenido mejoría con los otros medicamentos o que el asumir el potencial riesgo de sus efectos secundarios sea justificable por las crisis que el paciente tiene. Los efectos potenciales de toxicidad son de mayor importancia sobre médula ósea pudiendo ocurrir anemia aplásica (reversible o no) y hepatotoxicidad. El riesgo de anemia aplásica es cercano al 1 x 4.000 a 5.000 comparado con otros anticonvulsivantes que es de 1 X 5.0000 a 8.0000 aproximadamente. La dosis recomendada en el adulto es de 1.200 a 3.600 mg/día dividida en dos tomas. En niños es de 15-45 mg/kg de peso. Al combinarse con difenilhidantoína o carbamazepina se requiere disminuir las dosis de estas dos medicaciones. Se recomienda realizar cada dos a tres semanas cuadro hemático y pruebas de función hepática en forma continua por más de un año ya que algunos efectos secundarios letales han aparecido luego de este tiempo. Otros efectos secundarios incluyen insomnio, cefalea, diplopía y anorexia con pérdida de peso importante en algunos casos.

Gabapentin

Presentación: cápsulas de 300 mg y 400 mg. **Vida media:** 6 a 8 horas. **Dosis:** 900 a 3.600 mg/día dividido en tres tomas. Tiene eliminación renal sin metabolizarse en el organismo y una unión a proteínas farmacológicamente despreciable. El mecanismo de acción es desconocido aunque se piensa que es una acción gabaérgica. Este medicamento es considerado como coadyuvante aunque se vienen realizando estudios para monoterapia y es posible en algunos casos ser empleado como medicamento único. Su principal indicación es la ocurrencia de crisis parciales de difícil control con o sin generalización y en algunos casos de Lennox Gastaut; recientemente se ha considerando como una medicación que está indicada en adultos mayores y epilepsias benignas de la infancia por sus pocos o casi nulos efectos secundarios y por carecer de interacción con otros medicamentos. Es posiblemente de los nuevos anticonvulsivantes el de más fácil manejo y el de menos efectos secundarios y carente de reacción idiosincrásica (aplasia medular, hepatotoxicidad, etc). La medicación se inicia con 300 o 400 mg día y se incrementa gradualmente en 300 a 400 mg cada tres días hasta llegar a 900 mg/día y luego se espera la respuesta del paciente. Si hay nuevas crisis convulsivas se va incrementando la dosis hasta lograrse control de las crisis o alcanzarse dosis de 3.600 mg/día. Algunos estudios están recomendando dosis mayores a las referidas en pacientes de difícil control. Algunas ventajas que posee el gabapentin son el no presentar interacción con otros anticonvulsivantes o con otros medicamentos dada su casi nula unión a proteína; tampoco se han descrito casos de aplasia medular o hepatotoxicidad; es posible que tampoco tenga acción teratogénica pero por ahora no se recomienda su uso en embarazo hasta tenerse más experiencia. Algunos efectos secundarios incluyen mareo, diplopía y ataxia.

Lamotrigina

Presentación: tabletas de 25, 50, 100, 200 mg y en tabletas dispersables. La dosis promedio en adultos es de 200 a 400 mg/día y ligeramente más baja 100 a

200 mg/día cuando se administra junto con valproato. **Vida media:** 17 a 48 horas. Cuando es administrado como monoterapia su vida media está alrededor de las 24 horas. Con medicamentos inductores hepáticos como CBZ, PHT y fenobarbital (FBT) la vida media se acorta a aproximadamente 17 horas requiriéndose dosis mayores de la medicación; el valproato por lo contrario la hace más larga (entre 36 a 48 horas) necesitándose dosis más bajas y siendo suficiente una sola toma al día. Su mecanismo de acción es inhibiendo la liberación de glutamato y prolonga el período de inactividad de los canales de Na. Es el único nuevo medicamento que posee amplio espectro de acción lo cual lo hace en teoría útil para cualquier tipo de crisis aunque con un poco menos de buena efectividad en mioclonías. Uno de sus efectos secundarios más importantes son reacciones dermatológicas que se han descrito en aproximadamente 5% de los pacientes. Este porcentaje puede aumentar y elevar el riesgo de síndrome de Stevens - Johnson cuando se combina con valproico, especialmente cuando no es iniciada la lamotrigina con dosis bajas e incrementos aproximadamente cada dos semanas.

