



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

FARMACIA HOSPITALARIA Y COMUNITARIA

"SELECCION DE MEDICAMENTOS PARA EL
TRATAMIENTO DEL PACIENTE
EPILEPTICO"

TRABAJO DE SEMINARIO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

ROBERTO BRIONES RODRIGUEZ

ASESOR: O.F.B. MA. EUGENIA R. POSADA CALARZA

CUAUTITLAN IZCALLI, ESTADO DE MEXICO

1999.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

271677



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLÁN
PRESENTE.

AT'N: Q. MA. DEL CARMEN GARCIA MIJARES
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES-C.

Con base en el art. 51 del Reglamento de Exámenes Profesionales de la FES-Cuautilán, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Seminario:

Farmacia Hospitalaria y Comunitaria:
"Selección de medicamentos para el tratamiento
del paciente epiléptico"

que presenta el pasante: Roberto Briones Rodríguez
con número de cuenta: 8908721 - 9 para obtener el Título de:
Químico Farmacéutico Biólogo

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VISTO BUENO.

ATENTAMENTE.
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautilán Izcalli, Edo. de México, a 23 de Noviembre de 1998

MODULO:	PROFESOR:	FIRMA:
<u>I</u>	<u>CFB Ma. Eugenia R. Posada Galarza</u>	<u>[Firma]</u>
<u>II</u>	<u>CFB F.C. Beatriz de J. Laya Lloroy</u>	<u>[Firma]</u>
<u>III</u>	<u>CFB Ricardo Oroneza Cornejo</u>	<u>[Firma]</u>

Agradecimientos

A Dios y a la Virgen :

Porque siempre estuvieron ahí cuando más los necesite y nunca me abandonaron aún en los tiempos difíciles.

A mis Padres:

Gracias a la motivación y apoyo que me han otorgado durante toda la vida, he logrado concluir una de mis metas.

A mis Hermanos:

Porque siempre he contado con su apoyo, comprensión y aliento para seguir adelante.

A David Rodríguez Sánchez:

Porque sin tu apoyo no hubiera sido posible alcanzar esta meta , gracias tío.

A ti chaparrita:

Por brindarme su ayuda en todo momento y el haberme enseñado el camino para seguir adelante .

Dedicatorias

A mis sobrinos :

Porque espero algún día el poder apoyarles en alcanzar sus metas.

A mis Hermanos:

Para que juntos sigamos adelante y nuestros padres sigan sintiéndose orgullosos de cada uno de nosotros.

A Yola :

Para que esto sea el inicio de una vida juntos...

En especial a ti Antonio :

Para que el presente trabajo te sirva como ejemplo de lo que puedes alcanzar.

INDICE

	Página.
1. Objetivo.....	1
2. Introducción.....	2
3. Generalidades.....	4
3.1. Selección de medicamentos.....	4
3.1.1. Aspectos generales.....	4
3.1.2. Objetivos de la selección de medicamentos.....	4
3.1.3. Ventajas de la selección de medicamentos.....	5
3.1.4. Responsabilidad de la selección de medicamentos.....	5
3.1.5. Requisitos para la selección de medicamentos.....	6
3.1.6. Criterios de selección de medicamentos.....	6
3.1.7. Características del medicamento que inciden en su selección.....	7
3.1.8. Aspectos de salud y población que se toman en cuenta para la selección de medicamentos.....	8
3.1.9. Recursos financieros.....	8
3.1.10. Métodos para la selección de medicamentos.....	9
3.1.11. Recursos de información para la selección.....	10
3.2. Epilepsia.....	11
3.2.1. Definición.....	11
3.2.2. Clasificación.....	11
3.2.3. Etiología.....	14
3.2.4. Estado epiléptico.....	16
3.2.5. Mecanismos patogénicos generales.....	17
3.2.6. Diagnóstico.....	18

INDICE

	Página.
4. Farmacoterapia	19
4.1. Tratamiento.....	19
4.1.1 Tratamiento farmacológico.....	19
- Barbitúricos.....	20
- Hidantoínatos.....	23
- Iminoestilbenos.....	26
- Acido N-dipropilacético.....	27
- Benzodiacepinas.....	29
- Fenilsuccimidas.....	33
- Nuevos fármacos antiepilépticos.....	37
5. Selección de fármacos antiepilépticos.....	43
6. Discusión.....	50
7. Conclusiones.....	52
8. Bibliografía.....	53

INDICE DE TABLAS

	Página.
Tabla No. 1. Características farmacológicas de los principales fármacos antiepilépticos.....	35
Tabla No. 2. Formas farmacéuticas, costo e indicación de los principales fármacos antiepilépticos.....	36
Tabla No. 3. Formas farmacéuticas, costo e indicación de los nuevos fármacos antiepilépticos.....	42
Tabla No. 4. Puntuación asignada a los criterios de selección.....	48
Tabla No. 5. Selección de medicamentos antiepilépticos.....	49

I. OBJETIVO

Realizar una revisión bibliográfica de los criterios necesarios para lograr una adecuada selección de medicamentos en el tratamiento del paciente epiléptico.

2. INTRODUCCION

En años recientes ha adquirido una importancia cada vez mayor el estudio de las alteraciones del sistema nervioso, incluidas las del cerebro, médula espinal y nervios periféricos. Esto debido primordialmente al mejoramiento de los métodos de diagnóstico.

Entre este tipo de alteraciones es posible mencionar a la epilepsia, la cual se presenta en un índice de alrededor del 2% de la población mundial al igual que en nuestro país, siendo un fenómeno de aparición brusca y de duración breve. Si bien, puede afirmarse que existe una enfermedad independiente y hereditaria la cual se conoce como epilepsia genuina, el fenómeno epiléptico, es decir, el ataque epiléptico es un síntoma el cual aparece en diversas enfermedades (1).

La epilepsia también conocida como gran mal, es caracterizada por la pérdida brusca del conocimiento, con posterior aparición de convulsiones, al principio del ataque epiléptico todos los músculos del cuerpo se encuentran agarrotados, para después aparecer esbozos de contracciones rítmicas que gradualmente pasan a ser contracciones francas y simultáneas de todos los músculos del cuerpo (2).

También durante el ataque epiléptico suelen presentarse: la mordedura de la boca, presencia de espuma en la boca y la pérdida involuntaria de la orina. Estas crisis suelen resolverse al caer en un sueño profundo, del que al cabo quizá de un cuarto de hora, el paciente despierta con la conciencia muy confusa, la cual se refleja en su dificultad de lenguaje y movimientos torpes (2).

Estos ataques llevan consigo, la aparición de diversas cicatrices en todo el cuerpo, por lo que para evitar estos ataques, existen gran variedad de tratamientos terapéuticos, que permiten evitar el ataque epiléptico (3).

Sin embargo, la existencia de un gran número de medicamentos para mantener bajo control al paciente epiléptico hace necesaria la selección del mejor medicamento que sirva para controlar este tipo de ataques; y de este modo obtener el mayor número de beneficios con el menor número de riesgos, tomando en cuenta aspectos como inocuidad, características de almacenamiento y costo(3).

Para ello se requiere de la participación del Farmacéutico Hospitalario que como un miembro más del equipo de salud, debe de ser el encargado de evaluar la terapia medicamentosa proporcionada al paciente epiléptico. por lo que su participación en dicha selección es indispensable; debido principalmente a que es el profesional mejor capacitado para poder evaluar posibles reacciones adversas o bien, interacciones farmacológicas que pudiesen presentarse al administrar este tipo de fármacos. (3)

Por lo que el presente trabajo tiene como objetivo principal establecer los criterios necesarios para lograr una correcta selección de medicamentos antiepilépticos, con la finalidad de poder proporcionar una terapia adecuada al paciente epiléptico.

3. GENERALIDADES

3.1. Selección de medicamentos.

3.1.1. Aspectos generales.

La selección de medicamentos, acompañada de la consecuente elaboración de un formulario terapéutico, es considerada la piedra angular de un sistema eficiente de suministro de productos farmacéuticos. Los demás procesos del suministro: programación, adquisición, almacenamiento y distribución son etapas con un alto contenido administrativo cuyas acciones giran alrededor del grupo de medicamentos seleccionados para que integren el sistema de suministro (4).

La selección de medicamentos constituye una de las actividades básicas en los hospitales, y su impulso y desarrollo forma parte de las funciones prioritarias de los servicios de farmacia del hospital. Es a partir del resultado del proceso de selección de medicamentos donde se construyen los sistemas racionales de distribución e información de éstos. La variedad cada vez más amplia de productos en el mercado farmacéutico hace necesaria una selección racional de medicamentos a fin de lograr una mejor terapia medicamentosa de las morbilidades prevalentes en el grupo poblacional de influencia del hospital (4,5).

3.1.2. Objetivo de la selección de medicamentos.

El objetivo de los servicios de selección de medicamentos es el de servir de medio para racionalizar tanto el gasto como el uso de éstos. Sus dos instrumentos, la lista y el formulario, sirven de base a la administración para efectos de compras y a los médicos y farmacéuticos como base para el uso racional y apropiado de los medicamentos (5).

3.1.3. Ventajas de la selección de medicamentos.

Promueve el uso racional de los medicamentos, ya que asegura el acceso a los fármacos más necesarios teniendo en cuenta la eficacia, seguridad, calidad y costo, a la vez que desmotiva el uso de medicamentos poco efectivos, innecesarios y de calidad dudosa.

Facilita la actualización del equipo de salud en el uso apropiado de medicamentos a través de información objetiva y científica sobre los medicamentos seleccionados (4,6).

3.1.4. Responsabilidad de la selección de medicamentos.

La selección de medicamentos es una responsabilidad compartida por todo el equipo de salud, ya que es el encargado de adoptar políticas y procedimientos para la evaluación o aprobación, selección, procuración, almacenamiento, distribución, seguridad en el uso y otras cuestiones relacionadas a medicamentos.

