



FARMACOLOGÍA DE LA EPILEPSIA

INTRODUCCIÓN

Epilepsia →→ Enfermedad neurológica crónica, caracterizada por la aparición de episodios críticos recurrentes denominados crisis epilépticas (a diferencia de las convulsiones febriles, o las tóxicas).

Crisis epilépticas →→ Expresión clínica de una alteración funcional cerebral autolimitada, debida a un incremento de la actividad eléctrica de las neuronas de alguna zona del cerebro.

El término epilepsia deriva del griego 'epilambaneim', que significa 'coger por sorpresa'

- Se originan a partir de grupos de neuronas inestables (**foco inicial**) que se despolarizan y sincronizan de forma brusca, anormal y repentina, generando potenciales de acción que interfieren en el normal funcionamiento del sistema nervioso.
- Esta hiperactividad focal se propaga a otras zonas del cerebro más o menos distantes.

No obstante, la epilepsia no es una enfermedad perfectamente definida, sino un conjunto de alteraciones del sistema nervioso central, que tienen como punto común la manifestación, a mayor o menor escala, de estados convulsivos, consecuencia de descargas neuronales variables a nivel cerebral.

- Se manifiesta como fenómenos motores, sensoriales, psíquicos o vegetativos en función de las neuronas afectadas, tanto en el inicio como en la propagación de esta descarga eléctrica anormal.

Corteza motora →→ Movimiento anormales o convulsiones

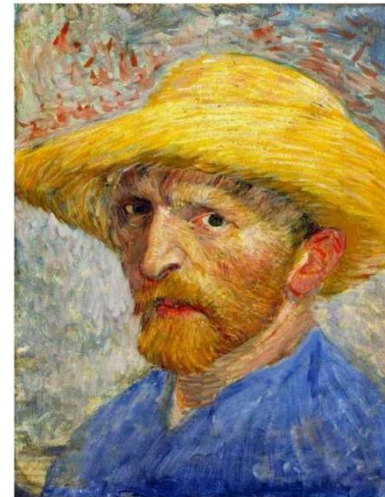
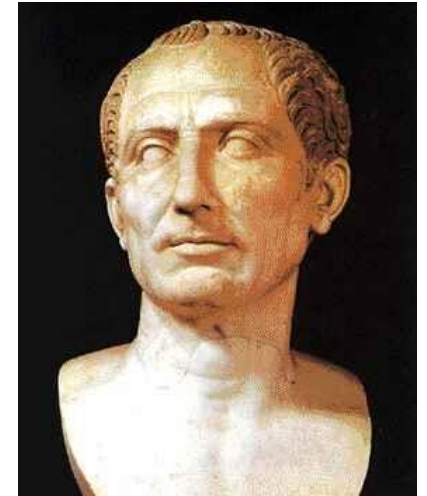
Lóbulo parietal u occipital →→ Alucinaciones visuales, olfativas, auditivas

Tronco del encéfalo →→ Pérdida de la consciencia.

- La expresión clínica más llamativa es cuando se activa la **zona motora** y la persona afectada sufre movimientos corporales incontrolados y repetitivos → → **Convulsiones, ataques...**

- Puede aparecer a cualquier edad, más frecuente en los dos extremos de la vida y afecta por igual a hombres y mujeres.
- Afecta casi al 1 % de la población mundial y es el trastorno neurológico más frecuente después de la enfermedad cerebrovascular.
- Terapia farmacológica consigue buena eficacia en el 80% de los epilépticos.
- En determinados casos, cuando el área epileptogénica es identificable y accesible, y el control farmacológico no es posible →→ **Cirugía.**

Epilépticos famosos



CLASIFICACIÓN DE LA EPILÉPSIA

- De acuerdo con el foco y la extensión de las descargas, las **crisis epilépticas** pueden clasificarse en:

1. Crisis parciales

Parcial simple

Parcial compleja

Parcial secundariamente generalizada

2. Crisis generalizadas

Ausencias (pequeño mal)

Mioclónicas

Tónicas

Tónico-clónicas (gran mal)

Atónicas

3. Status epiléptico

CRISIS PARCIALES

- Aquellas en que las descargas de los impulsos eléctricos **afectan solo a una parte del cerebro y no se extienden**, por lo cual no afectan a otras áreas corticales.
- Suponen el **60%** de las crisis epilépticas.

Clasificación:

Parcial simple

Parcial compleja

Parcial 2^a generalizada

Crisis parcial simple

- No hay pérdida de la conciencia.
- Sus síntomas dependerán de la región cerebral donde se origina.

Motores: movimientos rítmicos de una mano o brazo, o de una parte de la cara

Sensitivos: visuales, auditivos, olfativos, gustativos, vértigo.

Somatosensoriales: hormigueo o picor de extremidad, cara o cuerpo.

Síntomas vegetativos: dilatación pupilar, taquicardias, enrojecimiento o palidez facial, sudoración facial, salivación, carne de gallina, náuseas

Síntomas psíquicos: déjà-vu, miedo, ira, felicidad, alucinaciones (visuales o acústicas).

- Cuando los síntomas sensitivos y psíquicos progresan hacia una crisis parcial compleja, con afectación de la conciencia, o hacia una crisis tónico-clónica, se denominan “aura”.

Crisis parcial compleja

- Al contrario que las simples, aquí hay alteración del estado de conciencia.
- Las más frecuentes en adultos y las de mayor resistencia a los tratamientos.
- Generalmente precedidas de una crisis parcial simple que se llama “aura” → → Sensación o fenómeno subjetivo que precede y señala el comienzo de un ataque paroxístico*, como puede ser el epiléptico.

