



3

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

FARMACIA HOSPITALARIA Y COMUNITARIA

“TRATAMIENTO FARMACOLOGICO
DE LA EPILEPSIA INFANTIL”

TRABAJO DE SEMINARIO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
MARIA PATRICIA AGUILA ROMERO

ASESOR: Q. F. B. CECILIA HERNANDEZ BARBA

CUAUTITLAN IZCALLI, ESTADO DE MEXICO

2000

278273



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



VIVIENDA NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

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

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN
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
"Tratamiento Farmacológico de la epilepsia infantil"

que presenta la pasante: María Patricia Aguila Romero
con número de cuenta: 8239756-6 para obtener el Título de:
Química Farmacéutica Bióloga

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 14 de Abril de 19 99

MODULO:	PROFESOR:	FIRMA:
I	QFB. Ma. Eugenia R. Posada Galarza	
II	MenFH Beatriz de J. Maya Monroy	
IV	QFB Cecilia Hernández Barba	

DEDICATORIA

Dedico este trabajo al tesoro más grande que dios me dio, que por él, tubo que esperar con ansia y con esperanza de darle un poco de tiempo, para escuchar sus inquietudes, y que le quito muchos momentos de diversión, el cual debe de ser un estimulo para alcanzar el éxito como hija, mujer y persona.

*Para mi hija
Alma Ludim*

A G R A D E C I M I E N T O S

A Dios

*Señor te doy gracias por vivir,
por ser parte de este mundo,
y poder concluir este proyecto.*

A mi madre:

Gracias, muchas gracias por ser
el pilar de todos los proyectos que
é tenido en mi vida.

A mi Padre:

Por ser la persona que me enseñó
a ser consistente en el trabajo
y siempre finalizar lo que se inicia.

A mis hermanas:

Por ser siempre parte de mi vida
y darme él animo para seguir
y mostrar al mundo que sí se puede.

A mi esposo:

Gracias por ser mi compañero,
gracias por no dejarme rendir
ante los obstáculos.

A la familia:

Que con su confianza en mí
me demostraron el gran cariño
que me tienen y con el amor que me dan
tengo la fuerza que necesito.

A los amigos:

A ellos gracias, por que solo cuando se es amigo
se puede dar lo que yo he obtenido de todos ellos,
*gracias, porque con su ayuda puedo saber que no
estoy sola, con todos sus consejos logre mi
más grande anhelo.*

INDICE

Contenido	Página
Introducción	1
Objetivo	3
1.Generalidades	
1.1 Definición	4
1.2 Aspectos fundamentales del cerebro	5
1.3.1 Neurona	7
1.3.2 Transmisión química	8
1.3 Epidemiología	8
1.4 Clasificación de epilepsias	9
1.4.1 Epilepsias generalizadas primarias	11
1.4.2 Epilepsias generalizadas secundarias	11
1.4.3 Epilepsias parciales o focales	11
2.Diagnostico de la epilepsia	
2.1 Métodos de diagnóstico	13
2.1.1 Tomografía axial computarizada (TAC)	13
2.1.1.1 Preparación del paciente para el TAC	13
2.1.2 Imágenes de resonancia magnética	14
2.1.3 Tomografía por emisión de positrones	14
2.1.4 Rayos X	14
2.1.5 Electroencefalograma (EEG)	15
2.1.5.1 Preparación del paciente para (EEG)	17
2.2 Diagnóstico diferencial	18
2.3 Datos clínicos	19

Contenido

Página

3 Farmacología de antiepilépticos	
3.1 Clasificación de antiepilépticos	23
3.2 Farmacoterapia de la epilepsia en niños	23
3.3 Mecanismos de acción	24
3.4 Farmacocinética	28
3.5 Factores que alteran la disposición de los medicamentos en niños	31
3.5.1 Absorción	31
3.5.1 Distribución	33
3.5.3 Metabolismo	34
3.5.4 Excreción	35
3.6 Dosificación de antiepilépticos	36
3.6.1 Dosificación de antiepilépticos en niños	38
3.7 Interacciones farmacológicas	41
3.7.1 Desplazamiento de los fármacos y las interacciones posibles	42
3.8 Efectos adversos	45
3.9 Nuevas alternativas	46
Análisis	53
Conclusión	54
Glosario	55
Bibliografía	58
INDICE	I
INDICE DE FIGURAS	iii
INDICE DE CUADROS	iv