Otras responsabilidades del equipo de salud encargado de la selección de medicamentos es la de elaborar un formulario de fármacos de uso común en la institución, el cual se debe de hacer usando nombres genéricos; también debe limitar el número de fármacos y medicamentos disponibles en la farmacia para mejorar el cuidado de los pacientes y obtener mayores beneficios financieros (6,7).

El Farmacéutico es responsable de seleccionar los equivalentes genéricos disponibles que se puedan usar para surtir una prescripción del médico que solicite un fármaco en particular.

El personal que prescribe tiene la opción de especificar la marca o proveedor del fármaco que indica en la prescripción; la decisión de hacerlo debe de tomar en cuenta consideraciones farmacológicas y/o terapéuticas relativas al paciente (6).

A nivel nacional la responsabilidad de la selección de medicamentos compete a la Secretaría de Salud.

A nivel internacional esta responsabilidad recae sobre la Organización Mundial de la Salud (OMS) (7).

3.1.5. Requisitos para la selección de medicamentos.

Apoyo político y económico de la dirección del hospital, de la administración y voluntad colaboradora de los jefes de servicios.

Designación de un Comité de Farmacia Terapéutica.

Acceso a fuentes de información técnico – científico.

Contar con un profesional farmacéutico capacitado para desarrollar un formulario básico de medicamentos.

Estructura organizativa y funcional de la farmacia.

Establecimiento de un sistema de dispensación de medicamentos (8).

3.1.6. Criterios de selección de medicamentos.

Relaciones costo – beneficio y costo – efectividad óptimas de medicamentos para cada tratamiento.

Seleccionar medicamentos que tengan una eficiencia comprobada y un riesgo aceptable.

Seleccionar el número mínimo de medicamentos requeridos para tratar la enfermedad.

FALTA PAGINA

No.

7

Costo: es el valor monetario con el cual se compra al medicamento en el mercado.

Forma farmacéutica: es un aspecto que se tomara en cuenta en la selección de medicamentos ya que nos permite ofrecer un mayor número de opciones de administración en la terapia.

Almacenamiento: se refiere a las condiciones a las cuales debe de ser almacenado el medicamento para garantizar su conservación; ésta depende principalmente de la capacidad del almacén del sistema de farmacia en el hospital(7,8).

3.1.8. Aspectos de salud y población que se toman en cuenta para la selección de medicamentos.

Un criterio muy importante en la selección de medicamentos es la prevalencia o no de algunas enfermedades; también sirve tomar en cuenta, los hábitos de la población, el clima del lugar y las enfermedades ocupacionales más comunes.

Por otra parte, también es importante el conocer la edad y capacidad económica de la población, ya que estos dos aspectos influyen en el perfil de enfermedades que se presentan entre la población del hospital (9).

3.1.9. Recursos financieros.

Es importante que el Comité de Selección de Medicamentos tenga asignado un presupuesto para llevar a cabo los estudios necesarios. Para ello se requiere estructurar las funciones del Comité y dejar claro que su función no terminará con la selección del medicamento en sí, sino que también tendrá como

función el educar a todo el equipo de salud en las decisiones tomadas y en las razones de éstas.

Algunas acciones que apoyan la selección de medicamentos y que requieren de apoyo económico son las siguientes:

- *Realización de estudios de consumo y revisión de la utilización de medicamentos.*
- *Establecimiento de medidas de control en el uso de medicamentos.*
- *Realización de actividades educativas de actualización para los profesionales de salud que participen en la prescripción, dispensación y administración de medicamentos (9).*

3.1.10. Métodos para la selección de medicamentos.

Para llevar acabo la selección de medicamentos, existen diferentes métodos los cuales podemos clasificar en dos grupos: métodos cualitativos y métodos cuantitativos. Siendo los primeros aquéllos en donde se tomará en cuenta factores que pueden impactar directamente al paciente; entre estos factores podemos mencionar a: eficacia, seguridad, inocuidad, biodisponibilidad, farmacocinética, etc (8,9).

Por lo que se refiere a los métodos cuantitativos son aquéllos que toman en cuenta aspectos del medicamento que son susceptibles de medirse, siendo uno de los más importantes el costo. Los valores que se utilizan comúnmente son:

- a) *Costo básico del tratamiento.*
- b) *Estudio epidemiológico a través del tiempo.*
- c) *Evaluación del uso de medicamentos, y*
- d) *Estudios costo - efectividad; basados en técnicas de análisis de decisiones (9.)*

3.1.11. Recursos de información para la selección de medicamentos.

Gran parte de la información necesaria para establecer los criterios de selección deben obtenerse de las llamadas fuentes primarias, entre las que se mencionan revistas y publicaciones relacionadas.

Inmediatamente se utilizan las fuentes secundarias más recientes: Index, Vademecums, PLM's y Farmacopeas. Así como también, se pueden consultar las llamadas fuentes terciarias; las obras que se utilizan son las de Litter, Goodman y Gilman y otros .

La información de los fármacos nuevos se puede localizar en Internet o en otras fuentes computarizadas como lo es el CD – ROM (9).

3.2. Epilepsia.

3.2.1 Definición.

La epilepsia es una enfermedad crónica que se caracteriza por una actividad excesiva y descontrolada de todo el sistema nervioso central o parte de él; en la cual se presentan diversos trastornos convulsivos que van desde la pérdida momentánea de la conciencia hasta ataques convulsivos graves. Siendo una convulsión un trastorno pasajero de la función cerebral (10,11).

3.2.2. Clasificación.

Las crisis epilépticas se clasifican de acuerdo a su aspecto clínico y con la respuesta a los medicamentos en:

- a) Parciales (de inicio focal).*
- b) Focales con generalización secundaria.*
- c) Generalizadas (sin inicio focal) (11,12).*

Por otra parte, debido a que las crisis epilépticas varían en cuanto a intensidad y a manifestaciones, se ha determinado para el manejo de estas una Clasificación Internacional, basándose en la anamnesis farmacológica y en las manifestaciones clínicas correspondientes. Aunque pudiera parecer muy compleja para los médicos no especialistas, en realidad su manejo es fácil y de gran utilidad para realizar un diagnóstico adecuado. Dicha clasificación maneja crisis parciales simples, parciales complejas, secundariamente generalizadas, ausencias y crisis convulsivas generalizadas (11,12).

Crisis generalizadas (convulsiva o no convulsiva).

Es aquélla en la que el primer síntoma apreciable depende de la afección de ambos hemisferios cerebrales, por lo que la pérdida de conciencia ocurre desde el primer instante del ataque, la descarga en el electroencefalograma (EEG) es difusa y simétrica en las derivaciones de ambos hemisferios, y las manifestaciones motoras, si las hay, afectan a las cuatro extremidades; algunas crisis convulsivas mioclónicas son tan breves que no hay baja de conciencia apreciable (11,13).

Crisis epilépticas parciales, focales o localizadas.

Son aquéllas en las que no existe pérdida de conocimiento o ésta es incompleta, la descarga se origina en un área limitada de la corteza cerebral y, por lo tanto, solo puede recogerse en algunas derivaciones del EEG; durante las crisis el paciente experimenta una combinación variada de síntomas y signos motores, sensitivos, sensoriales, psíquicos y vegetativos de los cuales es parcialmente consciente (11,13).

Crisis generalizadas convulsivas (tónicas o clónicas).

Las mioclonías epilépticas son sacudidas musculares breves, de uno o de varios músculos, más a menudo generalizadas en flexión de las cuatro extremidades, que ocurren provocadas por estímulos sensitivos o sensoriales.

Por efecto de estas mioclonías los enfermos lanzan los abjetos que tienen en las manos.

Las crisis tónicas suelen ser muy breves y provocan la caída del paciente que se golpea en la cabeza. En el EEG se registran ritmos rápidos de bajo voltaje en todas las derivaciones que aumentan progresivamente de amplitud y disminuyen de frecuencia hasta el final de las crisis (10,11).

La crisis convulsiva más característica suele ser tónica – clónica. Se inicia por la contracción tónica, durante la cual el enfermo puede emitir un grito agudo por el espasmo de la laringe. Durante esta fase tónica la respiración se interrumpe y aparece cianosis.

La fase clónica comienza con sacudidas muy breves y de forma progresiva los movimientos son más amplios, violentos y espaciados, aproximadamente simétricos en las cuatro extremidades. El enfermo suda y babea y la saliva es sanguinolenta si se ha mordido la lengua o la mejilla; la respiración es difícil, incluso cuando han cesado las convulsiones. Es frecuente que el enfermo se lastime al caer y se orine (11,13,14).

Crisis amiotónicas.

En este tipo de crisis la expresión clínica principal es la pérdida del tono postural, que puede ser limitada solo a la cabeza o total lo que provoca la caída del enfermo; puede ser de duración instantánea o de varios minutos (11).

Crisis generalizadas no convulsivas.

Este tipo de crisis reciben el nombre clásico de ausencias, de las que existen dos tipos: las ausencias típicas que se acompañan en el EEG de una descarga de complejos de punta – onda generalizados, sincrónicos y simétricos; y las ausencias atípicas con descargas en el EEG de punta – onda lenta. El comienzo y el fin de las crisis son bruscos; la ausencia no suele durar más de

unos segundos, en general menos de un minuto; el paciente sólo muestra una desconexión de cuanto le rodea, con interrupción de la actividad que realizaba, ojos fijos, cara inexpresiva y párpados semicerrados; o pueden ser complejas, en cuyo caso a la disminución de la conciencia se añaden otras manifestaciones como mioclonías posturales de los brazos, desviación conjugada de la cabeza y ojos (11,13,14).

Crisis epilépticas focales o parciales.

Se expresan por una sintomatología que remeda la función fisiológica donde se origina la descarga.

Las crisis parciales casi siempre tienen su origen en áreas frontotemporales. Cualquier crisis puede evolucionar a compleja(11,13,14).