* Que sucede de forma repentina y recurrente

- Son característicos →→ Gestos y comportamientos llamados “automatismos” como:

Chupetear, masticar, carraspear, toser, manosear

Gestos complejos como arreglarse la ropa, mover muebles, etc.

Palabras, gritar, cantar, rezar, insultar.

Otros síntomas que pueden aparecer durante o después de la crisis:
afasia, disartria, confusión, agitación....

Crisis parcial secundariamente generalizada

- Son crisis simples o complejas, en las que el foco se extiende al resto de las neuronas cerebrales.
- En la mayoría de los casos dan lugar a una crisis convulsiva tónico-clónica generalizada.

CRISIS GENERALIZADAS

- Las descargas de los impulsos eléctricos abarcan los dos hemisferios cerebrales desde el inicio.
- Suponen el **40%** de las crisis epilépticas y **hay pérdida de conciencia**

1. Crisis parciales

2. Crisis generalizadas

Ausencias

Mioclónicas

Tónicas

Tónico-clónicas

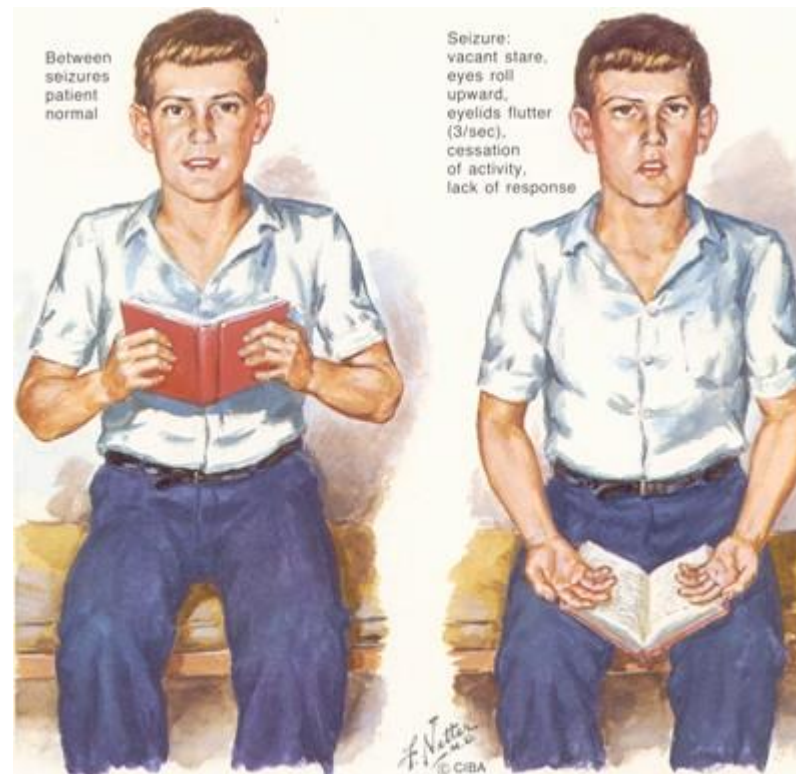
Atónicas

3. Status epiléptico

Ausencias (Pequeño mal)

- Aparece entre los 4-8 años; muy raramente antes o después.
- El ataque, que es breve (< 30 segundos), consiste en una repentina pérdida de la consciencia, con amnesia y otros síntomas (como un rápido movimiento de los párpados que llega a alcanzar una cadencia de 3 veces por segundo).
- Estos ataques pueden llegar a repetirse hasta 100 veces/día.

- “Soñando despierto” o ensimismamiento. A veces el paciente no se da cuenta.



Fuente: Farmacología Ilustrada. Netter

Crisis mioclónicas (brinco)

- Contracciones súbitas, bruscas y breves (unos segundos), como un choque eléctrico, que pueden ser generalizadas o afectar sólo a cara, tronco y/o extremidades, o incluso a grupos musculares o músculos aislados.

- En su manera más sencilla, el mioclono consiste en una contracción seguida por un relajamiento del músculo. El hipo es un ejemplo de este tipo de mioclono.
- O los sobresaltos nocturnos o mioclonias del sueño que algunas personas tienen cuando están quedándose dormidas
- Pueden provocar la caída al suelo de la persona o de los objetos que se tengan en las manos.
- Aparecen espontáneamente o provocadas por estímulos sensitivos o sensoriales (haces de luz intermitente), y facilitadas por la fatiga, el estrés, el alcohol o la falta de sueño.

Crisis tónicas (tieso)

- Producen una contracción muscular sostenida, que se extiende progresivamente por el tronco y las extremidades.
- El paciente se encoge y luego extiende brazos y piernas o solo las piernas con los brazos doblados.
- Es frecuente que al inicio de la crisis el paciente tenga los ojos y la boca abiertos y emita ruido.
- Son generalmente simétricas y muy breves (< 1 min).

Ataques tónico-clónicos (Gran mal)

- Epilepsia más frecuente. Puede aparecer a cualquier edad.
- Pérdida de conciencia, normalmente < 5 minutos. Ataques diarios, semanales, mensuales o incluso más distanciados.
- La primaria es de inicio súbito y generalizada desde el principio. Hay pérdida de la conciencia y desplome.
- La secundaria, crisis parcial al inicio, posteriormente crisis generalizada. Generalmente precedida de “aura”

- Contracción de todos los músculos esqueléticos, alternándose de forma rítmica el comportamiento tónico (**contracción sostenida**) con el clónico (**rápida sucesión de estados de rigidez y relajación**→→Temblor).



- Otros síntomas:

Morderse el carrillo o la lengua.

Dientes o mandíbula apretados.

Pérdida de control de esfínteres (incontinencia).

Paro respiratorio o dificultad respiratoria.

