



55
29.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN**

**"MANEJO TERAPEUTICO DEL
PACIENTE EPILEPTICO"**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO
P R E S E N T A :
PERA GONZALEZ JORGE

ASESOR: O.F.B. M^o. EUGENIA R. POSADA GALARZA

CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO. DE MEX.

1997

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A mí madre, aunque ausente
el haber sembrado en mí su amor,
su juventud y su esperanza.

A mí padre, por regresar
y permitirme compartir,
estos momentos.

A mis hermanos, y hermanas
por los momentos buenos,
y por ser los pilares,
para que yo siguiera estudiando.

A mis amigos, compañeros de estudio
por siempre darnos la mano y
por no sentir egoismos.

A mis profesore, por entender
mis preguntas e inquietudes,
y por no darme la espalda.

A mí asesora, Ma. Eugenia
por su paciencia y por todas
sus enseñanzas.

A todas las personas que laboran,
en la Clínica Brimex, por su apoyo
y sinceridad para conmigo.

A Santamaría Sandoval, por enseñarme
a comprender mis errores
y ayudarme a corregirlos.

A la Familia Zuñiga,
por permitirme usar
su computadora.

A mí Familia, por que
en cada momento
me han brindado su apoyo.

INDICE

<u>CONTENIDO</u>	<u>PAGINA</u>
JUSTIFICACION	1
HIPOTESIS	2
OBJETIVOS	3
INTRODUCCION	4
1.- GENERALIDADES	8
1.1.- ANATOMIA Y FILOGENETICA	8
1.1.1.- Neurona	10
1.1.2.- Neuroglia	11
1.2.- CONCEPTO DE EPILEPSIA	11
1.3.- EPIDEMIOLOGIA	12
1.4.- CLASIFICACION DE EPILEPSIAS	13
1.4.1.- Crisis Parciales	16
1.4.2.- Crisis Generalizadas	19
1.5.- FISIOPATOGENIA DE LA EPILEPSIA	23
1.5.1.- Bases Electrofisiológicas	23
1.5.2.- Bases Neuroquímicas	25
2.- DIAGNOSTICO DE LA EPILEPSIA	33
2.1.- METODOS DE DIAGNOSTICO	39
2.1.1.- Tomografía	39
2.1.2.- Imágenes de Resonancia Magnética	40
2.1.3.- Tomografía por Emisión de Positrones	41
2.1.4.- Rayos X	41
2.1.5.- Angiografía	41
2.1.6.- Electroencefalograma	41
3.- MANEJO TERAPEUTICO DEL PACIENTE EPILEPTICO	45
3.1.- TRATAMIENTO EMPIRICO	45
3.2.- CUANDO INICIAR LA FARMACOTERAPIA	47
3.3.- ELECCION DEL TRATAMIENTO	49
3.3.1.- Principales Fármacos Antiepilepticos	49

3.3.2.- Efectos Adversos de los Fármacos Antiepilépticos	54
3.3.2.1.-EFECTOS ADVERSOS EN LA MUJER	58
3.3.3.- Costo del Tratamiento	58
3.4.- ELECCION DE LA DOSIS	59
3.4.1.- Interacciones Farmacológicas	59
3.4.1.1.- INTERACCIONES FARMACOLOGICAS CON OTROS FARMACOS	63
3.4.2.- Alteración en la Absorción	65
3.4.3.- Alteración en la Distribución	65
3.4.4.- Alteración en la Biotransformación y Eliminación	68
3.5.- FRECUENCIA DE DOSIFICACION	67
3.6.- GUIAS DE DOSIFICACION DE FARMACOS ANTIEPILEPTICOS EN EL NIÑO Y EN EL ADULTO	68
3.7.- SEGUIMIENTO CUANDO LOS MEDICAMENTOS SON EFICACES	69
3.7.1.- Cuando suspender los Medicamentos	71
3.7.1.1.-PAUTAS PARA LA SUSPENCIÓN DE MEDICAMENTOS	72
3.8.- SEGUIMIENTO CUANDO LAS CRISIS SON PARCIALMENTE CONTROLADAS	74
4.- VARIABILIDAD INDIVIDUAL	78
4.1.- VARIABILIDAD EN EL NIÑO Y PACIENTE PEDIATRICO	78
4.1.1.- Epilepsia de difícil control en Niños	81
4.2.- VARIABILIDAD EN EL PACIENTE DE EDAD AVANZADA	82
4.3.- VARIABILIDAD EN LA MUJER Y EMBARAZO	83
4.4.- VARIABILIDAD DURANTE EL DESARROLLO DE FARMACOS	85
5.- OPTIMIZACION FARMACOCINETICA	87
5.1.- EN LA BIODISPONIBILIDAD DEL FARMACO	87
5.2.- HIPOALBUMINEMIA	89
5.3.- DAÑO RENAL	89
5.4.- DAÑO HEPATICO	90
5.5.- EMBARAZO	90
5.6.- ANCIANO	91
5.7.-SOBREDOSIS	91

6.- INICIO DEL TRATAMIENTO	92
6.1.- MONOTERAPIA	92
6.2.- EDUCACION SANITARIA	94
6.2.1.- Objetivos de la Educación Sanitaria	95
6.2.2.- Selección de grupos de Trabajo	95
6.2.3.- Asesoramiento en el uso adecuado de los Fármacos	97
7.- MONITOREO DE LAS CONCENTRACIONES DEL FARMACO	104
7.1.- INDICACIONES CLINICAS PARA MEDIR LAS CONCENTRACIONES DEL FARMACO	105
7.2.- PROCEDIMIENTO	106
7.3.- INTERPRETACION DE RESULTADOS	107
7.4.- AJUSTE DE LA DOSIS	108
8.- ESTADO EPILEPTICO	110
8.1.- CIRUGIA	113
8.1.1.- Orientaciones Futuras	114
9.- TRATAMIENTO NO FARMACOLOGICO	118
9.1.- USO DE LA VITAMINA E	120
9.2.- COMIDA CETOGENICA	121
9.3.- PREVENCIÓN DE LA EPILEPSIA	121
9.4.- PRONOSTICO DE LA EPILEPSIA	122
ANALISIS	123
CONCLUSIONES	126
APENDICE A	128
APENDICE B	129
APENDICE C	130
APENDICE D	131
BIBLIOGRAFIA	146

INDICE DE TABLAS

TABLA

PAGINA

A. Clasificación de las epilepsias de acuerdo a su sintomatología clínica	13
B. Clasificación de las epilepsias y síndromes epilépticos	14
C. Causas probables de epilepsia según la edad de comienzo	36
D. Factores precipitantes de crisis	48
E. Fármacos utilizados en el tratamiento de la epilepsia	51
F. Efectos colaterales más comunes los principales fármacos antiepilépticos	55
G. Patologías y fármacos antiepilépticos; cuyo efectos colaterales pueden repercutir en el estado de salud del paciente	58
H. Fármacos que aumentan la concentración de Fenitoina	61
I. Fármacos que decrecen la concentración de Fenitoina	62
J. Efecto de la Fenitoina sobre otros fármacos	62
K. Fármacos que aumentan el efecto de Carbamacepina	63
L. Efecto de la Carbamacepina sobre otros fármacos	63
M. Interacciones farmacológicas con otros fármacos antiepilépticos	64
N. Guías de dosificación para los fármacos antiepilépticos en el adulto y niños mayores de 12 años	68
Ñ. Guías de dosificación para fármacos antiepilépticos en el niño	69
O. Protocolo estándar para el recién nacido	80
P. Programa de tratamiento con gammaglobulinas	81
R. Porcentaje de filtrado glomerular, relacionado con la depuración de creatinina	83
S. Régimen de dosificación para neurotín en pacientes con daño renal	90
T. Diferentes grupos de trabajo dependiendo de su edad	96
U. Pasos en la aplicación de las soluciones intravenosas	100
V. Criterios para una indicación apropiada	106
W. Comparación de métodos analíticos empleados en el monitoreo del fármaco	107
X. Impacto de la cirugía en pacientes con epilepsia refractaria	117

INDICE DE FIGURAS

FIGURA

PAGINA

1. Similitud de los fármacos antiepilépticos con el cambio del sustituyente X, en la molécula de fenobarbital	6
2. Factores que intervienen en la neurulación, según Schroeder	9
3. La Neurona según Gregorie Batier	10
4. Células que componen la Neuroglía	11
5. Fibras de conexión cortas y largas y su relación con las diferentes zonas del cerebro	16
6. Variedades de punta y ondas durante el registro electroencefalográfico	18
7. Trazos electroencefalográficos más comunes	22
8. Sinapsis (A) y trayectoria del impulso nervioso (B)	26
9. Estructura del receptor del acetilcolina	27
10. Reacción de síntesis de la acetilcolina	28
11. Reacción de síntesis	29
12. Receptor GABA en el cerebro	30
13. Transformación de Glutamato a succinato	31
14. Diferentes vías de degradación de la Glicina	32
15. Método de implantación de electrodos 10-20	42
16. Canal de sodio	43
17. Gráfico de variación en el flujo de iones	43
18. Relación entre la vida media de un fármaco y el estado estacionario	60
19. Factores que intervienen en la variabilidad individual	86
20. Fórmula estándar para la corrección de la dosis	109

A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES EN INGENIERIA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
SECRETARÍA DE EDUCACIÓN PÚBLICA
COLEGIO DE INGENIEROS
COLEGIO DE PROFESIONALES

MANEJO TERAPEUTICO DEL PACIENTE EPILEPTICO

JUSTIFICACION:

La mayor parte de los medicamentos antiepilépticos provocan sedación, alteraciones del funcionamiento hepático, discrasias sanguíneas y toxicidad en medula ósea, entre otros efectos. Con el fin de atender estos y otros efectos colaterales más específicos de cada fármaco se hará una revisión bibliográfica, con el fin de destacar las ventajas y desventajas de cada medicamento comúnmente utilizado para el tratamiento de la epilepsia.¹²

El farmacéutico debe desempeñar un papel activo en el uso correcto de los fármacos mediante; el asesoramiento y revisión de su terapia medicamentosa (perfil farmacológico), en coordinación con el médico y la enfermera, sólo así, podrá actuar como un verdadero asesor de la salud.⁴⁴

El perfil farmacológico, se le conoce a toda evaluación de la terapia medicamentosa para detectar errores de prescripción, tales como: dosis incorrectas, duplicidad de medicamentos, efectos colaterales, interacciones farmacológicas, incompatibilidades, etc. Tales aspectos darán la pauta de *NO* administración de algún fármaco, recomendar su sustitución o ajustar su dosis.

El presente trabajo pretende manejar la información contenida en la bibliografía, para proponer el manejo terapéutico del paciente con epilepsia, no solo enfocado a su medicación, sino, a su educación y asesoramiento..

HIPOTESIS:

- Durante la revisión de las diferentes terapias antiepilépticas se recabará información suficiente de la idiosincrasia de los diferentes medicamentos antiepilépticos, entonces, se podrá vertir tales conocimientos a la clínica, para dar la pauta en el establecimiento del manejo del paciente epiléptico.

OBJETIVOS:

- Realizar una revisión bibliográfica de actualización de las diferentes terapias antiepilépticas y establecer el manejo terapéutico del paciente epiléptico.
- Establecer la responsabilidad clínica del farmacéutico en la optimización de la terapia antiepiléptica.

INTRODUCCION:

La epilepsia era bien conocida por los antiguos griegos, desde los tiempos Hipocráticos. Se ha insistido en borrar la creencia del carácter sobrenatural de la epilepsia. Sin embargo, por temor o ignorancia el enfermo epiléptico sigue siendo objeto de discriminación en nuestra Sociedad. En un tiempo Hipócrates señaló; que la epilepsia se trataba de una enfermedad de origen orgánico. Este punto de vista más racional no persistió. Y en el periodo Medieval se pensaba que la epilepsia era la presencia de espíritus malignos.

Etimológicamente la palabra epilepsia deriva de una preposición y un verbo irregular griego *epilambain*, que significa: "ser recogido bruscamente".

"En México, Martín de la Cruz médico azteca del s. XVI. En el código Badiano hace alguna referencia (1552), especialmente en relación con el tratamiento de la epilepsia. Sin embargo, no fue hasta el s. XIX, cuando Heberden, describió algunas características clínicas de la epilepsia. En 1805 Juan Etienne Dominique Esquirol acuñó los términos *grand mal* y *petit mal*, que afortunadamente en la actualidad ya no se deben utilizar."

En 1861 Hughlins Jackson, pensó que los síntomas de la enfermedad podían derivar de irritaciones dentro del cerebro que conducen a descargas excesivas de las células nerviosas. Y en 1862 Jean Martin Charcot, hizo observaciones

clínicas especialmente sobre la diferencia de histeria y la epilepsia. Estas y otras tesis fueron especialmente confirmadas mediante el uso del electroencefalograma a fines de 1920.^{55,63}

Respecto a su tratamiento, se hacían proposiciones de un parecido nivel de elaboración. Estas incluían la trepanaciones, durante la segunda mitad del siglo pasado se descubrieron cráneos trepanados en los lugares que corresponden al periodo neolítico de nuestra Era que confirman este hecho; de intentar dar salida a espíritus o vapores malignos a los que se les atribuían las crisis epilépticas.

Los primeros medicamentos empleados en el tratamiento de la epilepsia, fueron descubiertos en su mayoría por observaciones clínicas de los efectos secundarios de algunos compuestos. Charles Locock quién en 1857 introdujo bromuros; aparentemente se basó en los efectos anafrodisiacos atribuidos al bromuro de potasio (KBr). Desafortunadamente el tratamiento prolongado producía toxicidad crónica, por lo que fue relegada.⁴²

El segundo y todavía uno de los fármacos más utilizados para el tratamiento de la epilepsia en niños fue el fenobarbital, utilizado por primera vez por Alfred Hauptmann en 1912. Tiene la desventaja de ser hipnótico, propiedad que frecuentemente impide al médico utilizar dosis suficientes para asegurar la protección completa contra las crisis epilépticas. La mayor parte de los agentes clínicamente útiles, guardan íntima relación con el fenobarbital (ver figura 1).

Fue hasta 1938 cuando Merrit y Putnam, realizaron el descubrimiento fundamental de la Fenitoina durante un programa farmacológico sistemático sobre compuestos anticonvulsivantes potenciales.

Las oxazolidionas, seguida por las succinamidas (Etosuximida). Estos fármacos fueron los primeros útiles en el manejo de las crisis de ausencias.

Figura 1: Similitud estructural de los fármacos antiepilépticos con el cambio del sustituyente en X, en la molécula de fenobarbital.²⁸

FARMACO	SUSTITUYENTE X	
BARBITURICOS	-CO-NH-	
DESOXIBARBITURICOS	-CH ₂ -NH-	
HIDANTOINAS	-NH-	
OXAZOLIDINADIONAS	-O-	
SUCCINIMIDAS	-CH ₂ -	
ACETILUREAS	-NH ₂	

En 1952 se encontró un nuevo fármaco, la primidona (desoxibarbiturato), cuyo metabolitos de excreción son: el fenobarbital (entre otros). En la actualidad su uso es limitado debido a sus efectos colaterales concomitantes.

En 1960 se conocieron las benzodiazepinas, que presentan grados variables de propiedades (relajante muscular, sedante, y anticonvulsivante). El Diacepam, nitracepam y cionacepam. Todos ellos efectivos para un amplia variedad de tipos de epilepsia. El Diacepam es utilizado actualmente en el tratamiento inmediato del estatus epilépticus.

“La carbamacepina es un derivado tricíclico estructuralmente parecido a la imipramina (Antidepresor), que se utilizó inicialmente en el tratamiento de la neuralgia del trigémino y más tarde demostró su eficacia en el tratamiento de la epilepsia.”

El compuesto comúnmente llamado valproato (ácido valproico), fue introducido en 1964 en Francia, para el tratamiento de las crisis generalizadas y parciales con o sin crisis tónico-clónico.⁶³

En México actualmente gracias a tratados internacionales cuenta con la importación de patentes, que han aumentado el reservorio de fármacos

antiepilépticos. El desarrollo de nuevos fármacos en un periodo relativamente corto (*entre el s. XIX y XX*), es justificado por el aumento de pacientes resistentes (25%) al tratamiento, con los fármacos convencionales.⁶⁰ Aquellos nuevos medicamentos ya son en su mayoría comercializados en México, son efectivos contra crisis parciales con o sin generalización y en estudios controlados han sido dados para el tratamiento de ausencias, crisis mioclónicas y generalizadas.⁶⁹ En esta lista están los siguientes: oxcarbacepina, felbamato, gabapentina, vigabatrin, topiramato, zonisamida, tiagabine, remacemida y levetoracetam. Que en su mayoría ya son empleados en la clínica, mientras que otros pueden ser probablemente disponibles hasta el nuevo milenio.⁸

1.- GENERALIDADES.

1.1.- ANATOMIA Y FILOGENETICA:

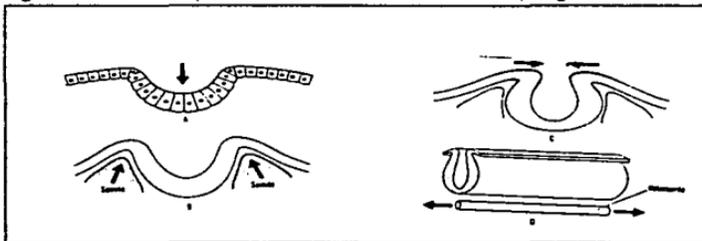
"Mientras que en los organismos primitivos, el sistema nervioso esta formado por una red de células neuronales, en los más evolucionados incluso el hombre, como resultado de un proceso de cefalización y segmentación progresivos se delimitan dos porciones el eje neural o sistema nervioso central (SNC), y los nervios periféricos o sistema nervioso periférico (SNP)".⁸¹

El SNC comprende el encéfalo o cerebro, el tallo encefálico y la médula espinal. El SNP está integrado por nervios craneales y raquídeos. En tanto que el autónomo, que es más bien una división involuntaria y que en realidad es parte del SNP consiste en las divisiones simpáticas y parasimpáticas que influyen en glándulas, vasos sanguíneos, músculo liso y órganos internos.

El SNC deriva del Ectodermo; capa que experimenta un engrosamiento durante la embriogénesis, originando la placa neural (Ver figura 2), en la línea media del dorso del embrión. Poco después, los bordes laterales de la placa se elevan al mismo tiempo que su parte central se hunde, formando en este momento el surco neural. Se hace cada vez más profundo, sus paredes se elevan y se aproximan paulatinamente hasta formar el tubo neural.

La Notocuerda determina el adelgazamiento normal del piso del tubo, mientras que los somites intervienen en el aumento de espesor de las paredes neurales, antes del cierre del neuroporo. Posteriormente aparecen dilataciones en la región cefálica del tubo neural que van a quedar alojadas en la cavidad craneal (Ver diagrama A).⁴⁹

Figura 2: Factores que intervienen en la neurulación, según Schroeder.⁴⁹



(A) INVASIÓN INICIAL BAJO EL EFECTO DE LOS MICROFILAMENTOS, (B) ELEVACIÓN DE LAS PAREDES NEURALES POR EL DESARROLLO DE LOS SOMITES, (C) CONVERGENCIA HACIA LA LÍNEA MEDIA DEL ECTODERMO NO NEURAL Y (D) ELONGACIÓN DE LA NOTOCUERDA.

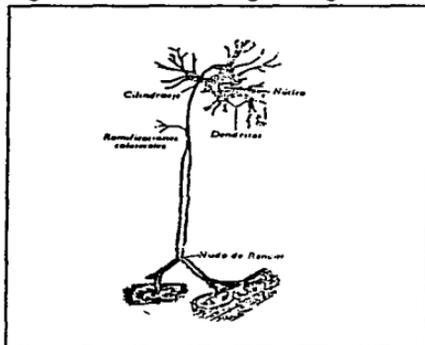
Diagrama A: Estructuras derivadas de las vesículas cerebrales.⁴⁹

VEÍCULAS PRIMARIAS	VEÍCULAS SECUNDARIAS	ESTRUCTURAS	GANGLIOS
I. PROSENCEFALO	1. TELEENCEFALO	<ul style="list-style-type: none"> CORTEZA CEREBRAL NUCLEOS CAUDALES NUCLEOS SUBSTANCIA GRIS NUCLEOS SUBSTANCIA BLANCA NUCLEOS CAUDALES NUCLEOS SUBSTANCIA GRIS NUCLEOS SUBSTANCIA BLANCA 	<ul style="list-style-type: none"> VEGIGUILLAS LATERALES VEGIGUILLAS ANTERIORES
	2. MIELENCEFALO	<ul style="list-style-type: none"> EPITALAMO TALAMO HIPOTALAMO NUCLEO SUBSTANCIA GRIS NUCLEO SUBSTANCIA BLANCA NUCLEO SUBSTANCIA GRIS NUCLEO SUBSTANCIA BLANCA 	<ul style="list-style-type: none"> VEGIGUILLAS ANTERIORES VEGIGUILLAS ANTERIORES
II. MESENCEFALO	3. MESENCEFALO	<ul style="list-style-type: none"> TETUM PERFORACIONES CEREBRALES 	<ul style="list-style-type: none"> ADHUCION CEREBRAL
	III. METENCEFALO	4. METENCEFALO	<ul style="list-style-type: none"> PONTE VERGUELO
5. MELENCEFALO		<ul style="list-style-type: none"> NUCLEO 	<ul style="list-style-type: none"> VEGIGUILLAS

1.1.1.- Neurona:

Histológicamente el SNC esta integrado por unidades nerviosas morfológicamente simples llamadas neuronas y tejido de sostén, El primero esta constituido por un cuerpo celular y prolongaciones las que por su parte constituyen las fibras nerviosas (Ver figura 3), el segundo esta integrado, por los distintos elementos de la neuroglía.

Figura 3: La neurona según Gregorie Batier.⁴⁰

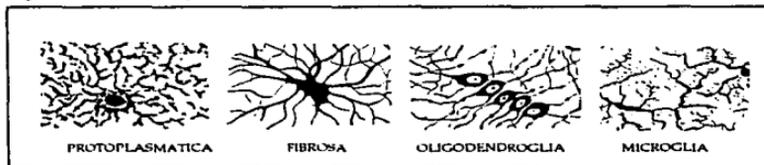


Las dendritas en la neurona constituyen la parte receptora y el axón o prolongación el transmisor con respecto al influjo nervioso, es decir, las primeras recogen y envían el impulso hacia el cuerpo celular y la segunda lo trasmite desde el cuerpo celular a la parte terminal del axón,⁵¹ haciéndolo pasar por mecanismos electrodinámicos. Al llegar a la terminal axónica se modula el influjo nervioso por procesos químicos dependientes del voltaje.

1.1.2.- Neuroglía:

La neuroglía está compuesta por tres grupos de células principales: astrocitos, oligodendrocitos y las células de la microglía (Ver figura 4). Los astrocitos son los elementos más numerosos, de mayor tamaño y más complicados, distinguiéndose dos tipos: El astrocito fibroso o célula araña y el astrocito protoplasmático o célula musgosa. Estas cubren gran parte del cuerpo celular; las dendrita y los axones. Los astrocitos fibrosos son más numerosos en la sustancia blanca y los protoplasmáticos en la sustancia gris. Los oligodendrocitos están constituidos por un pequeño cuerpo celular piriforme con núcleo excéntrico. La microglía está formada por pequeños componentes alargados, con un cuerpo celular irregular. Los elementos de la microglía pueden transformarse en macrófagos y movilizarse en el caso de agresiones a la neurona. Otros componentes son la mielina y sustancias lipóideas.⁶¹

Figura 4: Células que componen la Neuroglía.⁶¹



1.2.-CONCEPTO DE EPILEPSIA:

Diversos autores como Theodore Millon, consideran a la epilepsia como un síndrome bastante frecuente,⁵⁵ que comprende una gran variedad de estados clínicos periódicos. Desde el punto de vista neurológico, el proceso epiléptico

consiste en descargas espontaneas y masivas de grupos de células cerebrales llamada: Foco epiléptica; esta afección paroxística no solo desencadena accesos bruscos motores con o sin pérdida del conocimiento, sino también, una gran variedad de síntomas con o sin convulsiones, que dependen en su mayoría de la localización y vía de difusión del estímulo anormal (foco). El paciente experimenta de forma bastante *intensa* las mismas conductas, pensamientos y sentimientos que normalmente son activados por los tejidos cerebrales afectados. Cuando la descarga tiene tendencia a repetirse hablamos entonces de epilepsia.^{55,47}

1.3.- EPIDEMIOLOGIA:

La incidencia de la epilepsia es difícil de conocer con exactitud debido a que el paciente esconde el diagnóstico o no acude al médico. Se acepta que la incidencia anual se sitúa entre 30 a 50 casos por cada 100000 habitantes (1 a 2 millones en E.U.A.). Afecta a cerca de 50 millones de personas en todo el Mundo.⁷ La incidencia de la epilepsia varía con la edad; el 76.8% de los casos se presenta antes de los veinte años de edad, el 16.3% aparece en el adulto joven, el 5.2% corresponde a los adultos y el 1.7% a las personas de edad avanzada (aunque este porcentaje cada vez es mayor). Según el sexo, las tasas para el hombre son más altas, pero las diferencias son mínimas en relación con las tasas de incidencia para la mujer.⁶⁴

Una valoración de la contribución genética es complicado por el gran número de influencias. Se ha discutido que la epilepsia tiene una herencia autosómica dominante, aunque una herencia poligenética es también posible -aunque el gen del síndrome mioclónico juvenil (espasmos infantiles) ha sido localizado en el cromosoma 6.¹⁸ El riesgo de transmisión de la epilepsia es pequeña de padres a hijos, La incidencia acumulada en un periodo de 40 años, se encuentra que para: Padres es de 1.8%, hermanos de 2.9% y descendencia de 5.6%).⁴⁵

1.4.- CLASIFICACION DE LA EPILEPSIAS:

Para tener un patrón comparable y así uniformar las investigaciones fue preciso idear una clasificación *-taréa que aún continúa-*. Existen distintas clasificaciones, pero para fines propios de la tesis, sólo contemplaremos dos de ellas: a) Por síndromes epilépticos (Ver tabla B); y b) Por su forma clínica de la epilepsia (Ver tabla A).⁷⁷

Con relación a su etiología las crisis epilépticas son sintomáticas, idiopáticas y criptogénicas. Las crisis sintomáticas o secundarias, son las epilepsias causadas por una etiología bien definida. El término idiopático o primaria, se aplica a aquellas epilepsias o síndromes epilépticos que guardan relación con la edad, tienen características clínicas y electroencefalográficas definidas y presumida causa genética. El vocablo criptogénico hace referencia a una causa en la que se presume la etiología, pero esta es, desconocida no tiene características definidas en el electroencefalograma y no se le supone una causa genética, aunque también son relacionadas con la edad.⁶⁴

Tabla A: Clasificación de las epilepsias de acuerdo a su sintomatología clínica.³⁰

I.-CRISIS PARCIALES (EL FOCO EPILEPTICO SE ENCUENTRA LOCALIZADO EN AREAS DISCRETAS EN EL CEREBRO).

- A) CRISIS PARCIALES SIMPLES.
- B) CRISIS PARCIALES COMPLEJAS.
- C) CRISIS PARCIALES SECUNDARIAMENTE GENERALIZADAS.

II.-CRISIS GENERALIZADAS: (COMPLICACION BILATERAL):

- A) CRISIS GENERALIZADAS TONICO-CLONICO.
- B) CRISIS DE AUSENCIA.
- C) CRISIS MIOCLONICA.
- D) CRISIS CLONICA.
- E) CRISIS TONICA.
- F) CRISIS ATONICA.
- G) ESPASMOS INFANTILES.

Tabla B: Clasificación de las epilepsias y síndromes epilépticos. 12.22.24.83.77

EPILEPSIAS Y SINDROMES LOCALIZADOS (FOCALES, LOCALES O PARCIAL):

IDIOPATICA:

EPILEPSIA BENIGNA DE LA NIÑES; CARACTERIZADA POR CRISIS MOTORAS HEMIFACIALES DE BREVE DURACION, QUE A MENUDO EVOLUCIONAN A CRISIS GENERALIZADAS, APARECE ENTRE 3 Y 13 AÑOS DE EDAD CON RESOLUCION ESPONTANEA DESPUES DE LA ADOLESCENCIA. EL ELECTROENCEFALOGRAMA REVELA ESPIGAS INTERICTALES CEREBROTEMPORALES ACTIVADAS POR EL SUEÑO.

EPILEPSIA DE LA NIÑES CON PAROXISMOS OCCIPITALES; CUADRO SIMILAR AL ANTERIOR. COMIENZA CON SINTOMAS VISUALES, SEGUNDAS POR CRISIS HEMICLONICAS O AUTOMATISMO, CON O SIN MORFAEA.

SINTOMATICA:

EPILEPSIA DEL LOBULO TEMPORAL; EN SUS CRISIS SIMPLES PRESENTAN SINTOMAS AUTONOMICOS PSICICOS CON FENOMENOS SENSORIALES OLFATIVOS O AUDITIVOS, LLEGAN A CONSTITUIR EL 40% DE LA EPILEPSIA EN LOS ADULTOS. EL EEG MUESTRA ACTIVIDAD EN ZONAS TEMPORALES DEL CEREBRO, UNILATERALES O BILATERALES.

EPILEPSIA DEL LOBULO FRONTAL; CARACTERIZADAS POR CRISIS PARCIALES SIMPLES O COMPLEJAS, A VECES, EVOLUCIONAN A CRISIS GENERALIZADAS. SU ELECTROENCEFALOGRAMA MUESTRA ACTIVIDAD PRINCIPALMENTE EN ZONAS FRONTALES DEL CEREBRO.

EPILEPSIA DEL LOBULO OCCIPITAL; AL IGUAL QUE LAS OTRAS, SON CRISIS FOCALES QUE PUEDEN GENERALIZARSE. SU ELECTROENCEFALOGRAMA MUESTRA ACTIVIDAD INICIALMENTE EN ZONAS OCCIPITALES DEL CEREBRO.

EPILEPSIA DEL LOBULO PARIETAL; SEMEJANTE A LA ANTERIOR.

EPILEPSIAS Y SINDROMES GENERALIZADOS:

IDIOPATICA:

CONVULSIONES FAMILIARES NEONATALES BENIGNAS; SE TRATA DE CRISIS CRONICAS O APNEICAS QUE SE PRESENTAN AL 3ro o 4to DIA DE VIDA. SIN CARACTERISTICAS ESPECIFICAS EN EL ELECTROENCEFALOGRAMA Y SE HEREDA DE FORMA AUTOSOMICA DOMINANTE. EL 14% PRESENTA POSTERIORMENTE EPILEPSIA.