3.2.3. Etiología.

Los síndromes epilépticos se dividen en tres grupos: las epilepsias idiopáticas o primarias en que la influencia genética suele ser mayor; las epilepsias sintomáticas o secundarias cuya etiología es conocida y demostrable, y las epilepsias criptogénicas que se supone son sintomáticas, pero de las cuales no puede demostrarse la etiología (10,11,14).

Todas las variedades posibles de lesiones cerebrales como malformaciones, agresiones intraútero o perinatales, traumatismos, infecciones, tumores, enfermedades vasculares y trastornos tóxicos, metabólicos o degenerativos son capaces de producir síndromes epilépticos. La incidencia relativa de estos factores etiológicos varía en las diferentes edades de la vida (11,13).

Las causas de epilepsia según la edad se resumen a continuación :

Epilepsias neonatales y de la primera infancia.

- a) *Agresión cerebral perinatal.*
- b) *Anomalías congénitas.*
- c) *Trastornos metabólicos (hipoglucemia, hipocalcemia).*
- d) *Meningoencefalitis.*
- e) *Convulsiones neonatales benignas.*
- f) *Espasmos infantiles.*

En la infancia (de 6 meses a 3 años).

- a) *Convulsiones febriles.*
- b) *Agresión cerebral perinatal.*
- c) *Infecciones.*
- d) *Otros traumatismos.*
- e) *Enfermedades degenerativas cerebrales.*

En niños y adolescentes.

- a) *Epilepsias idiopáticas.*
- b) *Agresión cerebral perinatal.*
- c) *Infecciones.*
- d) *Enfermedades degenerativas cerebrales.*
- e) *Síndromes neurocutáneos.*

En jóvenes.

- a) *Traumatismos.*
- b) *Tumores.*
- c) *Epilepsias idiopáticas.*
- d) *Agresión cerebral perinatal.*
- e) *Infecciones.*
- f) *Enfermedades degenerativas cerebrales.*

En adultos y ancianos.

- a) *Enfermedades cerebrovasculares.*
- b) *Alcoholismo.*
- c) *Tumores.*
- d) *Demencias (11,13,14).*

3..2.4. Estado Epiléptico.

Es una situación médica de urgencia; aparece cuando las convulsiones se suceden con tanta rapidez que el sujeto no recupera la conciencia entre una y otra.

El paciente debe de ser hospitalizado en la medida de lo posible. Lo primero que hay que hacer es asegurar que haya una vía aérea adecuada y que la ventilación pulmonar sea satisfactoria. El tratamiento del estado epiléptico es una urgencia médica grave, y es necesario indicar a la familia que puede haber un desenlace mortal (10,13).

3.2.5. Mecanismos patogénicos generales.

Puede considerarse que la descarga patológica de un foco es consecuencia de un fracaso en el equilibrio entre mecanismos de carácter excitador e inhibitor. En tal sentido, la crisis puede deberse tanto a un incremento en la actividad de los mecanismos excitadores como a una depresión de los inhibidores. Aunque en muchos casos se desconocen los factores responsables de la aparición de una crisis, existen varios hechos que con frecuencia acompañan al aumento de la actividad crítica. Puede tratarse de: a) cambios iónicos extracelulares e intracelulares que condicionen el aumento de la excitabilidad neuronal; b) modificaciones bruscas e intercricas de potencial de membrana en forma de cambios paroxísticos de despolarización, y c) modificaciones en el patrón de influencias a partir de neuronas que liberan aminoácidos neurotransmisores de carácter inhibitor (GABA, glicina) y excitador (glutamato, aspartato) y otros elementos con función neurotransmisora o neuromoduladora (monoaminas, neuropéptidos)(14,15).

Junto a estos factores condicionantes de la iniciación de una descarga, es preciso tener también en cuenta aquellos otros mecanismos que facilitan la propagación a áreas vecinas o distantes. Entre ellos se encuentra el fenómeno de la facilitación postetánica, de gran influencia fisiológica para mantener la transmisión sináptica (14).

La epileptología experimental ha suscitado la aparición de fenómenos como el foco secundario y el foco en espejo, que tienen una correlación clínica y la provocación de la activación propagada (11,15).

Los cambios paroxísticos de despolarización consisten en la aparición de grandes despolarizaciones paroxísticas sobre las cuales se superponen potenciales de descarga de alta frecuencia. Se trata de cambios locales de potenciales que facilitan la iniciación de una crisis. En cuanto a la activación propagada, se trata de un incremento progresivo en las respuestas bioeléctrica y conductal a estímulos de corta duración; estos estímulos son inicialmente

subumbrales, pero su aplicación repetida en focos circunscritos durante varios días sin modificar su intensidad, termina por desencadenar respuestas de intensidad creciente en forma de potenciales paroxísticos y de movimientos que llegan a convertirse en convulsiones (14,15).

La participación real de cada uno de estos factores o mecanismos en la crisis epiléptica es discutible, pero constituyen puntos de partida válidos para entender mejor la génesis de la epilepsia y el modo posible de tratarla (14,15).

3.2.6. Diagnóstico.

El diagnóstico de la epilepsia se basa en el interrogatorio, ya que tanto la exploración como los exámenes pueden ser normales. Por lo general, es necesario obtener información de un familiar o de alguien próximo que haya asistido a los ataques, pues el paciente mismo no es capaz de describirlos en su totalidad. Hay que recabar información de lo ocurrido antes, durante y después de la crisis (11,13,17).

Las pruebas a realizar en el diagnóstico de la epilepsia son la tomografía y el electroencefalograma las cuales son útiles en la identificación y clasificación de las epilepsias. Además de pruebas de laboratorio, como la química sanguínea, biometría hemática y un examen general de orina.

El diagnóstico de la epilepsia debe de ser positivo no puede realizarse por exclusión. En caso de duda, es preferible esperar a que la evolución descarte o confirme el diagnóstico a iniciar un tratamiento (13).

El diagnóstico completo incluye tres puntos: identificar si las crisis son de naturaleza epiléptica o de otro tipo; definir, si es posible, el tipo de crisis y de síndrome epiléptico, definir la etiología (13,16).

A la exploración física general y neurológica completa hay que añadir, alguna prueba psicométrica para cuantificar el rendimiento intelectual y detectar precozmente su deterioro, bien por la propia enfermedad o por el efecto neurotóxico de los fármacos(17).

4. FARMACOTERAPIA.

4.1. Tratamiento.

El tratamiento de las epilepsias no se reduce a la simple administración de fármacos, sino que se requiere tomar en cuenta la realidad global del paciente y, con frecuencia un abordaje multidisciplinario del enfermo. Los aspectos psicosociales y de calidad de vida entran en consideración en el tratamiento del paciente epiléptico.

El evitar la aparición del ataque epiléptico a costa de la presencia de efectos adversos intolerables de los fármacos antiepilépticos por parte del paciente no es un buen objetivo en el tratamiento de esta enfermedad. Sin embargo, continúa siendo cierto que el tratamiento farmacológico adecuado es esencial, además de una buena prescripción que pueda transformar la vida del paciente desde un estado de incapacidad y dependencia a otro de desarrollo personal y de utilidad social (11,18).

En muchos casos, entre el 50 y el 60% de los pacientes epilépticos son tratados con un régimen farmacológico sencillo y de poca supervisión al alcance del médico general. Alrededor de un 20% de enfermos requiere de ajustes o combinaciones de fármacos para suprimir los ataques que requieren más experiencia y frecuentes controles. Otro 20% de los pacientes es incontrolable con los fármacos disponibles hoy en día. Una minoría de ellos es susceptible al tratamiento quirúrgico (16,18,19).

4.1.1. Tratamiento farmacológico.

Un fármaco antiepiléptico ideal para su uso clínico debe tener un mecanismo de acción bien conocido y definido, una farmacocinética sencilla que evite interacciones con otros FAE o fármacos en general, una buena relación eficacia / efectos adversos con baja toxicidad en relación a las dosis, pocas

reacciones idiosincrásicas, escasa toxicidad crónica, ausencia de teratogenicidad, ser de fácil uso para el médico y poca necesidad de controles de laboratorio. Los FAE actualmente en uso, a pesar de su amplísima prescripción están muy lejos de ese perfil ideal. Los FAE de uso ordinario y con los que se trata a la mayoría de los pacientes son fenitoína, carbamacepina, ácido valproico, fenobarbital, primidona y etosuximida (11,16).

A continuación se describen las características farmacológicas de los antiepilépticos utilizados en la terapéutica de la epilepsia y se dan las indicaciones para su empleo:

I. BARBITURICOS.

a) Fenobarbital.

Farmacocinética.

La absorción por vía oral es adecuada pero se da en forma lenta; se encuentra ligado a proteínas de un 40 – 60%, con un volumen de distribución de 0.96 L / kg. Su vida media oscila entre 40 y 140 hrs. Es metabolizado en un 75% por el hígado y se excreta por vía renal hasta un 25%. Su metabolito inactivado es el parahidrofénico, el cual se excreta por vía renal. Los niveles séricos terapéuticos se consideran entre 12 – 25 mcg/ml. Se recomienda como dosis de iniciación a razón de 10 – 20 mg/kg y posteriormente de mantenimiento a 5 mg/kg/día en dosis fraccionadas (20,21).

Existe una relación lineal entre los niveles séricos y los cerebrales, fijándose más a la materia gris. Se llegan a tener niveles séricos estables entre 15 – 20 día(21).

Reacciones adversas.

Sus efectos adversos más frecuentes son la sedación, somnolencia, insuficiencia respiratoria, excitación paradójica, cierta depresión del sistema nervioso central, vértigo, náuseas, vómitos y diarrea. También puede presentarse ataxia, irritabilidad, hiperactividad y confusión, además de manifestaciones secundarias de alergia al medicamento; entre las más comunes se pueden mencionar edema localizado en párpados, mejillas y labios, así como dermatitis eritematosa. Menos frecuentes pero posibles son, fiebre, delirio y cambios degenerativos en hígado (20,22,23,24).