Coloración azulada de la piel.

- Después de la convulsión, la persona puede presentar:

Confusión

Somnolencia o adormecimiento que dura una hora o más.

Amnesia respecto al episodio de la convulsión.

Dolor de cabeza.

Debilidad hasta unas cuantas horas después de la convulsión (denominada parálisis de Todd).

Crisis atónica

- Súbita relajación de toda la musculatura (pérdida del tono postural), lo cual puede conducir desde la flexión de la cabeza y la caída del maxilar, hasta la caída súbita del paciente.
- Hay riesgo de heridas o golpes en la cabeza.
- Aparece con mayor frecuencia en muchachos y adultos.
- Recuperación rápida
- Puede aparecer diariamente.

STATUS EPILÉPTICO

- Cualquier crisis epiléptica única o repetidas que persisten por un tiempo suficiente para potencialmente producir daño neurológico, por lo que constituye una emergencia clínica.

1. Crisis parciales

2. Crisis generalizadas

Ausencias

Mioclónicas

Tónicas

Tónico-clónicas

Atónicas

3. Status epiléptico

- **Definida** como actividad epiléptica que dura > 30 min o la presencia de 2 o más crisis secuenciales sin recuperación de la conciencia entre las crisis.

CAUSAS DE LAS EPILEPSIAS

- El tipo más frecuente (6/10 casos) es la epilepsia idiopática o primaria, es decir, la que no tiene una causa identificable. En muchos casos hay alteraciones genéticas subyacentes.
- La epilepsia con causas conocidas se denomina epilepsia secundaria o sintomática (30%).
- Criptogénica: Aquella a la que se le supone una causa u origen lesional, pero que no se puede determinar con seguridad. Es decir, se intuye la causa pero no se ha podido demostrar.

Epilepsia secundaria o sintomática

Daño cerebral por lesiones prenatales o perinatales (asfixia o traumatismos durante el parto, bajo peso al nacer).

Malformaciones congénitas o alteraciones genéticas con malformaciones cerebrales asociadas.

Traumatismos craneoencefálicos graves.

Accidentes vasculares cerebrales, que privan al cerebro de oxígeno

Infecciones cerebrales (meningitis y encefalitis o la neurocisticercosis)

Algunos síndromes genéticos

Tumores cerebrales.

BASES NEUROLÓGICAS Y BIOQUÍMICAS DE LA EPILEPSIA

- La epilepsia es desencadenada por una actividad eléctrica excesiva de un grupo de neuronas hiperexcitables, originada a partir de un marcapasos (foco epiléptico).
- Este foco está silente durante los períodos intercrisis, hasta que determinados factores desencadenantes (hipocalcemia, hipoglucemia...) excitan el automatismo focal, propagando las descargas a neuronas vecinas.

- Se interpreta el fenómeno desencadenante de la crisis epiléptica como un **desequilibrio entre los sistemas excitación-inhibición**, bien por predominio de sistemas excitadores o bien por una inhibición de sistemas inhibidores.



- La mayor parte de las **neuronas inhibitorias emplean** como NT el **GABA (ácido γ -aminobutírico)**.
- La **disminución de este neurotransmisor inhibidor** a nivel de determinadas estructuras **→→ Crisis convulsivas**.

- Mientras que la mayoría de las **neuronas excitatorias utilizan el glutamato como NT.**
- Se conocen hasta 3 tipos de receptores para el glutamato.
- El receptor NMDA (N-metil-D-aspartato) y el AMPA son los más importante desde el punto de vista terapéutico. Estos receptores son canales iónicos regulados por ligando.
- La **excitación de estos canales por el glutamato**, trae como consecuencia la entrada en la célula de Na^+ y Ca^{2+} $\rightarrow\rightarrow\rightarrow$ **PtA** $\rightarrow\rightarrow\rightarrow$ **Crisis convulsivas**

ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA EPILEPSIA

- **Objetivo** →→ Prevenir crisis epilépticas y permitir que el paciente lleve vida normal.
- La eficacia de los distintos FAE basada en la capacidad de modular la hiperexcitabilidad neuronal patológica responsable de las crisis.
- Entre el **70 y 80 %** de los pacientes epilépticos pueden controlar los síntomas con tratamiento farmacológico.
- De ellos, aproximadamente el **40 %** quedará curado en cinco años y podrá abandonar la medicación.

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS FAE

- Las neuronas actúan por medio de PtA. La génesis de estos potenciales depende de cambios en las corrientes iónicas (Na^+ , Ca^{2+}) a través de canales celulares, que a su vez pueden estar modulados por NT que se unen a receptores.
- Los estudios básicos y clínicos han reconocido al menos tres mecanismos de acción de los actuales FAE.

Mecanismos de los FAE

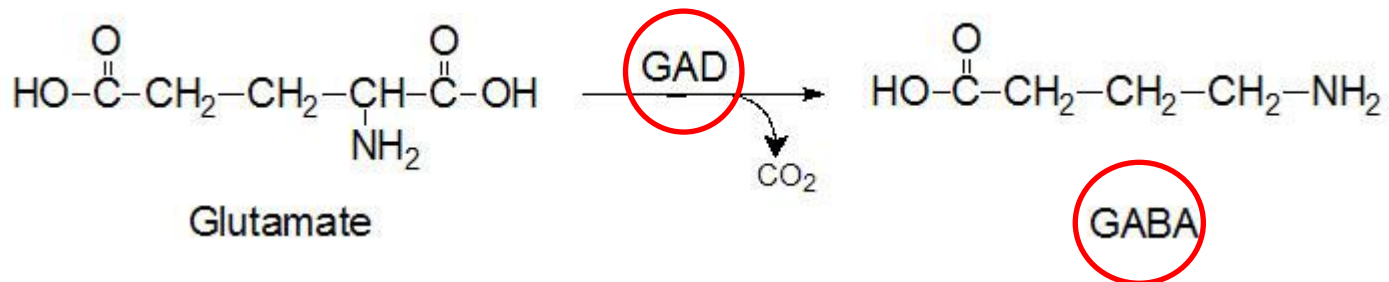
↑ Neurotransmisión inhibitoria (GABA)