CONVULSIONES NEONATALES BENIGNAS; SON FAMILIARES A LAS ANTERIORES PERO EXORADICAS, PRESENTANDO ALREDEDOR DEL 8to DIA DE VIDA. NO HAY RECURRENCIA DE LAS CRISIS Y EL DESARROLLO PSICOMOTOR ES NORMAL.

EPILEPSIA INFANTIL MIOCLONICICA BENIGNA; SE CARACTERIZA POR BREVES SALVAS DE MICLONIAS DURANTE EL PRIMERO O SEGUNDO AÑO DE VIDA. EL ELECTROENCEFALOGRAMA MUESTRA PUNTA ONDA GENERALIZADAS EN LAS PRIMERAS FASES DEL SUEÑO, PUEDE HABER CRISIS GENERALIZADAS DURANTE LA ADOLESCENCIA, ACOMPAÑADO DE POSIBLE RETRASO INTELECTUAL.

EPILEPSIA INFANTIL DE AUSENCIA; OCURRE EN NIÑOS DE EDAD ESCOLAR, CON FUERTE CARGA GENETICA Y CON MAYOR FRECUENCIA EN NIÑAS. ESTA REPRESENTADA POR AUSENCIAS BREVES. EL ELECTROENCEFALOGRAMA MUESTRA TIPICA PUNTA ONDA BILATERAL, SINCRONICA Y SIMETRICA DE 3 CP; DURANTE LA ADOLESCENCIA PUEDE REMITIR A CRISIS TONICO CLONICAS O EN SU RESOLUCION.

Tabla B: Clasificación de las epilepsias y síndromes epilépticos. 12,22 24.,63,77

EPILEPSIA JUVENIL DE AUSENCIA; ES SIMILAR AL ANTERIOR, SOLO QUE APARECE DURANTE LA PUBERTAD Y TIENE UNA MAYOR INCIDENCIA DE REMITIR A CRISIS TONICO CLONICOS.

EPILEPSIA JUVENIL MIOCLONICA; SE PRESENTAN DURANTE LA PUBERTAD, CON MICLONIAS ARRITMICAS, AISLADAS, CON PREDOMINIO EN EXTREMIDADES SUPERIORES, PUEDE HACER CAER AL PACIENTE BRUSCAMENTE (SIN PERDIDA DE LA CONCIENCIA), CON FRECUENCIA SE ASOCIA CON CRISIS TONICA CLONICAS Y EN MENOR MEDIDA CON AUSENCIAS, EL ELECTROENCEFALOGRAMA MUESTRA PUNTA ONDA O POLIPUNTA, A MENUDO IRREGULARES, SE PUEDE CONTROLAR POR COMPLETO MEDIANTE EL TRATAMIENTO ADECUADO.

EPILEPSIA CON CRISIS GENERALIZADAS TONICO CLONICO AL DESPERTAR; SINDROME JUVENIL CON CRISIS GENERALIZADAS PRECIPITADAS POR FALTA DE SUEÑO O FOTOSTIMULACION, CON EN ELECTROENCEFALOGRAMA BILATERAL.

CRIPTOGENICAS, SINTOMATICAS O AMBAS:

SINDROME DE WEST (ESPASMOS INFANTILES, BLITZ-NICK-SALAAM-KROMPLE); CARACTERIZADA POR UNA BRUSCA CONTRACCION MUSCULAR MASIVA, SEGUIDA DE UN PERIODO TONICO SOSTENIDO (>10 SEG.), APARECE ANTES DEL AÑO DE EDAD, CON RAPIDO DETERIORO PSICOMOTOR CON UN ELECTROENCEFALOGRAMA DESORDENADO CON HIPSARRITMIA "MONTAÑOSO", ES CAUSADA POR VARIAS ETIOLOGIAS: METABOLICAS DISGENETICAS, INFECCIONES, TRAUMATISMOS, ETC., EN UN 46% LA CAUSA NO SE PRECISA Y CORRESPONDE A MAS DEL 5% DE EPILEPSIA, ENTRE LOS NIÑOS.

SINDROME DE LENNOX-GASTAUT; SE PRESENTA EN NIÑOS DE 1 A 8 AÑOS DE EDAD, SUS CARACTERISTICAS CLINICAS INCLUYEN CRISIS DEL MAS VARIADO TIPO, EL RETARDO MENTAL ES UN ACOMPAÑANTE OBLIGADO Y SON DIFICILES DE CONTROLAR, EL ELECTROENCEFALOGRAMA MUESTRA UNA ACTIVIDAD DE FONDO ALTERADO O PUNTA ONDA DIFUSA DE 2 CPS., MULTIFOCALES, SU PRONOSTICO ES POBRE.

EPILEPSIA CON CRISIS CONVULSIVAS MIOCLONICAS ASTATICAS; AFECTA MAS A NIÑOS ENTRE 2 A 8 AÑOS DE EDAD, EXISTE UNA PREDISPOSICION HEREDITARIA, LAS CRISIS SUELEN SER VARIADAS, FRECUENTEMENTE DESARROLLAN ESTATUS EPILEPTICUS Y SU EVOLUCION Y PRONOSTICO SON VARIABLES, EL ELECTROENCEFALOGRAMA EN UN PRINCIPIO PUEDEN SER NORMALES, PERO SUELEN APARECER RITMOS PATOLOGICOS DE 4 A 7 CPS O PUNTA-ONDA IRREGULARES Y RAPIDAS.

EPILEPSIA CON AUSENCIA MIOCLONICAS; ESTA CARACTERIZADA POR MICLONIAS RITMICAS BILATERALES, CON AUSENCIAS COMPLEJAS, PUEDE HABER DETERIORO MENTAL CON UNA PREDISPOSICION GENETICA, SE PRESENTA ALREDEDOR DE LOS 7 AÑOS DE EDAD CON MAYOR FRECUENCIA EN NIÑOS, EL ELECTROENCEFALOGRAMA MUESTRA PUNTA-ONDA SINCRONICA Y SIMETRICA DE 3 CPS.

SINDROMES ESPACIALES: (MAS QUE VERDADERAS EPILEPSIAS SON CRISIS DESENCADENADAS POR SITUACIONES ESPECIALES):

CONVULSIONES FEBRILES; SE RELACIONA CON NIÑOS DE CORTA EDAD, CARACTERIZADAS POR CRISIS GENERALIZADAS TONICO CLONICAS, DESENCADENADAS POR HIPERTERMIA DE DIFERENTE ETIOLOGIA, LAS CRISIS PROLONGADAS O NO ATENDIDAS, PUEDEN PROVOCAR UN SINDROME EPILEPTICO A POSTERIORI.

CONVULSIONES RELACIONADAS CON ALTERACIONES METABOLICAS O TOXICAS; EN SU MAYORIA CARACTERIZADAS POR CRISIS TONICO CLONICAS.

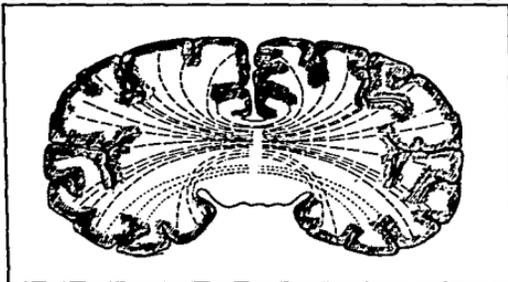
ESTATUS EPILEPTICUS; ES UN SINDROME CARACTERIZADO POR LA REPETICION DE LA MISMA CRISIS, SIN RECUPERACION ENTRE LAS CRISIS.

1.4.1.- Crisis Parciales:

Las crisis parciales son aquellas en las cuales, pueden detectarse un inicio localizado (Foco epiléptico) de la crisis, ya sea, mediante observación clínica o por registro electroencefalográfico.⁴² En este grupo incluyen principalmente a todas aquellas crisis producidas por lesiones, tales como: tumores, infecciones, traumatismos craneoencefálicos y cicatrízales.

El foco epiléptico origina una descarga eléctrica que difunde de dos maneras: 1) Alrededor de las zonas corticales y 2) Hacia zonas alejadas del cerebro. su vía de acceso depende de su localización y de la relación que guardo con ambas conexiones. (Ver figura 5)

Figura 5: Fibras de conexión cortas y largas que se relacionan con las diferentes zonas del cerebro.⁴⁹



Las manifestaciones iniciales de las crisis parciales como ya se dijo antes, depende, de la localización anatómica del foco epiléptico y sus conexiones con otras estructuras corticales o subcorticales. La descarga eléctrica puede

detenerse en cualquier punto de avance y/o evolucionar a crisis complejas o generalizadas.

Las crisis parciales se clasifican en simples cuando el paciente conserva el conocimiento (sus síntomas ictales pueden presentar muchas formas); en complejas cuando existe confusión mental y secundariamente generalizadas cuando finalizan en su máxima expresión.³²

A) Crisis parciales simples: No constituyen una dificultad en su diagnóstico. Pueden ser motoras, sensoriales, autonómicas, psiquiátricas o combinaciones entre ellas.

Las que presentan síntomas motores se caracterizan por iniciar con movimientos clónicos o tónicos en un miembro o en la cara. Y con el tiempo pueden ampliarse a áreas vecinas -marcha jacksoniana-. Sin embargo, más a menudo la descarga ictal de la corteza frontal, activa grupos musculares múltiples para producir complejos movimientos de reacción como: volver la cabeza, los ojos o el cuerpo hacia un lado. Otras manifestaciones consisten en alteraciones del habla, contracciones espasmódicas de los ojos o párpados, risas inapropiadas no relacionadas con el humor (epilepsia gelástica).

Puede presentarse signos negativos una vez superada la crisis (parálisis de Todd) y rara vez persiste por más de 48 horas.⁵²

Los síntomas sensoriales son menos frecuentes y ocurren por lesiones en o conectadas con la corteza sensorial primaria, por lo tanto origina parestesias o adormecimientos localizados, cuando provienen del lóbulo parietal; visiones luminosas sin forma en el caso de lesiones en el lóbulo occipital; sobreviene en general sensaciones olfatorias y gustativas desagradables, vértigo y ruidos a partir de lesiones, en áreas correspondientes a la corteza temporal (son las más

frecuentes). En ocasiones también sobreviene signos negativos como ceguera, sordera y anestesia.⁷⁹

Los síntomas autonómicos, suelen ser causados por afecciones de las estructuras límbicas, que se proyectan hacia el hipotálamo y tronco cerebral. Incluyen sensaciones de elevación o malestar epigástrico, náuseas, palidez, dilatación pupilar, relajación de esfínteres (incontinencia), arritmias, etc..

Los síntomas psiquiátricos, son más, comunes en crisis parciales complejas. Se pueden acompañar las descargas ictales de la corteza límbica y de asociación. Entre estos síntomas se encuentran los estados dismnésicos (*Deja vu* y *Jamais vu*), pensamiento forzado, alteraciones cognoscitivas, ilusiones, alucinaciones y deformación del tiempo.^{24,32}

Los síntomas somatosensoriales, son originados por crisis que afectan áreas posrolándicas presentándose como fenómenos parestésicos y pueden progresar de la misma forma que las motoras.²⁴

El electroencefalograma muestra una gran variedad de formas punta-onda (Ver figura 6). El área de mayor descarga se encuentra circunscrita en un hemisferio.^{63,78}

Figura 6: Variedades de punta y ondas durante el registro electroencefalográfico.⁶³



B) Crisis parciales complejas: Normalmente llamadas crisis del lóbulo temporal psicomotoras. Son más frecuentes entre los adultos y también son las más rebeldes al tratamiento. Aproximadamente el 40% de los paciente, experimentan este tipo de epilepsia. Puede ser precedida de una crisis parcial simple, que puede servir como un aviso para el paciente (por ejemplo: *aura*). El aura puede determinar el área de comienzo de la crisis y por lo general se presentan de 1 a 2 veces al día con una duración mayor a 90 segundos.³²

El automatismo es común durante el periodo de pérdida de la conciencia. Son actitudes motoras complejas involuntarias, más o menos coordinadas y repetitivas como: masticar, tragar, gestos y hasta movimientos muy complejos como caminar, aplaudir, prepara una comida, etc.. Son seguidas de amnesia y confusión más o menos duradero.^{52,63}

El aura usualmente dura más de 30 segundos, en contraste con la crisis de ausencia (ver más adelante) que duran menos de 15 segundos.³²

C) Crisis secundariamente generalizadas (grado máximo de una crisis): Cuando la descarga eléctrica no puede detenerse desencadena una crisis comicial de tipo tónico Su mecanismo esta basados en la conexión del foco epiléptico al sistema de fibras grandes de asociación, que hace posible se propagación.^{49,75}

1.4.2.- Crisis generalizadas:

A) Crisis generalizadas Tónico clónico, también llamadas Gran mal. Son aquellas en las cuales *no* existe evidencia de un inicio localizados.⁴² El electroencefalograma implica a ambos hemisferios, produciendo manifestaciones bilaterales desde el inicio de la crisis.^{63,75}

Se postula que las crisis generalizadas se originan de un grupo de células subcorticales en la porción talámica o rostral del sistema retículo activador. Esta descarga anormal se extiende o "invade" la corteza cerebral en forma bilateral por lo que produce inconsciencia. La porción caudal del sistema retículo activador de la protuberancia y bulbo resulta así sustraída a las influencias corticales, por lo tanto se produce convulsiones tonicoclónicas. De esta manera se explican los signos fundamentales : pérdida de la consciencia y las convulsiones motoras.⁷⁸

Las crisis generalizadas son la expresión máxima de una crisis, además de ser las más frecuentes y dramáticas de la epilepsia; aproximadamente 2/3 partes de las personas que padecen epilepsia (de cualquier tipo) han experimentado una crisis generalizada en algún momento de su vida.

Descripción sintomática de la crisis tonicoclónica.

Comienza súbitamente con una flexión muscular, los ojos se abren y rotan hacia arriba; seguida de una fase de extensión y en algunos pacientes emiten un ruido seco, debido a que el aire de los pulmones sale con fuerza como consecuencia de la contracción involuntaria de los músculos respiratorios. Cuando se pierde en conocimiento el paciente cae al suelo, desarrollando contracciones musculares tónicas de modo que el cuerpo se pone rígido con las piernas extendidas, los brazos flexionados y los puños cerrados (< 1 min.). Acompañado de paro respiratorio momentáneo. Se objetivisa medriasis, cianosis, aumento de la secreción salival, taquicardia e hipertensión. Luego aparecen periodos de relajación muscular con espasmos flexores breves e intensos, en los que frecuentemente se produce mordedura de la lengua y relajación de esfínteres.^{55,75} Al finalizar el paciente suele quedar en estado de estupor.⁴² Cualquier tipo de crisis puede evolucionar hacia esta forma, constituyendo la máxima expresión, por lo que se consideran estereotipadas.

En ocasiones las crisis son reacciones normales del cerebro a tensiones fisiológicas inespecíficas.¹³

B) Crisis de ausencia: También llamadas pequeño mal, se caracterizan por un abrupto retiro del conocimiento y cambio en la expresión facial (mirada al vacío). Nunca esta asociada aun aura o confusión postictal.³² Las crisis de ausencia comienzan con la niñez o la adolescencia, con una duración comúnmente menor a 10 segundos y pueden presentarse hasta ciento de veces al día.

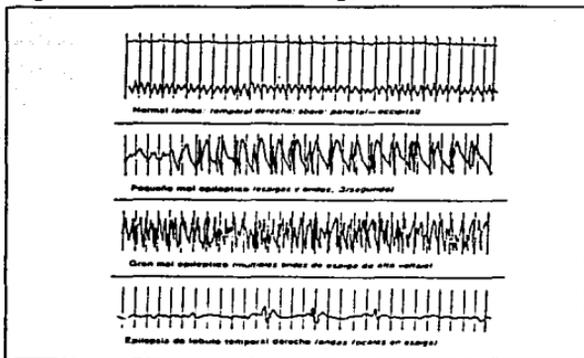
Las crisis de ausencia se divide en dos tipos: las ausencias típicas y las ausencias atípicas. Las primeras son las más frecuentes en niños en edad escolar y son muy rara en el adulto y son el paradigma de las crisis generalizadas, se inician súbitamente, con pérdida del estado de alerta, interrupción de las actividades, parpadeo, posible rotación ocular y una duración de segundos con recuperación inmediata y completa, puede asociarse con componentes clónicos, tónicos o atónicos, automatismo. Aunque este último es más frecuente en las ausencias atípicas;⁷⁵ que suelen ser más prolongadas, asociadas a otras crisis y ser resistentes al tratamiento.

El electroencefalograma muestra un patrón característico de 3 cps para las crisis típicas. Y un patrón más bajo en crisis de ausencia atípicas (Ver figura 7).

C) Las crisis mioclónicas; son caracterizadas por una abrupto contracción de los músculos "sacudidas", pudiendo causar caída al suelo. Se consideran un acontecimiento fisiológico normal la sacudida mioclónica -única- que ocurre mientras la persona esta dormida.^{63,75}

D) Las crisis clónicas: se caracterizan por contracciones rítmicas de un grupo de músculos (cara, brazos, piernas) y son más comunes en niños.

Figura 7: Trazos electroencefalográficos más comunes.⁵³



E) Las crisis tónicas; son breves (< 60 seg.). Se caracterizan por una repentina rigidez de los músculos y pérdida de la consciencia. Son frecuentemente vistas el Síndrome de Lennox Gastaut.

F) Las crisis atónicas son raras y usualmente confinadas en niños, se caracterizan por una abrupto pérdida del tono muscular (muy breve) y confusión mental postcrítico. El paciente cae al suelo y se combina con otros tipos de crisis. Son refractarias al tratamiento.

Este tipo de crisis aisladas son extremadamente raras y en general se observan como parte de los síndromes epilépticos.

G) Espasmos Infantiles: Este tipo de crisis fueron vistas en la clasificación anterior por síndromes epilépticos.⁷⁵

1.5.- FISIOPATOGENIA DE LA EPILEPSIA:

Nueva y sofisticadas técnicas de laboratorio; mediante cortes de encéfalo de grosor preciso, microelectrodos de registro intracelular y la aplicación selectiva de agentes epileptogénicos. Hay permitido un avance en el conocimiento de la patogenia de la epilepsia, tanto en, su campo ultraestructural como electrofisiológico y neurobioquímico.

1.5.1.-Bases electrofisiológicas:

El fundamentos electrofisiológico, es la aparición de espigas epilepticas interictales. Dicho registro electroencefalográfico corresponde a una serie de alteraciones en el potencial de membrana neuronal; que son la despolarización paroxística, seguida de una salva de potenciales de acción de alta frecuencia y en tercer lugar; potenciales hiperpolarizantes que inhibirán la actividad eléctrica neuronal, impidiendo que esta desencadene una crisis comicial, o postdescargas despolarizantes en el caso de que dicha actividad finalice en una forma critica (convulsión).^{4, 6, 75}

Las despolarización paroxística tiene varias características, entre ellas se encuentra:

- La conductancia de la membrana es muy alta durante la despolarización.
- La latencia de aparición es muy variable.
- La despolarización *directa* mediante la inyección de corriente intracelular, no provoca despolarización paroxística. Así mismo, la inyección de corriente hiperpolarizante no tiene efecto sobre la despolarización paroxística provocada.

- La despolarización se realiza mediante el aumento de potasio extracelular y de sodio intracelular.

En base a estas y otras características se ha llegado a proponer varias hipótesis que tratan de explicar el mecanismo, de como es generada la descarga paroxística, desencadenante de una crisis comicial en sus tres facetas: iniciación, propagación y finalización de la descarga epiléptica. Entre ellas se encuentran las siguientes.

1) El foco epiléptico, esta compuesto por células normales que disipan o generan potenciales de acción de forma normal, pero, debido a un proceso sináptico anormal se convierte en actividad anormal para otras células; aumentando la energía del estímulo que se proyecta de manera muy intensa, a través, de las líneas o proyecciones neuronales. No permitiendo la inhibición recurrente.

2) El foco epiléptico es un grupo de células intrínsecamente anormales "marcapasos", que cuando se activan de manera sincrónica generan una descarga eléctrica repentina en el cerebro, que no puede ser detenida inmediatamente, extendiéndose a otras zonas del cerebro.⁷⁵

3) La tomografía de emisión de positrones muestra una disminución de la utilización de glucosa "hipometabolismo" en algunas regiones del cerebro. Lo que origina en las neuronas una disminución de su umbral de activación, debido a la falta de cargas negativas formadas durante el metabolismo normal.⁷⁶ Esta región hipometabólica también llamada foco epiléptico, puede permanecer aquiescente durante mucho tiempo y producir sólo descargas interictales que se detectan durante el uso del electroencefalograma, sin causar síntomas o signos. Los factores precipitantes de la epilepsia son muchos (*ver más adelante*) y estos condicionan su aparición.

Se ha demostrado la existencia de potenciales en miniatura que favorecen el fenómeno llamado Kindling (encendido), cuyo efecto consiste en la reducción progresiva e irreversible de la inhibición recurrente (generada para bloquear el foco de epileptogénico), mediante pequeños impulsos eléctricos que hace que la neurona desatienda dicho bloqueo.^{63,70,75} Cuando el impulso eléctrico ya es capaz de rebasar el umbral inhibitorio, se propaga de manera intensa a otras neuronas finalizando en forma crítica. La aparición de este fenómeno es variable para cada individuo y a cada estímulo.

1.5.2.- Bases neuroquímicas:

Todo el fundamento electrofisiológico transmite probablemente un desequilibrio neuroquímico. Entre neurotransmisores excitatorios (acetilcolina, glutamato y aspartato) e inhibidores (Acido gamma aminobutirato (GABA), glicina).

A) TRANSMISION SINAPTICA MEDIADA POR ACETIL COLINA:

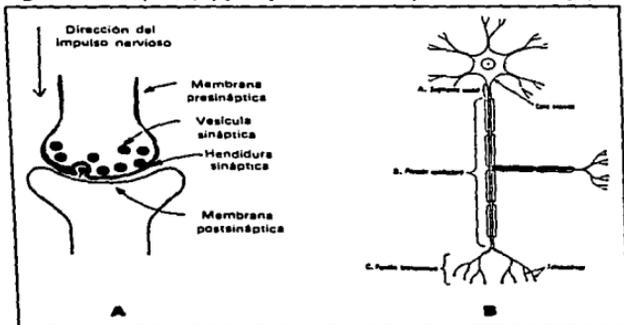
Las células nerviosas interactúan con otras células por medio de conexiones llamadas *sinapsis* (Ver figura 8), mediante sustancias químicas llamadas *neurotransmisores (NT)*, son pequeñas moléculas fácilmente difundibles, como la acetilcolina u otros, encargados de transmitir el mensaje mediante el estímulo directo (impulso nervioso) a la siguiente neurona.

La membrana presináptica está separada de la postsináptica por un espacio aproximadamente de 500 Å, denominado hendidura sináptica:

La acetilcolina es un neurotransmisor excitatorio en el sistema nervioso central y en las terminales neuromusculares. En el extremo presináptico está relleno de vesículas sinápticas "paquetes", que contienen al neurotransmisor, a la llegada del impulso eléctrico da lugar a la liberación del neurotransmisor en la hendidura

sináptica, mediante la fusión de dichas vesículas sobre la membrana presináptica. Se sabe que su liberación es en cantidades constantes en la mayor parte del tiempo produciendo intermitentes pulsos despolarizantes, que tienen una amplitud de 0.5 mV y dura alrededor de 20 msec (potencial en miniatura).

Figura 8: Sinapsis (A) y trayectoria del impulso nervioso (B).⁴⁰



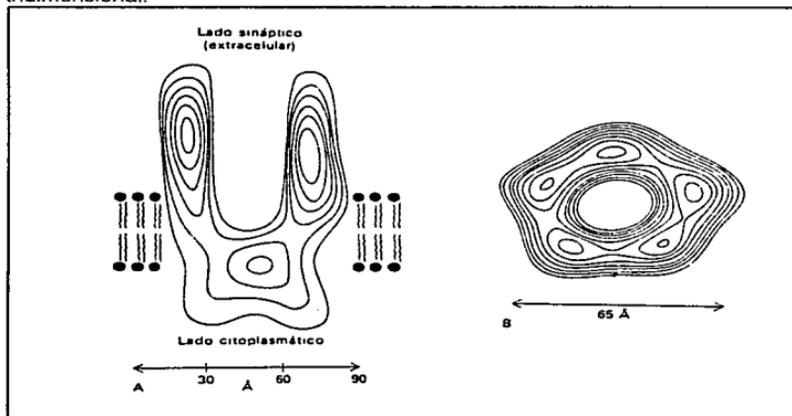
La llegada de una despolarización completa producirá un potencial de acción, resultante de la acción sincrónica de más de 300 paquetes de acetilcolina (3×10^8 moléculas) en menos de un milisegundo. Como se ha dicho antes el número de paquetes liberados depende del potencial de la membrana presináptica, en otras palabras, la liberación es una forma de secreción controlada eléctricamente.

Cuando el neurotransmisor está en la hendidura sináptica difunde hasta la membrana postsináptica, donde se combina con moléculas específicas para el llamadas receptores. Se ha estudiado en el pez Torpedo y recientemente se ha dilucidado (Niger Unwin) su forma tridimensional y constitucional. Esta formado

por cinco cadenas de polipéptidos transmembranales regularmente ordenadas alrededor de un eje central. La estructura tiene aproximadamente simetría pentagonal (Ver figura 9).

Al unirse el neurotransmisor a su receptor produce una despolarización de la membrana postsináptica (*excitación*) que se propaga a lo largo de la membrana, por medio del intercambio iónico (nódulos de Ranvier), *porción conductora*. Parecido a los superconductores trasladan la carga desde la parte inicial del axón, hasta la membrana presináptica. Con un gasto mínimo de energía proporcionado por la mielina -aislantes -que recubre a la neurona en segmentos del axón.

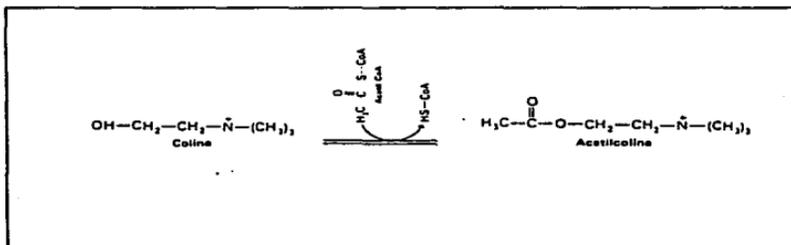
Figura 9: Estructura del receptor del acetilcolina, determinado por análisis tridimensional.⁷⁰



(A) visión longitudinal del conducto y (B) visión axial

La acetilcolina es eliminada de la hendidura presináptica por acción de la acetilcolinesterasa que la hidroliza a acetato y colina. Hay que recordar que para restaurar la excitabilidad de la membrana postsináptica debe desconectarse la señal, o sea, debe despegarse de su receptor el neurotransmisor, restaurando las propiedades de permeabilidad de dicha membrana (repolarización). Su síntesis se realiza cerca del extremo presináptico mediante la transferencia de un grupo acetilo desde la Acetil-CoA, hasta la colina. Esta reacción es catalizada por la enzima colina acetilasa (Ver figura 10).^{63,70}

Figura 10: Reacción de síntesis de la acetilcolina.



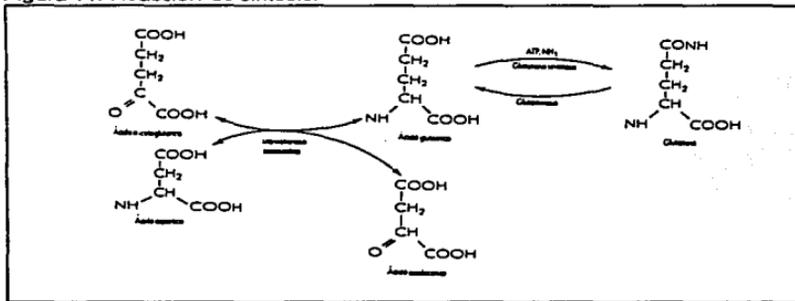
B) TRANSMISION SINAPTICA MEDIADA POR ACIDO GLUTAMICO Y ACIDO ASPARTICO:

Actualmente se considera que la mayor parte de la neuronas excitatorias (*Despolarizantes*) en el SNC, utilizan a los aminoácidos como el ácido glutámico y ácido aspártico como neurotransmisores. El Dr. Colín Bine afirma que el glutamato como otros aminoácidos juega un papel importante en la excitación

neuronal y como el principal neurotransmisor involucrado en el mecanismo de la epilepsia.

En las terminales nerviosas se encuentra el glutamato en concentraciones de 5 a 10 mM, se sintetiza a partir de glucosa u otros metabolitos del ciclo de Krebs (acetato) o a partir de la *Glutamina*, por acción de la deshidrogenasa glutámico, durante la fijación de nitrógeno (incorporación de Nitrógeno a los aminoácidos, por medio de NH_4^+). Sin embargo, en estudios realizados en rebanadas de hipocampo y corteza cerebral han demostrado que existen fosas específicas relacionadas con su función y otras con su metabolismo (Glutamina). El ácido aspártico se sintetiza directamente de la transaminación en la que es cofactor el fosfato de piridoxal. (Ver figura 11).

Figura 11: Reacción de síntesis.⁶³



La excitación glutaminérgica tiene una sensibilidad extraordinaria. El ácido glutámico puede excitar a la neurona aún en concentraciones de 10^{-8} M, con la producción de la respuesta inmediata. La inactivación del ácido glutámico es

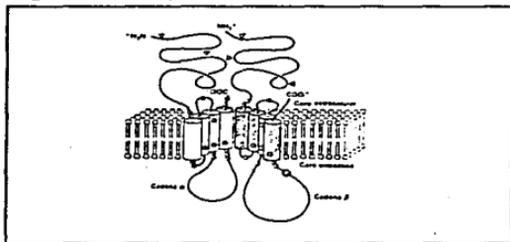
mediante su captura, en la hendidura sináptica por las células gliales que lo transforman directamente a glutamina. En el caso del ácido aspártico, es menos potente, y se ha postulado que debe ser transformado a asparagina.^{63,41}

C) TRANSMISION SINAPTICA MEDIADA POR EL GAMMA AMINOBUTIRATO (GABA):

El γ -aminobutirato (GABA), es un neurotransmisor inhibitorio (*Hiperpolarizante*) que incrementa la permeabilidad de las membrana postsinápticas al ion cloro (Cl^-). Aumentando el umbral o intensidad eléctrica mínima capaz de generar un impulso nervioso.⁷⁰

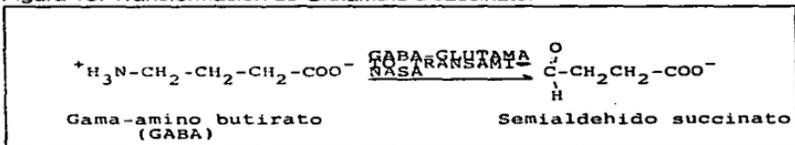
El GABA se forma por descarboxilación de glutamato en una reacción catalizada por el glutamato descarboxilasa (GAD) en la que es cofactor el fosfato de piridoxal que, a su vez, es sintetizado por la cinasa de piridoxal a partir de piridoxina (Vitamina B₆). Una disminución de la síntesis de GABA, puede ser debido a una anomalía en la producción de 5-Fosfato de piridoxal (PLP). En pacientes con crisis parciales dependientes de piridoxal, debido a un gen autosómico recesivo.²⁹

Figura 12: Receptor del GABA en el cerebro.⁷⁰



El receptor GABA, está compuesto por un tetramero $\alpha_2\beta_2$. La subunidad alfa pesa 53 Kd y sirve de unión para los barbituratos y otros fármacos. La subunidad beta pesa 57 Kd y es la parte donde se une el neurotransmisor GABA (Ver figura 12).