Oxcarbazepina (OXCZ)

Presentación: tabletas de 300 y 600 mg. **Vida media:** 12 horas. **Dosis:** 15-40 mg/kg (1,5 veces dosis de carbamazepina). **Promedio adultos:** 900 a 1.800 mg día dividida en dos tomas. **Indicación:** crisis parciales. Esta es una buena medicación para emplear en pacientes con crisis parciales con o sin generalización que han tenido buena respuesta a la carbamazepina (CBZ) pero por razón de algunos efectos secundarios como sedación, cansancio, diplopía fue o es necesario cambiar la medicación. Esta ventaja esta dada por la ausencia del 11 epóxido metabolito de la CBZ implicado en estos efectos secundarios y el cual se incrementa en mayor proporción en casos de politerapia. Un porcentaje importante de pacientes que son alérgicos a la CBZ o han tenido algún tipo de rash, no lo son a la OXCZ. La medicación es usualmente iniciada en forma gradual con el fin de evitar efectos secundarios por inicio rápido. Una forma de dosificación es comenzar con 1/3 de la dosis calculada. Para un paciente promedio de 60 kg se puede iniciar así:

Mañana	Noche
150 mg	150 mg x aprox. 5 días
300 mg	300 mg x aprox. 5 días
450 mg	450 mg todos los días

Luego de aproximadamente una semana con 900 mg si hay nuevamente crisis, la dosis puede ser incrementada en 300 mg semanales hasta que haya control, se logren dosis máximas o aparezcan efectos secundarios por niveles altos como son la somnolencia, diplopía o síntomas cerebelosos. Algunos pacientes metabolizadores lentos pueden ser reconocidos en forma rápida por tener signos o síntomas vistos a dosis altas cuando están con dosis muy bajas de la medicación. En estos casos se requiere una iniciación con menores dosis a las recomendadas y en forma más gradual. Estos son pacientes que frecuentemente se ven en la consulta y que están controlados con dosis aparentemente subterapéuticas (niveles séricos en rango terapéutico) o que tienen queja de efectos secundarios importantes no esperados para la dosis que vienen recibiendo. Los efectos secundarios

son menores que con carbamazepina con excepción de la hiponatremia, la cual generalmente es asintomática y puede ser importante en algunos pacientes en especial los de edad avanzada.

Topiramato

Presentación: tabletas de 25, 100 y 200 mg. **Vida media:** 21 horas. **Mecanismo de acción:** bloqueo de canales de sodio. Tiene eliminación renal y una unión a proteínas de 13 a 17%. **Indicación:** crisis parciales. **Dosis promedio:** 400 mg al día en dos tomas. Iniciar con 50 mg e incrementar cada semana en 50 mg. **Efectos secundarios comunes:** somnolencia, alteración de la atención, fatiga, mareo. Menos comunes: cálculos renales.

Vigabatrin

Presentación: comprimidos de 500 mg. **Indicaciones:** crisis parciales, espasmo infantil (síndrome de West), síndrome de Lennox Gastaut. **Dosis e instrucciones para el uso:** administración oral una o dos veces al día, además de la otra medicación antiepiléptica. La titulación de las dosis depende de la respuesta clínica y de la tolerancia. **Adultos:** dosis de comienzo recomendada de 1 g al día; la eficacia máxima por lo general se alcanza con dosis de 2 a 3 g. Niños: dosis recomendada de comienzo de 40 mg/kg de peso corporal al día; aumentar a 80 o 100 mg/kg/día dependiendo de la respuesta. Los bebés con síndrome de West pueden requerir más de 100 mg/kg/día. Puede necesitarse ajustar la dosis en pacientes con deterioro de la función renal. **Contraindicaciones:** hipersensibilidad al vigabatrin o a alguno de sus excipientes. **Precauciones especiales:** deberá evitarse la interrupción abrupta. **Efectos adversos:** sedación (que disminuye a medida que avanza el tratamiento), astenia, mareo, cefalea, nerviosismo, agitación, depresión, anormalidades del pensamiento, alteración de la concentración y estado de alerta, confusión, psicosis, hipomanía, manía, trastornos de la memoria, trastornos visuales, nistagmo, temblor, parestesias, edema, ganancia de peso, efectos secundarios gastrointestinales. **Reacciones de hipersensibilidad:** algunos pacientes pueden experimentar un aumento de la frecuencia de las convulsiones con el tratamiento con vigabatrin. Se ha informado de casos raros de defectos en el campo visual y trastornos retinianos (por ejemplo, atrofia periférica de la retina) y casos muy infrecuentes de neuritis/atrofia óptica; en la mayoría de los casos se incluían otros agentes antiepilépticos, por lo que una relación causal aún no se ha establecido. **Interacción:** disminución leve de los niveles de fenitoína.