↓ Neurotransmisión excitatoria (glutamato)

↓ Canales iónicos dependientes de voltaje, implicados en la excitabilidad celular (Na^+ , Ca^{2+})

INCREMENTANDO LA NEUROTRANSMISIÓN GABAÉRGICA

- La activación de los receptores GABA_A, por el ácido γ -aminobutírico (GABA), permite la entrada masiva de Cl⁻ hacia la célula.
- Ello aumenta la negatividad de la célula por lo que es más difícil la génesis de un potencial de acción.
- El GABA se genera por decarboxilación del glutamato mediante la enzima descarboxilasa del ácido glutámico (**GAD**) y es metabolizado por la enzima GABA transaminasa.



Mecanismo de acción de los fármacos que incrementa la neurotransmisión gabaérgica

Actuando directamente sobre el receptor GABA_A (Benzodiazepinas y barbitúricos)

Modulando la actividad de la enzima GAD, con lo que aumenta la producción de GABA (Gabapentina).

Inhibiendo la enzima GABA Transaminasa (Vigabatrina).

Reduciendo la recaptación del GABA (Tiagabina).

DISMINUYENDO LA TRANSMISIÓN GLUTAMATERGICA

- El glutamato facilita la **hiperexcitabilidad** celular aumentando la concentración de Na^+ y Ca^{2+} intracelular y la salida de K^+ al medio extracelular.
- Los FAE que actúan a través de este mecanismo se unen a diferentes tipos de receptores glutamatérgicos: AMPA* (entrada de Na^+) y NMDA** (entrada de Ca^{2+}) inhibiéndolos.
- Los principales FAE que actúan a este nivel son:

Fenitoína
Lamotrigina
Fenobarbital

* Ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico

** N-metil-D-aspartato

Mecanismos de los FAE

```
graph LR; A[Mecanismos de los FAE] --> B[↑ Neurotransmisión inhibitoria (GABA)]; A --> C[↓ Neurotransmisión excitatoria (glutamato)]; A --> D[↓ Canales iónicos dependientes de voltaje, implicados en la excitabilidad celular (Na+, Ca2+)]
```

↑ Neurotransmisión inhibitoria (GABA)

↓ Neurotransmisión excitatoria (glutamato)

↓ Canales iónicos dependientes de voltaje, implicados en la excitabilidad celular (Na⁺, Ca²⁺)

CANALES DE SODIO

- Los canales de Na^+ existen en tres estados:

Reposo (cerrado)

Activado (permiten la entrada de iones Na^+ hacia la célula)

Inactivado (no permiten el paso de iones hacia la célula).

- Durante el PtA, se encuentran en estado activo, cuando cesa el estímulo, un porcentaje queda inactivado durante un tiempo (periodo refractario*).

* Intervalo durante el cual es imposible desencadenar un 2º PtA en una célula excitable

- Los FAE que actúan sobre estos canales, evitan que vuelvan al estado activo, **estabilizando la forma inactiva** y previniendo así que los axones generen potenciales de acción de forma repetitiva.
- Los FAE que inhiben los potenciales acción actuando sobre los canales de Na⁺ dependientes del voltaje son

Carbamazepina

Valproato

Fenitoína

CANALES DE CALCIO

- Hay 3 tipos de canales de calcio dependientes del voltaje en el cerebro humano: L, N y T.
- Los canales T de calcio intervienen en la generación anómala de las descargas de punta-onda a 3 Hz, típica de las epilepsias generalizadas.
- Los FAE que actúan sobre estos canales son especialmente eficaces en el tratamiento de este tipo de crisis.