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura</i>	<i>Página</i>
1. El cerebro y sus partes fundamentales.	6
2. La neurona.	7
3. Electroencefalograma (eeg) de un ataque epiléptico.	15
4 Método de implantación de electrodos	16

ÍNDICE DE CUADROS

<i>Cuadro</i>	<i>Página</i>
1. Clasificación de los tipos de crisis según LICE 1981	9
2. Clasificación internacional de las epilepsias, síndromes epilépticos y trastornos epilépticos, revisión de LICE (1989)	10
3. Sustitución del grupo X para que en una misma base estructural se formen diferentes fármacos.	22
4. <i>Farmacocinética de sustancias antiepilépticas.</i>	25
5. Dosis de los viejos medicamentos antiepilépticos.	36
6. Dosis de los nuevos medicamentos antiepilépticos.	37
7. Dosificación de antiepilépticos pediátricos.	38
8. Interacciones farmacológicas de anticonvulsivos.	42
9. Interacciones entre difenilhidantoína (dfh).	43
10. Interacciones sobre carbamacepina (cvz).	42
11. Interacciones sobre fenobarbital (fb).	44
12. Interacciones sobre primidiona (pdm).	44
13. Interacciones sobre ácido valproico (vpa).	44

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una de las patologías neurológicas más frecuentes, además del problema clínico que representa el sufrir este padecimiento, el aspecto psicosocial, las repercusiones que en la vida diaria tiene el paciente epiléptico es muy importante, ya que va a modificar hasta su dinámica laboral.(14)

Este término es una designación general para un grupo de trastornos del sistema nervioso central que tiene en común la repetición de episodios súbitos y transitorios (crisis) de fenómenos anormales de origen motor (convulsiones) sensorial autónomo o psíquicos. Las crisis casi siempre están correlacionadas con descargas anormales y excesivas en el cerebro que pueden ser registradas en un electroencefalograma. (12)

Es importante el estudio del proceso del diagnóstico diferencial de la epilepsia, en el inicio de la terapéutica, y con esto ofrecer un recurso terapéutico al paciente epiléptico de forma adecuada.(14)

Para el diagnóstico debe tratarse de una condición crónica, esto es que el paciente debe haber tenido más de una crisis; desde luego, un paciente con una crisis no es un paciente epiléptico. En especial en los niños un porcentaje elevado antes de los 5 años de edad puede tener una crisis de cualquier origen sin que necesariamente esto quiera decir que el paciente tenga o vaya a desarrollar dicha enfermedad por lo que es muy importante la decisión terapéutica para no iniciar un manejo en un paciente que no lo requiere.(10)

Esta patología es un problema que afecta a un porcentaje importante de la población siendo los niños los que se ven particularmente más afectados, más del 75% de los casos es en la niñez, 16.3% en la edad de adulto joven 5.2% en edad adulta y 1.7% en la tercera edad de aquí se desprende la importancia que tiene la epilepsia, desde el punto de vista epidemiológico en el niño (14)

La prevalencia de las crisis convulsivas en pacientes de México es superior a 1 2% sin embargo no hay datos pediátricos con información para todo el país, pero la prevención del daño neurológico irreversible hace necesario revisar la clasificación internacional de los anticonvulsivos.

La epilepsia es un fenómeno clínicamente complejo con varias causas fundamentales, para su tratamiento se dispone de muchos anticonvulsivos para tratar los diferentes tipos de epilepsia, en fechas recientes se ha preferido la vigilancia continua de la terapéutica medicamentosa, como métodos para controlar las concentraciones del fármaco en el plasma y evitar efectos indeseables.