Interacciones farmacológicas.

La interacción con otros fármacos puede ser de dos maneras, una que altere la concentración del fenobarbital y la otra que el fenobarbital altere las concentraciones de otros fármacos. El fenobarbital se acumula al interactuar con el ácido valproico y fenitonas, aparentemente por inhibición de su metabolito a nivel de la hidroxilación hepática. Con otros anticonvulsivos como el feniletacetilurea, la acetazolamida y la metosuccimida, los niveles del fenobarbital se incrementan. Con los demás anticonvulsivos no parece afectarse su concentración. El cloramfenicol también incrementa sus niveles (20,21,24).

El ácido fólico, la piridoxina y la fenilbutazona sean relacionado con la disminución de las concentraciones séricas del fenobarbital (24).

Indicación, precio y formas farmacéuticas disponibles.

Sus indicaciones son en crisis parciales y secundariamente generalizadas, crisis tónico – clónicas generalizadas y en estado epiléptico. Las formas farmacéuticas disponibles en el mercado son comprimidos o tabletas, y el precio promedio por unidad es de alrededor de \$5.20 MN (24).

b) Primidona.

Farmacocinética.

Su absorción por vía oral es completa, rápida, aunque variable. La primidona se convierte en dos metabolitos activos; en fenobarbital y en feniletilmalonamida. Se encuentra en baja proporción fijada a proteínas, solo el 19%, aunque aproximadamente el 50% del fenobarbital derivado se une a las proteínas plasmáticas. Su volumen de distribución es de 0.59 +/- 0.47 L / kg. Su vida media es de alrededor de 12 hrs. Se excreta en casi un 45 % por vía renal. Las concentraciones terapéuticas oscilan entre 5 y 10 mcg / ml. La dosis recomendada es entre 10 a 25 mg / kg / día y se llegan a tener niveles séricos estables en 1 a 5 días. Las dosis se fraccionaran en tres o cuatro dosis (22,25).

Reacciones adversas.

Sus efectos adversos son sedación, vértigo, mareos, vómito, náuseas, cefalea, ataxia y reacciones alérgicas dérmicas; entre las que se incluyen erupciones severas de la piel y raramente grupos eritematosos.

Además también es posible el desarrollo de disturbios visuales y anemia megaloblástica, la cual se presenta muy raramente.

Se encuentra contraindicada en caso de porfiria, incapacidad para concentrarse e inquietud (21,24).

Interacciones farmacológicas.

En la interacción con otros fármacos se observa aceleración de su metabolismo a fenobarbital al mezclarse con fenitoína y ácido valproico. Se incrementa su concentración al combinarse con carbamacepina. También se observa una reducción en los niveles de primidona al administrarse concominadamente con clonacepam, por aumento de su biotransformación; la primidona disminuye los niveles de anticoagulantes orales, teofilina, paracetamol y ciclosporina por aumento de su metabolismo (21,25).

Indicación, precio y formas farmacéuticas disponibles.

Se encuentra indicada en crisis parciales simples, complejas, secundariamente generalizadas y tónico - clónicas generalizadas. Además, está indicada para el control del gran mal y de la epilepsia psicomotriz. Su uso es conveniente en combinación con otros fármacos anticonvulsivos (24).

El precio promedio de tabletas es de alrededor de \$ 0.50 MN .

II. HIDANTOINATOS.

a) **Difenilhidantoinato de sodio o difenilhidantoína: fenitoína.**

Farmacocinética.

La absorción por vía oral es lenta, ocasionalmente incompleta y variable. Por vía intramuscular el medicamento se cristaliza dificultando con ello su absorción, por lo que ésta vía está proscrita. Por vía intravenosa se alcanzan los niveles rápidamente. Se liga en un 90 % a las proteínas . Sus niveles cerebrales, en LCR, son lineales a los plasmáticos. Se excreta sin cambios en un 2% por orina, siendo

metabolizado el resto por el hígado. Su metabolito inactivo el parahidroxifenílico se excreta por bilis y por la orina (21,22).

El volúmen de distribución es de alrededor de 0.8 L / kg. La vida media se ha determinado desde 2 horas hasta más de 190 hrs, pero se toma como promedio 24 hrs, siendo por ello requerido de 5 a 7 días para tener niveles séricos estables. La dosis se puede administrar en dos a tres tomas, siendo la dosis recomendada de 20 mg / kg / día. Los niveles séricos terapéuticos oscilan entre 10 – 20 mcg / ml (21,22).

Reacciones adversas.

Los efectos adversos al administrarse por vía intravenosa son colapso circulatorio y/o depresión del sistema nervioso central. Presenta efectos cerebro – vestibulares, cambios en la conducta, mayor frecuencia de las crisis , síntomas gastrointestinales, anemia megaloblástica y alergia (22,26).

Al administrarse por vía oral o intramuscular también suele presentarse hiperplasia gingival, diplopia, ataxia, vértigo, confusión mental, mareos, nerviosismo, calambres, cefalea y estreñimiento; además de reacciones cutáneas como dermatitis eritematos (24,26).

Los efectos serios como problemas cutáneos, problemas en la médula ósea y en hígado son probablemente manifestaciones de alergia (24).

Por último, suelen presentarse trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia y pancitopenia (26).

Interacciones farmacológicas.

La interacción con otros fármacos que incrementan la concentración de la fenitoína es con propoxifeno, fenilbutazona, ácido acetil salicílico y cloramfenicol por medio de la prolongación de su vida media, inhibiendo su metabolismo o separándolo de las proteínas; y las sulfamidas reduciendo la depuración de la fenitoína.

La fenitoína es disminuída por combinación con oxacilinas, ácido valproico (transitorio), carbamacepina, etanol, tolbutamida, agentes antineoplásicos y el carbón activado (22,24,25).

La fenitoína interactúa con otros fármacos alterando sus concentraciones, se observa que la antipirina y el acetaminofén facilitan su eliminación; reduce el efecto del dicumarol e incrementa el de warfarinas. Reduce la vida media de la quinidina y de digoxina. Induce la biotransformación de la carbamacepina disminuyendo con ellos su concentración, al igual que con la primidona. Afecta a los anticonceptivos provocando falla, incrementa el mecanismo de los esteroides, de la metiropona, y de otros medicamentos (24,25).

Indicación, precio y formas farmacéuticas disponibles.

Esta indicada en todo tipo de epilepsias. Las formas farmacéuticas disponibles son tabletas, las cuales su precio unitario oscila alrededor de \$ 0.50 MN, también se encuentran en el mercado inyecciones para uso intramuscular e intravenoso; las cuales su precio es de aproximadamente \$60.00 MN (24).

III. IMINOESTILBENOS.

a) **Carbamacepina.**

Farmacocinética.

La absorción intestinal es rápida pero con gran variabilidad individual. Su unión a las proteínas es del 80%. Se metaboliza al 10,11 epóxido que también es activo. Su volumen de distribución es de 1.4 +/- 0.2 L / kg con una vida media variable reportándose promedio de 15 a 40 hrs, siendo un promedio de 6 días en los que se adquiere un nivel estable de concentración sérica. Es metabolizado a nivel de hígado. Se recomienda una dosis de 10 a 20 mg / kg / día, fraccionando entre tres o cuatro tomas. Los niveles séricos terapéuticos oscilan entre los 6 y 12 mcg / ml (21,22).

Reacciones adversas.

Los efectos adversos más comunes de la carbamacepina son diplopia, visión borrosa, somnolencia, fatiga, mareos, náuseas, vómitos y ataxia.

Por otro lado, puede causar anemia aplásica , además de leucopenia, ictericia hepatocelular y colestática (22,24).

Interacciones farmacológicas.

Interactúa con otros medicamentos que alteran su concentración elevándola como el proxifeno, la cimetidina, la eritromicina, el triacetiloleandomicina, nicotinamida.

La fenitoína, el fenobarbital, la etosuximida, la primidona y el clonacepam disminuyen la concentración de la carbamacepina por inducción del metabolismo.

Disminuye el efecto anticoagulante de las warfarinas y aumenta la eliminación de la doxiciclina. Con respecto a los otros anticonvulsivos no tiene un efecto notorio (21,22,24).

Indicación, precio y formas farmacéuticas disponibles.

La carbamacepina en estudios recientes ha demostrado ser un anticonvulsivo de gran utilidad para el manejo de todo tipo de epilepsias y como un medicamento útil para la monoterapia y de este modo disminuir la terapia múltiple existente (27).

Se encuentra indicada principalmente en crisis parciales complejas, tónico – clónicas generalizadas y como coadyuvante en las crisis secundariamente generalizadas de difícil control (24).

Dentro de las formas farmacéuticas disponibles se encuentran suspensiones, jarabe y tabletas; de las cuales las tabletas tienen un precio promedio por unidad de alrededor de \$1.80 MN (24).

IV. ACIDO N-DIPROPILACETICO.

a) Acido valproico.

Farmacocinética.

Se absorbe rápidamente y casi en su totalidad por vía oral, alterándose su absorción en cuestión de tiempo al ingerirse con alimentos. Se encuentra unido a proteínas en un 80 a 94%. Además de su efecto antiepiléptico, inhibe la eliminación de GABA de la sinapsis, favoreciendo con ello el efecto GABA-supresor. Tiene un volumen de distribución de 0.13 +/- 0.04 L / kg, su vida media

es de 8 a 10 horas, requiriendo de dos a cuatro días para tener niveles séricos estables. Sus niveles terapéuticos son de 50 a 100 mcg / ml. Las dosis recomendadas son de 25 a 40 mg / kg / día, siendo iniciado con 5 a 10 mg / kg / día e incrementando a 5 mg / kg en forma semanal para evitar efectos secundarios. Se deberá fraccionar en tres o cuatro dosis por su vida media tan corta (20,22,25).

Reacciones adversas.