Figura 13: Transformación de Glutamato a succinato.⁶³



Al mismo tiempo que el GABA se une a su receptor, es capturado en la hendidura sináptica por las células gliales donde es transformado a semialdehido succinato (reacción catalizada por el GABA-Glutamato transaminasa) que después se oxida a succinato por acción de la enzima semialdehido succinato deshidrogenasa. (Ver figura 13).

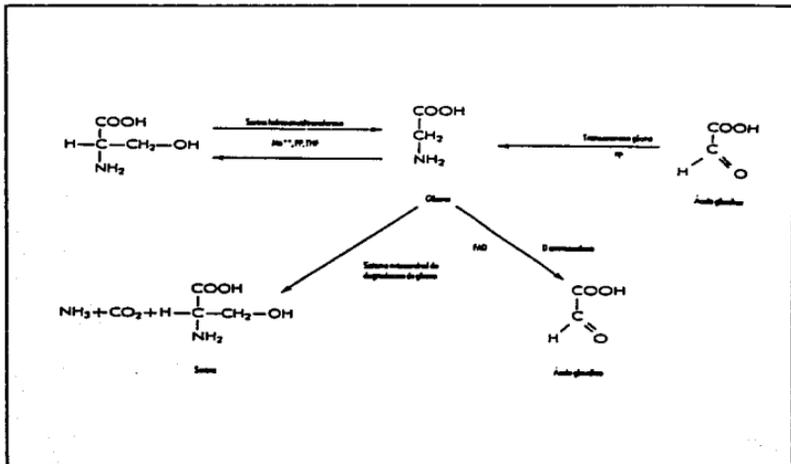
D) TRASMISION SINAPTICA MEDIADA POR GLICINA:

Desde el punto de vista estructural la glicina es el más sencillo de los aminoácidos. Se localiza de modo preferencial en las terminales nerviosas, así como, en el cuerpo celular.

La glicina actúa como neurotransmisor inhibitorio al igual que el GABA,⁶³ pero también actúa como agonista del receptor excitatorio NMDA (N-metil-D-aspartato) comportándose como una molécula dual. Su diferencia esta en el tipo de receptor en el que se une.⁶

El precursor inmediato de la síntesis de glicina es la serina por acción de la enzima hidroximetil-transferasa, en una reacción dependiente de Mn^{++} . Su degradación involucra tres vías (Ver figura 14).

Figura 14: Diferentes vías de degradación de la glicina.⁶³



2. DIAGNOSTICO DE LA EPILEPSIA.

Contar con un correcto diagnóstico desde el principio permite ahorrar dinero que se gasta en: medicamentos inapropiados, consultas por causa de un mal control de las crisis o de los efectos colaterales del mismo fármaco, y otras complicaciones. Lo que justifica el hecho de enviar al paciente al especialista (Ver diagrama B).¹²

El Neurólogo primero debe de confirmar que el paciente ha experimentado una crisis epiléptica (*Diagnóstico diferencial*). Son muchos los padecimientos que se asemejan a las crisis de epilepsia, por ejemplo las crisis convulsivas. El síncope es la causa más común de pérdida del conocimiento en el adulto y es debido, a un fallo transitorio y global de la perfusión cerebral; las crisis psicogénicas o pseudoconvulsiones es otro tipo de crisis no epilépticas su diagnóstico exige una gran experiencia y estudios psicológicos al paciente. Aunque su diagnóstico puede ser tardío cuando el paciente tiene ambas clases de crisis.⁵

Las crisis convulsivas también pueden ocurrir durante la supresión alcohólica, ataques de pánico, narcolepsia, pesadillas, desnutrición, fiebre y otros trastornos. (Pseudoseizures) Por el contrario algunos síntomas epilépticos se confunden con trastornos de la conducta, por ejemplo: La ausencia en el niño suele ser vista como un déficit de la atención, incapacidad de aprendizaje o

distracción. Y sólo cuando se realiza un electroencefalograma puede darse un diagnóstico correcto.^{12,75}

Con los métodos actuales de diagnóstico, se puede llegar al conocimiento de la causa (*etiología*) de la crisis, en un 50 a 60% de los casos. Aunque el factor más frecuentemente encontrado es el genético (26 a 37%). Las claves inmediatas del diagnóstico son: la historia clínica y la exploración médica general cuidadosa.

Tiene como objeto la historia clínica investigar las causas que precedieron a la crisis (Supresión alcohólica, narcolepsia, estrés, pesadillas, ayuno, consumo de carne de cerdo, prolongada exposición al sol, traumatismo craneocefálico); La exploración médica sirve para detectar enfermedades generales causantes de convulsiones (Ver tabla C) y las pruebas de laboratorio (EGO, función hepática, función renal, glucemia, determinación de electrolitos, LCR, coproparasitoscopia, isoenzimas, radiografía del tórax, estudio cromosómico, etc.) que se requieren para confirmar el diagnóstico.

También es recomendable obtener un electroencefalograma. A menos que se trate de un niño pequeño que presenta convulsiones febriles no complicadas (afectan al 4-9% de los niños) y son benignas en un 95-98%.

En muchos casos el electroencefalograma muestra una alteración que permite identificar el tipo de crisis convulsiva en poco más de la mitad de los pacientes,¹² de no ser así, a menudo, es recomendable practicar un electroencefalograma ambulatorio durante 24 horas; que obtener un electroencefalograma en el laboratorio después de dos horas de privación del sueño. Aumenta de esta manera la probabilidad de encontrar una alteración durante el registro a un porcentaje mayor del 80% (Chagani 1994).

Tabla C: Causas probables de epilepsia según la edad de comienzo.⁷⁵

EDAD DE COMIENZO (AÑOS)	CAUSA PROBABLE
Lactancia (0-2)	FACTORES ANTENATALES (INFECCIONES, FARMACOS, ANOXIA), MAL DESARROLLO CONGENITO, LESION CEREBRAL PERINATAL, TRASTORNO METABOLICO, (HIPOCALCEMIA, HIPOGLUCEMIA), ETC. DEFICIENCIA DE VITAMINA B ₆ , FENIL CETENURIA, DSHIDRATACION, LIPIDOSIS, PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE, Y OTRAS.
Infancia (2-10)	ANOXIA PERINATAL, LESION CEREBRAL PERINATAL O POSTERIOR, INFECCIONES (MENINGITIS, ENCEFALITIS Y ABSCESOS), INTOXICACION (CO ₂ , METALES, FARMACOS Y ALERGIAS) TROMBOSIS DE LAS VENAS O ARTERIAS CEREBRALES, O DE CAUSA INDETERMINADA (EPILEPSIA IDIOPATICA), Y CRISIS FEBRILES PROLONGADAS.
Adolescentes (10-18)	EPILEPSIA IDIOPATICA, TRAUMATISMOS INTOXICACION (ALCOHOL, FARMACOS), NEOPLASIA, DROGADICCION, ENCEFALOMALACIA, Y OTROS.
Edad media (35-60)	ALCOHOLISMO, TRAUMATISMO CRANEOENCEFALICO, NEOPLASIA (INTRACRANEALES PRIMARIAS, METASTASIS, LEUCEMIA) ENFERMEDAD VASCULAR Y DROGADICCION, INSUFICIENCIA RENAL Y DIABETES NO CONTROLADAS.
Senectud (>60)	ENFERMEDAD VASCULAR, TUMOR, ENFERMEDAD DEGENERATIVA (ENFERMEDAD DE ALZHEIMER), ENCEFALOPATIA HIPERTENSIVA, FENOMENAS HIPEROSMOLARES (hiperglucemia y uremia*), Y OTROS.

*Retracción del cerebro, provocando hemorragia en la corteza.

Un porcentaje menor al 25% de los pacientes epilépticos, pueden tener un registro electroencefalograma normal, debido probablemente; a que los electrodos implantados sobre el cuero cabelludo, no son capaces de detectar los impulsos eléctricos cuando estos son originados en zonas profundas del cerebro (Subcorteza). Paradójicamente se ha encontrado, que personas sin epilepsia presentan anomalías durante el trazo electroencefalográfico.

Cuando no se ha llegado a un diagnóstico después de un registro de 24 horas, algunos pacientes son hospitalizados, para practicarles un registro doble electroencefalograma / vídeo. El hecho de integrar los resultados del

electroencefalograma con la documentación de los movimientos corporales, es para proporcionar claves importantes para el diagnóstico. También contribuye a identificar los cuadros parecidos a convulsiones (<20%) llamados pseudocrisis o convulsiones psicógenas, en pacientes con difícil diagnóstico. Las claves de su diagnóstico son las siguientes: Las crisis se precipitan por circunstancias estresantes, tienen actividad motora asincrónica, el paciente no suele lesionarse ni ser incontinente y el electroencefalograma en la mayoría de los casos es normal (salvo tenga una combinación de ambos tipos de crisis).¹⁷

Un adulto que ha experimentado una crisis convulsiva, casi siempre es elegible para practicarle un estudio por imágenes de resonancia magnética (IRM). Debido a que este método es eficaz para detectar tumores y malformaciones arteriovenosas. Por otro lado la resonancia magnética (*ver más adelante*), no suele ser útil cuando el electroencefalograma muestra un patrón hereditario generalizado.¹²

Cuando los estudios muestran que las crisis convulsivas no son el resultado de un problema subyacente que pueda ser corregido (soluciones parenterales, vacunas, antibióticos, antimicóticos, antiparasitarios). el siguiente paso consiste en determinar el tipo de crisis de acuerdo a su sintomatología. Se hace fundamentalmente clínica, mediante la descripción detallada de las crisis por parte del paciente y los datos aportados por un testigo. Comenzando con una pregunta no dirigida, por ejemplo: *¿Dígame lo que le ha pasado?* o bien *¿Cuénteme como son sus crisis?*. Y después se formula preguntas más específicas. El mismo procedimiento se utiliza con personas que han observado las crisis:

A) El inicio de la crisis: *¿Qué es lo primero que sucede?* *¿Puede saber cuando esta próximo a tener una crisis?*. El objeto es descubrir si el comienzo es focal o

generalizado debido a su gran valor clínico para la elección correcta del tratamiento.³⁶ Algunas manifestaciones de comienzo focal son:

- **Sensoriales:** Son menos frecuentes pero pueden afectar cualquiera de los órganos de los sentidos, por ejemplo: olor o sabor desagradable, sensaciones viscerales o pinchazos, entumecimiento, hormigueo, dolor abdominal, sonidos o imágenes fuera de lugar, ilusiones, etc.
- **Motoras:** Contracción repentina de alguna extremidad o comisura bucal, automatismo, motricidad. Pueden finalizar en síntomas negativos.
- **Somatosensoriales:** Son fenómenos parestésicos o diestésicos y pueden progresar al igual que las motoras.
- **Autonómicas o vegetativas:** Usualmente presenta el paciente palidez, sudor, náuseas, vómito o cambios pupilares. Muchas veces se combinan junto con otras crisis.
- **Psíquicas:** Alucinaciones, ilusiones, deja Vu, jama Vu, sensaciones afectivas (estas son relacionadas principalmente con crisis complejas).^{32,75}

B) La convulsión: *¿Dígame como son sus crisis? ¿a que hora del día son más frecuentes?. ¿Pierde el conocimiento?* La finalidad es determinar el tipo clínico de la crisis, por lo que una completa descripción es importante.

C) Final de la crisis: *¿sabe cuando termina una crisis? ¿Cuándo termina la crisis, se siente confundido o desorientado? ¿cuanto dura la crisis?* . El médico debe buscar cuidadosamente en el interrogatorio todos los posibles signos de

disfunciones focales, pues así, podrá clasificar a la crisis como parcial, aunque clínicamente se presente como generalizada.⁷⁷

2.1.- METODOS DE DIAGNOSTICO:

Los estudios más comunes realizados para identificar la causa de las crisis y confirmar el diagnóstico de epilepsia, se contemplan más adelante.

2.1.1.- Tomografía:

Tomografía axial computarizada (TAC): Es la prueba experimental que determina la anatomía detallada del cráneo y columna. Su funcionamiento se basa, de que varios tejidos cerebrales absorben cantidades distintas de energía radiante (rayos X). El haz se mueve en relación mutua al detector, de tal forma que el plano anatómico permanece estacionario y con ello queda enfocado en forma de "rebanadas". Las zonas de mayor absorción son visualizadas en el extremo blanco a la escala del gris y las áreas de menor absorción están sombreadas.

El operador explicara al paciente que por medio de este estudio se evalúa el estado de su cerebro. Salvo se programe la técnica de reforzamiento por contraste se le indicará que no necesita restringir la ingestión de alimentos o líquidos. En caso de planear la técnica con contraste, se le pedirá que ayune cuatro horas antes de la misma. Se le indicará que se tomará una serie de radiografías del cerebro, y quién será la persona que las hará, el sitio idóneo. Se le tranquilizará al señalar que la prueba no le causará molestias y que dura de 15 a 30 minutos.

Es conveniente preguntar a la persona si no es hipersensible a mariscos, yodo o a otros medios de contraste (se le indicará al médico).

Se le comentará al paciente que se le colocará en diversas posiciones en la mesa radiográfica, y que debe tener la cabeza inmóvil y la cara descubierta (sin accesorios personales). La parte superior de la mesa se introduce al tomógrafo lo que gira alrededor de la cabeza del paciente y hace una serie de ruidos similares a chasquidos. Si se utiliza un agente de contraste se le indicará a la persona que puede sentir calor y bochorno transitorio, gusto salado y náuseas después de inyectar el medio.

Si la persona está inquieta o aprensiva se le avisará al médico para que a su juicio administre un sedante.

Después de la prueba no es necesario ningún cuidado, si se hizo sin medio de contraste, de lo contrario hay que observar al paciente en busca de efectos residuales como; náuseas, cefalea o vómito. Y señalar que una vez que hayan desaparecido puede reanudar la ingestión de su dieta corriente.

2.1.2.- Imágenes de Resonancia Magnética:

Imágenes de resonancia magnética (IRM): Revela cambios no visibles por la Tomografía axial computarizada (TAC) y es una herramienta importante para la detección de anomalías en la epilepsia parcial.⁷⁸

Su fundamento es la respuesta de los protones tisulares cuando son expuestos a un campo magnético con energía de radiofrecuencia, al cesar esta, los núcleos liberan la energía absorbida (relajación). Los datos obtenidos por los detectores, son analizadas y configurados por computadora a imágenes tridimensionales. La preparación al paciente es parecido a la empleada en el TAC sin medio de contraste.

2.1.3.- Tomografía por Emisión de Positrones:

Topografía por emisión de positrones (PET): Esta prueba analiza la función química del cerebro, mediante la administración de sustancias con "etiqueta" radiactiva. Hay dos tipos: 1) Los que utilizan radionúclidos con emisión de positrones y 2) La que emplea un solo fotón. En ambas los positrones emitidos se combinan inmediatamente con los electrones, de lo que resulta la destrucción mutua y la emisión de rayos gamma, que se dispersan en dirección contraria. Los detectores gamma mandan estos datos a la macrocomputadora, que procesa y analiza para representarlos como imágenes precisas de la localización bioquímica y metabólica del cerebro.

2.1.4.- Rayos X:

Rayos X: Esta prueba sirve para detectar malformaciones óseas, fracturas y tumores en el cerebro. Su principio consiste en que los tejidos absorben de manera distinta la radiación. El haz emitido (Rayos X) que no es detenido por los tejidos y huesos, choca con placas radiográficas plasmando en ellas un dibujo en dos planos. No es necesario darle al paciente indicaciones previas al estudio.

2.1.5.- Angiografía:

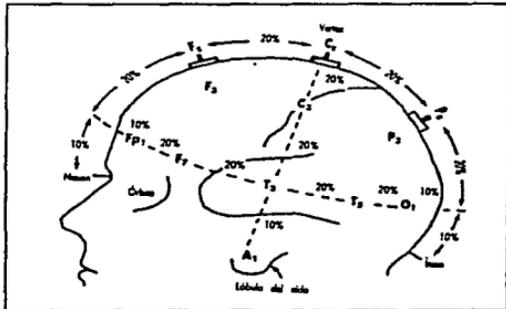
Angiografía (AG): Esta prueba permite la delimitación de los vasos cerebrales, mediante la inyección de material radiactivo. La preparación del paciente es similar a la empleada en TAC.^{32,45,77}

2.1.6.-Electroencefalograma:

El electroencefalografía (EEG): Esta prueba es útil para establecer el diagnóstico de innumerables trastornos neurológicos y es indispensable en el diagnóstico de

la epilepsia.⁶³ La actividad biológica del cerebro, es captada, a través, de electrodos, en zonas escandalizadas del cuero cabelludo (Ver figura 15), los impulsos eléctricos son captados y transmitidos a un electroencefalograma, que amplifica la señal un millón de veces y los registra en forma de picos-onda en tiras de papel en movimiento.

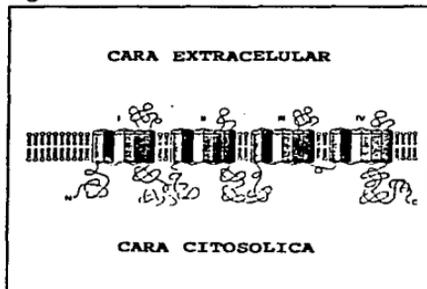
Figura 15: Método de implantación de electrodos 10-20.⁶³



Su fundamento se basa en el hecho de que las señales son producidas por el flujo de iones sodio y potasio (potencial). La estabilidad de la neurona depende de que se mantengan las concentraciones de los iones dentro y fuera de la célula. Esto se logra por la permeabilidad selectiva de la membrana, que hace posible su transporte pasivo en forma *discriminada*, y por la acción de la bomba de Na⁺K⁺, responsable del transporte activo; asegurando la salida de los iones sodio y la entrada de los iones potasio. Cuando ocurre este equilibrio dinámico la membrana esta polarizada (-75 mV), o sea, en reposo. Cuando el impulso

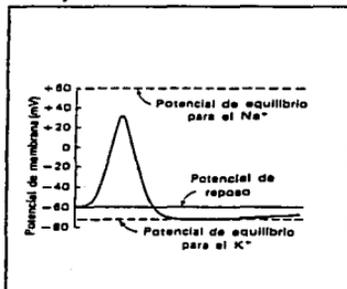
eléctrico esta por encima del umbral crítico (-60 a -40 mV), permite la entrada de los iones sodio (Ver figura 16), entonces, la membrana se vuelve positiva (+30 mV) propagando este impulso excitatorio a lo largo de la fibra nerviosa, antes de hacerse nuevamente negativo -mecanismo opuesto a la despolarización-. A este cambio se le conoce como hiperpolarización, involucra la entrada de iones potasio y la salida de iones sodio que pueden evitar el desarrollo ictal. (Ver figura 17).^{35,36,49,63,70}

Figura 16: Canal de Sodio.⁷⁰



LA DESPOLARIZACIÓN DE LA MEMBRANA LLEVA A LA APERTURA DE LOS CONDUCTOS DE SODIO FORMADA POR CUATRO (I, II, III y IV) REPETICIONES INTERNAS, QUE POSEEN SEMEJANTE SECUENCIA DE AMINOACIDOS. NUNCA PROPORCIONA QUE LOS SEGMENTOS 21-68 SON PROLEINAS ALFA HÉLICE TRANSMEMBRANALES. LA DESPOLARIZACIÓN PODRÍA CAMBIAR LA POSICIÓN DEL ALFA HÉLICE CON RESPECTO A LAS OTRAS Y CON ELLO EL CONDUCTO PODRÍA ABRIRSE.

Figura 17: Grafico de variación en el flujo de iones.⁷⁰



: GRAFICA REPRESENTATIVA DEL IMPULSO ELECTRICO EN SUS TRES FASES: PLARIZACION, DESPOLARIZACION E HIPERPOLARIZACION.

El operador deberá describir el método al paciente, se le indicara que no necesita restringir la ingestión de alimentos o líquidos antes del estudio o después de este.

Se le pedirá al sujeto estar relajado en el sofá (o cama), y que se le unirán al cuero cabelludo electrodos, asegurando que no le provocarán choques eléctricos. Se le advertirá de sensaciones punzantes al ser introducidos, pero que casi siempre se usan electrodos planos.

Cabe revisar los antecedentes de medicamentos que interfieran en la prueba, es necesario interrumpir el consumo de antiepilépticos, tranquilizantes, barbitúricos u otros sedantes de 24-48 horas antes de la prueba según ordenes médicas. En los lactantes a veces es necesario sedarlos, para evitar el llanto y actividad excesiva durante el estudio.

Los artefactos son comunes durante la prueba, por lo que se vigilará los movimientos que puedan ocasionarlos tales como: fatiga, inquietud, parpadeo, sobresaltos, sonidos, etc.). A veces es necesario precipitar la aparición del inicio de una crisis (fotoestimulación, hiperventilación, etc.), por lo que es necesario se tengan preparados los medios para asistirlo en el caso de una convulsión grave.

3. MENEJO TERAPEUTICO DEL PACIENTE EPILEPTICO.

Los impulsos eléctricos generados de una neurona a otra, dependen de la maduración de estas. Su desarrollo es vulnerable a lesiones químicas o estructurales.²⁶ Así, muchos factores pueden conjugarse para precipitar las crisis epilépticas en el cerebro predispuesto por lesión o defecto hereditario (umbral bajo). El médico no debe sorprenderse cuando encuentra pacientes con patrones epilépticos idénticos que responde de forma diferente al mismo tratamiento.²⁷

3.1.- TRATAMIENTO EMPIRICO:

La pregunta inicial es *¿Porque no un tratamiento empírico?*. Los neurólogos advierten que este método aparentemente sencillo, tiene muchas desventajas puesto que ningún antiepileptico es inocuo. El tratamiento empírico coloca al paciente en una situación de riesgo innecesario. Y ocasiona, de que, si el fármaco detiene las crisis por una eficacia parcial del medicamento o por coincidencia, el médico haga el diagnóstico de epilepsia, sin tomar en cuenta los padecimientos que se asemejan a las crisis y puedan estos ser corregidos (por ejemplo: trastornos electrolitos). El tratamiento empírico también impide efectuar un estudio metodológico para identificar el tipo de crisis o el síndrome epiléptico, y disminuye las oportunidades que tiene el paciente para recibir el fármaco más eficaz.¹²

Existe una excepción a esta regla; cuando el paciente sea hospitalizado por presentar un estado convulsivo o varias crisis al día que ponga en riesgo la vida del paciente, entonces, el médico deberá emplear su experiencia y fármacos antiepilépticos para detener las crisis sin contar con un diagnóstico establecido.

Hecho el diagnóstico, el médico selecciona el (los) fármaco (s) que deberá tomar el paciente con el fin de obtener tres resultados:

1. El control agudo de las crisis (estado epiléptico). Se sabe que las crisis prolongadas producen a menudo tejido cicatrizante, el cual puede volverse epileptogénico meses o años después.
2. Mantener el control de las crisis. La epilepsia es un problema crónico que la mayor parte de las veces es controlable y no curable en sentido estricto, tiene repercusiones serias en el enfermo y en quienes lo rodean.
3. Mejorar su bienestar. En este momento es pertinente hablar del concepto de curación, explicando al paciente que la epilepsia puede considerarse curada, al tener al paciente bien controlado de sus crisis, sin efectos colaterales que interfiera con sus actividades habituales, aunque exista la necesidad de tomar medicamentos por tiempo indefinido.

Cada tratamiento requiere una estrategia especial, en consideración de la farmacocinética, interacciones farmacológicas, efectos colaterales y vía de administración. Todo esto está dirigido a conseguir y mantener las concentraciones plasmáticas del fármaco. Tales decisiones fundamentales ante las cuales es preciso la participación del farmacéutico. Permitiendo afrontar con lógica y elevado cociente de eficacia/ toxicidad la actitud terapéutica a seguir.^{12,75}

3.2.- CUANDO INICIAR LA FARMACOTERAPIA:

Resulta difícil determinar, si puede tratarse con fármacos antiepilépticos a un paciente que ha experimentado una sola crisis convulsiva idiopática. Primero se debe preguntar al médico *¿Se trata de la primera crisis de un paciente en quién - tarde o temprano- se desarrollará epilepsia? ¿O es un problema aislado que no dejará secuelas?*. Esta decisión suele tomar en cuenta los resultados de un IRM, de un electroencefalograma o de cualquier otra prueba que se haya efectuado al inicio. Puede ser que el neurólogo recomiende iniciar el tratamiento si el electroencefalograma muestra evidencia inequívoca de un padecimiento epiléptico; porque es muy probable que ocurran crisis subsecuentes. También es recomendable iniciar de inmediato el tratamiento si el paciente tiene hermanos que padezcan algún trastorno neurológico, debido a la fuerte posibilidad de que se trate de un síndrome genético de epilepsia, el cual suele responder a los fármacos antiepilépticos apropiados.¹²

Aún cuando los resultados de las pruebas, los hallazgos del electroencefalograma y los antecedentes familiares sean negativos, el paciente que ha experimentado una sola crisis corre el riesgo del 20-40% y personas con traumatismo craneoencefálico sin pérdida del conocimiento un 5 % de experimentar una segunda crisis en los próximos 2 a 5 años.³⁶ En las crisis convulsivas sintomáticas el riesgo de recurrencia ante una primera crisis, esta entre el 27-82%, los factores que aumentan la posibilidad de recurrencia son: el número de crisis, el grado de la lesión, el estado progresivo del daño (Tumor, vasculopatía, infección del SNC, cisticercosis), anomalías en el electroencefalograma, signos neurológicos anormales (durante la exploración física) y retaso mental.⁷⁵

Después de explicarle al paciente las posibilidades de que ocurran otras crisis y los riesgos potenciales de los medicamentos, la mayoría de los neurólogos dejan

la decisión terapéutica al paciente o a las personas responsables del paciente en el caso de que sea un niño. Quienes deberán comparar los beneficios de la prevención de las crisis con los efectos colaterales de los medicamentos y con la posibilidad de que las crisis hayan sido un suceso único. Esta conversación debe quedar documentada en el expediente.¹² Para ayudar a esta decisión, se puede tomar el siguiente criterio: Si hay un nuevo episodio con un intervalo entre las crisis, menor a 12 meses se aplica el tratamiento farmacológico, excepto en aquellos casos los que haya un factor precipitante que pueda ser controlable (Ver tabla D).

Tabla D: Factores precipitantes de crisis.^{71,75}

<ul style="list-style-type: none">•SUEÑO•DESPERTAR•DEPROVACION DEL SUEÑO•CICLO MESTRUAL •CAUSAS METABOLICAS Y TOXICAS:<ul style="list-style-type: none">INTOXICACION ALCOHOLICA AGUDAABSTINENCIAFARMACOS Y DROGASHIPOXIA •CAUSAS REFLEJAS:<ul style="list-style-type: none">VER LA TELEVISION, LUCES INTERMITENTES, VIDEOJUEGOS (38), LUZ SOLAR.LEER, PENSARSONIDOSSOBRESALTO (EPILEPSIA PROVOCADA POR UN ESTIMULO INESPERADO O SUBITO) •ESTRES

La epilepsia por sobresalto tiene una incidencia desconocida, pero se han reportado 11 a 16 casos que incluyen niños y adultos. Se inicia durante la infancia o adolescencia. En pacientes con lesiones cerebrales, en la mayoría adquiridas en la etapa perinatal. Las crisis son muy frecuentes y precipitan por un estímulo inesperado, siendo esencial lo inesperado del mismo, ya que los estímulos esperados aún en alta intensidad son inefectivos. Clínicamente las crisis consisten en una reacción de sobresalto (87.5%), seguida de una postura tónica unilateral o bilateral, con deterioro del estado de alerta y con flexión de la cabeza. El electroencefalograma durante el periodo ictal se ha caracterizado por la presencia de una espiga en vértice, que corresponde al artefacto producido por el sobresalto, seguido de la actividad rítmica localizado o generalizada de 10-15 cps, y espiga onda postictal. su mecanismo es controvertido. Su tratamiento es como profiláctico (carbameceping), ya que no siempre es posible evitar el estímulo precipitante.²³

3.3.- ELECCION DEL TRATAMIENTO:

La extensa variedad de fármacos antiepilépticos disponibles ha permitido ajustar el tratamiento: al tipo clínico de la epilepsia, hacer frente a los efectos colaterales propios de los medicamentos y evitar interacciones con los medicamentos que ya este tomando el paciente.

3.3.1.- Principales Fármacos Antiepilépticos:

Hecho el diagnóstico, el médico deberá seleccionar la terapia a seguir. El control con los fármacos convencionales es de un 65-80% dependiendo del tipo de crisis (Ver tabla E). Por ejemplo, ya sea la carbameceping, oxcarbameceping o la fenitoina, suelen ser la primera alternativa para los pacientes con epilepsia parcial sintomática que experimentan crisis tonicoclónicas. Sin embargo, a menudo se considera que el ácido valproico es una mejor alternativa para las

crisis convulsivas tonicoclónicas idiopática. Recientemente se ha demostrado que la lamotrigina tiene una similar eficacia, comparado con la carbamacepina.⁷

En la epilepsia mioclónica juvenil, el divalproex sódico o el ácido valproico son muy eficaces, mientras que la fenitoina y carbamacepina no lo son.¹² También el ácido valproico es eficaz en crisis tonicoclónicas cuando va asociadas a ausencias, mioclonias u otras⁷⁵, y es de primera elección en crisis de ausencia asociadas con convulsiones tonicoclónicas. La etosuximida empleada para las ausencias típicas, no acostumbra controlar a las ausencias atípicas; mientras que el clonacepam si es efectivo, pero su tolerancia puede disminuir lentamente su eficacia. El clonacepam, clobazam u otra benzodiazepina se prescriben como tratamiento adjunto ya que su tolerancia limita su monoterapia. El cloracepato se emplea como agente de segunda o tercera línea en pacientes con crisis parciales o generalizadas.