En los neonatos y en los lactantes, la detección de las reacciones adversas es difícil y complicada, dado que muchos de estos efectos, como las náuseas y los mareos, son directamente informados por los pacientes, en el caso de los adultos, lo cual resulta imposible en niños, a esto se suma el hecho de que la información disponible sobre este tema es escasa para esta población, especialmente respecto a los fármacos nuevos.

Cuando se prescriben estos anticonvulsivos a niños, tienen gran importancia la vigilancia repetida, porque el metabolismo del medicamento varía según el grado de maduración y desarrollo de funciones corporales.^(10,14)

Por esto es necesario contar con información actualizada acerca del tratamiento farmacológico en este tipo de pacientes que sirva como una herramienta para el adecuado manejo de esta enfermedad.

Objetivo

Elaborar una revisión bibliográfica acerca del tratamiento farmacológico de la epilepsia en pacientes pediátricos.

1. Generalidades

1. 1 Definición de epilepsia

La definición según la ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS) es que la "Epilepsia es una afección crónica de etiología diversa caracterizada por crisis recurrentes, debido a una descarga excesiva de las neuronas cerebrales, asociada eventualmente con diferentes manifestaciones clínicas y para clínicas."

(14)

Hace casi un siglo, John Hughlings Jackson, el padre de los conceptos modernos de la epilepsia sugirió que las crisis estaban causadas por "descargas ocasionales, súbitas excesivas, rápidas y locales de materia gris". (12)

La epilepsia es debido a una descarga, paroxística, de las neuronas, la descarga se puede extender localmente a los grupos de neuronas próximas o puede llegar a través de los cilindroejes a grupos de neuronas más distantes pudiendo originar excitación o inhibición

El punto en donde recibe la descarga recibe el nombre de "foco". Las manifestaciones del ataque epiléptico dependen de las neuronas afectadas, cuando la descarga permanece limitada a una porción pequeña de la corteza y es de duración breve puede permanecer asintomática, pero aún así se puede detectar.

Cuando está implicado el sistema motor, existe pérdida de la movilidad voluntaria y generalmente se presentan espasmos tónicos (aumento del tono) y/o clónicos (contracción y relajación repetida), cuando están implicadas grandes zonas de la corteza o regiones específicas del sistema activador reticular, el paciente pierde la conciencia. Cuando la descarga está limitada a las áreas sensitivas de la corteza, el paciente experimentará alucinaciones auditivas, visuales, gustativas, olfatorias o del sentido del tiempo.

1.2 Aspectos fundamentales del cerebro

Los procesos metabólicos del cerebro dependen de un suministro continuo de glucosa y oxígeno a cargo de la sangre arterial. Las células nerviosas requieren grandes cantidades de estas sustancias para su continua actividad fisiológica, día y noche. Muchas sustancias que circulan en la sangre no llegan al cerebro porque pequeños elementos actúan como filtro molecular e iónico, se cree que las uniones entre las células de los capilares cerebrales son las responsables de este descenso de permeabilidad. Este sistema de filtración recibe el nombre de barrera hematoencefálica. Muchos componentes biológicos de alto peso molecular, como las hormonas de la corteza adrenal o los aminoácidos, no pasan a través de esta barrera; las pequeñas moléculas tampoco atraviesan la barrera debido a su polaridad (carga iónica). De esta manera, la composición química del cerebro se mantiene en equilibrio y bien protegida de los cambios químicos relacionados con la alimentación.