Los efectos secundarios son bajos, siendo predominantemente gastrointestinales como anorexia, náusea, vómitos, diarrea, cólico abdominal, pérdida o aumento de peso. Se asocia con sedación, ataxia, hepatotoxicidad; aunque en raras ocasiones causa trombocitopenia, pancreatitis y estado de coma (20,22,28).

Los efectos adversos más graves se presentan al administrarse en combinación, entre los que se mencionan alteraciones congénitas (28).

Interacciones farmacológicas.

El fenobarbital y la fenitoína alteran el metabolismo del ácido valproico; por su parte los antiácidos disminuyen su absorción. Al combinarse con el ácido valproico el fenobarbital incrementa lo que podría favorecer sus efectos secundarios.

Diversos fármacos inductores pueden reducir los niveles plasmáticos de valproato (20,21,24).

Indicación, precio y formas farmacéuticas disponibles.

Se encuentra indicado en las crisis de ausencia, mioclonias, gran mal, crisis psicomotoras, en general se puede utilizar en crisis menores, todas sus variedades y en todos los grupos de edad con buena tolerancia (20,24).

Las formas farmacéuticas disponibles del vaproato sódico son grageas y cápsulas; las cuales tienen un precio unitario de \$1.50 MN,(24).

V. BENZODIACEPINAS.

a) Clonacepam.

Farmacocinética.

Tiene buena absorción por vía oral, con picos máximos alcanzados a las dos horas de la ingesta. Se liga a las proteínas en un 50%. La vida media es de 18 a 32 hrs, requiriendo de tres a seis días para tener niveles terapéuticos. Sus niveles terapéuticos son de 5 a 50 ng / ml y las dosis recomendadas son inicialmente de 0.01 a 0.03 mg / kg / día, fraccionándolas en dos o tres dosis para posteriormente incrementar cada tercer día a razón de 0.25 a 0.5 mg / kg hasta llegar a la dosis de 1.5 mg / kg / día o en casos de control o signos de sobredosis se suspenderá el incremento o se retirará. Su volúmen de distribución es de 3.2+/- 1.1 L / kg (21,22).

Reacciones adversas.

Los efectos adversos son somnolencia, resequedad de la boca, incontinencia urinaria, reacciones alérgicas, ataxia y cambios en la conducta; puede provocar depresión cardiovascular y respiratoria, incoordinación muscular,

hipotonía, aumento de secreciones y en casos de suspensión abrupta puede precipitar el estado epiléptico. Cuando se administra está prohibido el manejo de vehículos debido a su alto efecto sedante (21,24).

Interacciones farmacológicas.

Se menciona disminución de la concentración del clonacepam por el fenobarbital y fenitoína. Pueden incrementarse los niveles de fenitoína y potenciar el efecto hipnótico del fenobarbital.

El clonacepam produce efectos depresivos adicionales en el sistema nervioso central cuando se coadministra con otros medicamentos como psicotrópicos, antihistamínicos y barbitúricos. Los barbitúricos e hidantoínas aceleran el metabolismo del clonacepam (20,21).

Indicación, precio y formas farmacéuticas disponibles.

Se encuentra indicado para el manejo de ausencias típicas o atípicas, mioclonías y crisis acinéticas y en caso de estado epiléptico.

Las formas farmacéuticas disponibles en el mercado son gotas orales y comprimidos; los cuales tienen un precio unitario de \$2.20 MN (24).

b) Diacepam.

Farmacocinética.

La absorción por vía oral es adecuada siendo casi en su totalidad y se encuentra ligada a las proteínas en un 98%. Su volumen de distribución es de 1.1+/- 0.3 L / kg. La vida media es de 20 a 50 horas y con niveles terapéuticos de

más de 600 ng / ml. La dosis recomendada es de 0.1 a 0.5 mg / kg / día recomendando fraccionar en dos o tres tomas (21).

Reacciones adversas.

Los efectos secundarios se pueden presentar en forma de somnolencia, mareo, fatiga, resequedad de la boca, debilidad muscular y reacciones alérgicas. Además, también se presentan aunque de manera menos frecuente diplopia, ataxia, trastornos menstruales, dolor de cabeza, dolor ocular, incontinencia o retención urinaria. Posterior a su efecto hipnótico inicial puede presentarse excitación psicomotriz (21,24).

Interacciones farmacológicas.

De las interacciones son semejantes a las del clonacepam, solo siendo el más importante el efecto depresor sobre el sistema nervioso central con medicamentos sedantes.

Al igual que todos los medicamentos ansiolíticos, anticonvulsivos, el diacepam es compatible con agentes hipoglucemiantes orales, anticoagulantes, ranitidina y famotidina (21,25).

Indicación, precio y formas farmacéuticas disponibles.

Las indicaciones para el uso de diacepam, es para el tratamiento del estado epiléptico a excepción de las ausencias. Puede utilizarse como coadyuvante en el control de crisis mioclónicas resistentes al tratamiento. Sin embargo, el diacepam es un fármaco psicotrópico cuyo empleo principal es el de tranquilizante, miorelajante e inductor del sueño (24).

Se presenta para su venta en el mercado en forma de tabletas, las cuales tienen un precio promedio de \$2.16 MN .

c) Cloracepato dipotásico.

Farmacocinética.

Al administrarse por vía oral es totalmente convertido en N- desmetil diacepam mediante un proceso de descarboxilación y es rápidamente absorbido por el tracto gastrointestinal. Dicho metabolito rápidamente aparece en el torrente circulatorio. La concentración máxima se obtiene en aproximadamente en una hora. La vida media es cercana a las 40 hrs; es metabolizado en el hígado y excretado primariamente en la orina. Las dosis recomendadas son de 30 a 200 mg /día repartidas en dos o tres dosis (20,25).

Reacciones adversas.

Dentro de las reacciones adversas, el efecto más frecuentemente reportado es la somnolencia. Además también puede provocar mareos, síntomas gastrointestinales, visión borrosa, resequedad de la boca, rash cutáneo, fatiga, irritabilidad, diplopia, depresión, alteraciones al hablar, nerviosismo, insomnio y manifestaciones dérmicas (20,24).

Interacciones farmacológicas.

Las benzodiacepinas producen efectos depresivos cuando se coadministran con otros medicamentos como psicotrópicos, antihistamínicos, barbitúricos, los cuales por sí mismos producen depresión del sistema nervioso central (20,21).

Indicación, costo y formas farmacéuticas disponibles.

Está indicado para todo tipo de ansiedad que por su intensidad requiere de su pronto control; utilizándose principalmente como ansiolítico y su forma farmacéutica a través de la cual se prescribe son las cápsulas; las cuales tienen un costo de \$2.70 MN por unidad (24).

VI. FENILSUCCIMIDAS.

Etosuximida.

Farmacocinética.

La absorción a nivel intestinal es total a concentraciones máximas entre la hora y las siete horas de ingesta. No se une a las proteínas y se excreta el 20% del fármaco por orina, sin cambios. Y el resto es metabolizado por el hígado. Su volumen de distribución es de 0.72 +/- 0.07. La vida media varía entre 30 y 40 horas. Los niveles terapéuticos son de 60 a 100 mcg / ml. La dosis recomendada es de 15 a 35 mg / kg / día, llegandose a niveles estables del séptimo al catorceavo día (21,22).

Reacciones adversas.

Los efectos adversos son síntomas gastrointestinales y efectos a nivel del sistema nervioso central. Entre los que se mencionan, mareos, cefaleas, vómitos, ataxia, somnolencia, fatiga y diplopia.

También puede presentar síntomas de tipo Parkinsonianos, fotofobia, agresividad, ansiedad e incapacidad de concentrarse, además de eosinofilia y pancitopenia (21,25).

Interacciones farmacológicas.

Al igual que los otros antiepilépticos, al llevar a cabo la administración de etosuccimida se producen efectos depresivos cuando se coadministran con otros medicamentos como psicotrópicos, antihistamínicos, barbitúricos, los cuales por sí mismos producen depresión del sistema nervioso central (22,25).

Indicación, costo y formas farmacéuticas disponibles.

Su indicación es cuando existen ausencias con crisis generalizadas o sin ellas.

Entre las formas farmacéuticas disponibles en el mercado se encuentran tabletas y cápsulas; las cuales su precio unitario oscila alrededor de \$1.80 MN. También existe la presentación en jarabe, la cual se utiliza principalmente en niños(24).

A continuación en la siguiente tabla se resumen las principales características farmacocinéticas de los fármacos antiepilépticos más usados actualmente (20,21,22,25).

	Biodisp. (%)	Tmax. (hrs)	Vol. Distr. (Ll/kg)	Unión a prot. (%) Adulto	t 1/2. (hrs) Adulto.	Intervalo dosis. (mg/kg/día)
<i>Fenobarbital</i>	80-92	4-18	0.5-1	50-70	5-12	2-3
<i>Primidona</i>	80-92	3-5	0.5-1	0-25	3-13	10-20
<i>Fenitoina</i>	85-90	4-12	0.5-0.8	90-93	8-60	5
<i>Carbamacepina</i>	60-85	6-30	0.4-0.8	70-86	10-30	10-20
<i>Acido valproico</i>	95-100	1-5	0.15-0.4	85-95	8-15	15-30
<i>Clonacepam</i>	80-90	1-5	1.5-4	47-80	30-60	0.15-0.2
<i>Etosuccimida</i>	100?	—	0.7-0.9	0	40-60	15-30

Tabla No. 1. Características Farmacológicas de los principales fármacos antiepilépticos.

En la siguiente tabla se resumen las formas farmacéuticas, costo y principal indicación de los fármacos antiepilépticos más utilizados.