Debido a que las crisis en niños pueden ser indicio de algunos síndromes epilépticos potencialmente desastrosos (espasmos infantiles), es conveniente buscar la ayuda de un neurólogo pediatra, antes de elegir el tratamiento. Las convulsiones febriles son la excepción, casi todos los neurólogos pediatras recomiendan no prescribir medicamentos, si no, un tratamiento energético al estado de hipertermia.

A pesar de que el médico les asegure que las crisis son benignas, a muchos padres les parece preocupantes y piden medicamentos. En Europa esta disponible el diacepam en una presentación de aplicación rectal (muy eficaz). En países que no cuentan con esta presentación los medicamentos de elección es el diacepam, fenobarbital y ácido valproico vía parenteral. Puede ser que la terapia no sea necesaria para niños que padezcan epilepsia rolándica, aunque en ocasiones se emplea la fenitoina o la carbamacepina.

Tabla E: Fármacos utilizados en el tratamiento de la epilepsia. 11,12,20,30,32,36,42,60

CRISIS PARCIALES						
	SIMPLES	COMPLEJAS	SECUNDARIAMENTE GENERALIZADA			
PRIMERA ELECCION	CARBAMACEPINA ¹ FENITOINA ¹ ACIDO VALPROICO PRIMIDONA FENOBARBITAL	CARBAMACEPINA FENITOINA ACIDO VALPROICO OXCARBAMACEPINA PRIMIDONA FENOBARBITAL	ACIDO VALPROICO CARBAMACEPINA FENITOINA PRIMIDONA FENOBARBITAL OXCARBAMACEPINA			
SEGUNDA ELECCION	CLONACEPAM CLORACEPATO DIVALPROEX SODICO METOSUXIMIDA	CLONACEPAM CLORACEPATO DIVALPROEX SODICO METOSUXIMIDA	CLORACEPATO DIVALPROEX SODICO			
TERCERA ELECCION	FELBAMATO GABAPENTINA LAMOTRIGINA VIGABATRINA ⁶ CLOBAZAM	FELBAMATO GABAPENTINA LAMOTRIGINA	FELBAMATO GABAPENTINA LAMOTRIGINA			
CRISIS GENERALIZADAS						
	TONICOCLONICICO	AUSENCIA	MIOCLONICICO	CLONICICO	TONICO	ATONICO
PRIMERA ELECCION	CARBAMACEPINA FENITOINA ACIDO VALPROICO OXCARBAMACEPINA PRIMIDONA FENOBARBITAL	ETOSUXIMIDA AC. VALPROICO ¹ FENOBARBITAL	AC. VALPROICO DIVALPROEX SODICO ETOSUXIMIDA CLONACEPAM ¹¹	AC. VALPROICO	AC. VALPROICO	AC. VALPROICO
SEGUNDA ELECCION	CLONACEPAM CLORACEPATO CLOBAZAM DIVALPROEX SODICO	ANADIR ACETAZOLAMIDA, ETOSUXIMIDA	ANADIR ACETAZOLAMIDA NITRACEPAM FENITOINA CLOBAZAM ACTH ¹² (8U)	CLONACEPAM	CARBAMACEPINA CLONACEPAM FENITOINA	CLONACEPAM ETOSUXIMIDA DIVALPROEX SODICO
TERCERA ELECCION	ANADIR ACETAZOLAMIDA, METOSUXIMIDA LAMOTRIGINA, VIGABATRINA, ⁶ GABAPENTINA, FELBAMATO, ¹³	GABAPENTINA AMANTADINA ¹⁴	GABAPENTINA VIGABATRINA ⁶ LAMOTRIGINA			GABAPENTINA

- A) La vigabatrin como monoterapia o politerapia tuvo buena eficacia.
 B) no puede ser recomendado su monoterapia porque no se ha completamente su eficacia.
 C) Es efectivo para espasmos infantiles.
 D) Dosis V.O. de 5-7mg/Kg/día. Completa resolución de los episodios de ausencia en una semana iniciado el tratamiento.
 E) Junto con la lamotrigina de la completa remisión de las ausencias típicas (25-50 mg/día)
 F) Es efectivo, adjunto para varios tipos de crisis asociada a síndrome de Lennox Gastaut en niños.

- G) Espasmos infantiles con hiperrritmia.
- H) Epilepsia generalizada idiopática.
- I) Crisis de ausencia resistentes.
- K) Ideal para pacientes de edad avanzada.
- L) Primera elección para mujeres en edad reproductiva.
- M) Crisis generalizadas asociadas con síndrome de Lennox Gastaut.

Las crisis de ausencia idiopáticas, que forman parte de un síndrome genético, suelen responder bien a la etosuximida o al ácido valproico. A menudo desaparecen a medida que el niño va creciendo.

Existen otros tipos de tratamiento para la epilepsia, diferentes al uso de antiepilépticos. Estos fármacos son empleados en situaciones particulares. Por ejemplo, la acetazolamida (diurético) puede ser un medicamento útil, en particular a los 5-7 días antes de la menstruación (epilepsia catamenial), hasta terminar el periodo menstrual (adultos: 500-1000 mg/día y niños: 10-30 mg/Kg/día).^{12,80}

La politerapia con los nuevos fármacos antiepilépticos es prometedor debido a que su mecanismo de acción difieren entre sí y han demostrado ser en aplicados a animales de laboratorio efectivos y bien tolerados.⁷ Lamotrigina, gabapentina, felbamato, vigavatrín y topiramato.¹² Hay quienes proponen que los tres primeros antiepilépticos pueden ser usados inicialmente como politerapia, en crisis parciales simples, parciales complejas y convulsiones tonicoclónicas.⁷⁹

La monoterapia o politerapia con vigavatrín presenta buena eficacia con una reducción de las crisis hasta del 50%.⁸⁰ Tales estudios proporcionan pequeña información sobre su uso a largo plazo y de los efectos colaterales, comparados con los estándares cuando estos componentes son usados como monoterapia.⁷

La lamotrigina se emplea como tratamiento auxiliar, para adultos con crisis parciales que ya reciben tratamiento. Puede utilizarse como una alternativa del ácido valproico en pacientes con epilepsia primaria generalizada, incluyendo crisis convulsivas de ausencia, mioclónicas y tonicoclónicas generalizadas.

La gabapentina no se recomienda como fármaco único, si no, que se añade al tratamiento cuando un paciente adulto que padece crisis parciales (con o sin generalización) no ha respondido adecuadamente a la carbacepina ni a la fenitoina. En esta situación, el ácido valproico sigue siendo una alternativa de la gabapentina.

El felbamato es utilizado por miles de pacientes en varios países a pesar de sus efectos colaterales potencialmente serios. Es altamente eficaz y ha cambiado la vida de muchas personas que padecen Síndrome de Lennox Gastaut u otros tipos de epilepsia que antes eran intratables. Se considera que el felbamato es un fármaco de tercera o cuarta elección después de la lamotrigina y gabapentina.

Algunos neurólogos insisten en obtener el consentimiento por escrito de los pacientes antes de prescribirlo ya que muchos pacientes son incapaces de tolerar el fármaco por varias razones incluyendo: anorexia, náuseas, neurotoxicidad, salpullido, pérdida de peso, anemia y hepatotoxicidad, han limitado su potencial terapéutico de este fármaco.⁸

La vigabatrin ha sido utilizada en Europa, durante varios años. Fármaco potente para crisis parciales, se le emplea más a menudo como tratamiento auxiliar en aquellos pacientes cuyas crisis son controladas parcialmente. Pese a que la vigabatrin no es eficaz en pacientes con crisis generalizadas primarias, es útil para los espasmos infantiles, síndromes epilépticos, en el cual ningún otro tratamiento surte efecto.

El topiramato se utiliza en algunos países, para tratar las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria, que son refractarias a otros antiepilépticos. Puede ser que el topiramato posea varios mecanismos de acción, pero predomina el bloque de la diseminación de la crisis. Puede ser combinada de

manera segura con otros antiepilépticos. En los estudios clínicos realizados hasta la fecha, el topiramato suele ser bien tolerado.¹²

El felbamato, gabapentina, lamotrigina y vigabatrin, aunque han sido desarrollados para el uso en adultos con crisis parciales. También pueden ser utilizados en niños con crisis parciales resistentes, la experiencia pediátrica con varios de estos fármaco, han demostrado su seguridad y eficacia en síndromes y otros tipos de epilepsia. Estos fármacos podrían ser un importante armamento en la terapéutica pediátrica de la epilepsia, pero estudios adicionales son necesarios para explorar sus efectos a largo plazo y comparar su seguridad y eficacia con los antiepilépticos ya existentes.⁶⁹

3.3.2.- Efectos Adversos de los Fármacos Antiepilépticos:

Como se ha dicho antes la gran variedad de fármacos antiepilépticos permite también hacer frente a los efectos colaterales (Ver tabla F). La carbamacepina, ác. Valproico y fenitoina son los fármacos con mayor uso en el tratamiento de la epilepsia. La fenitoina puede ser ahora considerada como de segunda elección, debido a los efectos cosméticos y psicosociales que provoca. La etosuximida es todavía muy usada en el tratamiento de las ausencias. El fenobarbital y primidona es menos prescritos actualmente debido al efecto sedativo y confusión que produce, pero aun es continuado su uso en el manejo de crisis convulsivas en neonatos, además que es de fácil uso y barato.

Por definición los efectos colaterales son aquellos efectos no intentados o no deseados que se observa después de administrar un fármaco, y pueden ser:

A) Reacciones dosis-dependientes; Son las más comunes y pueden reproducirse mediante estudios en animales; lo que hace posible su detección en la etapa previa a su comercialización del producto. Estos efectos

Tabla F: Efectos colaterales más comunes de los principales fármacos antiepilépticos. 10, 16, 25, 33, 42, 59, 60

ANTIEPILEPTICO	EFFECTOS ADVERSOS MAS COMUNES
ACIDO VAPPROICO	IRRITACION GASTRICA, CAIDA DEL CABELLO, DISFUNCION HEPATICA, TEMBLOR, AUMENTO DE PESO, SOMNOLENCIA,, NAUSEAS.
CARBAMACEPINA	TOXICIDAD EN MEDULA OSEA, VISION BORROSA, ENCEFALOPATIA, ERUPCION, HIPONATREMIA, DIPLOPIA, NAUSEAS, VOMITO, DISFUNCION HEPATICA.
CLONACEPAM	ATAXIA, DEPRESION, IRRITABILIDAD, DEPENDENCIA, TOLERANCIA,
CLORACEPATO	MAREO, CONFUSION, IRRITACION GASTRICA.
DIACEPAM	SOMNOLENCIA, SEDACION, ATAXIA, TROMBOFLEBITIS, APNEA, HIPOTENSION.
DIVALPROEX SODICO	AUMENTO DE PESO, PERDIDA DEL CABELLO, MOLESTIAS GASTRICAS, TEMBLOR, DISFUNCION HEPATICA.
ETOSUXIMIDA	DOLOR ABDOMINAL, MAREO, DISFUNCION HEPATICA, EXANTEMA, SOMNOLENCIA, ANOREXIA, VOMITO.
FELBAMATO	INSOMNIO, CEFALEA, AGITACION, NERVIOSISMO, ANOREXIA, MOLESTIA GASTRO INTESTINALES, PERDIDA DE PESO, NAUSEAS, FATIGA, LETARGO, VISION BORROSA, FIEBRE.
FENITOINA	HIPERPLASIA GINGIVAL, HIRSBUTISMO, TOXICIDAD EN MEDULA OSEA, FATIGA, ENCEFALOPATIA, DISFUNCION HEPATICA, NEUROPATIA, EXANTEMA, NISTAGMUS, TROMBOFLEBITIS, HIPOTENSION, ARRITMIAS.
FENOBARBITAL	SOMNOLENCIA, SEDACION, TOLERANCIA, DEPRESION, IRRITABILIDAD, CAMBIOS EN EL COMPORTAMIENTO, TRASTORNOS DEL SUEÑO, HIPOTENSION , APNEA.
GABAPANTINA	CANSANCIO, SOMNOLENCIA LEVE, MAREO, ATAXIA, NISTAGMUS. DOLOR DE CABEZA, TEMBLOR, DIPLOPIA, NAUSEAS Y VOMITO.
LAMOTRIGINA	LIGERA ATAXIA, MAREO, ERUPCION, CEFALEA, ASTENIA, ,INFECCION, DEPRESION, FARINGITIS, DISNEA, NAUSEAS Y VOMITO.
PRIMIDONA	DEPRESION, IRRITABILIDAD, COCAMBIOS DE COMPORTAMIENTO, CONFUSION, SEDACION, DIPLOPIA.
VIGABATRINA	MAREO, IRRITABILIDAD, SOMNOLENCIA, AUMENTO DE PESO.
OXCARBACEPINA	CANSANCIO, SOMNOLENCIA, HIPONATREMIA, DEPRESION, FIEBRE, (SON LEVES Y TRANSITORIOS).

se relacionan con la dosis y su posibilidad de aparición puede ser disminuida, si la terapia antiepiléptica se inicia en el extremo terapéutico bajo y se incrementa la dosis paulatinamente. La aparición de este tipo de efectos en la mayoría de los casos se soluciona con la disminución de la dosis. Por ejemplo;

tomando lamotrigina puede presentar temblor, el cual desaparece al reducir la dosis, sin que sea necesario retirar el fármaco.

B) Reacciones dosis-independientes; Son menos comunes y no están relacionadas con la dosis administrada. En la mayor parte de los casos solo pueden detectarse, una vez que, el medicamento ha sido utilizado por una alta proporción de individuos. La mayoría de estos efectos persisten a pesar de disminuir la dosis; por lo que retirar el medicamento es lo mejor para estos casos. Un ejemplo; es la aparición de osteomalacia en individuos tomando fenitoina, se recomienda retirar el fármaco y añadir simultáneamente otro (ácido valproico) junto con la terapia de sustitución (calcitriol 0.250 mug dos veces al día), para que en el transcurso de 10 semanas se alcance una normocalcemia.

3.3.2.1.- EFECTOS ADVERSOS EN LA MUJER:

Cuando se trata a una paciente en edad reproductiva, el aspecto de los medicamentos es particularmente problemático, debido a que la mayoría de los antiepilépticos son potencialmente teratogénicos. Muchos defectos congénitos como: el labio leporino, el paladar hendido, septalismo cardiaco, pie zambo, el síndrome de hidantoismo. Se relacionan con la teratogenicidad de algunos fármacos antiepilépticos (Ver apéndice A), pero no se ha encontrado que sea específico de alguno de ellos. Aunque el riesgo al feto, cuando las convulsiones no son controladas es mucho mayor.

La probabilidad de que al final del embarazo sea adverso, en las mujeres epilépticas tratadas y no tratadas, es dos veces mayor comparado; con mujeres que no padecen epilepsia (2 a 3%). Cuando mayor sea la variedad y dosis de medicamentos antiepilépticos usados, mayor será las posibilidades de defectos congénitos. Se ha estimado que el 98% de las mujeres epilépticas.

quienes se embarazan pueden tener un embarazo inaccidentado y tener hijos sanos.¹⁰

La bibliografía apoya que el fenobarbital es el único antiepiléptico seguro durante el embarazo y en menor grado la fenitoina, carbamacepina y ácido valproico. Actualmente se considera que los nuevos antiepilépticos (gabapentina), poseen un potencial cancerígeno aceptablemente bajo, pero no se cuenta con datos suficientes del efecto teratogénico en humanos. La administración de ácido fólico antes de la concepción disminuye el riesgo de que ocurra defectos del tubo neural, debido a que la mayoría de fármacos antiepilépticos disminuyen la concentración total de foliato en sangre.^{25,56}

El uso prolongado de fenobarbital durante el embarazo se relaciona con malformaciones congénitas menores, hemorragia del recién nacido y síndrome de abstinencia neonatal de aparición tardía.

Considere de acuerdo con el tipo clínico de epilepsia y efectos colaterales de los fármacos antiepilépticos, se puede proponer en el siguiente cuadro (Ver tabla G).

Cabe señalar como medida general que la mayoría de los fármacos antiepilépticos no se recomienda asociarlos (solo con supervisión médica) con: inhibidores del MAO, antidepresores, antihistamínicos, anestésicos, alcohol o cualquier otro fármaco que deprima total o parcialmente la función del sistema nervioso central. Debido a que se producirá una potenciación de efecto de uno o ambos fármacos. Ocasionando la aparición de importantes efectos colaterales e inclusive la muerte.

Tabla G: Patologías y fármacos antiepilépticos: cuyo efectos colaterales pueden reperculir en el estado de salud del paciente.

ENFERMEDADES	FARMACOS QUE ALTERAN EL ESTADO DE SALUD
DIABETES	FENITOINA
GASTRITIS, ULCERA, ETC.	ACIDO VALPROICO, CLONACEPAM, CLORACEPATO, DIVALPROEX SODICO, ETOSUXIMIDA, FELBAMATO.
DISFUNCION HEPATICA SODICO,	ACIDO VALPROIOI, CARBAMACEPINA, FENITOINA, DIVALPROEX ETOSUXIMIDA, FELBAMATO.
APLASIA MEDULAR	CARBAMACEPINA, ACIDO VALPROICO, CLONACEPAM, FENITOINA, ETOSUXIMIDA, PRIMIDONA.
DESORDENES EN EL SNC DIVALPROEX	FENITOINA, CARBAMACEPINA, PRIMIDONA, VIGABATRINA, SODICO, ETOSUXIMIDA.
INFECCIONES VIRALES POR CITOMEGALOVIRUS	ACIDO VALPROICO.
PANCREATITIS	ACIDO VALPROICO.
CARDIOPATIAS	CARBAMACEPINA, FENITOINA.
ASMA O PADECIMIENTOS PULMONARES	CLONACEPAM, FENITOINA, DIACEPAM.
DEPRESION	BENZODIACEPINAS Y BARBITURICOS.
HIPERTENSION, HIPOTENSION	FENITOINA, FENOBARBITAL.

3.3.3.-Costo del Tratamiento:

Al elegir el tratamiento es importante hablar con el paciente acerca de la carga que representaría el costo de un fármaco específico (oxcabamacepina, vigabatrin, lamotrigina, felbamato y gabapentina). Dadas las condiciones económicas del país, ya que existe la necesidad de administrar los fármacos antiepilépticos, por lo menos durante varios años, una vez, comenzado. Sin embargo, deberá ser considerado otros fármacos antiepilépticos específicos cuando los fármacos convencionales hayan fallado. Su costo puede ser bajo, si se considera que estos pacientes son frecuentemente hospitalizados por descontrol de sus crisis y en algunos casos la cirugía no reditúa el beneficio obtenido.

3.4.-ELECCION DE LA DOSIS:

Todo fármaco que ingresa al organismo es eliminado por distintas vías, a diferentes velocidades, de acuerdo a su $t_{1/2}$ (tiempo de vida media de eliminación), siendo este tiempo requerido para que la concentración del fármaco en sangre se reduzca en un 50% (Ver figura 18). Cuando se administra la dosis repetidas de un medicamento a intervalos regulares, los niveles en sangre se elevarán hasta, que se alcance un equilibrio entre la dosis de entrada y la cantidad eliminada de fármaco. Una vez que se alcanzó esta fase se considera como un estado estacionario, el cual se obtiene después de haber transcurrido entre 4 a 5 vidas medias (desde que se inicia el tratamiento).⁵⁴

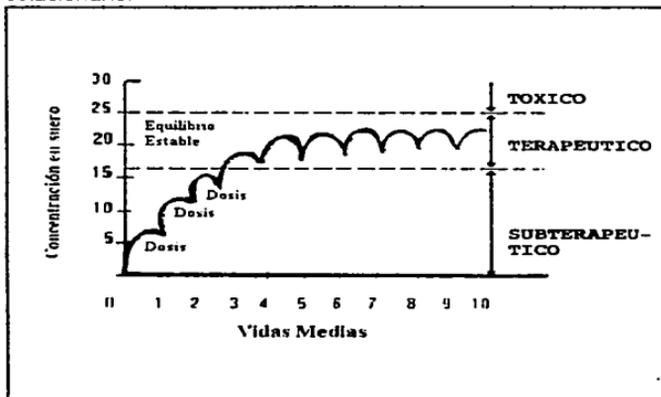
Al elegir la dosis para iniciar el tratamiento, considere cualquier situación (especialmente el uso simultáneo de otros medicamentos) que pudieran aumentar o inhibir los efectos del antiepiléptico. Por ejemplo, los paciente de edad avanzada suelen requerir dosis más bajas y de intervalos de dosificación más prologados.¹² También la concentración del fármaco depende tanto del cumplimiento (hacerlo a la dosis y horario correcto), así como del proceso de absorción, distribución, biotransformación y excreción, los cuales a su vez en relación con: alimentación, flujo sanguíneo regional, grado de unión a proteínas plasmáticas, mecanismo de transporte para alcanzar los niveles efectivos en el sitio de acción.⁵⁴

3.4.1.- Interacciones Farmacológicas:

El campo de las interacciones farmacológicas es de gran complejidad. No obstante podemos simplificarlo considerando que las interacciones tienen lugar entre medicamentos, entre medicamentos y alimentos, entre medicamentos y el tabaco y entre medicamentos y el alcohol. Por esta razón y frente a una

prescripción médica, no solo se deben considerar otros fármacos, sino además los hábitos del paciente y la manera en que toma sus medicamentos habitualmente.

Figura 18: Relación entre la vida media de un fármaco y el estado estacionario.⁵⁸



A continuación se dará un resumen de los principales interacciones de los fármacos antiepilépticos con otros fármacos. Y dependiendo del grado de importancia se escribirán de la siguiente manera:

1. **Bold** = mayor significancia.
2. *Italic* = moderada significancia. y
3. Arial = menor significancia.

La razón de porque los fármacos antiepilépticos afectan o son afectados por el uso concomitante de otros fármacos, es debido a que iniciado la terapia antiepiléptica, en la mayoría de los casos su empleo es crónico y su suspensión tan solo se hace cuando los efectos colaterales sobrepasan el beneficio proporcionado.

El manejo ante una probable interacción farmacológica, en la mayoría de los casos es: alertar al paciente de su posible efecto tóxico, monitorizar las concentraciones sanguíneas del fármaco, espaciar la dosis de ambos fármacos de 3 a 4 horas como precaución, modificar la dosis de fármaco o evitar su co-administración.

Estos fármacos, han sido reportadas en algún tiempo como caso aislado o único (*).Aumentan el efecto de la fenitoina y por consiguiente su posibilidad de intoxicación, por numerosos mecanismos incluyendo: inhibición enzimática de su metabolismo hepático, desplazamiento de su unión a proteínas plasmáticas o por competencia en los mecanismos de biotransformación (Ver tabla H).

Tabla H: Fármacos que aumentan la concentración de Fenitoina.³³

<p>Acido aminosalicílico (PAS). Antihistamínicos. Antidepresores tricíclicos. Aspirina. Azitromicina. Cimetidina. Claritromicina. Clorfenicol. • Clorpromazina. • Clorfeniramina. Dexametasona. • Dextropropoxifeno. • Diacepam. Disulfiram. Fenilbutazona.</p>	<p>Feniramidol. Fluconazol. Furosemida. • Halopuridol Hormona tiroidea. Isoniazida. • Metilfenidato. • Omeprazol. • Propranolol. Sintron. Sulfonamidas. Tolbutamida. Vacuna de influenza. Valoxazina. • Warfarina.</p>
---	--

Estos fármacos, han sido reportados en algún tiempo como caso único o aislado (*). Disminuyen el control de las crisis debido a una disminución de las concentraciones de fenitoina en sangre, interactuando por numerosos mecanismos incluyendo: inducción enzimática o disminución de la absorción de fenitoina (Ver tabla I).

Tabla I: Fármacos que decrecen la concentración de fenitoina.³³

<ul style="list-style-type: none"> Acido fólico. Acido valproico. * Agentes quimioterapéuticos. ... Antiácidos. Barbituratos. Oxaciclina. Carbamacepina. 	<ul style="list-style-type: none"> Diazóxido Fenobarbital. Isocal. * Nitrofurantoina * Piridoxina Reserpina. 	<ul style="list-style-type: none"> Rifampicina.
--	--	--

Estos fármacos han sido reportados, en algún tiempo como caso único o aislado (*). Aumentando o disminuyendo su efecto debido a la co-administración con fenitoina (Ver tabla J); por numerosos mecanismos incluyendo: la competencia de su metabolismo microsomal, inhibición de su liberación (insulina) o por la inducción enzimática.

Tabla J: Efecto de la fenitoina sobre otros fármacos.³³

<u>DISMINUCION DE SU EFECTO:</u>			
* Acetaminofen.	Anticonceptivos orales.	Corticosteroides.	Meperidina.
Acido fólico.	Antidepresores tricíclicos.	Furosemda.	Quinidina.
Acido valproico.	Cianacepam.	*Hormona Tiroidea.	Tetraciclina.
Agentes antidiabéticos.	Clobazam.	Levodopa.	Teofilina.
* Acetazolamida.	Digoxina.	Mabendazol.	Vitamina D.
Benzodicepinas.		Primidona.	
<u>AUMENTO DE SU EFECTO:</u>			
* Carbonato de Litio.			
Fenobarbital.			
Hormona Tiroidea.			
Lidocaina.			
* Metotrexato.			

Estos fármacos han sido reportados, en algún tiempo como caso único o aislado (*). Aumentan el efecto de la carbamacepina por numerosos mecanismos incluyendo: inhibición de su metabolismo hepático o por el desplazamiento de los sitios de unión con la albúmina (Ver tabla K).

Tabla K: Fármacos que aumentan el efecto de carbamacepina.²²

<p>Acido valproico Antagonistas del calcio. Cimetidina. Danazol. Eritromicina.</p>	<p>Clarithromicina. Isoniazida. Propoxifeno. * Terfenadina.</p>
--	--

Estos fármacos han sido reportados, en algún tiempo como caso único o aislado (*). El aumento o disminución de su efecto por la co-administración de carbamacepina es debido a numerosos mecanismos incluyendo: inducción enzimática (Ver tabla L).

Tabla L: Efecto de la carbamacepina sobre otros fármacos.³³

<p><u>AUMENTO DEL EFECTO:</u></p> <p>- Carbonato de Litio.</p>	<p><u>DISMINUCION DEL EFECTO:</u></p> <p>Anticoagulantes orales. Corticosteroides. Imipramina.</p>	<p><u>DISMINUCION DEL EFECTO:</u></p> <p>Haloperidol. Mebendazol. Metadona.</p>
--	--	---

3.4.1.1.- INTERACCIONES CON OTROS ANTIEPILEPTICOS:

La co-administración tiene como resultado un aumento o disminución de la concentración de uno o ambos fármacos, por numerosos mecanismos

incluyendo: Aumento y/o inhibición en su metabolismo hepático, aumento en su biodisponibilidad, desplazamiento de su sitio de unión de la albúmina o por mecanismos no establecidos (Ver tabla M).

Tabla M: Interacción farmacológica con otros fármacos antiepilépticos.^{3,33,34,37}

COMBINACION	INTERACCION
Barbitúricos /clonacepam	Disminución de la concentración de clonacepam.
Primidona /clonacepam	Disminución de la concentración de clonacepam.
Primidona /acetazolamida	Disminución de la concentración de primidona.
Primidona /isoniazida	Aumento en la concentración de primidona.
Primidona /ác.valproico	Aumento en la concentración de fenobarbital.
Valproato /barbitúricos	Aumento en la concentración de fenobarbital.
Valproato /benzodicepinas	Aumento en la concentración de benzodicepinas.
Valproato /salicilatos	Aumento en la concentración de ácido valproico.
Valproato /antiácidos	Aumento en la concentración de ácido valproico.
Fenobarbital /ciclosporina	Disminución en la concentración de ciclosporina.
Fenobarbital /ác.valproico	Aumento en la concentración de fenobarbital.
Fenobarbital /griseofulvina	Disminución en la concentración de fenobarbital.
Fenobarbital /rifampicina	Disminución en la concentración de fenobarbital.
Fenobarbital /clmetidina	Disminución en la concentración de fenobarbital.
Etosuximida /ác.valproico	Aumento en la concentración de etosuximida.
Etosuximida /fenitoína	Aumento en la concentración de Fenitoína.
Clobazam /carbamecepina	Aumento de la concentración de su metabolito.
Felbamato /fenitoína	Aumento en la concentración de fenitoína y disminución de Felbamato
Felbamato /ác.valproico	Aumento en la concentración de ácido valproico.
Felbamato /carbamecepina	Disminución en la concentración de carbamecepina y disminución de la concentración de felbamato.
Felbamato /fenobarbital	Aumenta la concentración de fenobarbital.
Lamotrigina /ác.valproico	Posible aumento en la concentración de lamotrigina.
Lamotrigina /Fenobarbital	Posible disminución en la concentración de lamotrigina.
Vigabatrin /Fenitoína	Posible disminución en la concentración de fenitoína.
Cloracepato	No se le conocen interacciones significativas.
Gabapentina	No se le conocen interacciones significativas.

Otras interacciones importantes son las que se observan a nivel farmacocinético, o sea, durante el proceso de absorción, distribución, biotransformación y eliminación del fármaco.³³

3.4.2.- Alteración en la Absorción:

Entendamos que la absorción consiste en el paso de moléculas, desde el lugar de administración hasta la circulación sanguínea, a través, de una barrera biológica. Por lo que la cantidad de fármaco (biodisponibilidad) está estrechamente relacionada con la absorción.

Si el fármaco se administra por vía enteral las concentraciones plasmáticas dependerá de:

I) Velocidad de absorción (fármaco absorbido por unidad de tiempo):

- Cantidad de medicamento capaz de generar una gradiente de concentración.
- Propiedades fisicoquímicas de la presentación farmacéutica.
- Superficie efectiva, capaz de absorber el fármaco.
- pH gástrico.

II) Cantidad absorbida de fármaco (biodisponibilidad):

- Tiempo de exposición.
- Propiedades fisicoquímicas del fármaco.
- Formación de complejos.
- Presencia de sustancias absorbentes.

3.4.3.- Alteración en la Distribución:

Desde que la moléculas de principio activo llegan a torrente sanguíneo, sufren un transporte pasivo hacia todas las regiones del organismo. El reparto cualitativo y cuantitativo del fármaco esta en función de sus propiedades

fisicoquímicas, unión a proteínas plasmáticas y al flujo sanguíneo que irriga las distintas zonas tisulares, constituyen la llamada distribución.

Las interacciones que alteran la distribución del fármaco, sucede habitualmente a nivel de:

- Unión de las proteínas plasmáticas (recuerde que la porción no fijada del fármaco es farmacológicamente activa), y tisulares (recuerde que los toxóforos son sitios que presentan el efecto).
- Perfusión sanguínea.
- Alteraciones del transporte al interior de la célula.
- Del volumen de distribución (Vd).

3.4.4- Alteración en la Biotransformación y Eliminación:

Dallemagne y Reusse propusieron el término biotransformación y excreción, que se entiende como la conversión del fármaco administrado en una sustancia polar, que pueda ser fácilmente eliminada por el riñón.