Consejos prácticos para el uso de anticonvulsivantes

- En general se recomienda la monoterapia, eligiendo el medicamento de acuerdo con el tipo de crisis epiléptica que presenta el paciente asegurándose de que haya una buena adherencia terapéutica por parte de éste. La mayoría de tratamientos que no tiene éxito se debe a la pobre adherencia del paciente a los mismos por lo prolongado de éstos y por los efectos colaterales que resultan.

- En el momento de escoger la politerapia para el manejo de un paciente, debe familiarizarse con las interacciones farmacológicas de éstos con otros antiepilépticos y en general con otros fármacos. Muchas veces habrá que modificar las dosis, de manera individual para cada caso, dependiendo de estas interacciones.
- El valor de niveles séricos de un anticonvulsivante no es una indicación *per se* para aumentar o disminuir la dosis. Esto deberá hacerse correlacionando estos valores con la respuesta clínica del paciente a la medicación.
- Nunca suspenda abruptamente un anticonvulsivante: puede ocasionar crisis epilépticas por privación del mismo y en algunos casos, como sucede con los barbitúricos y benzodiazepinas, síndrome de abstinencia.
- Durante el manejo del estado de mal epiléptico pueden ocurrir complicaciones importantes como los bloqueos A-V y las crisis paradójicas en el caso de la fenitoína; o la depresión severa de la conciencia y paro cardiorrespiratorio de origen central en el caso de los barbitúricos y benzodiazepinas. En lo posible este manejo deberá realizarse en la unidad de cuidado intensivo o al menos en un lugar en donde se cuente con los elementos necesarios para reanimación cardiopulmonar.
- La mayoría de efectos tóxicos de los anticonvulsivantes responden a la supresión del medicamento, manejo básico de desintoxicación en el servicio de urgencias y manejo sintomático. No obstante en casos severos resultan útiles procedimientos como la hemodiálisis en el caso de los que se unen de manera importante a las proteínas, como la carbamazepina, la fenitoína y el ácido valproico. En el caso particular de este último debe tenerse en cuenta la hepatitis severa que puede resultar tanto en sobredosis como idiosincrática.
- Algunos anticonvulsivantes como la carbamazepina pueden autoinducir su metabolismo y disminuir abruptamente sus niveles séricos; esto clínicamente se traduce en un descontrol de las crisis. Usualmente ocurre entre los cuatro a seis meses de manejo. Retirando la medicación unas semanas y reiniciando el manejo a dosis terapéuticas se supera el problema sin que se vuelva a presentar en el futuro. Es importante advertir al paciente de esta circunstancia durante la consulta.
- No resulta apropiado mezclar los anticonvulsivantes con alcohol. No solamente pierden efectividad sino que en algunos casos, si el antiepiléptico es otro depresor del sistema nervioso central, puede potenciarse este efecto y llegarse a una depresión cardiorrespiratoria y de la conciencia muy peligrosa para el individuo.
- La mayoría de los anticonvulsivantes producen somnolencia, falta de concentración y alteración de los movimientos finos cuando se inicia la medicación. Debe prevenirse al paciente acerca de esta circunstancia y recomendarle especial cuidado en actividades de alto riesgo como conducir, operar maquinaria y practicar deportes de alto riesgo.
- En casos especiales como el embarazo, lactancia y paciente neonato el manejo lo debe conducir el grupo de especialistas involucrado - neurólogo, obstetra y pediatra - por los riesgos médico-legales especiales que se asumen.
- Tener en cuenta las principales interacciones medicamentosas de los anticonvulsivantes, las cuales se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3. Interacciones medicamentosas de los anticonvulsivantes.