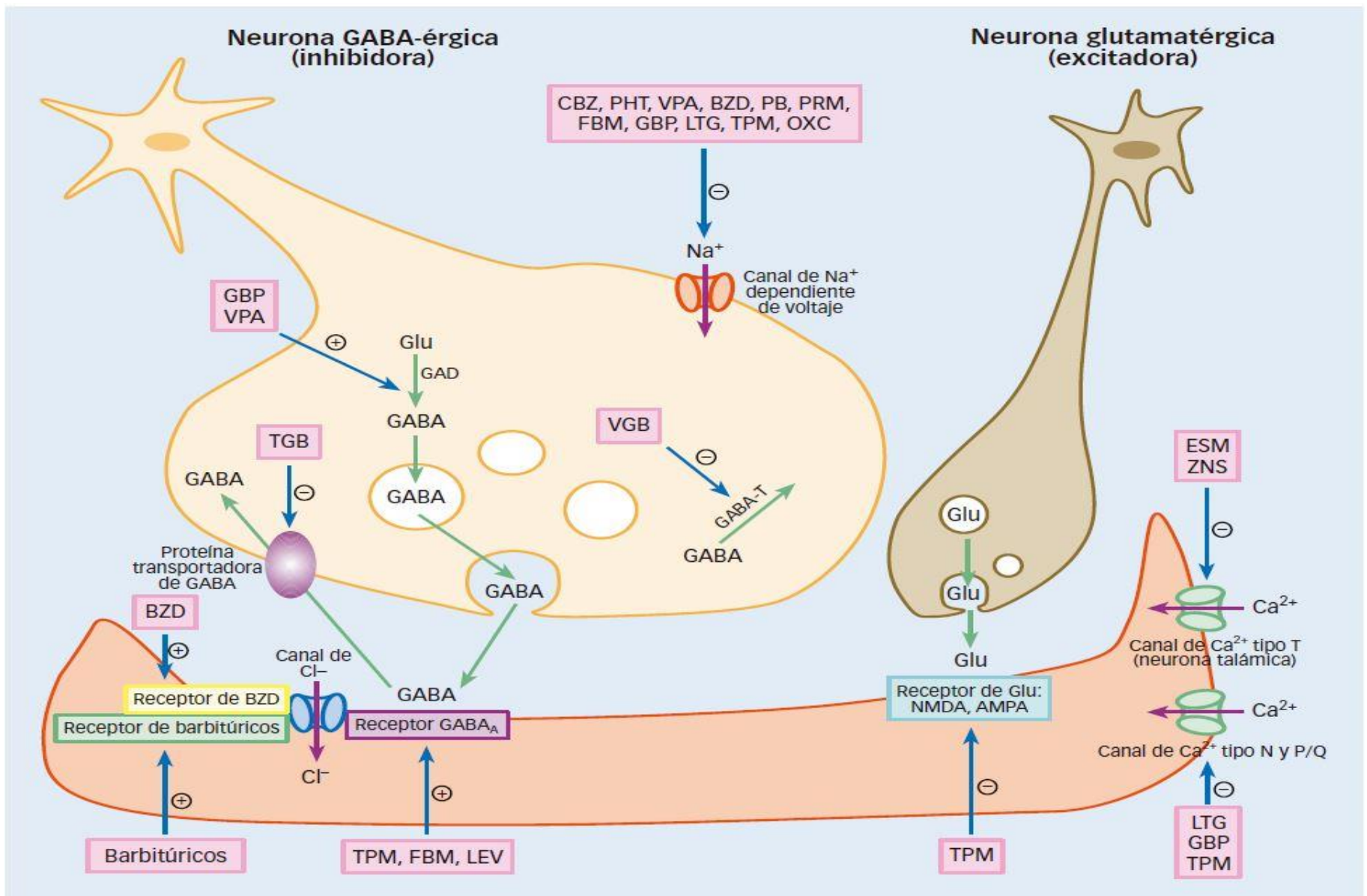
Etosuximida
Valproato

OTROS POSIBLES MECANISMOS DE ACCIÓN

- Las hormonas sexuales también influyen en la génesis de las crisis.
- La **progesterona** es un antiepiléptico natural →→ Aumenta la conductancia al Cl^- y disminuye la respuesta excitatoria del glutamato.
- Los **estrógenos** tienen un efecto proconvulsivo →→ Reducen la conductancia del Cl^- . Actúan como agonistas de los receptores de glutamato situados en el hipocampo.

- La **acetazolamida**, potente inhibidor de la anhidrasa carbónica , utilizado como FAE desde hace más de 40 años.
- Produce un acúmulo de CO_2 a nivel cerebral por inhibición del 90% de la anhidrasa carbónica →→ Retraso en la conducción neuronal.
- Se ha utilizado como fármaco adyuvante en crisis refractarias (principalmente en la epilepsia catamenial*).

* Presencia o incremento de crisis epilépticas durante o inmediatamente antes de la menstruación.



Fuente: Farmacología Básica y Clínica. Velázquez

FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS

PRINCIPALES EFECTOS ADVERSOS

- El mecanismo de acción de los FAE no es selectivo y así actúan sobre redes o grupos neuronales “normales” →→ La mayoría de los FAE actuales despliegan **toxicidad neuronal** como efecto secundario.
- Prácticamente todos los tratamientos antiepilépticos se acompañan de:

Sedación

Disminución de la concentración

Dificultad para coordinación movimientos

Alteraciones cognitivas y conductuales

Otros efectos adversos

- | | |
|---------------------------|-----------------------|
| • Alergias dermatológicas | Temblor |
| • Cambios en el hemograma | Molestias GI |
| • Osteomalacia | Aumento de peso |
| • Anemia megaloblástica | Alopecia |
| • Hepatopatías | Hiperplasia gingival* |
| • Teratogénesis | Inducción enzimática |

* Proliferación de las encías.

PRECAUCIONES CON LOS FAE

- No aplicar tratamiento sin haber tipificado el tipo de epilepsia
- Empezar con monoterapia. Politerapia efectiva solo en patologías rebeldes y no aumenta la eficacia.
- La eficacia se establece después de 30-45 días. Sólo en ese momento se podrá cambiar el fármaco.
- Posología adecuada al enfermo. Aumentar progresivamente la dosis hasta alcanzar la dosis eficaz.

- A veces hay que monitorizar para determinar la dosis eficaz. Hay diferencias en el metabolismo, interacciones con otros fármacos.
- Garantizar el cumplimiento de la posología por parte del paciente y de su entorno.
- No interrumpir bruscamente. No se sabe bien cuándo es el momento apropiado para quitarla. Hay pacientes que sufren efecto rebote al quitar el fármaco. Algunos tienen que estar de por vida, pero a la mayoría se les puede quitar después de 4 años sin ningún tipo de ataque.
- Estricto control clínico y analítico a nivel hematológico, renal y hepático.