<i>Fármaco</i>	<i>Forma farmacéutica</i>	<i>Costo por unidad.</i>	<i>Indicación</i>
<i>Fenobarbital</i>	<i>Comprimidos y tabletas.</i>	<i>\$ 5.20 MN</i>	<i>Crisis parciales y secundarias.</i>
<i>Primidona</i>	<i>Tabletas y suspensiones.</i>	<i>\$ 0.50 MN</i>	<i>Crisis parciales simples y sec.</i>
<i>Fenitoina</i>	<i>Tabletas</i> <i>Inyección IM e IV.</i>	<i>\$ 0.50 MN</i> <i>\$ 60.00 MN</i>	<i>Todo tipo de epilepsias.</i>
<i>Carbamacepina</i>	<i>Tabletas, jarabe y Suspensión.</i>	<i>\$ 1.80 MN</i>	<i>Todo tipo de epilepsias.</i>
<i>Acido valproico</i>	<i>Grageas y cápsula.</i>	<i>\$ 1.50 MN</i>	<i>Tipo gran mal y crisis menores.</i>
<i>Clonacepam</i>	<i>Comprimidos</i>	<i>\$ 2.20 MN</i>	<i>Estado epiléptico.</i>
<i>Diacepam</i>	<i>Tabletas</i>	<i>\$ 2.16 MN</i>	<i>Estado epiléptico</i>
<i>Cloracepato dipotásico.</i>	<i>Cápsulas.</i>	<i>\$ 2.70 MN</i>	<i>Ansiolítico.</i>
<i>Etosuccimida</i>	<i>Cápsulas, tabletas y jarabe.</i>	<i>\$ 1.80 MN</i>	<i>Ausencias con crisis generalizadas.</i>

NOTA: Precios proporcionados por Casa Marzan y Drogueros S .A. Distribuidores mayoristas en la República Mexicana.

Tabla No. 2. Resumen de formas farmacéuticas, costo e indicación de los principales antiepilépticos.

VII. NUEVOS FÁRMACOS ANTIPILEPTICOS.

Por lo general los pacientes con epilepsia se controlan en forma satisfactoria con un solo fármaco utilizando los medicamentos clásicos; los cuales algunos tienen más de 50 años de uso. Pero existen entre 15 a 20% de pacientes cuyo control no es satisfactorio y requiere de la combinación de medicamentos o del empleo de tratamiento quirúrgicos (11) .

En los últimos años se han utilizado nuevos fármacos con los que se intenta el control de ese porcentaje de pacientes que no lo obtienen con los medicamentos ya conocidos (29).

Son diversos los nuevos productos que se están empleando para el control de la epilepsia entre ellos se pueden citar los siguientes: gabapentina, oxcarbacepina, felbamato, vigabatrina, lamotrigina y zonisamida; de los cuales referiremos a continuación algunos puntos de interés para su empleo (29).

GABAPENTINA

La gabapentina reduce parcialmente la respuestas al agonista del glutamato N- metil - D - aspartato reduciendo ligeramente la liberación de los neurotransmisores.

Se absorbe bien por vía oral alcanzando concentraciones plasmáticas alrededor de 2 a 3 horas. Tiene una biodisponibilidad de alrededor del 55% y un tiempo de vida media de 5 a 7 horas. La dosis recomendada es de 300 a 400 mg cada 8 horas (22).

Entre las reacciones adversas se pueden mencionar somnolencia, mareo, ataxia, fatiga, náuseas, dolor abdominal, dolor de espalda, nerviosismo, temblor, vómito y problemas gastrointestinales. Sin embargo, no se ha logrado identificar en que grado se presentan éstos síntomas debido a su reciente introducción en el mercado (22,24).

La coadministración de gabapentina con antiácidos reduce un 24% la biodisponibilidad de la gabapentina. Además no se han reportado interacciones medicamentosas con anticonceptivos ni con otros fármacos antiepilépticos (24,29).

Está indicada para el tratamiento de crisis parciales de origen focal y crisis tónico – clínicas secundariamente generalizadas. Es un fármaco cuyo empleo principal es el de coadyuvante en combinación con otros fármacos antiepilépticos.

La forma farmacéutica disponible actualmente en el mercado es la cápsula, la cual tiene un precio por unidad de aproximadamente \$8.20 MN. (24).

FELBAMATO.

El mecanismo de acción no se conoce, pero su acción es elevar el umbral convulsivo e impedir la propagación secundaria de las crisis (30).

La absorción es buena por vía oral, con una concentración útil en plasma de 3 a 4 horas, se une a proteínas plasmáticas en un 20 a 36 %. Se distribuye uniformemente en las diversas regiones cerebrales; alcanza una vida media de 20 a 24 horas y es eliminado alrededor del 90% por la orina (21,22).

Los niveles terapéuticos se han calculado entre 30 y 120 mg / L. Entre sus efectos adversos se pueden presentar náuseas, vómito, anorexia, vértigo y también puede ocasionar insomnio o somnolencia. Además de que puede ocasionar anemia aplásica (24,30).

El felbamato está indicado para la prevención de las crisis secundarias. Y sus formas farmacéuticas son cápsulas y tabletas; las cuales tienen un precio promedio en el mercado de \$7.40 MN (24).

VIGABATRINA.

La vigabatrina tiene estructura similar a la del ácido gamma amino butírico, actúa bloqueando la acción de la gabatransminasa. Es eficaz para el tratamiento de crisis parciales mediante dosis que van de 40 a 50 mg / kg / día, pero se puede incrementar a 100 mg/kg/día (22,29).

De los efectos adversos más frecuentes, son la fatiga, la somnolencia, mareo, depresión, cefalea y menos frecuente confusión y/o alteración de la memoria; otros efectos que se presentan son el aumento de peso, además de hiperactividad y agresividad que tienden a desaparecer conforme transcurre el tiempo de administración (22,24).

La forma farmacéutica a través de la cual se administra es la de tabletas, la cual tiene un precio unitario de \$6.80 MN .

LAMOTRIGINA.

La acción antiepiléptica de la lamotrigina es mediante la inhibición o reducción de los neurotransmisores excitadores, para lo cual utiliza la membrana neuronal presináptica por bloqueo de los canales de sodio (11,22).

Se absorbe oralmente con una concentración máxima en sangre a las 3 horas y una biodisponibilidad que excede al 90%. Se metaboliza en el hígado por un proceso de glucuronización; alcanza una vida media de alrededor de 20 a 30 horas (11).

Entre los efectos adversos, el vértigo, mareos, la ataxia, náuseas y somnolencia son los más frecuentes. Además, también es posible que se presente cefalea, cansancio y erupción cutánea (24).

Esta indicada tanto para crisis parciales como generalizadas. Sus formas farmacéuticas son tabletas y tabletas masticables; las cuales tienen un precio por unidad de \$6.25 MN (24).

OXCARBACEPINA.

La oxcarbacepina mejora las crisis generalizadas tónico – clónicas y también tiene acción en contra de las crisis parciales. Es eliminada por vía renal mediante glucuronización e hidroxilación. Es absorbida rápidamente en el tracto gastrointestinal al menos en un 95%; se fija a proteínas en un 40% alcanzando un volumen de distribución de 0.7 – 0.8 Lt / kg; su vida media es de alrededor de 9 horas. Las dosis recomendadas son de 600 a 1200 mg por vía oral cada 24 horas(22).

Como efectos adversos sean observado reacciones alérgicas, cansancio, fatiga, mareos, vértigo, náuseas, vómito e hipotensión. Entre las interacciones farmacológicas se ha observado que reduce la biodisponibilidad de anticonceptivos orales.

La presentación farmacéutica de la oxcarbacepina es tableta, la cual tienen un precio unitario de \$9.50 MN (24).

ZONISAMIDA.

Se absorbe bien por vía oral, con una concentración máxima en plasma de 4 a 6 horas; se elimina en parte por riñón sin metabolizar y en parte por metabolización. La vida media es alrededor de unas 60 horas.

Entre las reacciones adversas se presenta sedación, fallos de memoria, alteraciones gustativas, náuseas y trastornos gastrointestinales.

Es útil en crisis parciales complejas refractarias a otros tratamientos y en crisis generalizadas tónico – clónicas (22,29).

Existen otros fármacos antiepilépticos como la buspirona y la trimetadiona; los cuales no se revisaron en esta selección de medicamentos, ya que actualmente se encuentran en una etapa de desuso; el cual se ve incrementado al paso del tiempo (12).

A continuación se presentan las formas farmacéuticas disponibles de los nuevos fármacos antiepilépticos, además de su costo e indicación principal.

<i>Fármaco</i>	<i>Forma farmacéutica</i>	<i>Costo por unidad.</i>	<i>Indicación</i>
<i>Gabapentina</i>	<i>Cápsula</i>	<i>\$ 8.20 MN</i>	<i>Crisis parciales y secundarias.</i>
<i>Felbamato</i>	<i>Tabletas y cápsulas</i>	<i>\$ 7.40 MN</i>	<i>Prevención de crisis secundarias.</i>
<i>Vigabatrina</i>	<i>Tabletas</i>	<i>\$ 6.80 MN</i>	<i>Crisis parciales.</i>
<i>Lamotrigina</i>	<i>Tabletas</i>	<i>\$ 6.25 MN</i>	<i>Crisis parciales y generalizadas.</i>
<i>Oxcarbacepina</i>	<i>Tabletas</i>	<i>\$ 9.50 MN</i>	<i>Crisis parciales y secundarias.</i>
<i>Zonisamida</i>	<i>---</i>	<i>---</i>	<i>Crisis parciales refractarias.</i>

NOTA: Precios proporcionados por Casa Marzan y Drogueros S. A. Distribuidores mayoristas en la República Mexicana.

Tabla No. 3. Resumen de formas farmacéuticas, costo e indicación de los nuevos fármacos antiepilépticos.

5. SELECCIÓN DE FARMACOS ANTIEPILEPTICOS.

Sólo las crisis generalizadas no convulsivas (ausencias) conllevan a un tratamiento específico que puede ser la etosuximida o el ácido valproico. En las demás formas de epilepsia, la elección del fármaco solo depende del tipo de ataques además de tomar en consideración otros factores individuales del paciente. Existen muchas diferencias en la preferencia del fármaco según la experiencia y tradición de los servicios en los diferentes países. En todo caso, conviene no agravar la situación; por ejemplo, la carbamacepina puede empeorar las epilepsias con mioclonías y tanto ella como la fenitoína empeoran las ausencias y pueden producir estados de mal de ausencia (11,22,31).