- Inducción enzimática.
- Inhibición enzimática.
- Antagonismo o agonismo en el sitio receptor del fármaco
- Cambios de pH urinario.

La mayoría de los fármacos antiepilépticos tienen establecido intervalos terapéuticos en los cuales la concentración en suero

debajo de la cual usualmente no se percibe el efecto farmacológico deseado; y un nivel máximo en suero, por encima del cual los efectos tóxicos probablemente sobrepasen el beneficio terapéutico, e incrementa la aparición y/o gravedad del paciente.

En el caso de que el fármaco no tenga una correlación clínica aceptable (ácido valproico, benzodiazepinas, oxcarbazepina, clobazam, vigabatrin, etc.); si el nivel plasmático es bajo y el paciente está clínicamente controlado, deberá mantenerse la misma dosis, si clínicamente no está controlado hay que aumentar la dosis (hasta que los efectos colaterales se vuelvan intolerables) Por lo que el monitoréo de la concentración en sangre tan solo sirve para controlar el cumplimiento de la medicación.^{32,65}

3.5.- FRECUENCIA DE DOSIFICACION:

Otro aspecto para iniciar la farmacoterapia es determinar la frecuencia de dosificación. Pregunte al paciente ¿Tomaría el medicamento tres veces al día? ¿Se apegaría mejor al tratamiento tomando los medicamentos 1 o 2 veces al día?, para asegurar el cumplimiento de la terapia.¹²

Para lograr una concentración de mantenimiento constante que no tenga concentraciones mínimas demasiado bajas (subterapéuticas) como ocurre en un intervalo entre dosis de una vida media. En esta situación las concentraciones del fármaco quedarán por debajo de los límites protectores si se omite una sola dosis. Sin embargo el programa posológico que requiere demasiada frecuencia puede ser incomodo, por lo que, en general se recomienda 0.5 de la $t_{1/2}$ del fármaco (Ver Apéndice C). Por otra parte, para atenuar problemas relacionados por la medicación tales como irritación gástrica, divida la medicación en tres tomas al día e ingiera el fármaco con los alimentos; administre dosis altas en la hora de dormir cuando se espera sedación.⁶⁶

3.6.- GUÍAS DE DOSIFICACION DE FARMACOS ANTIEPILEPTICOS EN EL NIÑO Y ADULTO:

En el niño la dosificación esta de acuerdo al control gradual de su sintomatología, aunque se prefiere empezar con dosis mayores comparadas con el adulto (Ver tabla N), debido a que el niño adquiere en la mayoría de los casos un aumento en el metabolismo del fármaco (Ver tabla Ñ).

Tabla N: Guías de dosificación para los fármacos antiepilépticos en el adulto y niños mayores de 12 años.^{1,12,14,19,34,35,43,45,69}

FARMACO	DOSIS TIPICA (mg/d)	DOSIS INICIAL (mg/d)	INCREMENTO (mg/Tiempo)
CARBAMACEPINA	400-1200 ^C	< 3.0 /Kg	200 / semana
FENITOINA	100-700	3.35/Kg	100 / semana
PRIMIDONA	250-1500	3.7 ^B /Kg	250 / 3 a 7 días
FENOBARBITAL ^A	60-240	< 2.1 ^A /Kg	25-50 / 20 días
ETOSUXIMIDA	500-2000	< 8.1 /Kg	150 / 10 días
CLONACEPAM	1.5-10	< 0.02/Kg	2 / semana
ACIDO VALPROICO	500-3000	< 6.5 /Kg	250 / semana
OXCARBACEPINA	600-1200	10 /Kg	
MONOTERAPIA	600-1200	300	300 / 2-4 días
POLITERAPIA	900-3000 ^H	300	300 / 2-4 días
CLOBAZAM	10-40	10.0 ^D	10 / semana
CLORACEPATO	14-45	14.0	10 / 15 días
VIGABATRINA	2000-4000	500-2000	500-1000 / semana
FELBAMATO	2400-3600	1200	300 / semana
GABAPENTINA ^E	900-1800 ^F	300	300 / día
LAMOTRIGINA		1-2 semanas 3-4 semanas	
CON AC.VALPROICO	100-200	25.0 25.0	
SIN AC.VALPROICO	200-400	0.6 ^I /Kg	25 / semana ^H
MONOTERAPIA ^G	100-200	25.0 ^I	0.6 /Kg

A.- Es recomendable adicionar otro fármaco debido al tiempo que tarda en alcanzar la fase estacionaria el fenobarbital.

B.- Se recomienda también iniciar con dosis de 62.5-125 mg/noche.

C.- Hasta un máximo de 2000 mg.

D.- Durante la noche.

E.- Solo a mayores de 12 años.

F.- Hasta un máximo de 2400 mg/día.

G.- Alcanzado 900 mg/día el aumento dependerá, según sea necesario hasta un máximo de 1800 mg/día.

H.- Repartido en 1-2 tomas por día.

I.- Después de las 2 semanas incrementar la dosis en 25 mg / semana, dividido en 2 tomas.

J.- Una vez por día.

Tabla N: Guías de dosificación para fármacos antiepilépticos en el niño. 1,12,14,19,34,43,45,66

FARMACO	DOSIS TIPICA (mg/Kg/día)	DOSIS INICIO (mg/Kg/día)	INCREMENTOS (mg / tiempo)
CARBAMACEPINA	10-25		
NIÑOS MAYORES DE 4 AÑOS		5.0	100 / semana
NIÑOS MENORES DE 4 AÑOS		2.5	20-60 / 2 días
FENITOINA	4-15 ^B	2.5	50 / semana
PRIMIDONA	10-25 ^D	10.0	125 / semana
FENOBARBITAL	4-10	2.0	50 / semana
ETOSUXIMIDA	15-40 ^C	10.0	150 / semana
CLONACEPAM	0.025-0.1 ^A	0.02	0.5 / semana
CLOBAZAM	0.25-0.5	0.25	0.5 / semana
ACIDO VALPROICO	15-60		150 / semana
NIÑOS >4 AÑOS		10.0	
NIÑOS <4 AÑOS		20.0	
NEONATOS		1-4	
LAMOTRIGINA		1-2 SEMANAS	3-4 SEMANAS
MONOTERAPIA	2-10	0.5	1.0
(UNA VES AL DIA)			
CON AC. VALPROICO	1-5	0.2	0.5
(UNA VEZ AL DIA)			
SIN AC. VALPROICO	5-15	2.0	5.0
(1-2 TOMAS)			
FELBAMATO	15-30	15.0	150-300 / semana
OXCARBACEPINA	10-30-	10.0	5-10 mg / Kg/día
VIGABATRINA	25-80	1000.0 mg/d (niños de 3 a 9 años) 2000.0 mg/d (niños >10 años)	

A.- Niños menores de 12 años (máximo de 5mg); niños menores de 6 años (máximo de 3 mg) y niño menor de 1 año (máximo de 1.0 mg).

B.- Niños máximo de 200 mg y neonatos máximo de 100 mg

C.- Niños mayores de 8 años (máximo de 1000 mg) y niños menores de 6 años (máximo de 250 mg)

D.- Máximo de 1000mg al día

3.7.- SEGUIMIENTO CUANDO LOS MEDICAMENTOS SON EFICACES:

Si no ocurren convulsiones dentro de 2 a 3 meses, es recomendable determinar las concentraciones del fármaco en intervalos de 6 a 8 meses. Y aunque el

paciente experimente efectos colaterales mínimos, se sigue la misma recomendación.

Estas consultas frecuentes, constituyen buenas oportunidades para reforzar la información proporcionada al paciente al inicio del tratamiento. Es esencial que este siga tomando en serio su enfermedad y que comprenda la importancia de evitar que ocurran otras crisis. Al tomar el antiepiléptico como haya sido prescrito.

Pida a alguno de los miembros de la familia que acompañe al paciente en algunas de estas primera consultas. Además, puede ser que usted descubra que debe tranquilizar al paciente acerca de su padecimiento.

También es necesario que los miembros de la familia sepan como actuar (Ver cuadro A), en el caso de que el paciente experimente una crisis convulsiva. Por ejemplo, es raro que una persona que padece una trastorno convulsivo, requiera acudir al servicio de urgencias, en vez de ello, deberá avisarle al médico lo más pronto posible y determinar las concentraciones sanguíneas. Sin embargo, si la crisis dura mas de 5-10 minutos o si ocurre otra dentro de una cuantas horas, el paciente deberá acudir al servicio de urgencias.

Cuadro A: Primeros auxilios para las crisis tonicoclónicas.⁶⁶

- * Si una persona tiene una crisis tonicoclónica, conserve la calma. En la mayoría de los casos las crisis no son peligrosas.
- * Amortigüe la caída y deslice algo suave bajo su cabeza.
- * No intente someter a la persona, pero sí aleje cualquier objeto peligroso.
- * aflojar cualquier ropa ajustada.
- * No coloque algún objeto (o dedos) en la boca de la persona, pudiera lastimar a la persona o a ti mismo. En el caso de que la persona secrete saliva abundante solo basta voltear la cabeza hacia un lado para que esta escurra las secreciones bucales hacia el exterior.
- * Después de las crisis asegúrese de que la persona este totalmente recuperada. No le de, de comer o beber podría atragantarse.

Después de varios años de tomar los medicamentos los pacientes se acostumbran a la dificultad para concentrarse, a la ataxia leve o un amortiguamiento general de las emociones. El momento para preguntar acerca de estos efectos colaterales -y tratar de corregirlos- es al inicio del tratamiento, antes de que el paciente pierda la perspectiva de su vida previa al uso de las medicamentos.¹²

3.7.1.- Cuando Suspender los Medicamentos:

El planeamiento de cuando suspender el tratamiento, involucra la evaluar la toxicidad a largo plazo de este tipo de fármacos por un lado, y el riesgo de recidiva al momento de suspender el tratamiento por el otro. Por lo que resulta una decisión muy importante y compleja. Los factores que debemos considerar antes de tomar la decisión son:

- A) El riesgo de recidiva: Aumenta en los siguientes casos: en enfermedad cerebral, signos neurológicos anormales, trastornos psiquiátricos, el número y tipo de crisis diagnosticada, mala respuesta al inicio del tratamiento, anomalías en el electroencefalograma persistentes; Y disminuye en los siguientes casos: pequeño mal, epilepsia rolándica benigna, convulsiones febriles de origen idiopático, largo periodo de remisión iniciado el tratamiento, cuando el electroencefalograma inicial fue negativo, el control clínico precoz y rápido -No es recomendable suspender los medicamentos, cuando las crisis son causadas por un padecimiento subyacente que no pueda ser corregido- las crisis de ausencia, constituyen una excepción.
- B) Factores individuales; es preciso evaluar las repercusiones que pudiera tener en cada individuo, ya sea, en el ámbito laboral, social, y en la conducción de vehículos, embarazo, etc.,(16) la aparición de una nueva crisis.⁷⁵

La NGPSE dirige la investigación de los pacientes con probabilidad de remisión. Siendo esta una medida crucial en el resultado de la epilepsia.

En pacientes con epilepsia se ha observado, durante un periodo de seguimiento de 9 años; que el 86% de los pacientes con clara epilepsia alcanzan una remisión de 3 años, y el 68% una remisión de 5 años. Lo que confirma el buen control de las crisis en la mayoría de los pacientes.

Como se ha dicho antes, la epilepsia no solo es una enfermedad, sino, un síntoma de la disfunción cerebral, por lo tanto, la influencia de su etiología podría ser la razón fundamental de su remisión. Los pacientes en remisión solo es necesario una visita al médico una vez al año.

No se ha encontrado un efecto discernible entre el tipo de crisis y la edad de comienzo sobre la remisión. Hay una tendencia para pacientes con crisis de comienzo parcial a una menor remisión comparado con aquellos pacientes con crisis de comienzo generalizado, pero las diferencias no fueron significativas. Similamente en pacientes quienes tienen crisis antes de los 16 años de edad tienen menor remisión, comparados con aquellos quienes tienen mas años en su comienzo de sus crisis; algunos estudios previos demuestran que en el joven, hay un mejor resultado.¹³

3.7.1.1.- PAUTAS PARA LA SUSPENSIÓN DE MEDICAMENTOS:

Después de haber un periodo de remisión de 2 a 5 años, en el adulto y en el niño de un periodo de 3 a 5 años. Y valorado todos los factores de riesgo/beneficio por el medico, se seguirá con el siguiente protocolo:

- - Los pacientes deben comprender los riesgos de la suspensión. Y hay que aclarar que el 20-50% quienes deciden suspender la medicación, -y

dependiendo de la población -experimentan tarde o temprano otra crisis-, aun en pacientes sin alteraciones en el electroencefalograma.

- La velocidad de suspensión recomendada, es gradual y en el transcurso de 3 a 6 meses. Comenzando a retirar solo un fármaco a la vez -nunca dos al mismo tiempo-, la velocidad de suspensión es variable según el fármaco. Por ejemplo, para los barbitúricos es de 30 mg/mes; Hidantoinas, 50 mg/semana; carbamacepina 100mg/semana; ácido valproico 200 mg/semana; y clonacepam de 0.25 mg/semana. Seguido de un control medico estricto.

Recomiende al paciente no conducir ningún tipo de vehículos o maquinaria, en el transcurso de un año, iniciado la suspensión de medicamentos.¹² Aunque la mayoría de los Neurólogos prefieren que los pacientes se abstengan de conducir en un periodo menor de tiempo (3 a 6 meses).

A menudo resulta mas fácil suspender los medicamentos en los niños, debido a que la epilepsia desaparece a medida que el cerebro madura y están supervisados mas estrechamente que los adultos. Los intentos para suspender los fármacos antiepilépticos, son también mas enérgicos en los niños debido a los posibles efectos deletéreos de algunos medicamentos sobre el aprendizaje. También esta justificado hacer esfuerzos adicionales en las mujeres que desean tener hijos debido a que los fármacos suelen ser eliminados del organismo después de varios días. De hecho, los efectos tóxicos en la mayoría de los fármacos antiepilépticos no ocurren en el momento de la concepción, sino durante la embriogénesis. (Ver apéndice A). Esto significa que en caso necesario, es posible volver a instituirlos en el segundo o tercer trimestre. Debido a que las crisis durante el embarazo pueden ser un riesgo a un mayor para la madre y el feto.^{25,37}

Los neurólogos subrayan la importancia de preguntar a las mujeres que padecen epilepsia, si desean tener un hijo para iniciar la planeación de la terapia antes de iniciar el embarazo. Tal vez, lo mas importante sea que el paciente comience a tomar ácido fólico (1-5 mg/d) y vitamina K mucho antes de la concepción.^{25,43}

Todos los fármacos estándar y algunos fármacos de nueva generación conllevan a un riesgo del 4-6% de provocar defectos congénitos, tanto malformaciones leves como serias. No se recomienda el uso de fármacos múltiples para las mujeres embarazadas.¹²

3.8.- SEGUIMIENTO CUANDO LAS CRISIS SON PARCIALMENTE CONTROLADAS:

Cuando el paciente experimenta una crisis epiléptica después de haber empezado la terapia antiepiléptica es preciso considerar varias posibilidades:

- El diagnostico de la epilepsia es incorrecto.
- La existencia de una enfermedad cerebral progresiva.
- La clasificación de la crisis convulsiva o síndrome es incorrecto.
- Se ha elegido un fármaco a una dosis incorrecta.
- Aún no se ha alcanzado la fase estacionaria.
- La concentración en sangre del fármaco sobrepasa el rango terapéutico.
- El paciente no cumple con el tratamiento.

La explicación mas probable es que la dosis sea inadecuada: ya sea que la dosis sea demasiado baja para controlar las crisis o que el paciente no haya tomado los medicamentos como se le indico. Como primer paso se recomienda verificar las concentraciones sanguíneas del fármaco. Si las concentraciones son bajas, hacen pensar que el paciente esta omitiendo alguna dosis o que esta dejando de tomar el medicamento (realice una entrevista al paciente), o quizá ha sido difícil

que se apegue al tratamiento por alguna razón como el hecho de sentir vergüenza en el trabajo.

"Converse con el paciente cautelosamente porque es necesario obtener información precisa. Aliente al paciente para que le diga la verdad de su apego al régimen terapéutico; nadie es perfecto, y a todos se nos olvida alguna dosis de vez en cuando. Yo necesito saber cuantas se le han olvidado a usted en la última semana para que podamos prescribirle otro medicamento si este no esta surtiendo efecto."

Hay que cuestionar al paciente para excluir aquellos factores que podrían en algún momento interferir con la terapia del paciente no permitiendo el control adecuado de las crisis. A continuación daré una serie de preguntas que podrán ayudar a este fin, pero hay que recordar que estas son susceptibles de cambio conforme a las necesidades de cada caso en particular, pero son una buena base para iniciar el interrogatorio (el farmacéutico seguirá las mismas normas ya antes citadas para interrogar al paciente):

- ¿HA TENIDO ALGUNA MOLESTIA?
- ¿SUCED E ANTES O DESPUES DE TOMAR EL MEDICAMENTO?
- ¿COMO SE ESTA TOMANDO SUS MEDICAMENTOS (HORARIO, DOSIS, CON O SIN ALIMENTOS, CON O SIN REFRESCO, CON O SIN CITRICOS, ETC.)?
- ¿EN QUE LUGAR GUARDA SUS MEDICAMENTOS?
- ¿HA CAMBIADO DE PRESENTACION O MARCA?
- ¿SI SE SIENTE UD. MAL ACUDE A SU MEDICO?
- ¿TOMA ALGUN TIPO DE ANTIACIDO?
- ¿TOMA ALGUN TIPO DE ANALGESICO-ANTIINFLAMATORIO?
- ¿TOMA ALGUN TIPO DE ANTIBIOTICO?
- ¿TOMA ALGUN TIPO DE VITAMINAS?
- ¿TOMA ALGUN REMEDIO CASERO?
- ¿TOMA ALGUN OTRO MEDICAMENTO?
- ¿CUAL ES SU NOMBRE, CUANTAS TOMA AL DIA Y POR CUANTO TIEMPO LAS TOMA?
- ¿FUMA UD.?
- ¿BEBE UD.?
- ¿TOMA UD. CAFÉ?
- ¿COME UD. PICANTE?
- ¿COME UD. TORTILLA QUEMADA?
- ¿HACE ALGUN TIPO DE DIETA?
- ¿USA ALGUN TIPO DE INSECTICIDA?
- ¿PRACTICA ALGUN DEPORTE?
- ¿CON QUE FRECUENCIA LO HACE?

- ¿CUANTAS HORAS DUERME AL DIA?
- ¿SU ALIMENTACION DIARIA EN QUE CONSISTE?
- ¿TIENE OTRA ENFERMEDAD QUE NO SEA EPILEPSIA?
- ¿ESTA UD. EMBARAZADA O TIENE TRANSTORNOS EN SU CICLO MESTRUAL?
- ¿HA OBRADO NORMALMENTE (DIARREA O CONSTIPACION)?
- ¿SE HINCHA O INFLAMAN SUS PIERNAS?
- ¿HA RECIBIDO UN GOLPE EN LA CABEZA?
- ¿ULTIMAMENTE HA SUFRIDO DE DEPRESION?
- ¿CERCA DE DONDE UD. VIVE, HAY FABRICAS?

Si el paciente ha tomado el medicamento correctamente y las concentraciones plasmáticas están en el rango terapéutico. En este momento hay que hablarle al paciente sobre el concepto de prescribirle un aumento de la dosis (gradualmente), hasta que se controlen las crisis o los efectos colaterales se vuelvan intolerables. Si con esto no se ha llegado al control de las crisis, cambie la medicación (ver pautas de suspensión de medicamentos), introduciendo uno en uno cada fármaco de primera línea para el mismo tipo de crisis. Si aún no hay un control adecuado debe seguir con la siguiente serie de pasos:

- Confirmar el diagnóstico de epilepsia.
- Revisar la etiología de la epilepsia. (debemos excluir una enfermedad cerebral progresiva)
- Reafirmar el tipo clínico de la crisis.
- Historia completa del tratamiento previo.

Una vez en este punto, si los hallazgos no muestran una diferencia en cuanto al diagnóstico o tipo de crisis y no existe una enfermedad cerebral progresiva, es conveniente considerar el uso simultáneo de dos fármacos de primera línea. Hay que suspender los fármacos que bien empleados, no hayan sido útiles, es necesario actuar de forma muy lenta en la supresión.^{12,75}

Se ha sugerido que existe una expresión del gen MDR 1, en el cerebro de los pacientes con epilepsia de difícil control, esta expresión es codificada por

la glucoproteína P la cual esta relacionada con resistencia múltiple a fármacos y que contribuye a que exista una ausencia de la respuesta a los medicamentos en la epilepsia refractaria.^{51,56}

4. VARIABILIDAD INDIVIDUAL.

Debido a la predisposición que algunos pacientes presentan a la administración de un fármaco, algunos de ellos toleran (y pueden requerir) niveles en plasma superiores o inferiores para obtener la respuesta terapéutica deseada.

4.1.- VARIABILIDAD EN EL NIÑO Y PACIENTE PEDIATRICO:

El recién nacido a término presenta un pH cercano a la neutralidad, pero cae bruscamente a las 12 horas de vida (1.5 a 3), por un periodo de 24 a 48 horas. Este periodo de acidez, no se observa en el prematuro, debido a su inmadurez. Posteriormente se observa aclorhidria, que se mantiene aproximadamente por diez días, resolviéndose gradualmente (valores normales) al año de vida.

La alcalinización gástrica favorece la absorción de compuestos básicos y afecta a los fármacos con carácter ácido, tales como: fenitoina, fenobarbital, ácido valproico. Paradojicamente aumenta la disolución de estos de tal manera que al pasar por el intestino son capaces de ser absorbidos.

La velocidad de vaciamiento gástrico en el neonato es variable (6-8 horas), alcanzando su normalidad hasta los 7 a 8 meses de vida. Su producción de ácidos biliares se encuentra disminuido y su inestabilidad vasomotora periférica y contracción muscular también.

Los cambios de composición corporal en el niño y su fisiología pueden influir en la distribución de los medicamentos, por alteración en el volumen de distribución (Vd). Como la mayor parte de los medicamentos hidrosolubles se desplaza en el líquido extracelular para alcanzar sus receptores (fenitoína, carbamacepina, fenobarbital, gabapentina), en el niño se encuentra aumentado el componente acuoso por lo que resulta una disminución de los niveles del fármaco en sangre (la proporción de lípidos a la masa corporal aumenta con la edad). La distribución de fármacos liposolubles es más limitada en niños que en adultos. En la práctica clínica un aumento en el volumen de distribución acarrea un aumento en la dosis de carga.

En los niños la unión de proteínas plasmáticas esta disminuida, por lo que aumenta la fracción libre y por lo tanto el efecto farmacológico (Fenobarbital, fenitoína). Este comportamiento es consecuencia de:

- Disminución de la concentración total de proteínas (53g/L).
- La albúmina fetal tiene una menor afinidad, principalmente por los medicamentos con carácter ácido.
- La presencia de sustancia endógenas, son capaces de desplazar algunos fármacos de su sitio de unión de la albúmina.

El niño, principalmente el recién nacido, su capacidad de metabolización depende de la integridad del sistema enzimático (Hígado). Su exposición intrauterina al fármaco, y la propia naturaleza de este, puede en algunos casos superar la capacidad en el adulto (Keith) (fenitoína, fenobarbital, ácido valproico, carbamacepina). Este aumento exagerado del metabolismo se puede mantener incluso varios años, siendo necesario monitorizar las concentraciones plasmáticas del fármaco y ajustar periódicamente la dosis.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

La excreción renal, de las sustancias xenobióticas, alcanza su normalidad entre los 6 a 12 meses de vida.⁷²

Cuando el paciente pediátrico experimenta una crisis convulsiva es necesario seguir con el siguiente protocolo (Ver tabla O).

Tabla O: Protocolo estándar: para el recién nacido.^{11,66,75}

1) INICIO:

GLUCOSA AL 25% (2-4 ml/Kg IV rápidos)

PIRIDOXINA (20-50 mg IV rápidos). Se espera de 2 a 5 minutos, si el resultado es negativo proceder a inyectar: Magnesio seguido de calcio (lentamente) cuidando el ritmo cardiaco.

Sulfato de magnesio 2.0 a 3 % administrar 2 cc.

Gluconato de calcio 2.5 a 5 % administrar 2 a 6 cc.

Si es inproductivo, proceder con el tratamiento sintomático.

2) ANTIEPILEPTICOS:

Diacepam de 0.2-1.0 mg/Kg en dosis sucesivas de 2mg en 1 minuto.
(vigilar el proceso respiratorio y cardiaco.

Fenobarbital:

Dosis de carga de 10 mg/Kg IV en un minuto.

Repetir 5 mg/Kg IV a los 20 minutos.

(Dosis de mantenimiento 4 mg/Kg/día)

Fenitoína:

Dosis de carga de 15 a 20 mg/Kg IV en 20 minutos

(Dosis de mantenimiento de 4-7/Kg/día)

La administración rectal de diacepam es muy utilizada para prevenir convulsiones en niños, pero su absorción es más lenta comparado con la administración IV. La

concentración plasmática depende de la formulación y la ruta de administración. Como una alternativa es la administración de una solución parenteral, dada por vía rectal, se absorbe rápidamente (Técnica especial) y alcanza su concentración máxima después de 5 a 15 minutos.

4.1.1.- Epilepsia de difícil control en Niños:

El efecto del tratamiento positivo de la gammaglobulina (Ver tabla P) en la epilepsia de difícil control, fue estudiado inicialmente por Pechadre en 1977. Ellos observaron la desaparición de las crisis y mejoría del electroencefalograma en algunos niños epilépticos tratados con inmunoglobulina. Desde entonces emerge la hipótesis de que algunos mecanismos inmunológicos pueden tener relevancia en estas formas de epilepsia intratable. Los resultados favorables de los fármacos inmunosupresores como el ACTH (40-120 IM U/día) y corticosteroides (prednisolona 2mg/Kg y dexametasona 0.3 mg/Kg), en la epilepsia generalizada del tipo síndrome de West y síndrome de Lennox Gastaut han apoyado la teoría inmunológica. Existen algunos estudios en el que el uso de la inmunoglobulina IV ha sido exitosa en el tratamiento de estas epilepsias. Que normalmente eran tratados con clonacepam, ácido valproico y recientemente también se ha utilizado Felbamato y lamotrigina.^{6,19,30}

Tabla P: Programa de tratamiento con gammaglobulinas.²³

TIEMPO	DOSIS (IV)	DURACION
Fase I	0.4 g/Kg c/24 h.	5 días
Fase II	0.4 g/Kg	cada 15 días por 3 meses.
Fase III	0.4 g/Kg	cada mes por 3 meses.
Fase IV	0.4 g/Kg	cada 2 meses por 6 meses.

[V= intravenoso]

4.2.- VARIABILIDAD EN EL PACIENTE DE EDAD AVANZADA:

La epilepsia en los ancianos, fue por mucho tiempo un hecho poco común, e incluso sin importancia. Sin embargo, hay un abrupto aumento de la incidencia de las crisis (11.9/100000 para edades de entre 40-59 años y 82/100000 para aquellos por encima de los 60 años), después de los 60 años de edad.

El manejo de la dosis en los ancianos es el mismo que el del adulto joven, aunque la incertidumbre surge, si la dosis apropiada es aún grande. Las personas de edad avanzada sufren de procesos de envejecimiento, por lo que tienden a reducir su función renal y su función hepática -lo que afecta el metabolismo y excreción del fármaco-. La elección de la dosis podría comenzar en el extremo terapéutico bajo y eventualmente los requerimientos serían previsiblemente menores. El monitoreo puede ser especialmente útil para este grupo de individuos.¹⁸

Factores en el anciano que se deben que considerar para la elección de la dosis:

- La composición corporal en el anciano cambia, aumentando la proporción de lípidos.
- La acidez y motilidad gástrica se hacen más lentos.
- Disminuye la capacidad de metabolización del Hígado, probablemente debido a una disminución del flujo sanguíneo al hígado producida por una disminución del gasto cardiaco.
- La capacidad de excreción de algunos fármacos puede disminuir hasta en un 50% o más.

Con la determinación de creatinina y urea, el médico puede ajustar la dosis en forma tal que el paciente reciba los beneficios terapéuticos esperados. Las cifras

de creatinina normales son de aproximadamente de 1-2 mg/100ml. Y un aumento corresponde (junto con otras pruebas), el pronóstico de nefropatías (>5mg), nefrosis por intoxicación con plomo o mercurio, aunque en las nefritis no hay elevación (40% de los individuos).

El clearance (Clo) de creatinina endógena puede utilizarse como medida aproximado del filtrado glomerular (normal de 60-100%), para fines clínicos (Ver tabla R).

Tabla R: Porcentaje de filtrado glomerular, relacionado con la depuración de creatinina.⁵¹

CREATININA (MG/100ML)	FILTRADO GLOMERULAR (%)
MENOR 1.3	MAYOR A 50
1.3-2.5	25 A 50
2.5-10	10 A 25
MAYOR 10	MENOR A 10

4.3.- VARIABILIDAD EN LA MUJER Y EMBARAZO:

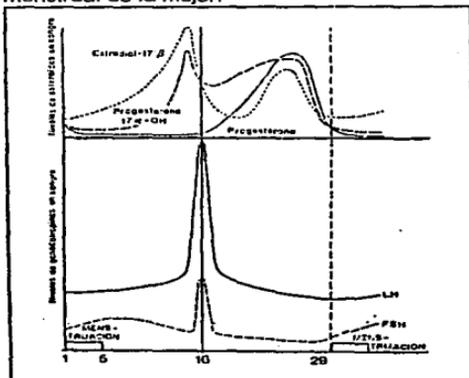
En la menarquía parece acumularse una mayor incidencia de las crisis, mientras que por el tipo clínico hay una tendencia a mejorar la evolución de las ausencias y a empeorar las formas generalizadas y parciales complejas.

Durante el periodo menstrual también hay una acumulación de las crisis, notándose un ritmo menstrual, con predominio de la fase lútea para las ausencias, y de la fase estrogénica y menstrual para el resto de las crisis. (Ver diagrama C).

Respecto a los anticonceptivos orales, hay que resaltar la alta incidencia de interacción, con riesgo de embarazo no deseado. Respecto a la composición

hormonal de estos preparados, cabe constar el empeoramiento con el uso de estrógenos y la mejoría con el uso de progestágenos. También se ha hallado un alta prevalencia en la formación de ovarios poliquísticos con el uso de antiepilépticos.⁸⁰

Diagrama C: Cambios hormonales en el ciclo menstrual de la mujer.⁸⁰



Durante el embarazo la mujer sufre cambios de modo poco previsible, tales como:

- Aumenta el volumen de distribución.
- Disminuye el nivel de proteínas plasmáticas.
- Aumenta el metabolismo hepático.
- Disminuye la absorción del fármaco.