CLASIFICACIÓN FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS

- La dificultad en la clasificación de las propias epilepsias genera dificultades a la hora de clasificar los fármacos antiepilépticos.
- Hay distintas clasificaciones:

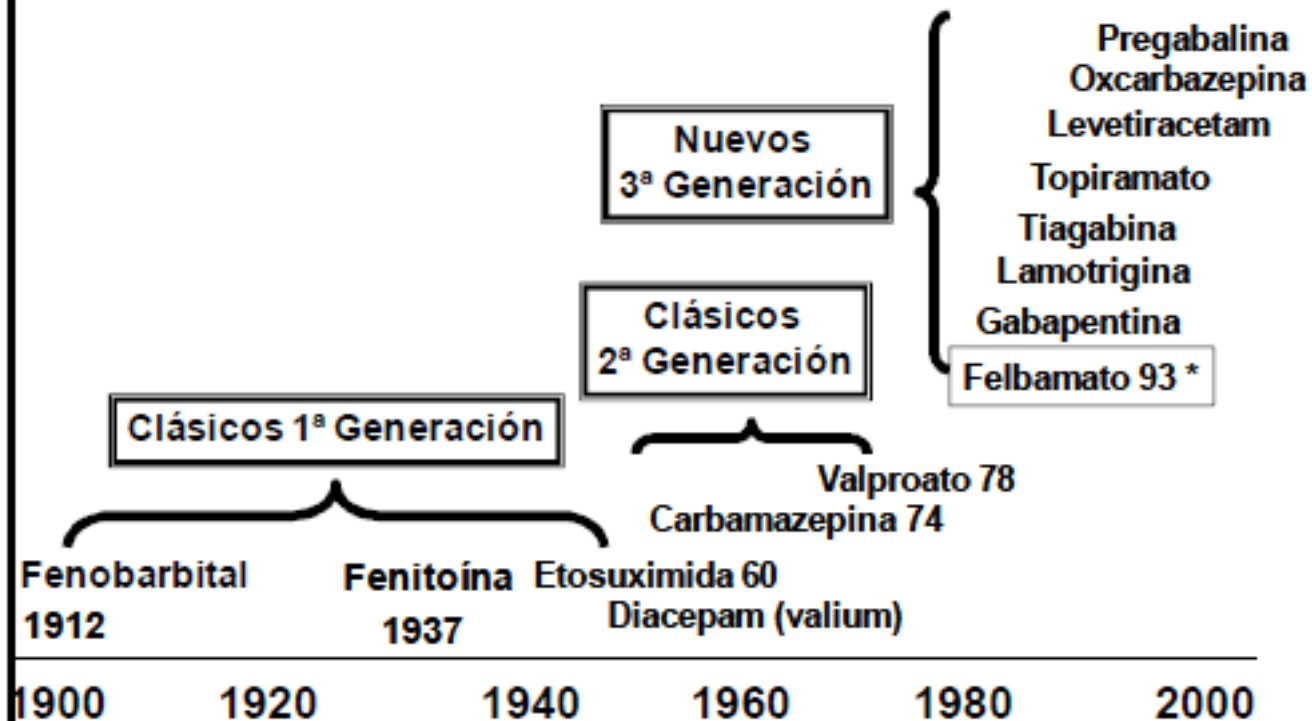
Química

Desarrollo cronológico

Según el tipo de epilepsia sobre la que actúa

Según mecanismo de acción neuronal

Fármacos Antiepilépticos



Mecanismos de los FAE

```
graph LR; A[Mecanismos de los FAE] --> B[↑ Neurotransmisión inhibitoria (GABA)]; A --> C[↓ Neurotransmisión excitatoria (glutamato)]; A --> D[↓ Canales iónicos dependientes de voltaje, implicados en la excitabilidad celular (Na+, Ca2+)]
```

↑ Neurotransmisión inhibitoria (GABA)

↓ Neurotransmisión excitatoria (glutamato)

↓ Canales iónicos dependientes de voltaje, implicados en la excitabilidad celular (Na⁺, Ca²⁺)

FÁRMACOS QUE INCREMENTAN LA NEUROTRANSMISIÓN GABAÉRGICA

Fenobarbital

- Barbitúrico con efectos antiepilépticos a dosis inferiores a las que son necesarias para inducir hipnosis.
- Anticonvulsivante más antiguo (1912).
- Actúa alostéricamente sobre el receptor GABA_A prolongando la apertura de los canales de Cl⁻. El aumento del cloro reduce la excitabilidad neuronal.
- Eficaz en todo tipo de epilepsia, excepto en las crisis de ausencia.

Indicaciones

- De elección en las convulsiones neonatales
- Eficaz en crisis generalizadas tónico-clónicas y en crisis parciales simples.
- Profilaxis de crisis convulsivas febriles
- En status epiléptico refractario al tratamiento con benzodiazepinas y fenitoína.
- Limitado por sus efectos secundarios. En Europa ha sido desbancado por la carbamazepina y el valproato.

Efectos adversos

- Sedación, somnolencia (adultos)
- Ansiedad, irritabilidad, nerviosismo (niños)
- Influencia negativa sobre la función cognitiva: retrasa el aprendizaje →→ Niños con un pobre rendimiento escolar.
- Reacciones alergias dermatológicas (raras)
- Hepatitis y toxicidad hematológica (muy raras)
- Numerosas interacciones medicamentosas (gran inductor enzimático).

Primidona

- Profármaco del fenobarbital.
- 2^a elección en crisis generalizadas tónico-clónicas y en crisis parciales.
- Aumenta la actividad del GABA_A y afecta la conductancia del Na⁺ y Ca⁺²
- Efectos adversos similares a los del fenobarbital.
- Al igual que el fenobarbital es inductor enzimático y disminuye los niveles séricos de otros FAE, y de fármacos como de teofilina, warfarina, estrógenos y progesterona.

Benzodiazepinas

- Se unen específicamente a la subunidad α del receptor GABA_A
- Uso principal → Tratamiento de crisis agudas y del status epiléptico, por vía i.v. (ej. diazepam, lorazepam o clonazepam).
- El diazepam (Valium ®) mejoraba la actividad antiepiléptica; sin embargo, su actividad hipnótica hacía que el individuo se durmiera.
- En el caso del status epiléptico las BZD tienen la ventaja de actuar muy rápidamente en comparación con otros FAE.