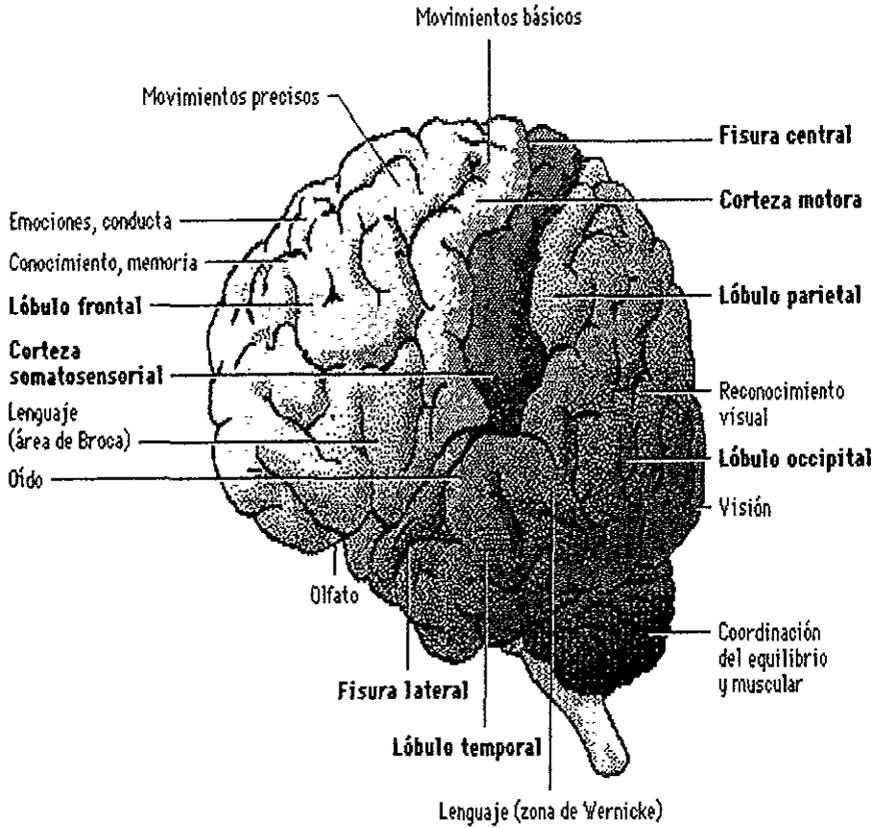
Las células nerviosas o de guía de las distintas áreas del cerebro se clasifican no sólo por su forma (piramidal o en estrella), sino también por su estructura química. Cada una de las neuronas contiene un neurotransmisor diferente que interviene en la interrelación de unas células con otras. Por ejemplo, la serotonina se encuentra en muchas células nerviosas del tronco cerebral; en conjunto, estas neuronas constituyen la vía serotoninérgica.

La noradrenalina se encuentra en otras células nerviosas y el conjunto de ellas constituye la vía noradrenérgica.

Ciertas enfermedades psiquiátricas pueden estar causadas por alteraciones en la producción y en la actividad celular de los neurotransmisores del sistema límbico. La acción fundamental de un tranquilizante o de otro fármaco que actúe sobre el cerebro es restaurar el equilibrio entre los distintos neurotransmisores o la alteración de un determinado sistema neurotransmisor, los aminoácidos y otras sustancias hormonales encontradas en las células nerviosas, por ejemplo neuropéptidos, desempeñan también un papel importante en la regulación de la actividad de las células nerviosas y en la transmisión de sus impulsos (23)

En la figura 1 se ilustran las partes fundamentales del cerebro.

Figura 1 El cerebro



Partes fundamentales del cerebro

1.2.1. La Neurona

Una neurona es una célula de gran longitud formada por un área central engrosada que contiene el núcleo, una prolongación larga llamada axón, y unas prolongaciones arborescentes más cortas llamadas dendritas. Las dendritas reciben los impulsos procedentes de otras neuronas. Las excepciones son las neuronas sensitivas, como las que transmiten información sobre la temperatura o el tacto, en las que la señal es generada por receptores cutáneos especializados.