Por lo que el riesgo de actividad convulsiva aumenta debido a que las concentraciones de los fármacos antiepilépticos tienden a disminuir a medida que avanza el embarazo, de manera imprevisible. Por lo que las determinaciones periódicas de las concentraciones sanguíneas del fármaco sirve como medida de control de la terapia antiepiléptica, para prevenir la caída de concentraciones por abajo de las permisibles.¹²

4.4.- VARIABILIDAD DURANTE EL DESARROLLO DE FARMACOS:

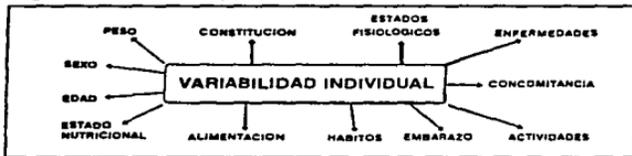
hace diez años la herramienta farmacocinética fue descubierta. Puede ser afirmado teóricamente, que aunque el mayor avance es disponible en nuestros días el farmacéutico esta obligado a su uso en la amplia variedad del aprovechamiento del fármaco y de sus metabolitos.

Hay un factor, que progresivamente emergió de la literatura y esta lejos de ser controlada, es la incidencia de la variabilidad sobre la práctica farmacéutica, (industria y niveles clínicos). Desde entonces pues el progreso ha sido hecho en nuestro entendimiento de la fuente de la variabilidad en ambos: aspectos; Farmacocinético y farmacodinámica. Pero este conocimiento parece tener pequeña influencia sobre el camino del desarrollo de fármacos. Se piensa nuevas tendencias que han recibido atención, y entre ellas se puede mencionar, una incrementada necesidad de incluir ancianos en la larga escala de procesos clínicos, necesiéndose estudiar su tolerabilidad con anticipación en el desarrollo de fármacos. En el progresivo interés en las diferentes etnias, en el comportamiento del fármaco y acción. Ayuda a contemplar más y adecuadamente estrategias de dosificación antes del que el fármaco sea puesto en el mercado.

No hay que esperar que la industria farmacéutica empiece a desarrollar y practicar estudios para determinar la variabilidad para cada grupo de pacientes. Por ejemplo; son los beneficios proporcionados por el monitoreo terapéutico del

fármaco, considerando la variabilidad individual que puede observarse por los avances realizados a través del monitoréo de los niveles de Fenitoina llevados a cabo en el Hospital alemán, en los que se agruparon a los pacientes por la gravedad de su enfermedad, separando a aquellos que mostraban algún tipo de insuficiencia renal, así como la concomitancia de los tratamientos con otros antiepilépticos, encontrándose que; el número de niveles de fenitoina en el límite inferior al recomendado, así como en los niveles en el límite de toxicidad fueron reducidos. Al mismo tiempo, la proporción de niveles que ingresaron en valores del intervalo terapéutico se agruparon significativamente de 38 al 64% después de ser agrupados. Esta información demuestra la importancia de adecuar los regímenes de dosificación monitoréo terapéutico del fármaco y determinar las necesidades de individualizar los esquemas de dosificación ya que pueden existir otros factores que pueden ser considerados (Ver figura 19), dado que cada uno podría contribuir a la variabilidad individual y alterar la respuesta.^{2,56}

Figura 19: Factores que intervienen en la variabilidad individual.⁵⁶



5. OPTIMIZACION FARMACOCINETICA.

Deparkin confirma que la optimización farmacocinética aumenta la eficacia de los fármacos antiepilépticos en un 30%. La optimización farmacocinética del fármaco puede ser de dos maneras.²¹

5.1.- EN LA BIODISPONIBILIDAD DEL FARMACO:

1.- Aumentando la biodisponibilidad del fármaco. Muchos factores pueden afectar la biodisponibilidad y por ende su eficacia terapéutica del fármaco después de la administración oral. Estos factores comprenden las características fisicoquímicas del mismo fármaco, lo forma de dosis y la condición fisiológica del paciente. Minimizar la variabilidad de procesos de absorción es particularmente importante con el uso de antiepilépticos a causa de su estrecho margen de seguridad. Una menor fluctuación en la tasa de absorción puede resultar en toxicidad o un menor control de las crisis. Por ejemplo: La fenitoina (poco soluble) puede mejorar su absorción si se une al fármaco lípidos conjugado (3-hidroximetimetil fenitoina), actuando así como un profármaco que difunde rápidamente a través de las membranas y es liberado por la acción de la lipasa pancreática.⁴⁰ También un efecto importante en la biodisponibilidad del fármaco son las características de la forma farmacéutica en el momento de su elaboración, ya que estas determinarán el tiempo de liberación, disolución y absorción del principio activo del fármaco: Hay que considerar que las formas líquidas permiten una absorción más rápida

el principio activo, comparado con las formas sólidas. La liberación en las cápsulas blandas o duras no presentan mayores problemas.

Si se pretende aumentar la velocidad de disolución del fármaco se puede considerar. Por ejemplo, que el hecho de favorecer la humectación, permite una disolución más rápida; las características fisicoquímicas del principio activo es uno factores esenciales que determina su velocidad de disolución (la forma ionizada es más soluble en los fluidos gástricos, sea cual sea, la forma farmacéutica. Otros factores son:

- Elegir la sal hidrosoluble del principio activo.
- Preferir las forma amorfa del principio activo.
- Elegir la forma cristalina metaestable del principio activo si se ha encontrado un medio para estabilizarla.
- Elegir formas farmacéuticas con tamaños de partícula pequeños (aunque a veces puede ser perjudicial).³⁷

2.- Por las indicaciones terapéuticas proporcionadas por el farmacéutico, el valor de la optimización farmacocinética como el ácido valproico es limitado, por el gran índice de fluctuación en el perfil del concentraciones, por lo que raramente esta sujeta a interpretación farmacocinética. La carbamacepina tiene un grado menor de variación (autoinducción puede requerir un aumento de la dosis al transcurso de la terapia), por los que los principios farmacocinéticos pueden ser aplicados a la carbamacepina, aunque en general, un simple acercamiento clínico es usado.

La fenitoina por su comportamiento no lineal, necesita una gran entrada de datos farmacocinéticos para valorar los cambios en los perfiles de dosis / beneficio.

La alteración de la dosis puede necesitarse para cada grupo de pacientes. En particular los niños generalmente requieren más dosis del fármaco antiepiléptico, comparado con las dosis en el adulto; mientras dosis menores pueden ser dadas en el neonato y ancianos.

La mayor parte de los antiepilépticos son eliminados por mecanismos hepáticos, así la modificación de la dosis no es usualmente requerida en la enfermedad renal aunque los cuidados debe ser obligados tomando en cuenta la interpretación de las concentraciones y cambios de unión a proteínas plasmáticas. Un estrecho monitoréo debe ser requerido en el paciente anciano y en pacientes con daño hepático, mientras que un aumento de la dosis puede ser necesaria para pacientes graves y durante el embarazo. A continuación daremos los grupos más representativos a quienes el manejo se debe realizar tomando en cuenta su condición y deficiencia:

5.2.- HIPOALBUMINEMIA:

Ya que la mayoría de los fármacos antiepilépticos son ácidos o moléculas neutras están grandemente unidos a la albúmina sérica, cambios de esta pueden influenciar en la disposición del fármaco y en las interpretaciones totales del fármaco. Por ejemplo, una medida de corrección para la fenitoina puede ser:

$$\text{Concentración corregida} = \text{Concentración observada} / (0.2 \times \text{concentración de albúmina (g/dl)} + 0.1)$$

5.3.- DAÑO RENAL:

Aunque la mayoría de los agentes antiepilépticos son casi exclusivamente eliminados por el metabolismo hepático, el fallo renal puede no tener una

importante influencia sobre la optimización de la dosis. Una alteración en la eliminación de creatinina menor de 10 ml/min. (0.6 L/h), la fracción libre del fármaco puede aumentar por un factor de 2 a 3. Por lo que la dosis debe ser reducida en la misma magnitud. Por ejemplo, el vigabatrin es eliminada en gran parte sin cambio por el riñón, de este modo la dosis máxima puede ser disminuida en personas de edad avanzada y en paciente con daño en riñón cuya depuración haya disminuido, (lo mismo sucede con la gabapentina Ver tabla S).

Tabla S: Régimen de dosificación para neurontín en pacientes con daño renal.¹¹

FUNCION RENAL (NL/MIN)	DOSIS DIARIA (MG / DIA)	REGIMEN POSOLOGICO (MG)
> 60	1200	400 TRES POR DIA
30 A 60	600	300 DOS POR DIA
15 A 30	300	300 UNO POR DIA
< 15	150	300 CADA 3r DIA
HEMODIALISIS	—	200-300 *

* Dosis De carga de 300 a 400 mg en paciente que nunca han recibido Neurontin después de 4 horas de hemodiálisis.

5.4.- DAÑO HEPATICO:

No hay un solo marcador que guíe la dosis en pacientes con severa enfermedad en hígado. Se recomienda introducción en el paciente con dosis bajas y a intervalo de dosificación de acuerdo con los requerimientos clínicos. (El monitoréo es útil).

5.5.- EMBARAZO:

En la menarquía parece acumularse una mayor incidencia de las crisis, mientras que por el tipo clínico hay una tendencia a mejorar la evolución de las ausencias

y empeorar las formas generalizadas y parciales complejas. Debido a un aumento en la eliminación y volumen de distribución del fármaco puede requerir la mujer embarazada mayores dosis del fármaco. El monitoréo de las concentraciones puede ser realizado en periodos regulares durante todo el embarazo. Puede ser útil basarse sobre las concentraciones libres del fármaco, porque durante el embarazo se asocia a una hipoalbuminemia.

5.6.- ANCIANO:

Este grupo esta en grande riesgo de daño en el esqueleto, como una consecuencia de un pobre control de las crisis y por los efectos colaterales de los antiepilépticos. Se puede empezar con dosis bajas del antiepiléptico y su aumento puede ser gradual y muy espaciada, debido a que las concentraciones de albúmina pueden disminuir rápidamente en personas ancianas o enfermas y su flujo sanguíneo enterohepático también puede encontrarse disminuido.

5.7.- SOBREDOSIS:

El tratamiento con múltiples dosis con carbón activado en etapas tempranas puede ser útil en esta situación, porque disminuye la absorción del fármaco (vía oral) y aumenta su eliminación. En caso de estar indicado se recurre al lavado gástrico o hemodiálisis.¹

6.- INICIO DEL TRATAMIENTO.

6.1.- MONOTERAPIA:

Es mejor manejar un solo antiepiléptico (monoterapia) cada vez que sea posible, ya que disminuye la probabilidad de que aparezcan efectos colaterales, además que la politerapia no confiere ningún beneficio adicional sobre la monoterapia en la mayoría de los pacientes con epilepsia.

Aunque alrededor de 80 % de los pacientes pueden ser controlados adecuadamente con monoterapia algunos requieren la adición de un segundo fármaco para obtener la óptima supresión de las crisis, aunque no hay una clara guía sobre el ideal aprovechamiento en la introducción de un segundo fármaco, pero puede parecer sensato empezar con una similar dosis que la usada en la monoterapia y proceder más rápidamente quizá a un menor aumento de la dosis particularmente en pacientes recibiendo fármacos inhibidores enzimáticos y viceversa un rápido aumento en pacientes recibiendo inductores enzimáticos.^{1,9,19,32}

Para pacientes hospitalizados en centros privados, desde hace algunos años han buscado optimar recursos y prestaciones, y esto involucra también al servicio de farmacia. Comenzó su desarrollo primero en EUA de la década de los 60s,

El sistema permite disminuir el error de dispensación y prescripción, pues ha sido evaluado por el farmacéutico. En este sentido, es importante destacar, que en la literatura se encuentran datos que muestran que la tasa de errores de medicación en el sistema tradicional varía entre el 8 al 13 %, y para el sistema SFHDU es de 1.8 al 3.8 %.

Para el paciente que no está postrado en una cama (externo), y es el responsable de obtener su medicación, guardarla y tomarla. Se sabe que en el sistema tradicional el paciente externo no cumple siempre con las instrucciones dadas por el médico,⁴⁴ en un estudio realizado el 1990 también demostró que los pacientes que tomaban mal sus medicamentos era del 20 al 82%. Otros estudios revelaron que la influencia del farmacéutico es positiva para conseguir que el paciente cumpla con el tratamiento.⁶¹

6.2.- EDUCACION SANITARIA:

Antes de iniciar el tratamiento antiepiléptico, es indispensable conversar con el paciente acerca de la naturaleza de las crisis y de la importancia de apearse al plan terapéutico. Es también importante que los pacientes comprendan que todos los antiepilépticos se acompañan de efectos colaterales considerables. Algunos de estos efectos desaparecen con el tiempo o al ajustar la dosis, y así otros fármacos se desarrolla tolerancia. En ocasiones los pacientes deben acostumbrarse a vivir con algunos efectos colaterales.

Es más probable que quienes están bien informados le refieren al médico, los síntomas provocados por los medicamentos en vez de dejar de tomarlos o de disminuir la dosis por iniciativa propia. Cerciorase de que el paciente comprenda que el déficit neuropsicológico no ocurre cuando los fármacos antiepilépticos se utilizan a dosis estándar.¹² Todo ello ayuda a encaminar a un mejor uso de los fármacos.

Algunos farmacéuticos evitan este asesoramiento alegando que el médico debe informar al paciente. Sin embargo, el ambiente y el tiempo de consulta no se presta siempre para impartir asesoría, porque el paciente suele sentirse mal o encontrarse nervioso -el paciente piensa más en lo que tiene de malo y no presta atención a las explicaciones del médico- y la exploración física e historia médica suelen ser cansadas. La participación del farmacéutico es clave en la educación del paciente (entre otros servicios clínicos).

6.2.1.-Objetivos de la Educación Sanitaria:

- Impartir información de manera sencilla y completa, de acuerdo a los requerimientos de cada grupo.
- Informar sobre el uso correcto de los medicamentos, a fin de evitar la interrupción inadecuada o automedicación.
- Crear una relación de confianza: escuchar, asesorar y ayudar al paciente, para actuar como un auténtico asesor sanitario.

El farmacéutico debe poner en práctica el primer principio: asesorar al paciente, y cumplir con los objetivos planteados. Haciendo todo lo posible para no inferiorizar al paciente, sea en forma verbal (útese un lenguaje parecido o simple) o físicamente (los ojos del farmacéutico deben estar al mismo nivel del paciente).

6.2.2.-Selección de grupos de Trabajo:

Hay que recordar que el desconocimiento es mayor entre las personas de bajo nivel educacional y niños, por lo que deberán tener una atención especial. Si el paciente cumple con las instrucciones del farmacéutico, es muy probable que el régimen terapéutico sea eficaz, pero si se emplea mal la medicación

por ignorancia o porque no esta bien informado, el tratamiento puede serle nocivo e ineficaz.

Hay que recordar que la epilepsia afecta no solo a un grupo de personas, si no, a toda la Sociedad y a cualquier edad, por lo que constituye un grupo bastante heterogéneo. Por lo que es necesario agrupar a los pacientes epilépticos en:

Agrupar a la población epiléptica en diferentes grupos de trabajo. (edad, tipo clínico de epilepsia y grado de conocimiento de su padecimiento).

A) Por la edad, se dividirá en cinco categorías (Ver tabla T).

Tabla T: Diferentes grupos de trabajo dependiendo de su edad.

GRUPO	EDAD (años)
NIÑOS	6 A 11
ADOLESCENTES	12 A 17
ADULTO JOVEN	18 A 35
ADULTO MADURO	36 A 50
ANCIANOS	> 50

Los lactantes y niños menores de 6 años es recomendable que los responsables de cuidarlos reciban la información.

B) Por el tipo de epilepsia, se agruparan de acuerdo a su sintomatología clínica. (ver Tabla B)

C) Por el grado de conocimiento de su patología se realizara mediante la aplicación de un cuestionario a paciente (Apéndice B). Es importante que este se aplique en forma individual para atender las dudas que pudieran surgir durante

su contestación. Los resultados del interrogatorio dividirá a los paciente en los siguientes grupos:

- I) INACEPTABLE (0 a 2 puntos)
- II) DEFICIENTE (3 a 5 puntos)
- III) ACEPTABLE (6 a 10 puntos)

I) Los paciente en el grupo inaceptable es necesario dar una platica en grupo que contenga de manera sencilla y general todos los aspectos que debe conocer el paciente con epilepsia, para que comprenda su enfermedad y cumpla con su tratamiento. En efecto, sería tonto creer que cada paciente recordara todo lo que se le dice. En consecuencia, además de la información verbal debemos recurrir a materiales ilustrativos (Ver apéndice D).

II) Los pacientes con un conocimiento deficiente en su diagnóstico o tratamiento se le explicarán (en forma individual), tan solo los aspectos que en el cuestionario no contesto o lo hizo de manera equivocada.

III) Los pacientes en el grupo aceptable, el farmacéutico tan solo se concretara a contestar todas aquellas preguntas que el paciente formule, o aquellos aspectos que todavía no le son claros.

6.2.3.- Asesoramiento en el uso adecuado de los Fármacos:

Antes de entregar la medicación el farmacéutico debe aprovechar este momento para informar al paciente del porque de su medicación, la responsabilidad que esta implica. y su uso. Como parte de este asesoramiento el farmacéutico debe informar acerca de:

- A) Como abrir los recipiente.
- B) Como se administran.
- C) Como detectar incompatibilidades.
- D) El momento de la administración.
- E) Como almacenarlos.
- F) El uso del horario y el cambio de presentación farmacéutica.
- G) Duración del tratamiento.

A) Como abrir los recipiente:

La Industria farmacéutica, en la actualidad ha desarrollado envases especialmente diseñados, para que los niños no puedan abrirlos con facilidad. Todo esto con el fin de evitar la ingesta accidental del fármaco y así disminuir la aparición de casos de intoxicación, mas comúnmente observados entre la comunidad infantil.

Este tipo de envases poseen doble tapa que para abrirlo deberá el paciente presionar con fuerza, al mismo tiempo que gire el tapón al sentido contrario a la manecillas del reloj. Aunque este sistema es sencillo para el adulto, es conveniente dar un ejemplo de como abrirlo, para que comprenda mejor su mecanismo, y no corra el riesgo de que tire su contenido de manera accidental.

Cualquier otra presentación farmacéutica que por error cae al suelo, se le debe indicar al paciente que no la tome debido que puede producir algún tipo de infección gastrointestinal (Recomiende sus sustitución).

En el caso de que el fármaco este suelto o se haya mezclado con otro tipo de fármacos diga al paciente la importancia de notificarlo al farmacéutico y que si es

necesario deberá adquirir más medicamentos para no perder la continuidad de su medicación.

B) Como se administran:

La mayoría de las formas farmacéuticas de vía oral, lo más común es poner el medicamento sobre la lengua y tragarlo con un vaso de agua. Para las presentaciones farmacéuticas que son masticables es recomendable que el paciente no tome el medicamento completo, ya que puede variar su absorción y por lo tanto su efecto. Las soluciones y suspensiones deben agitarse enérgicamente cada vez que son usados para asegurar, la misma cantidad de fármaco (el fármaco podría asentarse de manera que la concentración sea menor en la fase acuosa del fármaco). La administración parenteral, solo se usa en pacientes que necesitan atención inmediata, debido a que esta vía constituye un rápido acceso al medicamento. A veces es necesario adiestrar a la familia, para que ellos mismos apliquen el fármaco antiepiléptico, en el caso de que sea necesario (Ver tabla U).

C) Como determinar incompatibilidades:

Debe informar al paciente que ante de tomar los medicamentos que debe inspeccionarlos. Todo cambio en su color, olor o forma. Significa que el producto podría estar perdiendo potencia (decomponiéndose), y algunas veces esto podría formar metabolitos (de degradación) tóxicos para el paciente.

Las soluciones para uso parenteral, verifique que no tenga precipitados, cambio de color o fragmentos de vidrio (ampolleta), en el caso de que aparezcan recomiende al paciente no administrarlos, ya que puede ocasionarse formación de trombos (embolia) o dolor intenso en el sitio de aplicación (Intra muscular: I.M.)

Tabla U: Pasos en la aplicación de soluciones intravenosas:

1.- Solicite la ayuda de otra persona, para que descubra y sostenga el brazo mientras que Ud. prepara la jeringa

2.- Verifique que no este violado el empaque, que el émbolo sirva.

3.- Llene la jeringa con todo el contenido de una ampollita y desplace el aire infiltrado con el émbolo y si quedan pequeñas burbujas, será necesario golpear ligeramente la jeringa con su dedo índice, para desplazarlas hacia la parte de arriba y así poderlas sacar más fácilmente - puede haber pérdida de la solución- Cualquier burbuja que pase a torrente sanguíneo puede poner en riesgo la vida del paciente. (trombosis).

4.- Haga un torniquete para evidenciar más claramente las venas (basílica o cefálica), y limpie la zona con una torunda con alcohol (en cada movimiento utilice una parte distinta del algodón).

5.- Introduzca la aguja con un ángulo de aproximadamente de 25 a 45°, siguiendo la misma trayectoria de la vena. Cuando este dentro de ella sentirá que la aguja se desliza mas rápidamente, o para asegurar que esta dentro de la vena succione ligeramente el émbolo, si la punta de la jeringa se llena de sangre (se encuentra adentro), si no, saque e introduzca (con cuidado) la aguja con el fin de encontrar el canal- Verifique este hallazgo con el procedimiento antes descrito-.

6.- Administre la solución lentamente, y cuando se detenga las crisis, añada un poco más, para mantener el efecto.

7.- Retire el torniquete.

8.- Retire la aguja, con el mismo ángulo de entrada en un solo movimiento. Colocando en la zona del piquete una torunda con alcohol.

D) Momento de administración:

La duda de algunos pacientes es saber si los medicamentos pueden ser tomados junto con los alimentos, para evitar las molestias estomacales. En la mayoría de los fármacos antiepilépticos es lo que se recomienda aunque debe indicar al paciente que mantenga este modo de tomarlos siempre que sea posible, para

evitar fluctuaciones en su absorción. Si hay interferencia con los alimentos es recomendable tomarlos una hora antes o dos horas después de los alimentos.

E) Como almacenarlos

La mayoría de los fármacos antiepilépticos no requieren condiciones especiales, tan solo un lugar fresco y seco. Debido a que estos dos factores (temperatura y humedad), pueden alterar la biodisponibilidad del fármaco, ya sea: por la descomposición de este atribuida por la temperatura (Factor importante en aumenta la velocidad de reacción que en algunos fármacos se duplica por cada 10 °C de elevación); y por la humedad que afecta directamente a la forma farmacéutica mediante la formación de aglomerados, resultado de la fuerza de adhesión debida a la humedad absorbida en las superficies de las partículas (Capilaridad). La formación de aglomerados disminuye la superficie ofrecida para su disolución, siendo exactamente lo contrario de lo que se busca, por lo que se disminuye su absorción.^{32,37,54} Recomiende mantener bien cerrados los frascos y no abrir los blister mucho antes de usarlos.

Recuerde que los medicamentos, no deben estar al alcance de los niños.

F) El uso del horario y el cambio de presentación farmacéutica:

Asegúrese que el paciente haya comprendido la hora en que deberá tomar cada uno de sus medicamentos. En el caso de ser necesario pegue etiquetas a cada caja o frasco poniendo el nombre del medicamento y su horario de este, para que facilite su cumplimiento. por ejemplo, el sistema implementado en la clínica Brimex del Hospital ABC, comprende que a cada paciente además de las indicaciones verbales, se pegue a sus medicamentos etiquetas (Cuadro B), con una cantidad mínima de datos que faciliten su identificación y hora de administración:

Cuadro B: Etiqueta adherible para la identificación de cada medicamento

Medicamento:				
HORARIO				
TABLETAS				
MODO DE EMPLEO _____				

Este sistema también sirve, para aquellos paciente que no saben leer o escribir debido a que los dibujos darán la guía al paciente de cuando debe administrarlos y podrá también solicitar la ayuda de algunos de los integrantes de su familias para que le indique su uso.

Es importante que el paciente entienda que cada formulación, del mismo fármaco involucra un proceso de fabricación diferente, por lo que adquiere valores distintos en su biodisponibilidad, aunque se trate del mismo medicamento (y la misma dosis), los resultados de cambiar de una presentación a otra pueden involucrar variaciones significativas en la cantidad del fármaco que llega a sangre y por lo tanto, cambios en el control de la crisis. Por ejemplo; El ácido valproico se encuentra disponible en forma de tabletas, cápsulas, jarabes, etc.. Se sabe que los jarabes y líquidos encapsulados son más rápidamente absorbidos, por el contrario las tabletas son más lentamente absorbidos por el organismo a causa de su lenta disolución. Muchos de estos factores los aprovecha la Industria Farmacéutica para retardar el efecto y disminuir la aparición de efectos colaterales (depakene; tabletas con capa entérica).

G) Duración del tratamiento:

Cada caso es diferente, pero mucha gente que tiene crisis son capaces de suspender la medicación, una vez que se ha alcanzado un periodo libre de crisis de varios años. Esta medida debe ser supervisada por el médico.⁴¹

7. MONITOREO DE LAS CONCENTRACIONES DEL FARMACO.

El monitoréu terapéutico de los fármacos es una de las principales actividades de apoyo ya que permite al médico obtener el tratamiento óptimo en base a los agentes terapéuticos escogidos.

Casi todos los neurólogos recomiendan determinar las concentraciones sanguíneas del fármaco un mes después de comenzar a administrarlos, con el fin de cerciorarse de que la dosis sea la adecuada y de que el paciente este tomándolos correctamente (en el caso de ácido valproico y benzodiazepinas).^{12,75} La estimación de las concentraciones plasmáticas del medicamentos con intervalos adecuados, facilita también el ajuste inicial de la dosis, en lo que se refiere a las diferencia individuales en la eliminación del fármaco. Para disminuir de este modo la aparición de los efectos colaterales, sin sacrificar el control de las crisis.¹³

Recuerde que para un apropiado monitoréu es preciso tener una justificación farmacológica. Se ha comprobado que de mil determinaciones de las concentraciones plasmáticas de cuatro diferentes antiepilépticos. En conjunto el 27% de los niveles tienen una apropiada indicación. Del 73% de las determinaciones que se consideraron inapropiadas, solamente el 0.6% tuvieron un nivel plasmático mayor al 20%, comparado con el límite superior normal y ninguno presento signos clínicos de toxicidad.

Durante el monitoréu, la determinación de la concentración de fármacos en el suero del paciente (y ahora se cuenta también para determinar en: saliva del niño, líquido amniótico, jugo gástrico, excreción biliar, etc.. Siempre y cuando exista el personal capacitado para la toma de alguna de estas muestras, además de considerar los aspectos clínicos y éticos para decidir sobre la forma de las mismas), obtenida en el momento oportuno e interpretada bajo el contexto clínico y farmacocinético adecuado, es un paso importante para la individualización de las dosificaciones de muchos medicamentos. Debido como ya se dijo antes, se ven influenciados por factores tales como: biodisponibilidad, forma de dosificación, farmacoterapia concomitante, enfermedades coexistentes, talla corporal y de las tazas individuales tanto del metabolismo como de excreción del individuo.

7.1.- INDICACIONES CLÍNICAS PARA MEDIR LAS CONCENTRACIONES DEL FÁRMACO:

Durante el manejo del paciente que requiere terapias con medicamentos frecuentemente surge una serie de situaciones en las que es necesario efectuar una determinación de las concentraciones del fármaco (Ver tabla V). Es útil para establecer la dosis óptima en los casos en los que no es posible medir la respuesta. Así mismo al realizar el monitoréu para fármacos de uso profiláctico, es posible detectar la insuficiencia de un efecto antes de que la enfermedad se manifieste por sí sola (Antibióticos). Y cuando se sospeche de cambios en la biodisponibilidad del fármaco.

La determinación de los niveles de fenitoina, carbamacepina y ácido valproico se consideran apropiados, si la muestra ha sido sacada dentro de dos horas antes de la administración de la siguiente dosis. La determinación de los niveles de fenobarbital, se consideran apropiados si estos han sido sacada por lo menos tres horas después de la última dosis. Para los pacientes con recaída de sus

crisis o debido a signos de toxicidad, el concepto de un tiempo apropiado de la muestra no fue aplicados.⁶²

Tabla V: Criterios para una indicación apropiada:⁶²

A) Es siempre apropiado:

- Dentro de 6 horas después de la crisis.
- En el caso de sospechar de dosis tóxicas del fármaco.
- En el caso de sospechar de que el paciente no cumple con la terapia.

B) Es apropiada solo si la muestra solo si la muestra de sangre es sacada en condiciones de fase estacionaria (Steady State), esto es después de 4-5 vidas media de eliminación del fármaco, en un régimen de dosificación sin cambios:

- Al inicio del tratamiento.
- Como una medida de control después de cambiar el régimen de dosificación.
- Después de adicionar un segundo fármaco.
- Después de un cambio en el paciente; en su función hepática, renal o gastrointestinal. (34)
- En mujeres embarazadas o no embarazadas.

7.2.- PROCEDIMIENTO:

Para llevar a cabo el monitoréo es importante seguir una serie de actividades, los cuales se inician con el llenado correcto y completo del formato para el estudio, tales formatos han sido previamente diseñados para que incluyan la información necesaria para un buen desempeño del monitoreo, tanto del personal que realiza el estudio como para quien lo requiere, los datos que quede incluir en la solicitud son los siguientes del paciente: nombre, clave o número de expediente, edad, sexo, peso, talla, edad gestacional (en recién nacidos), frecuencia cardiaca, temperatura, diagnóstico y estado clínico actual. Sobre el medicamento: nombre genérico, (nombre comercial), dosis de mantenimiento, inicio del tratamiento, dosis actual, hora y vía de administración de la última dosis. Datos clínicos:

manifestaciones de toxicidad, medicamentos simultáneos, alcalosis o acidosis metabólica, urea y creatinina sérica, bilirrubinas totales y proteínas totales. Además existe un espacio en blanco de observaciones y sugerencias.

El método empleado debe atender a cuatro principios básicos: confiabilidad, demanda, cantidad de muestra (0.1ml), tiempo de análisis (Ver tabla W). En base a estas cualidades el método empleado puede satisfacer las necesidades de una sociedad que cada día crece en forma acelerada y requiere de mejores métodos de diagnóstico. Las muestras se deben tomar de preferencia hasta que se hayan llegado a la fase estacionaria, ya que antes existe un proceso de acumulación del fármaco que va de acuerdo con la vida media de eliminación del mismo.