- Uso limitado por sus marcados efectos secundarios: somnolencia, letargia, cansancio, efecto rebote y por el desarrollo de tolerancia (1-6 meses) →→ No útiles como tratamiento de mantenimiento.
- Clonazepam: Además de actuar sobre el receptor GABA_A, inhibe también canales de Ca⁺² tipo T. Restringido a las mioclonias, crisis de recién nacido, hiperreflexia y porfiria aguda intermitente*.
- Clobazam: Eficaz en tratamientos a corto plazo de tipo de epilepsias.

* Entidad poco frecuente caracterizada por crisis de dolor abdominal, alteraciones psiquiátricas y afectación neurológica

Vigabatrina.

- Análogo estructural del GABA.
- Se une de manera irreversible a la enzima GABA-T $\rightarrow\rightarrow\rightarrow \uparrow$ Concentración de GABA en el espacio sináptico, potenciando su actividad inhibitoria.
- Indicada $\rightarrow\rightarrow\rightarrow$ Epilepsia parcial del adulto y niño, espasmos infantiles, síndrome de West* y epilepsia asociada a esclerosis tuberosa**.
- Su uso ha disminuido pues afecta al campo visual concéntrico.

* Encefalopatía epiléptica de la infancia, grave y poco frecuente.

** Enfermedad hereditaria autosómica dominante poco frecuente, que produce la formación de masas anormales (tumores no cancerosos).

Tiagabina (Tigatel ®).

- Inhibidor de la recaptación de GABA.
- Incrementa la concentración de GABA en el espacio sináptico mediante inhibición reversible del transportador de GABA (GAT-1).
- Uso →→ Como tratamiento complementario de las crisis parciales.
- Efectos adversos →→ Más frecuentes al comienzo del tratamiento y durante ajuste de la dosis. Principalmente a nivel del SNC. Escaso efecto sedante.

- No usar en pacientes con insuficiencia hepática y con antecedentes de depresión.
- Dado que su excreción renal es mínima y su unión a proteínas evita en gran parte el filtrado durante la hemodiálisis, puede ser especialmente útil en pacientes con insuficiencia renal.

Gabapentina (Neurontin ®)

- Aminoácido con estructura similar al GABA
- Actúa sobre la GAD, aumentando la concentración del GABA y también se une a los canales de Ca^{2+} .
- Indicada en crisis parciales y secundariamente generalizadas de adultos y niños. Ineficaz en ausencias y mioclonias.
- También en: dolor neuropático, algunos trastornos psiquiátricos, temblor esencial y en los movimientos periódicos del sueño.
- Sin problemas de interacciones y con pocos efectos secundarios:

Levetiracetam (Keppra ®)

- Fármaco desarrollado recientemente. Análogo al piracetam, fármaco empleado para mejorar la función cognitiva.
- Se descubrió de forma accidental su actividad antiepiléptica en modelos animales. Se desconoce aún su mecanismo de acción.
- Se postula que actúa sobre el $GABA_A \rightarrow \rightarrow \uparrow$ corriente de Cl^- .
- Indicado en las epilepsias parciales y posiblemente también es eficaz en las crisis generalizadas primarias (mioclónicas, ausencias y crisis tónico-clónicas) y las epilepsias fotosensibles.
- Buena tolerancia. Somnolencia y letargo que ceden con el tiempo.

FÁRMACOS QUE ATENÚAN LA TRANSMISIÓN EXCITATORIA MEDIADA POR GLUTAMATO

Felbamato

- Dicarbamato relacionado con el el meprobamato. En desuso
- Mecanismo de acción: bloqueo del receptor NMDA y modulación del canal de Na⁺.
- Restringido a epilepsia parcial grave o síndrome de Lennox-Gastaut que no han tenido una respuesta aceptable al tratamiento con otros agentes, por el riesgo de hepatotoxicidad y anemia aplásica.

Topiramato (Topamax ®)

- Fármaco de reciente introducción, derivado del monosacárido d-fructosa.
- Mecanismo múltiple:

Bloquea los receptores de glutamato del tipo AMPA.

Bloquea los canales de Na^+

Modula el receptor de GABA_A , aumentando el flujo de Cl^-

Inhibe la anhidrasa carbónica

- Espectro de acción similar al de la fenitoína, pero con menos efectos secundarios y mejores propiedades farmacocinéticas.
- Teratogénico.

- Indicaciones →→ Tratamiento complementario en los casos de epilepsia rebelde
- Efectos secundarios →→ Depresión, pérdida de memoria, lentitud en el habla. Cálculos renales por su efecto inhibitor sobre la anhidrasa carbónica.

FÁRMACOS QUE MODULAN CANALES IÓNICOS DEPENDIENTES DE VOLTAJE

Fenitoína

- Estructura química emparentada con la de los barbitúricos (ácido 5-fenil-5-etilbarbitúrico). Usado desde **1938**.
- Bloquea los canales voltaje dependientes del Na^+
- Inductor enzimático $\rightarrow\rightarrow$ Numerosas interacciones
- Pese a sus numerosos efectos secundarios y comportamiento farmacocinético imprevisible (sus niveles plasmáticos exigen vigilancia), se usa con frecuencia por su eficacia.