Medicamento	Interacción con	Resultado
Acido valproico	Aspirina y warfarina Lamotrigina, fenitoína y fenobarbital	Potencia su acción antiagregante y anticoagulante respectivamente Aumenta los niveles de otros anticonvulsivantes
Carbamazepina	Clobazam, clonazepam, etosuccimida, primidona, ácido valproico, alprazolam, gluococorticoides, haloperidol, anticonceptivos orales, teofilina, aspirina, heparina, IMAOs	Disminuye los niveles plasmáticos de estos otros fármacos
Clobazam	Cimetidina Otros depresores del SNC incluido el alcohol etílico	Aumenta la biodisponibilidad y niveles séricos del clobazam Potencia el efecto depresor sobre la conciencia y función cardiorrespiratoria
Clonazepam	Barbitúricos, fenitoína carbamazepina, primidona Acido valproico Alcohol etílico	Aumentan el metabolismo del clonazepam, disminuyendo sus niveles plasmáticos Aumenta los niveles de fenitoína y primidona Puede generar <i>status</i> de ausencia en pacientes con <i>petit mal</i> Disminuye su acción antiepiléptica y exagera sus efectos colaterales Potencia los efectos del alcohol.
Diazepam	Otros fármacos depresores del SNC incluido el alcohol etílico Cimetidina, ketoconazol, omeprazol, fluoxetina	Potencia sus efectos depresores pudiendo llevar al coma profundo y depresión cardiorrespiratoria severa. Aumentan la biodisponibilidad del
Divalproato sódico	Ver ácido valproico	Ver ácido valproico

Continúa

Tabla 3. Interacciones medicamentosas de los anticonvulsivantes. *Continuación.*

Medicamento	Interacción con	Resultado
Fenitoína sódica	Tolbutamida, cloramfenicol, disulfiram, isoniacida, fenilbutazona, alcohol, clorpromacina, halotano	Aumentan los niveles de fenitoína
	Carbamazepina, reserpina	Disminuyen los niveles séricos de fenitoína.
	Glucocorticoides, anticoagulantes cumarínicos, anticonceptivos orales, vitamina D	Disminuyen su eficacia en la presencia de fenitoína
Fenobarbital	Otros depresores del sistema nervioso central, incluido el alcohol etílico	Potencia el efecto depresor de estos fármacos
	Fármacos de Fase I en cuanto a su metabolismo hepático	Disminuye los niveles plasmáticos de la mayoría de ellos por su potente efecto como inductor enzimático
Gabapentin	Fenobarbital, fenitoína, ácido valproico, carbamazepina	No presenta interacciones medicamentosas
	Antiácidos que contienen magnesio y aluminio	Reducen la biodisponibilidad del gabapentin hasta 20%
Lamotrigina	Fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y primidona	Aumentan los niveles de lamotrigina
Lorazepam	Con otros depresores del SNC, incluido el alcohol etílico	Potencia su efecto depresor especialmente sobre la conciencia y función cardiorrespiratoria
	Clozapina	Sialorrea, ataxia e hipotensión
Midazolam	Con otros depresores del SNC, incluido el alcohol etílico	Potencia su efecto depresor especialmente sobre la conciencia y la función cardiorrespiratoria
	Analgésicos narcóticos	Excesiva euforia, aumento de la dependencia psíquica Mayor posibilidad de síndrome de abstinencia al suspender
	Medicamentos de Fase I de metabolismo hepático	Aumentan su biodisponibilidad y potencian sus efectos
Oxcarbazepina	Fenitoína, ácido valproico	Aumentan sus niveles en presencia de oxcarbazepina
	Anticonceptivos orales	Disminuyen su eficacia en presencia de oxcarbazepina
	IMAOs	Falla multisistémica

Continúa

Tabla 3. *Interacciones medicamentosas de los anticonvulsivantes. Continuación.*

Medicamento	Interacción con	Resultado
Primidona	Ver fenobarbital	Ver fenobarbital
Valproato de magnesio	Ver ácido valproico	Ver ácido valproico
Vigabatrin	Fenitoína	Aumenta sus niveles en presencia de vigabatrin

Bibliografía

- **Blum D.** Antiepileptic drug development. *Advances in Neurology*, vol 76. Philadelphia: Lippincott – Raven Publishers, 1998; 57-79.
- **Dichter M A.** Mechanisms of action of new antiepileptic drugs. *Advances in Neurology*, vol.76. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1998.
- Drug evaluations annual 1995: American Medical Association, 15 antiepileptic drugs. 1995: 353-39.
- Epilepsy. A comprehensive textbook. Engel J, Pedley TA, eds. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1998.
- **Josemir W, et al.** New drugs for epilepsy. *Current Opinion in Neurology* 1998; 11:141-148.
- New antiepileptic medications, *Neurology Clinics* volume 11 number 4 Nov. 1993. Peter Wolf, epileptic seizures and syndromes. London: John Libbey and Company Ltd; 1993.
- **Wilder, E.** The treatment of epilepsy: principles and practice. Philadelphia: Lea & Febiger; 1993.