Tabla W: Comparación de métodos analíticos empleado en el monitoréo de fármacos.⁵⁶

CARACTERISTICAS	EMIT	CLAR
TIEMPO DE ANALISIS	2 A 3 MINUTOS	15 MINUTOS
REQUIERE DE EXTRACCION	NO	SI
CONFIABLE	SI	SI
SENSIBLE	SI	SI
CADUCIDAD DE REACTIVOS	CORTA	LARGA
CONTAMINACION	SI	NO
NECESITA PERSONAL TECNICO	NO	SI
COSTO POR DETERMINACION	80 PESOS	30 PESOS

7.3.- INTERPRETACION DE RESULTADOS:

Las concentraciones séricas de fármacos deben ser interpretadas tomando en cuenta la información contenida en la solicitud. Los resultados que se obtienen en un estudio deben interpretarse de acuerdo a la situación clínica del paciente.

Cuando se obtiene un valor fuera del nivel terapéutico se tiene que realizar una revisión precisa de la información contenida en el formato, antes de que se realicen los ajustes de dosificación. Otro factor al interpretar los resultados es que el fármaco puede unirse, aunque en grados distintos a las proteínas plasmáticas. Por ejemplo, la fenitoina se une aproximadamente 85-93% a las proteínas. Se ha visto que la concentración de fármaco no unido corresponde más estrechamente a la cantidad del mismo en el sitio receptor, por tanto, la determinación total del fármaco podría ser mal interpretada, sobre todo si el porcentaje de unión a las proteínas por diversas causas se modificará significativamente y por ende la fracción del fármaco libre también.

También existen otros factores que pueden alterar esta proporción como el grado de desnutrición, las interacciones farmacológicas, etc..

Como una forma de acercamiento a la concentración real del fármaco se han propuesto una serie de técnicas para determinar la fracción libre, el método de ultracentrifugación y el de filtración en gel son un ejemplo de ellas y determinan de manera precisa la cantidad de fármaco que realmente tiene la capacidad de interacción con el sitio receptor.

7.4.- AJUSTE DE LA DOSIS:

Algunos pacientes pueden desarrollar tolerancia, a ciertos fármacos, sobre todo cuando son usados por periodos prolongados y por el contrario hay grupo de individuos que no son capaces de tolerar dosis aunque estas se encuentre dentro del rango terapéutico. Además la existencia de metabolitos activos, así como los cambios que pudieran ocurrir a nivel de unión a proteínas plasmáticas, también deben ser tomados en cuenta al momento de hacer un ajuste de dosis. Para el caso de fármacos que siguen una cinética lineal, el modelo más común para realizar dicho ajuste es el siguiente (Ver figura 20).

Figura 20: Formula estándar para la corrección de la dosis.⁵⁶

$$DOSIS\ NUEVA = \frac{DOSIS\ PREVIA \times (CONCENTRACION\ PLASMÁTICA\ DESEADA)}{CONCENTRACION\ PLASMÁTICA\ PREVIA}$$

Siempre que se efectúe un cambio es necesario realizar nuevamente una determinación de las concentraciones del fármaco una vez que haya alcanzado su fase estacionaria, con el propósito de verificar si el cambio en la dosificación produjo las concentraciones esperadas.

Respecto a las características de la gabapentina, no hay necesidad de monitorear las concentraciones plasmáticas durante su tratamiento. La dosis puede ser ajustada en base a los síntomas clínicos. La administración concurrente con otros antiepilépticos no afecta su farmacocinética de manera significativa⁵⁶

8. ESTADO EPILEPTICO.

"Situación clínica definida como una crisis comicial de duración mayor a 30 minutos, o de una frecuencia tal que el paciente no tiene tiempo de recuperares del estupor postcrítico ante una nueva crisis."

Podemos clasificar a los estatus en generalizados y parciales, conllevan de una implicación de mayor a menor significancia médica; y en convulsivos (tonicoclónico, mioclónico, tónico y clónicos) y no convulsivos (ausencias, parciales complejas), estos de mayor dificultad de diagnósticas, en presentarse en forma de menor pérdida de la conciencia con posibles automatismo.

¿Qué hacer ante un estado epiléptico No convulsivo?

En primer lugar identifique el tipo de crisis y aplique el protocolo terapéutico correspondiente (Ver cuadro C). En el estatus parcial simple, podemos usar fármacos antiepilépticos por vía oral, incluyendo carbamacepina y generalmente evitaremos el último paso del protocolo, o sea, anestesiarse al enfermo. En el estatus de ausencia administraremos básicamente benzodicepinas como parte del protocolo, pero no fenitoina, ni fenobarbital; en los casos refractarios, utilizaremos ácido valproico rectal.

Cuadro C: Tratamiento del estado epiléptico no convulsivo.

TIPO CLINICO	TERAPIA MEDICA
Estatus de Ausencia	Diacepam (valium), 10 a 15 mg (intravenoso) Acetazolamida (Diamox), 500 mg (intravenoso)
Estatus Parcial Complejo	Diacepam 10 a 15 mg (intravenoso)
Estatus Parcial simple	Fenitoina 18 mg/Kg (intravenoso) Fenitoina 18 mg/Kg (intravenosos), o en algunos casos 400 mg oral seguido de 3.35 mg/Kg/día, dividido de 2 a 6 tomas.

¿Que hacer ante un esta epiléptico convulsivo?

El estado epiléptico tonicoclónico, es una urgencia médica que requiere intervención inmediata dado que el pronóstico depende directamente de lo precoz del tratamiento. (Ver cuadro D) igualmente lo usaremos para estatus epilépticos secundariamente generalizados, convulsiones febriles), para prevenir la lesión cerebral permanente o la muerte (5-20% en adultos o niños).

Por último en el estatus tónico evitaremos el uso de las benzodicepinas, emplearemos pues la fenitoina por vía IV; y en casos refractarios usaremos también el ácido valproico rectal.

Los factores desencadenante de estado epiléptico mas frecuentes son: los cambios o el abandono de la medicación, pacientes epilépticos ya conocidos, cuadros febriles banales, en pacientes sin antecedentes de epilepsia: abstención de alcohol y otros fármacos depresores del SNC, metabolopatías, eclampsia, traumatismo craneoencefálico, accidentes vasculares y paro cardiorrespiratorio.

Cuadro D: Protocolo estándar para el control del estado epiléptico Tónico-clónico.^{66,75,80}

1) INMEDIATO

- Garantizar la función respiratoria; Tubo de mayo
- Extracción de sangre para determinación de glucemia, electrolitos, gasometría y niveles de antiepilépticos.
- infusión IV de suero fisiológico isotónico (21 ml/kg), vitaminas B1 y B6; y bolo de glucosa al 50% (30-50 ml)

DETENCION DE LAS CRISIS: EMPEZAR AL MISMO TIEMPO CON:

Benzodiacepinas IV (inyectar hasta alcanzar el cese de las crisis)

- Diacepam (10mg en 2-3 minutos, repetir 10 mg con cada crisis convulsiva hasta llegar a 20 a 50 mg). Tiempo que tarda en detener las crisis es de 3 a 10 min.. Con una duración de la acción de algunos minutos -debido a su rápida redistribución-.
- fenitoina (15-25 mg/Kg, con un máximo de 1000 mg, a una velocidad máxima de 50 mg/min). Tiempo que tarda en detener las crisis de 5 a 30 min.. Con una duración de la acción de 12 a 24 horas.

Monitorear tensión arterial, respiración y electrocardiograma.

2) A LOS 20 MINUTOS (si no se han detenido las crisis)

- INTUBACION.

• **ANTIPILEPTICOS:**

UNA DE LAS DOS SIGUIENTES PAUTAS:

1.- Bomba de infusión de benzodiacepinas;

-Clonacepam (0.1-0.2 mg/Kg/día) o Loracepam (0.05-0.1 mg/Kg, el tiempo que tarda en detener las crisis es de 1 a 20 minutos).

2.- Bomba de infusión para fenitoina (3.35 mg/Kg/día para adultos y 2.5 mg/Kg/día para niños).

3) A LOS 60 MINUTOS (si no se han detenido las crisis)

- Dosis elevada de fenobarbital IV (mayor a 20 mg/Kg) o anestesia general y intubación. Con ventilación mecánica, control hemodinámico y protección cerebral.

El riesgo a nivel sistémico, viene dado por la crisis en si, por la actividad muscular y por la carga vegetativa que puede acompañar a cualquier crisis, a través, de acidosis láctica, hiperpotasemia, mioglobunúria, necrosis tubular aguda, hipoglucemia, fiebre, deshidratación, arritmia, alteración de la tensión arterial, edema agudo del pulmón. A nivel neurológico la descarga crítica supone hipoxia/isquemia del foco originario y especialmente del hipotálamo, tálamo, cerebelo y corteza en las formas generalizadas, las cuales supondrán unas secuelas interictales cerebelosas, piramidales y extrapiramidales. Se ha relacionado un déficit de la memoria como secuela de estatus parciales complejos de larga duración; trastornos psiquiátricos en los estatus de ausencia y hemiplejía en las crisis convulsivas unilaterales.

8.1.- CIRUGIA:

El objetivo de la cirugía es la ablación, del foco epiléptico, sin producir secuelas neurológicas o neurofisiológicas importantes. La valoración clínica cuidadosa debe aportar, datos razonables de una anomalía objetiva del encéfalo; a juzgar por los datos de uno o todas las técnicas siguientes: radiografía del cráneo, TAC, angiografía, electroencefalograma, prueba de amytal inyectado en la carótida (Wada) para la objetivarse la lateralización de la función de memoria y lenguaje, PET y pruebas psicológicas si son necesarias. Mediante el electroencefalogramas repetidos han de demostrarse la persistencia del foco y su localización; para continuar con estudios más complejos.

En el caso de la cirugía del lóbulo temporal (60-80% de éxito), es la excepción en el tratamiento quirúrgico en el cerebro maduro, por que se presta a cirugía a cualquier edad -mientras que en otras regiones en el cerebro es necesario su total maduración-. Aunque existe otros tipos de cirugías, todos se basan en la ablación del foco epileptiforme.

8.1.1.-Orientaciones Futuras:

Las técnicas neuroquirúrgicas esterotácticas son nuevas y aún están en fases de perfeccionamiento. A pesar de ello los progresos técnicos en las ciencias neurológicas han aplicado enormemente las posibilidades y perspectivas de este campo. Han evolucionado con gran rapidez las posibilidades de las técnicas de visualización (iconográficas) en neurología, y si se acopla a la estereotaxia, posiblemente permitan conocer mejor las características del SNC.

En el futuro cabe esperar nuevas aplicaciones en el diagnóstico y tratamiento de problemas neurológicos. Con el empleo de estas técnicas en el diagnóstico, es posible que también se amplíen sus posibilidades terapéuticas. Han surgido nuevos e interesantes métodos, como el trasplante de tejido secretorio fetal dentro del cráneo para corregir trastornos por deficiencias del SNC. Se espera que todas estas investigaciones enriquecerán el conocimiento sobre el funcionamiento de la corteza humana, un deseo expresado por Clarke y Horsley hace 80 años.

El principio básico de la técnica estereotáctica consiste en localizar un punto en el cerebro y de definirlo dentro de un marco de referencia (ventriculografía). Se inmoviliza la cabeza y los instrumentos estereotácticos se dirigen dentro de varias regiones para implantar electrodos en regiones profundas en el cerebro (subcorticales), a través, de un pequeño agujero preparado en el cerebro.

El sistema láser ha permitido la evaporación controlada y exacta de la lesión o lesiones intracraneanas, substituyendo a técnicas antes empleadas como la; termocoagulación, y microcoagulación. Sin embargo, con la iconografía con anticuerpos monoclonales y sistemas láser activados por colorantes, posiblemente supere las limitaciones del enfoque del daño.^{25,64,66,77}

¿Para quién esta indicado la cirugía?

Cerca del 10 a 20 % de los pacientes epilépticos refractarios, son elegibles para la intervención quirúrgica. Se puede distinguir dos grupos de pacientes: 1) Para cirugía y 2) Los que no son idóneos para cirugía.

La mayor parte de pacientes no idóneos son por causa de que no se localizo el foco epiléptico (91%), el otro porcentaje de pacientes es debido a que se encontró alguna contraindicación a la operación a pesar de haber identificado la región epileptogénica.

Se ha evaluado el impacto de la cirugía sobre las crisis, uso de medicamentos, trabajo y calidad de vida del paciente para ambos grupos de pacientes. Difieren tan solo por la frecuencia mensual de las crisis.

También hay que recordar que el paciente debe estar motivado, para que los resultados de la cirugía sean los más aceptables para el paciente. Debido a que después de la intervención, los pacientes siguen tomando medicamentos antiepilépticos durante 5 años, en ese momento la mayoría es capaz de suspender todos los medicamentos antiepilépticos, lo que mejora notablemente las perspectivas de vida para muchos de ellos.

Llega haber hasta 5000 nuevos individuos idóneos para cirugía por año. Pese de que la cirugía para la epilepsia se ha practicado durante varias décadas, desde los tiempos de Hughlings Jackson. Los avances recientes para localizar el foco epiléptico han permitido que este procedimiento, sea más aplicable y el riesgo de muerte durante la cirugía o después de ella se aproxima a cero (y el riesgo de incapacidad es pequeña).

Los pacientes que tienen más posibilidades de obtener beneficios a partir de la cirugía, son aquellos en los que han fracasado varias pruebas enérgicas de farmacoterapia y cuyo foco epiléptico se encuentra localizable y unilateral en el cerebro (especialmente en el lóbulo temporal), en quienes de haber transcurrido dos años después del diagnóstico no ha habido un control adecuado de las crisis.

El impacto de la cirugía en pacientes con epilepsia refractaria, es la siguiente:

- La frecuencia de las crisis en promedio mensual para pacientes tratados con cirugía fue de 6.9 y los pacientes no tratados de 21.1, (Ver tabla X).
- Los pacientes tratados con cirugía toman casi un medicamento menos, comparado con los pacientes no tratados.
- La calidad de vida para ambos grupos muestra una gran mejoría por una parte gracias a las técnicas modernas de cirugía, y por otro gracias a los medicamentos nuevos en el mercado. Aunque en actividades recreativas, los pacientes tratados con cirugía aunque tienen un mayor porcentaje, este no es estadísticamente significativo.

Algunos pacientes experimentan trastornos psiquiátricos (depresión). La causa es incierta, pero algunos especulan que el fin de las convulsiones modifica la química del cerebro, otros opinan que en ocasiones aparece un periodo de adaptación social difícil después de la operación cuando los pacientes dejan de considerarse incapacitados. En casi todos los casos estas alteraciones son transitorias y autolimitadas, y responden bien con la terapia antidepressiva.^{12,74}

Tabla X: Impacto de la cirugía en pacientes con epilepsia refractaria.⁷⁴

RESULTADO	SIN MODIFICAR LOS VALORES		VALORES MODIFICADOS*	
	CIRUGIA	NO CIRUGIA	CIRUGIA	NO CIRUGIA
FRECUENCIA MENSUAL DE LAS CRISIS	4.9	21.3	6.9	21.1
CAMBIO MENSUAL DE FRECUENCIA DE LAS CRISIS	-13.7	-3.7	-11.9	-1.5
% LIBRE DE CRISIS	31.3	4.7	30.3	5.7
% TENIENDO UNA CRISIS O AURA	29.2	4.7	27.8	5.1
% TENIENDO 2-12 CRISIS	18.4	7.0	18.4	7.0
% TENIENDO MAS DE 12 CRISIS	24.1	53.7	24.8	80.4
No. DE FARMACOS	1.23	1.95	1.36	2.03

(*) AJUSTE POR GENERO, EDAD DE COMIENZO, EDAD DE EVALUACION, EDUCACION, I.Q., FRECUENCIA DE CRISIS Y NUMERO DE ANTIEPILEPTICOS RECIBIDOS.

9. TRATAMIENTO NO FARMACOLOGICO.

El tratamiento no farmacológico comprende a todos aquellos aspectos clínicos que no se relacionan con el uso de medicamentos, pero junto con ellos mejora la calidad de vida del paciente.

Aunque no existe una personalidad epiléptica característica (Tizard, 1962), Estos paciente presentan una proporción algo mayor de dificultades emocionales e inadaptaciones sociales. Estos rasgos, es probable que sean un factor psicogénico relacionado a su enfermedad, que algo intrínseco a él. El paciente experimentan estigmas, humillación social, discriminaciones, frustraciones en sus pretensiones educativos y vocacionales. Debido en la mayoría de los casos por el rechazo, provocado por lo dramático de sus crisis o por los mitos existentes dentro de nuestra Sociedad. Muchos epilépticos son sobreprotegidos por padres preocupados que solo hacen más que acentuar su inadapatación. No debería sorprendernos por lo tanto que muchos desarrollen sentimientos de inadecuación, autodepresión, desconfianza y hostilidad.

Muchos investigadores, han observado que los trastornos de personalidad son especialmente acusados en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal. Sin embargo, en un reciente estudio, no se encontraron diferencias en trastornos de personalidad entre pacientes epilépticos con lesiones del lóbulo temporal y para aquellos que tenían lesiones localizadas en otras regiones del cerebro.^{26,41,68}

El paciente epiléptico debe entender que la epilepsia afecta a todos y a cualquier edad. Para que tome conciencia de ello y en el caso de ser necesario se integre a una terapia de grupo con personas que padezcan la misma enfermedad o estén afectadas por ella. Teniendo como fin elevar su autoestima. Para ello es importante que el paciente acepte su enfermedad.

En 1991 se formó en México, un grupo de personas con epilepsia y familiares con el fin de que el epiléptico no se declare como un ser aislado, debido a las creencias negativas que en la actualidad aún se manejan.

El GADEP, como se le ha llamado, tiene como estrategias la información acerca de la epilepsia, tanto a la persona misma que la padece, como a la familia, amigos, maestros, patrones y público en general. Para que la actitud para con el epiléptico sea más favorable disipando cualquier mito que pudiera existir.

El grupo constituye un centro de reunión, donde los pacientes cursan con problemas tales como:

- Ansiedad.
- Inseguridad en el trabajo.
- Temor de la aparición repentina de las crisis en lugares o momentos penosos.
- Incertidumbre de los efectos colaterales de los medicamentos antiepilépticos.
- Estrés relacionado con el riesgo de morir durante una crisis epiléptica.
- Otros.

En este grupo la persona con epilepsia expondrá problemas con personas que se identifican con la misma enfermedad, y brindan su comprensión y apoyo para su resolución (TEL. 575-70-22 ext. 1252).⁴¹

9.1.-USO DE LA VITAMINA E:

Aunque las propiedades antioxidantes de la vitamina E, u otros nutrientes ha sido conocido durante muchos años. Este cambio en la percepción pública, es en parte debido a un rápido aumento en el entendimiento de la importancia de los radicales libres, formados durante los eventos biológicos y el curso de la enfermedad.

Es una vitamina E, es una vitamina esencial liposoluble, perteneciente a dos tipos de compuestos: tocoferoles y tocotrienoles. El alfa-d- tocoferol tiene una elevada actividad biológica y esta disponible en los alimentos.

Los vegetales y semillas de soya, trigo y maíz son ricos en vitamina E, en tanto los productos cárnicos son una fuente pobre.

Se recomienda una dieta de 10 y 8 mg (hombre y mujer respectivamente). Algunas de los efectos colaterales reportados han sido con dosis por arriba de 3200 mg/día. Puede ser contraindicado en defectos de la coagulación, debido a deficiencia de vitamina K, o en pacientes recibiendo fármacos anticoagulantes.

Desde su descubrimiento, la vitamina E ha sido reconocida como un nutriente esencial para la función neurológica y para la prevención de algunos desordenes genéticos.

Su aplicación clínica (0.5-1.6 mg/L) en condiciones tales como: úlcera cutánea, quemaduras, heridas, epilepsia, etc.. Aunque se han reportado (en casos aislados) un mejoramiento de estos padecimientos, la eficacia de la vitamina E como tratamiento adjunto de la epilepsia, ha sido equivoco y tal vez se deba a su benéfica acción, para mantener la optima salud del individuo.⁵³

9.2.- COMIDA CETOGENICA:

Desde tiempos atrás, Macfaden propone que los niños con epilepsia; son susceptibles a la implementación de una dieta (matutina) libre de azúcares antecedida de tres días ayuno; para producir en el paciente un estado de cetosis que causara una directa disminución del número de las crisis. Debido tal vez, a que la dieta estimula el metabolismo de todo el cuerpo (incluyendo a las neuronas). Hay que recordar como se dijo antes, el foco epiléptico es una región hipometabólica del cerebro, en donde la estimulación forzada obligaría a que las neuronas corrigieran este desorden. (Chagani, 1994).^{13,15,59}

9.3.- PREVENCIÓN DE LA EPILEPSIA:

Dentro del apartado de tratamiento, es bueno añadir un pequeño comentario de las medidas preventivas, ya sea prevención primaria para evitar la aparición de epilepsia como enfermedad; como la prevención secundaria en forma de medidas higiénicas y de conducta que reduzcan la incidencia de las crisis.

- **Prevención primaria:** Programas de control prenatal, mejorar la asistencia en el parto; programa de vacunación, diagnóstico y tratamiento precoz de las infecciones, evitar traumatismos craneoencefálicos en tráfico laboral y deportes y campaña de radio y televisión de identificación de los niños con epilepsia.
- **Prevención secundarias:** Evitar alcohol u otros fármacos que afecten el SNC (sin prescripción), horario de sueño regular y suficiente, dieta equilibrada rica en vegetales para evitar el estreñimiento, comer con higiene, ejercicio moderado, evitar deportes peligrosos, evitar conducir vehículos mientras no este controlada la enfermedad con un mínimo de 12 meses, evitar maquinaria peligrosa, evitar sobreprotección, hipoxias (CO₂), Estrés, y evitar ver la televisión a una distancia no menor a 3 metros (no importa que los ojos estén abiertos o cerrados).^{21,71,75}

9.4.- PRONOSTICO DE LA EPILEPSIA:

La probabilidad de controlar las crisis en pacientes epilépticos ha sido mejorada, a medida que se han perfeccionado los recursos terapéutico.

ANALISIS

Antes de proponer el manejo terapéutico de paciente epiléptico, fue necesario recopilar información relacionada con epilepsia; empezando primeramente con la unidad nerviosa que la provoca: "La Neurona".

Aunque se sabe poco del mecanismo epiléptico, todo parece referir que se trata de un desequilibrio de las fuerzas excitatorias e inhibitorias en el sistema nervioso central, o bien, a un bajo umbral heredado que facilita la aparición de la crisis (*despolarización paroxística*).

Posteriormente se definió el concepto de epilepsia y su clasificación (Ver tabla A), pilares importantes en su diagnóstico y tratamiento debido, a que la epilepsia no solo desencadena accesos bruscos motores, con o sin pérdida del conocimiento, sino también, una gran variedad de síntomas, con o sin convulsiones que dependen en su mayoría en la localización y vía de difusión de la descarga eléctrica (foco epiléptico).

El médico tiene la facultad de hacer un diagnóstico diferencial que descarte o acepte el padecimiento epiléptico, solo así podrá seleccionar el (los) medicamento (s) que deberá tomar el paciente con el fin de obtener tres resultados:

- 1.- El control agudo de las crisis.
- 2.- Mantener el control de las crisis.
- 3.- Mejorar el nivel de vida del paciente.

Aquí es donde entra la participación del Farmacéutico, porque cada tratamiento debe seguir una estrategia especial que considere: Los efectos colaterales, las características farmacocinéticas del fármaco, las interacciones farmacológicas, la dosis y la vía de administración. Esta información fue adquirida durante la investigación, siendo un valuarde fundamental en el diseño del trabajo. Tales conocimientos vertidos a la clínica, están dirigidos a mejorar y mantener las concentraciones plasmáticas del fármaco, permitiendo afrontar con lógica y elevado cociente de *eficacia/seguridad* la actitud terapéutica a seguir.

También se hace referencia al seguimiento en el paciente epiléptico considerando dos vertientes: La primera es, la que enfoca el seguimiento en pacientes que presentan desde el inicio, un buen control de sus crisis, considerando en este caso la posible suspensión de la medicación. Y la segunda, propone que cuando el paciente experimenta una crisis, después de empezado la terapia antiépiléptica debe considerar varias razones (Ver pág. 74), aunque en la mayoría de los casos la explicación más probable es: que la dosis sea demasiado baja por lo que se propone el monitoréo de las concentraciones del fármaco, o bien, que el paciente no haya tomado los medicamentos. En estos casos el farmacéutico debe cuestionar cautelosamente al paciente, para excluir aquellos factores que podrían interferir con la terapia del paciente.

La variabilidad individual es un factor obligado en la elección de la dosis, por lo que no debemos sorprendernos cuando algunos pacientes están predispuestos (y pueden requerir) a niveles superiores o inferiores del fármaco para obtener la respuesta deseada.

La optimización farmacocinética es una herramienta importante para determinar el comportamiento del fármaco en nuestro organismo por lo que fue útil para establecer el manejo de la terapia en diferentes grupos de pacientes (ancianos, niños, embarazo, etc.).

Por último, antes de iniciar el tratamiento, es indispensable que el farmacéutico converse con el paciente acerca de: la naturaleza de las crisis, la características de los fármacos antiepilépticos y la importancia de apegarse al plan terapéutico. A este apartado se le llamo en el trabajo educación sanitaria. Y tiene como objetivo general asegurar que el paciente cumpla con su tratamiento al estar mejor informado. Contrariamente algunos farmacéuticos evitan este asesoramiento, alegando quién debe asesorar al paciente es el médico. Sin embargo, hay que entender que el ambiente y tiempo de consulta no se presta para dar este tipo de información al paciente.

CONCLUSIONES

Durante la revisión bibliográfica de las diferentes terapias antiepilépticas, se logró establecer el manejo terapéutico del paciente epiléptico cumpliéndose así, con el primer objetivo propuesto. Se establece entonces, que para un tratamiento adecuado (sin considerar el control agudo de las crisis), debe obtenerse:

- Un correcto diagnóstico que confirme, que el paciente ha experimentado una crisis epiléptica. Debido a que son muchos los padecimientos que se asemejan a las crisis de epilepsia (Diagnóstico diferencial).
- El tipo clínico de la epilepsia de acuerdo a su sintomatología; mediante la descripción detallada de las crisis por parte del paciente y los datos aportados por un testigo. También debe emplearse el electroencefalograma y otros estudios de diagnóstico, que apoyen la decisión tomada.
- Una estrategia especial para la elección del medicamento, considerando: el tipo de las crisis (Ver tabla E), sus efectos colaterales, sus interacciones potenciales con otros fármacos que ya este tomando el paciente, su farmacocinética, la dosis y vía de administración. Tales decisiones, ante las cuales es preciso la participación del Farmacéutico, para el manejo

adecuado de todos aquellos factores que puedan alterar la biodisponibilidad del fármaco.

Por otro lado, se logró también cumplir con el segundo objetivo propuesto.. enfatizar la responsabilidad clínica del farmacéutico. No solo denotando su participando en la confección del tratamiento, sino también, en la educación y asesoramiento del paciente mediante:

- Un servicio sanitario de asesoramiento y dispensación individualizada de medicamentos.
- La prevención y el cuidado del paciente.
- La investigación y conocimientos científicos actualizados.
- La información sobre el uso correcto de los medicamentos a fin de evitar la interrupción inadecuada o la automedicación.

Por último, cabe añadir que la hipótesis planteada al inicio de este trabajo es verdadera, por lo que me conforta decir que el farmacéutico debe ser considerada su participación activa, en el manejo y cuidado del paciente epiléptico.

APÉNDICE A

Efectos teratogénicos de fármacos antiepilépticos.

FARMACO	SIGNIFICACION DEL EFECTO	ETAPA DEL EMBARAZO CUANDO OCURREN LOS EFECTOS	DOCUMENTACION	CATEGORIA
BARBITURICOS	<p>TOODS ATRAVESAN LA PLACENTA</p> <p>TAMBIEN SE ALMACENA EN EL HIGADO FETAL, CEREBRO Y PLACENTA; EL FETO PUEDE SER ADICTO, TENER DEFECTOS DE SU COAGULACION, TROMBOCITOPENIA, POSIBLE MALFORMACION CONGENITA.</p>	<p>CERCA DEL TERMINO</p> <p>PRIMERO Y SEGUNDO TRIMESTRE</p>	<p>LOS PROBLEMAS DE LA COAGULACION REQUIERE MAS ESTUDIOS. SE REQUIERE MAS ESTUDIOS EN LOS QUE NO SE ADMINISTRE TAMBIEN OTROS ANTIEPILEPTICOS</p>	D
CARBAMACEPINA	<p>PUEDE CAUSAR DEFECTOS CRANEALES, HIPOPLASIA DE LAS UNAS Y RETARDO EN EL DESARROLLO.</p>	<p>PRIMER TRIMESTRE</p>	<p>SE REQUIERE MAS ESTUDIOS</p>	C
DIACEPAM	<p>POSIBLE AUMENTO EN LA INCIDENCIA DE ALTERACIONES CONGENITAS, INCLUYENDO PALADAR hendido</p> <p>HIPOTONIA, HIPOTERMIA, RESPUESTA AL FRIO</p> <p>ALTERADA; POSIBLES SINTOMAS DE SUPRESION, OSMOLACION EN LA VARIABILIDAD DE LOS LATIDOS CARDIACOS DEL NEONATO; TROMBOCITOPENIA.</p>	<p>PRIMEROS 42 DIAS</p> <p>CERCA DEL TERMINO</p>	<p>SE REQUIERE MAS ESTUDIOS</p> <p>SE REQUIERE MAS ESTUDIOS</p>	D
HIDANTONAS	<p>ALTA INCIDENCIA DE MALFORMACIONES(GENTALES ANORMALES, LABIO Y PALADAR HENDIDO, HIPOPLASIA DE LA TERCERAS FALANGES, HERNIA DIAFRAGMATICA, SINDROME FETAL DE HIDANTONIA)</p>	<p>PRIMER Y SEGUNDO TRIMESTRE</p>	<p>BIEN DOCUMENTADO A. 10 A 15 % DE INCIDENCIA DE MALFORMACIONES, CUANDO SE UTILIZA EN EL PRIMER TRIMESTRE</p>	D
PRIMIDONA	<p>ENFERMEDAD HEMORRAGICA</p> <p>MALFORMACIONES CONGENITAS</p>	<p>CERCA DEL TERMINO</p> <p>PRIMER TRIMESTRE</p>	<p>BIEN DOCUMENTADO</p> <p>SE REQUIERE MAS ESTUDIOS</p>	D
ETOSUXIMIDA	<p>MALFORMACIONES CONGENITAS</p>	<p>PRIMER TRIMESTRE</p>	<p>SE REQUIERE MAS ESTUDIOS</p>	C
ACIDO VALPROICO	<p>MICROCEFALIA, POSIBLE SINDROME FETAL DE HIDANTONIA, HEPATOTOXICO A LARGAS CONCENTRACIONES</p>	<p>TOODO EL EMBARAZO</p>	<p>SE REQUIERE MAS ESTUDIOS</p>	D

Categoría C: Los estudios en animales han demostrado efectos adversos sobre el feto y no se han realizado estudios controlados en mujeres.