En las epilepsias con crisis parciales complejas, se ha generalizado la preferencia hacia la carbamacepina como fármaco de elección, pues aunque no sea en términos generales más eficaz que la fenitoína, presenta menos efectos adversos y se tolera mejor. La fenitoína, a pesar de su eficacia, debe de ser reservado para la atención de urgencias, debido principalmente a sus desagradables efectos adversos. Sin embargo, en los adultos y ancianos con epilepsias postraumáticas, postinfarto, la fenitoína puede ser el fármaco de elección por su eficacia y por su menor efecto sedante; estos ancianos no toleran tanto al fenobarbital, que con frecuencia les produce además el "reumatismo" de los barbitúricos, como la carbamacepina por la sensación de mareo o ataxia (11,29,31).

En términos generales, en una población de epilépticos de novo y no seleccionados que tengan crisis generalizadas o focales, el porcentaje de pacientes bien controlados es el mismo con cualquiera de las FAE principales (fenobarbital, fenitoína, carbamacepina o ácido valproico), por lo que la preferencia por uno u otro deber ser guiada en gran parte, como ya se ha dicho, por los efectos adversos. Diversos estudios han confirmado el efecto adverso del fenobarbital y, en menor grado, de la fenitoína sobre la actividad psicomotora y el

aprendizaje en los niños; los FAE que menos afectan a estas áreas son el ácido valproico seguido de la carbamacepina, lo cual es muy importante a la hora de la elección del fármaco (11,32).

Las dos benzodiazepinas que se usan en epilepsias crónicas son el diacepam y el clonacepam; ambos son eficaces en casos especiales pero a costa, en general, de un importante efecto sedante. Ambos fármacos desarrollan tolerancia, por lo que el efecto beneficioso puede esfumarse en unos meses, y también dependencia, por lo que su supresión debe ser cuidadosa y muy lenta para evitar convulsiones y otros síntomas por privación (11,32).

Sea cual fuere el fármaco elegido, la regla universal es intentar el tratamiento del paciente con un solo medicamento. La excepción a esta norma general de la monoterapia la constituyen los enfermos con epilepsias primarias que sufren varios tipos de crisis, de ausencia y convulsivas, que pueden requerir dos fármacos. Algunas epilepsias mioclónicas también necesitan la asociación de dos fármacos. Casi nunca está indicado administrar tres (31).

Los FAE deben introducirse de manera progresiva, en especial los de mayor efecto sedante (barbitúricos y benzodiazepinas), y comenzar por un tercio o cuarto de la dosis total calculada al peso del enfermo e ir incrementándola a intervalos semanales. En las primeras semanas de inicio del tratamiento, es conveniente volver a visitar al enfermo para reiterarle las normas generales del tratamiento y para vigilar los efectos adversos de los FAE y monitorizar los niveles plasmáticos, si se considera necesario.

Solo la toxicidad comprobada y relacionada con los FAE es razón suficiente para suspender un tratamiento antiepiléptico. Si el tratamiento es eficaz y sin efectos adversos, no debe ser modificado por ninguna razón. No debe suprimirse o reducirse para realizar un control del EEG ni por enfermedades intercurrentes menores. Si el enfermo va a ser sometido a un intervención quirúrgica leve o a

anestésias locales, por ejemplo, para corrección dentarias, no debe tomarse ninguna precaución especial. En caso de anestesia general, debe advertirse al anestesista del tratamiento antiepiléptico pero, en general, no hay interferencia con el procedimiento quirúrgico; el paciente debe tomar su medicación con normalidad hasta la víspera de la operación y reanudarla de inmediato cuando comience la alimentación oral. Entre tanto puede recibir la medicación por vía parenteral (11,22).

Cambio y supresión del tratamiento

Todo cambio y supresión de FAE debe realizarse gradualmente, aunque no hay una pauta uniforme y establecida. Si se ha comprobado que un fármaco es ineficaz, se introduce otros de manera progresiva y hacia la segunda o tercera semana, cuando se presume que el segundo fármaco ya ha alcanzado niveles terapéuticos, se retira el primero; una pauta aceptable es retirar el fármaco a razón de un cuarto de la dosis total cada semana, a excepción del fenobarbital que se retira cada dos semanas (11,32).

La supresión definitiva del tratamiento puede llevarse a cabo en algunos enfermos tras un tiempo variable que depende esencialmente del tipo de epilepsia así como de otros factores como la edad de comienzo, la respuesta al tratamiento y la duración de la enfermedad. En las formas más benignas de epilepsia primaria con ausencias típicas, el tratamiento no debe durar más de dos años tras la desaparición de las ausencias. En las epilepsias benignas de la infancia como la "epilepsia rolándica", en el supuesto de que hayan requerido tratamiento, éste se prolonga unos dos o tres años en caso de comienzo precoz o hasta la adolescencia si comenzó más tarde y entonces se suprime. En los adultos con epilepsias de cualquier tipo, puede hacerse un ensayo de supresión de la medicación si llevan cinco años sin crisis; la reducción del tratamiento siempre es gradual y una norma prudente es hacerlo a razón de un cuarto de la dosis total por trimestre; en estos casos, el riesgo de recidiva varía según el tipo de epilepsia

(es mayor en los pacientes con crisis tonicoclónicas si tomaban más de un fármaco), pero puede cifrarse globalmente en un 50%. A la inversa, es más probable la remisión cuanto mayor tiempo haya estado el paciente libre de crisis antes de suprimir el tratamiento (11,22,31).

Consejos generales y régimen de vida

La mayoría de los pacientes epilépticos que viven en su medio familiar no deben sufrir ninguna restricción en su dieta y régimen de vida, superados los viejos prejuicios que les prohibían el café, el chocolate, las bebidas gaseosas, el deporte, etc. De todo ello pueden hacer uso moderado y prudente. El régimen alimentario debe ser el normal en su ambiente. La hiperventilación durante el ejercicio físico no produce los mismos efectos que la realizada en reposo y que se utiliza durante el registro del EEG para activar las anomalías paroxísticas. Los niños pueden practicar deporte, incluso la natación, vigilados por un monitor; sólo les están prohibidos los deportes de máximo riesgo no supervisables, como el alpinismo o la pesca submarina (11,32).

Hay dos precauciones generales para todos los pacientes epilépticos, la abstención de alcohol y mantener un sueño nocturno regular; la privación de sueño es un factor desencadenante de primer orden de todas las crisis epilépticas. Los derivados del cannabis y la cocaína desencadenan crisis frecuentemente. Los enfermos epilépticos de inteligencia normal no deben sufrir ninguna discriminación laboral si están bien controlados.

La legislación vigente en España les autoriza a conducir vehículos particulares si llevan dos años sin crisis. en otros países estas condiciones son diferentes y han sido motivo de polémica, pues se ha propuesto que debería de existir un registro especial en el cual los médicos declarararan sobre la capacidad del paciente para realizar este tipo de actividades.

Los enfermos epilépticos están excluidos del servicio militar (11,22,29).

Resistencia al tratamiento farmacológico

Cuando un paciente no responde al tratamiento y continúa teniendo crisis, hay que considerar varias posibilidades antes de atribuirlo a resistencia a los fármacos. En primer lugar, a un diagnóstico mal realizado, lo que no es raro con síncope y crisis psicógenas. En segundo lugar, al incumplimiento del tratamiento, y por último a una mala prescripción, por ejemplo, una politerapia con niveles terapéuticos inadecuados de todos los fármacos como consecuencia de bajas dosis o de interacciones; esto ha ocurrido hasta en el 40% de casos en alguna serie de supuestas epilepsias resistentes a los fármacos y, por último, una causa evolutiva no diagnosticada en primera instancia como un tumor de lento crecimiento o una enfermedad degenerativa.

Antes de concluir que un paciente epiléptico es resistente a los fármacos disponibles, se debe de comprobar su uso en monoterapia a la dosis más alta tolerada, así como también la combinación de por lo menos dos fármacos. También está indicado el uso de los nuevos fármacos antiepilépticos (11,31).

Aplicación del protocolo de selección de medicamentos antiepilépticos.

De acuerdo a la información bibliográfica obtenida anteriormente de los medicamentos antiepilépticos involucrados, los principales criterios de selección que se tomaron en cuenta y el valor de puntuación asignado se resumen en la siguiente tabla:

Criterio	Puntuación
<i>Eficacia</i>	3.0
<i>Inocuidad</i>	3.0
<i>Costo</i>	2.0
<i>Interacciones farmacológicas</i>	2.0
<i>Disponibilidad</i>	1.0
Suma total	11.0

Tabla No.4 Puntuación asignada a los criterios de selección.

Justificación de la puntuación asignada.

Eficacia: de acuerdo a la bibliografía reportada para cada medicamento se le asignará un valor de 0 – 3 , dependiendo de la eficacia que presenten los medicamentos antiepilépticos. El valor de cero será asignado para aquellos medicamentos que no tengan una eficacia comprobada. El valor de 3 será asignado a aquéllos medicamentos de efectividad comprobada.

Inocuidad: este criterio se refiere a los efectos adversos que presentan los medicamentos antiepilépticos. El valor de cero será asignado a aquél fármaco que presente más efectos adversos y el valor de 3 es asignado a aquél que presente menor número de efectos adversos.

Costo: será asignada una puntuación de 0 – 2, siendo el valor de cero para aquél medicamento que sea más costoso y el valor de 2 para el medicamento de menor costo.

Interacciones farmacológicas: serán asignados valores de 0 a 2 siendo el valor de 2 para el medicamento que presente menor número de interacciones farmacológicas y el valor de 0 en caso contrario.

Disponibilidad: este criterio se basa en la posibilidad de encontrar los medicamentos en el mercado, asignándosele valores de 0 – 1.