Indicado

- Crisis parciales simples, complejas y 2ª generalizadas. Ineficaz en crisis de ausencias y mioclónicas

Efectos adversos

- Vértigo, ataxia, cefalea, nistagmo.
- Sedación, confusión, deterioro intelectual.
- Hiperplasia gingival. Hirsutismo. Anemia megaloblástica
- Reacciones de hipersensibilidad sobre todo cutáneas.
- Síndrome de Stevens-Johnson
- Teratogénico

Síndrome de Stevens-Johnson es la variante severa del eritema multiforme. Es una reacción de hipersensibilización que afecta la piel y las membranas mucosa y que se presenta en respuesta a medicamentos, infecciones o enfermedad. Alta tasa de mortalidad.



Valproato sódico (Depakine ®)

- Ácido graso carboxílico de cadena corta. Fármaco antiepiléptico de amplio espectro.
- Sus propiedades antiepilépticas fueron descubiertas en ratones de forma accidental en 1963. Se usaba como excipiente de otros antiepilépticos. No relacionado con ningún otro FAE
- Su mecanismo de acción no se ha identificado exactamente, pero se relaciona con 2 procesos:

Bloqueo de los canales de Na^+ dependientes de voltaje

Aumento de la concentración de GABA en el encéfalo a largo plazo

- Escasa toxicidad y sin acción sedante que junto a su eficacia lo hacen muy útil.
- Fármaco de 1ª elección en epilepsias generalizadas idiopáticas (ausencias, mioclonias y crisis generalizadas tónico-clónicas), en convulsiones febriles y en el status epileptico refractario.
- También es eficaz en epilepsias parciales y generalizadas secundarias (síndrome de Lennox-Gastaut), y en la epilepsia fotosensible (de elección).

* Variante de epilepsia infantil de difícil manejo, que aparece entre los 2-6 años, caracterizada por convulsiones frecuentes y diversas; a menudo se acompaña de retraso mental y problemas conductuales.

Efectos adversos

- Presenta mucho menos efectos colaterales que otros FAE.
- **10%** de los pacientes el pelo se torna fino y rizado.
- Hepatotoxicidad, rara, pero grave.
- Es teratogénico →→ Espina bífida

Carbamazepina (Tegretol ®)

- Antiepiléptico y analgésico (neuralgia del trigémino), con cierta acción antidepresiva. Inicialmente comercializado para la neuralgia del trigémino.
- Introducida en **1952**, es uno de los medicamentos más empleado en el tratamiento de la epilepsia.
- Actúa principalmente inactivando los canales de sodio voltaje dependientes, con reducción de la activación repetitiva de los PtA.

- Potente inductor enzimático, acelera el metabolismo de muchos fármacos (fenitoína, warfarina). Se recomienda no combinarla con otros FAE.

Indicaciones

- Indicada en todas las formas de epilepsia -exceptuando las crisis de ausencia- en las neuralgias del trigémino, dolor neuropático y en el trastorno bipolar en psiquiatría.
- Mejora la capacidad de aprendizaje por lo que es bueno para los niños estudiantes.
- Mejora la ansiedad de los alcohólicos

Efectos adversos

- Escasa incidencia de efectos adversos. Menores que los de otros FAE.
- Somnolencia, mareos, ataxia, alteraciones mentales. Retención hídrica (hiponatremia) y diversos efectos digestivos y cardiovasculares.
- Reacciones de hipersensibilidad muy raras
- Frecuentes al iniciar tratamiento. Para evitarlos usar dosis bajas al principio, hasta alcanzar la autoinducción.

Lamotrigina (Lamictal ®)

- Se descubrió de manera fortuita; se diseñó como agente antifolatos.
- Bloquea la permeabilidad de los canales de Na^+ y probablemente sobre los de Ca^{2+} .
- Combinada o en monoterapia en prácticamente todos los tipos de epilepsias: parciales, generalizadas primarias criptogénicas y secundarias. Particularmente útil en las crisis de ausencias.
- También en el tratamiento de trastornos psiquiátricos relacionados.
- Pocos efectos adversos. Bien tolerado. Náuseas, mareos, ataxia, reacciones de hipersensibilidad cutáneas y teratogénesis.

Zonisamida

- Sulfamida con estructura similar a la serotonina.
- Bloquea los canales de Na^+ dependientes del voltaje y los canales de Ca^{2+} tipo T de bajo umbral.
- Tratamiento coadyuvante de crisis parciales y secundariamente generalizadas, y puede ser eficaz en también en las epilepsias generalizadas.
- Sin efectos adversos graves. Somnolencia, reducción de apetito y pérdida de peso.

Oxcarbazepina (Trileptal ®)

- Derivado de la carbamazepina desarrollado para para evitar la autoinducción y las interacciones farmacocinéticas del compuesto original.
- Bloquea los canales de de Na^+ activados por cambios de voltaje, modula los canales de Ca^{2+} y aumenta la permeabilidad al K^+ .
- Indicaciones similares a los de la carbamazepina →→→ Epilepsias parciales, en monoterapia o combinada, incluso con la propia carbamazepina, en epilepsias que no responden a esta.

Etosuximida

- Fármaco desarrollado de manera empírica, modificando la estructura del anillo del ácido barbitúrico.
- Bloquea los canales del calcio del tipo-T, localizados en el tálamo, el cual reduce la comunicación tálamo-cortical.
- Principal fármaco en el tratamiento de las crisis de ausencias infantiles (particularmente bien tolerado y selectivo). Puede exacerbar otras formas de epilepsia.
- Efectos adversos relativamente escasos. Principalmente náuseas y vómitos.

Pregabalina (Lyrica ®)

- Análogo lipófilo del GABA, es eficaz como tratamiento asociado en crisis focales y secundariamente generalizadas.
- También se utiliza en el dolor neuropático, en trastornos de ansiedad generalizada de adultos y en fibromialgia.
- Efectos adversos leves. Principalmente mareos y somnolencia