Categoría D: Existe evidencia positiva del riesgo para el feto humano, pero es posible que los beneficios de su uso sean aceptables a pesar del riesgo.

APÉNDICE B

Cuestionario de evaluación del grado de conocimientos.

DATOS PERSONALES:

CUESTIONARIO:

NOMBRE: _____ EDAD: _____
OCUPACION: _____ PESO: _____
ESTADO CIVIL: _____ TEL.: _____
DIRECCION ACTUAL: _____

PONGA UNA CRUZ "X" A SU RESPUESTA, EN CADA UNA DE LAS SIGUIENTES PREGUNTAS:

- 1.-¿SABE UD. DE QUE ESTA ENFERMO?
 SI NO (ir hasta la pregunta 5)
 - 2.-¿LA EPILEPSIA ES EL RESULTADO DE UNA DESCARGA ELECTRICA EN EL CEREBRO?
 FALSO VERDADERO
 - 3.-¿CONOCE LA POSIBLE CAUSA QUE ORIGINARON LAS CRISIS?
 SI NO
 - 4.-¿LA EPILEPSIA ES UNA ENFERMEDAD QUE ES POSIBLE CONTROLAR?
 FALSO VERDADERO NO LO SE
 - 5.-¿LOS MEDICAMENTOS QUE UD. TOMA PUEDEN PRODUCIRLE OTROS EFECTOS?
 SI NO NO LO SE
 - 6.-¿PARA QUE LOS MEDICAMENTOS BRINDEN SU EFECTO O DEN RESULTADO?
 LA MEDICACION DEBE TOMARSE SOLO DESPUES DE CADA CRISIS.
 LA MEDICACION DEBE TOMARSE ANTES DE CADA CRISIS.
 LA MEDICACION DEBE TOMARSE CADA DIA Y A LA HORA INDICADA POR SU MEDICO.
 - 7.-¿SABE UD. LAS CONDICIONES ADECUADAS PARA TOMAR SUS MEDICAMENTOS (HORARIO, . CON O SIN ALIMENTOS, NUMERO DE TABLETAS, ETC)?
 SI NO
 - 8.-¿SABE COMO ALMACENAR SUS MEDICAMENTOS EN CASA?
 SI NO
 - 9.-¿CONOCE QUE PRECAUCIONES DEBE CONSIDERAR, CUANDO SE ESTA TOMANDO MEDICAMENTOS PARA LA EPILEPSIA?
 SI NO
 - 10.-¿POR CUANTO TIEMPO DEBE UD. SEGUIR TOMANDO SUS MEDICAMENTOS?
 PARA TODA LA VIDA.
 HASTA QUE DEJE DE TENER CRISIS.
 EL TIEMPO QUE EL MEDICO SEÑALE.
- ¿QUE DESEARIA UD. CONOCER ACERCA DE SU ENFERMEDAD?

APÉNDICE C

Tabla de datos Farmacocinéticos de los principales fármacos antiepilépticos.

MEDICAMENTO	[] (mg/ml)	ABSORCION (%)	V _d (L/Kg)	PB (%)	T _{1/2} (h)	ELIMINACION (%)	
						RENAL	HEPÁTICA
CARBAMACEPINA	4-12	75-85 (LENTO)	0.8-1.6	70-80	4-20 ^C 8-52 ^D	2-3	98-97
FENITOINA	10-20	85-95 (LENTO)	0.5-0.7	90-93	9-40	2	98
PRIMIDONA	5-13	90-100 (RAPIDO)	0.4-1.0	20-30	3-19	40	60
FENOBARBITAL	10-40	90-100 (LENTO)	0.6-1.0	48-54	72-144	9	91
ETOSUXIMIDA	40-100	90-95 (RAPIDO)	0.6-0.9	0	20-60 ^C 40-60 ^D	17-40	83-60
CLORACEPATO	0.5-1.9	85-90 (RAPIDA)	0.33	95	55-100	1	99
CLONACEPAM	0.015-0.072	80-90 (RAPIDO)	1.5-4.4	80-90	18-40	0	100
AC. VALPROICO	50-100	100 ^E (RAPIDO)	0.1-0.2	88-92	7-17	3-17	97-93
CLOBAZAM	NO	90-100 (RAPIDO)	0.7-1.6	87-90	10-30	—	—
LAMOTRIGINA	> 1	98 (RAPIDO)	1.1-1.3	55	18-30	—	—
VIGABATRINA	NO	60-80 (RAPIDO)	0.6-1.0	0	5-7	70	—
OXCARBACEPINA	NO	95 (RAPIDA)	0.7-0.8	40	9	5	95
GABAPENTINA	>4 ^F	60	—	5.7	0	5-7	100

C= NIÑO

D= ADULTO

F= SU AUMENTO DEPENDE DE SU RESPUESTA

PB= UNION A PROTEINAS

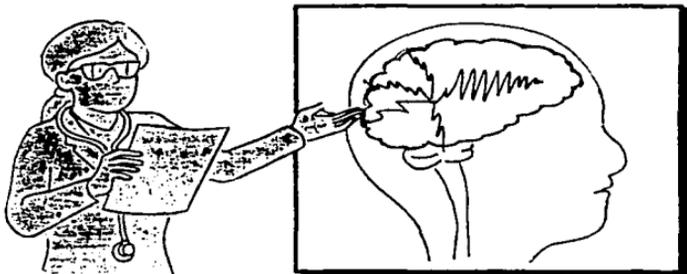
V_d= VOLUMEN DE DISTRIBUCION

T_{1/2}= TIEMPO DE VIDA MEDIA

APÉNDICE D

Folleto educativo sobre epilepsia.*

LO QUE CADA UNO DEBE SABER ACERCA DE LA EPILEPSIA



(*) © 1988 Channing L. Bate Co., Inc. All rights reserved. • Printed in USA
by Channing L. Bate Co., Inc., 200 South St., South Duxbury, MA 01373

¿ QUE ES EPILEPSIA?

ES UN DESORDEN EN EL SISTEMA NERVIOSOS CENTRAL QUE CAUSA CRISIS REPETIDAS

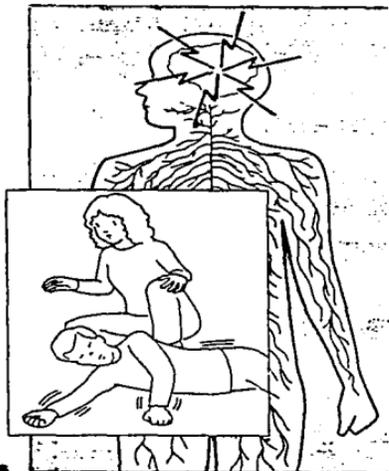
CRISIS

SON EL RESULTADO CUANDO, PROBLEMAS EN EL SISTEMA ELECTRICO DEL CEREBRO CAUSA MOMENTANEAMENTE SEÑALES DE ENERGIA ELECTRICA "DESCARGA" REPENTINAS QUE INUNDAN EL CEREBRO. ESTA BREVE "DESCARGA" PUEDE CAUSAR:

- Espasmos musculares.
- Pérdida del conocimiento.
- Confusión.
- Movimientos involuntarios del cuerpo.
- Repentina caída.

EPJLEPSJA

Se refiere a más de 20 tipos diferentes de crisis. Una sola crisis no necesariamente significa epilepsia.



**¿PORQUE
ENTERARSE
ACERCA DE LA
EPILEPSIA?**

***Por que es común-
y es mal interpretado comúnmente.***

Más de 50 millones de personas en todo el Mundo,
tienen epilepsia.

-Puede afectar a cualquiera y a cualquier edad.



**¡HAY MUCHOS MITOS ACERCA DE LA
EPILEPSIA!**

***■ Para una persona con epilepsia, estos mitos pueden
causarle más problemas comparado con los problemas
de su propia enfermedad.***

ALGUNOS MITOS Y VERDADES ACERCA DE LA EPILEPSIA:

- Mito: La gente con epilepsia esta mentalmente incapacitada
- Verdad: La epilepsia es una condición física. Esta no es una enfermedad mental o un signo de deterioro mental.
- Mito: La epilepsia es contagiosa.
- Verdad: La epilepsia **NO** es contagiosa.
- Mito: Una persona teniendo una crisis puede tragarse su propia lengua y sofocarse hasta morir.
- Verdad: La gente teniendo una crisis no se traga su lengua. La crisis solo es peligrosa si la crisis, es inmediatamente seguida de otra sin recuperación total del paciente, si esta se prolonga o si la persona detiene su respiración por más de 1 minuto (labios azulados).



LA CAUSA DE EPILEPSIA NO ES CLARA

LAS CRISIS REPETIDAS PUEDEN SER RELACIONADAS CON:

- Daño del sistema nervioso central:
antes, durante o justo después del nacimiento.
- Defectos del cerebro presentes en el nacimiento.
- Lesión en la cabeza (en cualquier edad).
- Ciertas enfermedades.
- Trastornos en el sistema circulatorio.
- Tumores, usualmente en el cerebro.
- Uso de fármacos, drogas o estimulantes.



**EN MUCHOS CASOS NO HAY IDEA ACERCA DE
LA CAUSA DE LA CRISIS. ESTOS CASOS SON
LLAMADOS "IDIOPATICOS".**

HAY DOS PRINCIPALES TIPOS DE CRISIS EPILEPTICAS:

CRISIS "GENERALIZADAS"

AFECTAN A TODO EL CEREBRO.

ESTAS INCLUYEN:

CRISIS TONICO-CLONICA

EN ALGUN TIEMPO LLAMADAS
"GRAN MAL", ESTAS:

- Pueden ocurrir a cualquier edad.
- Causan pérdida del conocimiento y rigidez del cuerpo, seguida por
- sacudidas violentas de las extremidades con irregular respiración
- Usualmente dura 1 a 2 minutos.
- Pueden ocurrir con frecuencia (una vez al día) y
- rara vez (una cada algunos años)
- Terminada la crisis la persona puede estar confundida por algunos minutos.



CRISIS DE AUSENCIA

EN ALGUN TIEMPO LLAMADAS
"PEQUEÑO MAL". ESTAS:

- Son en su mayoría comunes en niños de 6 a 14 años de edad.
- Causan mirada en blanco pérdida de la conciencia. mirada fija, pestaño, etc.
- Usualmente finaliza después de algunos segundos.
- Puede ocurrir decenas o cientos de veces al día.
- Son difíciles de reconocer, pueden ser confundidas por distracción, falta de atención o soñar despierto.



**HAY MUCHOS TIPOS DE
CRISIS GENERALIZADAS
MENOS COMUNES.**

POR EJEMPLO:

CRISIS MIOCLONICAS

Estas crisis causan breves sacudidas de los músculos, que pueden ser bastante fuerte para derribar a la persona al suelo.

CRISIS "PARCIALES"

AFECTAN SOLO UNA PARTE DEL CEREBRO, ESTAS INCLUYEN:

CRISIS PARCIALES SIMPLES

**NO AFECTAN LA CONCIENCIA
Y PUEDEN:**

- Ocurrir a cualquier edad
- Limitarse a un movimiento involuntario en alguna parte del cuerpo.
- Causa breves cambios en el sentido de mirar las cosas, en los sonidos, sabores y sensaciones.



CRISIS PARCIALES COMPLEJAS

**SON CONSIDERADAS
COMPLEJAS CUANDO
AFECTAN LA CONCIENCIA.
ESTAS :**

- Causan confusión o pérdida del conocimiento.
- Causan movimientos sin un propósito u objeto (Por ejemplo: coger la ropa)

Esta ocasionalmente se confunde con intoxicación alcohólica o por fármacos



LAS CRISIS EPILEPTICAS VARIAN

ESPASMOS INFANTILES

Algunos bebés tienen una repentina sacudida, durante la crisis estos doblan la cintura hacia atrás.



- Las crisis pueden ser frecuentes o presentarse rara vez.
- Puede finalizar en un segundo o en varios minutos.
- Pueden ser severas o moderadas.
- Una persona puede tener más de un tipo de crisis
- El patrón de las crisis puede cambiar con el tiempo.

CRISIS TONICO-CLONICAS

**Es la máxima expresión de una crisis epiléptica.
Esta usualmente tiene tres etapas:**

1.- Fase tónica:

- La persona puede gritar como resultado de la rápida salida de aire de los pulmones.
- La persona pierde la conciencia y cae al piso.

2.- Fase clónica:

- Los músculos se sacuden.
- La respiración se hace irregular (esta puede incluso detenerse momentáneamente)
- La persona puede morder su lengua.

Esta etapa puede finalizar en varios minutos.

3.- Fase de recuperación:

- Los movimientos musculares son más lentos, luego se detienen.
- La persona recupera la conciencia.
- El o ella pueden estar cansados, confundido (a) y tener dolor de cabeza.
- El descanso o dormir pueden ser necesarios.



PRIMEROS AUXILIOS PARA LAS CRISIS TONICO-CLONICAS SI LA PERSONA TIENE UNA CRISIS TONICO-CLONICA:

- Conserve la calma, la mayoría de los casos no son peligrosos.
- Amortigüe la caída, ayude a la persona a caer al suelo y deslice algo suave debajo de su cabeza.
- El papel de las personas de alrededor es, ayudar a impedir que se atragante por .comer o beber.
- Aflojar cualquier ropa de vestir ajustada.
- No intentar someter a la persona. Pero sí quitar cualquier objeto peligrosos.
- No colocar alguna cosa o dedos en la boca de la persona. Podrías lastimarlo.
- Se girará la cabeza de la persona hacia un lado con el fin de que escurra la saliva hacia afuer
- Después de la crisis asegúrese de que la persona este totalmente recuperada.



**LLAMAR A LA
AMBULANCIA SI
LA CRISIS NO SE
DETIENE**

Después de 5 minutos, si la crisis va seguida de otra o si hay alguna prueba de lesión en la cabeza.

Tu puedes llamar a un médico si la víctima es:

- *Un recién nacido.*
- *Un herido.*
- *Un diabético.*
- *Un anciano*
- *Una mujer embarazada o*
- *Si persiste la confusión una hora después de finalizar la crisis.*



**CUANDO LA PERSONA RECOPRE LA CONCIENCIA
AYUDE Y CONSUELE**

COMO ES DIAGNOSTICADA LA EPILEPSIA

EL DIAGNOSTICO DE LA EPILEPSIA SE BASA EN:

1.- Historia médica. El servidor de la salud pregunta la descripción detallada de la crisis, su salud personal y familiar.



2.-Exámen físico y pruebas de sangre. Esto es para averiguar si la crisis son causadas recientemente, por ciertas enfermedades o problemas físicos.

3.- Examen neurológico: Este implica un minucioso estudio del sistema nervioso, y puede incluir uno o más de las siguientes pruebas:

- Electroencefalograma (EEG). Es usada para ayudar a identificar la actividad eléctrica normal del cerebro.



LA EPILEPSIA PUEDE USUALMENTE SER CONTROLADA

**SU CONTROL PUEDE SER COMPLETO O PARCIAL.
SU TRATAMIENTO PUEDE INVOLUCRAR UNO O AMBOS
DE LOS SIGUIENTES:**

MEDICACION

**Hay muchos tipos de medicamentos que ayudan a detener las crisis.
Si tu tomas medicamentos antiepilépticos, debes tener en mente que:**

- Encontrar la correcta medicación y correcta dosis puede tomar tiempo.
- Algunos pacientes pueden necesitar más de un medicamento.
- Es importante tomar su medicamento (s) **cada día**.

Seguida de las instrucciones proporcionados por el **Farmacéutico**.

- Suspender de repente sus medicamentos es **extremadamente peligroso**.
- Alterar la dosis y el horario de sus medicamentos pueden ocasionar que la terapia **no resulte**, y en algunos casos sea perjudicial para su salud.
- Los medicamentos pueden ocasionar **efectos colaterales**.
Charlar con su Farmacéutico proporciona la orientación y cuidados generales.
- Los medicamentos antiepilépticos no pueden ser mezclados con: alcohol o fumar.



CIRUGIA

La cirugía puede ser una opción: si las crisis se derivan de una pequeña región en el cerebro y **no** es controlada con la medicación.



ALGUNAS CUESTIONES Y RESPUESTAS



**¿QUEDE LA GENTE CON
EPILEPSIA TRABAJAR?**

La gran mayoría de los adultos con epilepsia son capaces de trabajar con responsabilidad una jornada de trabajo completa. Las personas con epilepsia tienen una gran variedad de profesiones.

**¿SEGUIRE TOMANDO LA
MEDICACION POR EL RESTO
DE MI VIDA?**

Cada caso es diferente. Mucha gente quien tiene crisis son capaces de suspender su medicación, una vez que se ha logrado un periodo libre de crisis de varios años. Debe ser supervisado la retirada de los medicamentos por su médico (el le dirá la forma de hacerlo).



**¿ES SEGURO PARA LA
GENTE CON EPILEPSIA
TENER HIJOS?**

La mayoría de los casos sí. Si tu tienes epilepsia y estas pensando tener un hijo, charla con tu médico, para que te proporcione información acerca de los riesgos.



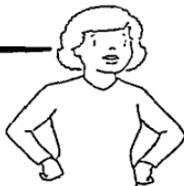


¿PUEDE LA EPILEPSIA LIMITAR MIS OPORTUNIDADES?

No podría. El congreso promulgo en 1991 la prohibición de la discriminación: en el trabajo, escuela y programas de gobierno. Para las personas incapacitadas.

¿SON LAS CRISIS DOLOROSAS?

No, Las crisis tonico-clónica causan dolor de cabeza, que puede durar por algunas horas. Pero durante la crisis la persona puede perder el conocimiento y no sentir nada.



¿PUEDE LA GENTE CON EPILEPSIA MANEJAR?

Si, pero la condición es, que las crisis sean *completamente* controladas. Para tener más información consulte al Departamento de Tránsito.



LAS FUENTES DE AYUDA E INFORMACION

Tu *Farmacéutico* proporciona :

El o ella pueden responder y poner solución a las cuestiones o preguntas acerca de los fármacos, opciones de tratamiento y seguridad en su uso.



LA ASOCIACION DE PACIENTES CON EPILEPSIA EN MEXICO (GADEP)

Es una agrupación donde las personas con epilepsia y sus allegados pueden obtener información y exponer sus problemas ante personas se que identifican con ellos, por padecer la misma enfermedad y brindan su comprensión y apoyo para su resolución.



LA EPILEPSIA NO DEBE CAUSARNOS MIEDO

**CONOCER DE ELLA AYUDA A DISIPAR LOS MITOS
EN NUESTRA SOCIEDAD:**

¿Conoces que es epilepsia?

* Ayuda a disipar los mitos
acerca de la epilepsia,
es decir, platica con otras personas
de lo que tu ya conoces acerca de la epilepsia.



* Obtener mayor información mediante
al Teléfono 5757022 EXT. 1252
(de 8:00 a 14: 00 hrs.)



**UN MAYOR BENEFICIO
PARA LA GENTE CON
EPILEPSIA**

**TU ENTENDIMIENTO Y APOYO PUEDE HACER LA
DIFERENCIA**

BIBLIOGRAFIA

1. Alison H., Pharmacokinetic optimisation of anticonvulsant therapy, Clin. Pharmacokinet., 1992; 23 (3): 216-230 p.
2. Balant, P.L.(+) and Gex-Fabry (+), Dealing with variability during drug development, J. Pharm. Pharmacol., 1994; 46; (1); 439-447 p.
3. Ballow H. Charles, Los nuevos macrólidos, Atención Médica, 1994 (mayo); 54-61 p.
4. Bennett H., Taming the brain storms: felbamate update, The Lancet, 1995; 346; 918-919 p.
5. Betts Tim, Pseudoseizures: seizures that are not epilepsy, The Lancet, 1990 (July 21); 336; 163-164 p.
6. Brodie J. Martín, Felbamato: new antiepileptic drug, The Lancet, 1993 (June 5); 341; 1445-1446 p.
7. Brodie J. Martín, Double-Blin comparison of Lamotrigine and Carbamazepine in newly diagnosed epilepsy, The Lancet, 1995 (february). 345: 476-479 p.
8. Brodie J. Martín, Antiepileptic drugs, clinical trials and the marketplace, The Lancet, 1996; 347 123 p.
9. Cereghino JJ., Clinical trial design for antiepileptic drugs, Ann. Neurol., 1992; 32; 393-394 p.
10. Cleland P. G., Risk-benefit assessment of anticonvulsants in women of child-bearing potential, Drug Saf., 1991 (Jan-Feb.); 6; 70-81 p.
11. Cloyd C. James Nina, An overview of antiepileptic drug therapy, Am. J. Hosp. Pharm., 1993; 50 (5); S1-S30 p.
12. Cochran John, Cinco padecimientos neurológicos, Atención Médica, 1994; 7 (9); 10-16 p.
13. Cockerell C. Oliver, Remission of epilepsy: results from the national general practice study of epilepsy, The Lancet, 1995; 346; 140-144 p.
14. Craig R. Charles, Farmacología médica, México, 1985, E.d. Interamericana, 1082 p.

15. Chang S., Studies on the anticonvulsive, sedative and hypothermic effects of Periostracum Cicadae, Journal of Ethno Pharmacology, 1991; 35 (1); 83-93 p.
16. Chadwick David, Gabapentin, The Lancet, 1994 (January 8); 343; 89-91 p.
17. Chadwick David, Epilepsy Octet: Diagnosis of epilepsy, The Lancet, 1990 (August 4); 336; 291-296 p.
18. Chadwick David, Epilepsy Octet: Epilepsy in old age and genetic, The Lancet, 1990; 336; 95-96 p.
19. Dodson W. E., Pharmacology and therapeutic aspects of antiepileptic drugs in pediatrics, J. Child. Neurol., 1994 (Oct.); 9 (2); 1-7 p.
20. Domecq Jeldres Catalina, Farmacía Clínica, Chile, E.d. Piade, 1993,695 p.
21. Evans E. Willian, Applied Pharmacokinetics, 2th edición, E.U.A., Editors Applied Therapeutics Inc. Spokane WA., 1986, 1272 p.
22. French J., The long-term therapeutic management of epilepsy, Ann. Intern. Med., 1994; 120; 411-422 p.
23. Garduño Florentino, Epilepsia por sobresalto, Boletín Médico del Hospital Infantil de México, 1995; 52 (11); 663-668 p.
24. Garnett W. R., Epilepsy, Us. Pharm., 1992 (Dec.); 17; 42-43, 46-48, 50-51, 59-60 p.
25. Gazaway M.Preston, Medicación segura durante el embarazo (2), Atención Médica, 1994 (mayo);45-53 p.
26. Goldman H. Howard, Psiquiatría General, México, E.d. El Manual Moderno S.A. de C.V., 1989, 100-109 p.
27. Goodman, Basés Farmacológicas de la Terapéutica, 5ª edición, México, E.d. Interamericana, 1978, 1412 p.
28. Goodman Alfred and Giman's, The Pharmacology basis of therapeutics, 8th edición, E.U.A., Editors Pergamon Press, 1990, 1811 p.
29. Gospe M. Sidney, Reduced GABA synthesis in pyridoxine-dependent seizures, The Lancet, 1994; 343; 1133-1134.

30. Goth, Farmacología Clínica, 16ª edición, México, E.d. Panamericana Médica, 1990, 668 p.
31. Grant M. Susan and Rennie C. Heel, Vigabatrin, Drugs. 1991; 41 (6); 891-926 p.
32. Graves M. Nina, Pharmacokinetics and Interactions of antiepileptic drugs, Am. J. Hosp. Pharm., 1993 (december); 50 (5); S23-9 p.
33. Gritfin P.J., A manual of adverse drug interactions, 4ª edición. E.U.A., Editors Wright, 1988, 159-174 p.
34. Guía Profesional de medicamentos, 4ª edición, México, E.d. El Manual moderno, 1991, 245-258 p.
35. Hamilton Klusek Helen y Rose Bowen Miente, Diagnóstico Clínico. México, E.d. Interamericana, 1991, 1381-1388 p.
36. Harrison, Medicina Interna, 5ª edición, México, E.d. La Prensa Mexicana S.A., 1990, 1330 p.
37. Hasten D. Philip, Drugs Interactions & updates, E.U.A., Editors Lea & Febiger, 1990. 163-200 p.
38. Jabbari Bahman Management of epileptic seizures in adults, AFP Practical Therapeutics, 1985 (June); 31; 152-171 p.
39. Jacques A. R., Effects of Felbamate on the pharmacokinetics of the monohydroxy and dihydroxy metabolites of oxcarbazepine, Clin. Pharmacol. Ther., 1995, 58; 383-389 p.
40. Jacques H., Bioavailability of phenytoin following oral administration of phenytoin-lipid conjugates to rats, J. Pharm. Pharmacol. 1995; 47; 945-948 p.
41. Jolyon Oxley, Boletín de la oficina Internacional de Epilepsia (IBE) para el intercambio mundial de información, International Epilpsy News, 1995; No. 122 (trimestral); 1-19 p.
42. Katzung G. Bertram, Farmacología Básica y Clínica, 5ª edición, México, E.d. El Manual Moderno, 1990, pp 411-432 p.
43. Kollee L., Supplementation of vitamin K in pregnant women receiving anticonvulsant therapy prevents neonatal Vitamin K deficiency, Am J. Obstet. Gynecol., 1993; 168; 884-888 p.

44. Kootsikak M. K., Role of Pharmacist in a seizures clinic, Am. J. Hosp. Pharm., 1990; 47; 2478-2482 p.
45. Krupp A Marcus Diagnóstico Clínico y Tratamiento, 25ª edición, México, E.d. El Manual Moderno, 1990, 616-620 p.
46. Lawrence A. Trissel, Handbook on Injectible drugs, 6ª edición, E.U.A., Editors SHP, 1991, 1373 p.
47. Lawrence W. Way, Diagnóstico y Tratamiento Quirúrgicos, 6ª edición, México, E.d. El Manual Moderno, 1995, 1289-1298 p.
48. Lee Joseph, Epidemiology, Birth cohort and familial risk of epilepsy, Am. J. Epidemiol. 1995; 141 (3); 235-241 p.
49. López Antúnez Luis, Anatomía Funcional del Sistema Nervioso, 1ª edición, México, E.d. Limusa, 1979, 784 p.
50. Matthews James, Manual clínico de reacciones Adversas a Medicamentos, Barcelona, E.d. Farnell, 650 p.
51. McCann J., Firts new drugs in years may help refractory epileptics, Drug Top., 1993; 137; 26 p.
52. Meldrum B Epilepsy Octet: Anatomy, physiology and pathology of epilepsy, The Lancet, 1990; 336; 231-234 p.
53. Meydant Mohsen, Vitamin E, The Lancet, 1995; 345; 170-174 p.
54. Meyer C. Marvin and Straughn B. Arthur, Biopharmaceutical factors in seizure control and drug toxicity, Am. J. Hosp. Pharm., 1993; 50 (5); S17-22 p.
55. Millon Theodore Psicopatología Moderna, 2ª edición, España, Editorial Salvat, 1981, 587-591 p.
56. Olguín Juárez Hugo, Flores Janett e Lares Ismael, Vigilancia terapéutica de fármacos en pediatría: aplicación clínica, Boletín Médico del Hospital Infantil de México, 1996 ; 53 ; 41-49 p.
57. Palmer Katharine and McTavish Donna, Felbamate a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in epilepsy, Drugs, 1993 ; 45 (6); 1041-1065 p.

58. Paris F., Effects of Felbamate on the pharmacokinetics of phenobarbital, Clin. Pharmacol. Ther., 1995; 58: 279-87 p.
59. Penagos Arellano Mario, Vitamina A y alteraciones al nacimiento, Práctica Pediátrica, 1996 (mayo);5 (5); 49-53 p.
60. Pimentel J., New antiepileptic medications, Acta. Med. Port., 1995 (Jan.); 8 (1); 43-48 p.
61. Remington's, Pharmaceutical Sciences, 17th edición, E.U.A., Editors Mack Publishing Copmany, 1985, 1984 p.
62. Ronald A., Appropriateness of antiepileptic drug level monitoring, JAMA, 1995 (november); 274 (20), 1622-1626 p.
63. Rubio Donnadieu Francisco, Epilepsia, 2^a edición, México, E.d. Trillas, 1989, 382 p.
64. Sabiston C. D., Tratado de Patología Quirúrgica, 13^a edición, México, E.d. Interamericana, 1988, 1436-1444 p.
65. Secretaría de Salud de Chile, Métodos de Farmacología Clínica, Santiago (Chile), 1992, 406 p.
66. Serrano Rivero Octavio, Tratado de medicina Interna, 2^a edición, México, E.d. El Manual Moderno, 1994, 64-71 p.
67. Silva de M., Randomised comparative monotherapy trial of phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine or sodium valproate for newly diagnosed childhood epilepsy, The Lancet, 1996; 347; 709-13 p.
68. Slaby E. Andrew M.D., Manual de Urgencias Psiquiátricas, Barcelona, E.d. Ep, 1978, 112-115 p.
69. Starr C., Antiepileptic drugs: new hope on horizon, Drug Top., 1993 ;137; 30-32 p.
70. Stryer Lubert, Bioquímica, España, Editorial Reverté, 1990, 1084 p.
71. Trente N., Video-game epilepsy, The Lancet, 1994; 344; 1102-1103 p.
72. Valenzuela Pezzani Marcela, Manejo de medicamentos en Lactantes y niños, 253-262 p.

73. Vazquez B., New antiepileptic drugs for children: felbamate, gabapentin, lamotrigine and vogabatin, J. Child. Neurol., 1994 (Oct.); 9 (1); S33-S45 p.
74. Vickrey G. Barbara, Outcomes in 248 patients who had diagnostic evaluations for epilepsy surgery, The Lancet, 1995; 346; 1445-1449 p.
75. Viñas J., Epilepsia, Barcelona, E.d. Servicio de Neurología, 1988, 46-77 p.
76. Wallace J. Carla, Magnetic Resonance for detection of abnormalities in partial epilepsy, The Lancet, 1993; 342; 1252 p.
77. Way W. Lawrence, Diagnóstico y tratamientos Quirúrgicos, 6ª edición, México, E.d. El Manual Moderno, 1995, 1260 p.
78. Welker Keneth H., Métodos Clínicos, México, E.d. Interamericana, 1985, 1103 p.
79. Wilder B., The treatment of epilepsy an ocerview of clinical practices, Neurology, 1995; 45 (2); S7-S11.
80. Wyngarden B. James., Tratado de Medicina Interna, 18ª edición, México, E.d. Interamericana, 1991, 2456-2469 p.
81. Zelt M. y Fustoini Osvaldo, Semiología del Sistema Nervioso Central, 10ª edición, Argentina, E.d. Ateneo, 1978, 538 p.