En la siguiente tabla se presentan los medicamentos antiepilépticos, con los respectivos valores asignados para su selección:

Fármaco	Eficacia	Inocuidad	Costo	I.F	Disponibilidad
Fenobarbital	2	1	2	2	1
Primidona	1	1	2	1	1
Fenitoina	2	2	1	2	1
Carbamacepina	3	3	2	2	1
Acido valproico	2	2	2	2	1
Clonacepam	1	1	2	2	1
Diacepam	1	2	2	2	1
Cloracepato dipotásico.	1	1	2	2	1
Etosuccimida	2	2	1	1	1

Tabla No. 5. Selección de medicamentos antiepilépticos.

Nota: Cabe destacar que los nuevos fármacos antiepilépticos fueron descartados por no contar con información suficiente principalmente sobre datos farmacocinéticos y de reacciones adversas.

6. DISCUSION.

De acuerdo a la información recopilada se determinó que para lograr una adecuada selección de medicamentos se deben de considerar diversos aspectos tales como: seleccionar el fármaco cuya indicación terapéutica sea para la mayoría de los ataques epilépticos, evaluar y analizar las diferentes reacciones adversas de los fármacos involucrados así como también las interacciones farmacológicas que pudieran presentar y elegir medicamentos de eficacia comprobada y de menor costo.

Cabe destacar que al llevar a cabo la presente selección, los efectos adversos fueron considerados como uno de los criterios más importantes; debido principalmente a que la aparición de algunos de ellos ponen en peligro la salud del paciente.

Considerando los puntos anteriores se determinó que la carbamacepina puede ser elegida como fármaco de primera opción, debido principalmente, a que a pesar de presentar reacciones adversas como todo fármaco antiepiléptico éstas se presentan con una menor frecuencia; además de contar también con una eficacia comprobada, la cual ha sido demostrada mediante su uso por más de cuarenta años. También se tomó en cuenta su costo, el cual se encuentra entre los más accesibles y que está indicada para la mayoría de las crisis epilépticas.

En caso de no contar con la carbamacepina, o bien, que exista resistencia por parte del paciente, se da como segunda opción el uso del ácido valproico. Esto debido principalmente a que sus reacciones adversas son menores y se presentan en un tiempo relativamente mayor, en comparación con los otros fármacos involucrados en la presente selección.

Por último, se recomienda el uso de la fenitoína para el tratamiento de urgencias; debido a que a pesar de presentar un gran número de reacciones adversas, su forma farmacéutica nos permite un rápido control del ataque epiléptico. Esta debe de ser sustituida de una manera gradual y progresiva ya sea por carbamacepina o ácido valproico.

Cabe mencionar que el Farmacéutico, como un miembro más del Comité de Farmacia y Terapéutica, es el encargado de evaluar el riesgo – beneficio de los fármacos elegidos. Sin embargo, su participación no termina al llevar a cabo la selección de medicamentos, sino que dentro de sus funciones también está el de vigilar el cumplimiento de la terapia y el proporcionar toda la información requerida tanto por el paciente como por sus familiares. Todo ello con la finalidad de lograr que el paciente tenga un mejoramiento tanto en su vida intrafamiliar como social.

7. CONCLUSIONES.

Los criterios necesarios para lograr una adecuada selección de medicamentos antiepilépticos son:

- ✓ *Seleccionar el fármaco cuya indicación terapéutica sea para la mayoría de los ataques epilépticos.*
- ✓ *Evaluar estrictamente las reacciones adversas que presenten los fármacos involucrados en la selección.*
- ✓ *Analizar las interacciones farmacológicas que pudiesen presentarse al administrarse concomitantemente con otros fármacos.*
- ✓ *Elegir los medicamentos de eficacia comprobada.*
- ✓ *Seleccionar medicamentos cuyo costo sea accesible para el paciente.*
- ✓ *Considerar aquéllos fármacos de los cuáles se tenga una mayor información.*
- ✓ *Tratar de controlar los ataques epilépticos con la aplicación de una monoterapia.*

Por tanto:

El antiepiléptico propuesto como de primera opción es la carbamacepina, debido principalmente a que su uso garantiza un efecto terapéutico aceptable y representa un menor riesgo de complicaciones en el paciente.

□ El ácido valproico debido a sus características farmacoterapéuticas es considerado como un fármaco alternativo en el manejo del paciente epiléptico.

□ El uso de la fenitoina se recomienda sólo para la atención de urgencias; debido principalmente a las presentaciones farmacéuticas disponibles, que garantizan un efecto rápido.

□ Al llevar a cabo la sustitución de la terapia antiepiléptica, esta se debe de hacer de una manera progresiva y gradual; para evitar la disminución de fármaco en concentración sanguínea, que conlleve a la aparición nuevamente del ataque epiléptico.

8. BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Martínez M. D., Pacheco F. M. *Fármacos antiepilépticos sintetizados en México.* Arch. Neurocién. 1996; 1(2): 58 – 60.
- 2.- Elson L., So M.D. *Actualización sobre epilepsia.* Department of Neurology. 1994; 18(10): 216 – 227.
- 3.- Vasconcelos D., Lombardo L. *Clasificación y tratamiento de las crisis epilépticas. Conceptos actuales.* Revista Médica del IMSS. 1993; 21: 275 – 286.
- 4.- Bonal J., Domínguez G. A. *Farmacia Hospitalaria. Asociación Española de Farmacéuticos Hospitalarios.* 2da.Ed. 1993, p. 269 – 288.
- 5.- Boada T., Estivill E. *Justificación y necesidad de la guía farmacoterapéutica.* Asociación Española de Farmacéuticos Hospitalarios. 1990; 12:3.
- 6.- Dompe E., Villalobos A. *Selección de medicamentos y Comité de Farmacoterapia. En tercer curso regional de administración de Farmacia de Hospital.* Costa Rica. 1990.
- 7.- *Norma Oficial Mexicana ó 73. Secretaría de Salubridad y Asistencia.* 1993. *Estabilidad de Medicamentos. Diario Oficial de la Federación.*
- 8.- Ray, M. D. *Técnicas básicas para el ejercicio de la Farmacia Clínica, Sociedad Americana de Farmacéuticos de Hospital.* Spanish, versión: 1991.
- 9.- *Organización Panamericana de la Salud. Elaboración y utilización de formularios de medicamentos.* Washington, U.S.A., PAHO., 1990. (*Publicación Científica 474: 11-15*).

- 10.- Dreifuss F.E., Lage R. J. *Proposal for classification of epilepsy and epileptic syndromes. Epilepsia.* 1995; 26: 268 – 278.
- 11.- Zarranz J. J. *Neurología. Mosby – Doyma – Libros. España, 1994., p. 303 – 326.*
- 12.- *Cuadro básico de medicamentos. Secretaría de Salubridad y Asistencia. México, D.F., 1994., p. 331 – 339.*
- 13.- Wingaarden., S. and Bennett J. *Diagnóstico clínico y tratamiento. Interamericana Mc – Graw Hill., 12ª. Ed. México, D.F., 1994., p. 328 – 332.*
- 14.- Dres F. E., Dreifuss B. B. y Leppik. I. E. *La epilepsia: su tratamiento farmacológico. Atención Médica. México, D.F., 1988; 1(8): 22 – 45.*
- 15.- Mac Donald R. L, McLean M.J. *Basic mechanisms of the epilepsies. Porter R. J., eds. New York, U.S.A. 1992., p. 59 – 63.*
- 16.- Armijo J. A. *Control de la terapéutica antiepiléptica. Eunsa. España., 1993., p. 239 – 275.*
- 17.- Florez J. *Neurofarmacología fundamental y clínica. Eunsa. España., 1990., p. 115 – 120.*
- 18.- Delgado – Escueta. *Nuevas alternativas en el tratamiento de la epilepsia. Mosby – Doyma Libros. 2ª.Ed. España, 1995., p. 232 – 339.*
- 19.- Goth. *Farmacología Clínica. Médica Panamericana., 12ª. Ed. Buenos Aires, Argentina. 1990., p. 510 – 520.*

- 20.- Smith M. C. and Reynard M. A. *Farmacología Médica Panamericana.*, Buenos Aires., 1993., pp. 914.
- 21.- Litter M. *Compendio de Farmacología. El Ateneo. 4ª.Ed.*, Argentina. 1992., p. 135 – 144.
- 22.- Flórez J. *Farmacología Humana. Masson – Salvat.*, 2ª.Ed. Barcelona,1992., p. 425 – 437.
- 23.- Nuwer M. R., Dodson W. E. *Generic substitutions for antiepileptic drugs. Neurology.* 1990; 40(1): 647 – 651.
- 24.- VADEMECUM Farmacéutico. *Información Profesional Especializada. Rezza editores.*, 6ª.Ed., México, D.F. 1997., p.p. 2335.
- 25.- Goodman A, and Gilman A. *Las bases farmacológicas de la terapéutica. Médica Panamericana.*, 7ª.Ed. México, D.F., 1991.
- 26.- Duncan J. S., Shorvon. *Effects adverses of phenytoin in epilepsy. Epilepsia.*, 1990; 31: 584 – 591.
- 27.- Bialer M. *Comparative pharmacokinetics of the newer antiepileptic drugs. Clin Phmacokinet.* 1993; 34: 525 – 529.
- 28.- Brownefr. *Acido Valproico. Arch. Neurol.* 1992., 33: 326 – 332.
- 29.- López G. M. *Nuevos fármacos contra la epilepsia. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social.* 1996; 34(1): 76 – 79.
- 30.- Felbamate controlled triall in pacientes with partial oust seizures. *Ann. Neurol.* 1992; 32: 386 –392.

31.- Jerico P. M., Llerda, J. A. *Discontinuation of antiepileptic drugs. Neurol. 1997; 25(146): 1603 – 1606.*

32.- Blum, D. E. *New drugs for persons with epilepsy. Neurol. 1998; 76: 57 – 87.*