Estos impulsos se propagan eléctricamente a lo largo de la membrana celular hasta el final del axón. En el extremo del axón la señal se transmite de forma química a una neurona adyacente o a una célula muscular. En la figura 2 se muestra la estructura de una neurona.⁽²³⁾

Figura 2 La Neurona



Esquematización transversal de una neurona

1.2.2. Transmisión química

Cuando la señal eléctrica alcanza el extremo del axón, éste estimula en la célula unas pequeñas vesículas presinápticas. Estas vesículas contienen sustancias químicas llamadas neurotransmisores, y son liberadas en el espacio submicroscópico que existe entre las neuronas (hendidura sináptica). El neurotransmisor se une a receptores especializados sobre la superficie de la neurona adyacente. Este estímulo provoca la despolarización de la célula adyacente y la propagación de su propio potencial de acción. La duración de un estímulo procedente de un neurotransmisor está limitado por su degradación en la hendidura sináptica y su recaptación por la neurona que lo había elaborado.

Antes se pensaba que cada neurona elaboraba sólo un neurotransmisor, pero estudios recientes han demostrado que algunas células elaboran dos o más. (23)

1.3 Epidemiología

Con relación a la epidemiología de la epilepsia, se considera que aproximadamente el 1% de la población mundial la padece, esto es, no sólo crisis epilépticas únicas o aisladas, sino aquellas crisis recurrentes y crónicas que se incluyen dentro de la definición de lo que es propiamente epilepsia. Se estima que el 45% de estos pacientes padecen convulsiones, el 55% restante padece formas no convulsivas, las cuales pueden ser crisis de ausencia o crisis parciales con síntomas sensoriales.

En general, se acepta que la incidencia por año para la epilepsia es de 30 a 50 casos x 100,000 habitantes, pero en algunos estudios esta cifra se eleva hasta 115 x 100,000, cuando se consideran las crisis aisladas y las convulsiones febriles. La epilepsia infantil se incluye dentro de las enfermedades neurológicas más graves esto a conducido a un desarrollo considerable en la investigación sobre fármacos antiepilépticos. (23)

1.4 Clasificación de epilepsias

En una clasificación propuesta por la Liga Internacional Contra la Epilepsia (LICE) en 1981, la cual se basa en descripciones clínicas y el patrón encefalográfico y la podemos ver en el cuadro 1:

I	Crisis parciales
I.1	Crisis parciales simple
I.2	Crisis parciales complejas
I.3	Crisis parciales secundariamente generalizadas
II.	Crisis generalizadas (convulsivas y no convulsivas)
II.1	Crisis de ausencia
II.2	Crisis mioclónicas
II.3	Crisis tónicas
II.4	Crisis clónicas
II.5	Crisis tónico-clónicas
II.6	Crisis atónicas
III.	Crisis epilépticas no clasificables
IV	Otras

Cuadro 1. Clasificación de los tipos de crisis según la Liga Internacional Contra la Epilepsia en 1981₍₂₀₎

Otra de las clasificaciones más recientes es la que se obtiene cuando se incluyen otros factores no contemplados en la clasificación anterior, tales como la edad de aparición, el tipo de crisis, la presencia o ausencia de una lesión neurológica que explique el cuadro y la presencia de historia familiar. Esto lo resume el cuadro 2.⁽²⁰⁾

-
- I Epilepsia y síndromes relacionados a la localización (local, focal, parcial)
 - 1.1 Idiopática (con inicio relacionado a la edad)
 - 1.2 sintomática. epilepsia parcial continua crónica y progresiva del niño (síndrome de Koyewnikow)
 - 1.3 Criptogénica
 - II Epilepsia y síndromes generalizados.
 - 2.1 Idiopática (con inicio relacionado a la edad)
 - 2.2 Criptogénica o asintomática
 - 2.3 Sintomática
 - 2.3.1.1 Etiología inespecífica
 - 2.3.1.2 Síndromes específicos
 - III Epilepsia y síndromes indeterminados si son focales o generalizados
 - 3.1 Con crisis focales o generalizadas
 - 3.2 Sin datos generalizados o inequívocos
 - IV Síndromes especiales
 - 4.1 Crisis relacionadas con la situación
-

Cuadro 2 Clasificación internacional de las epilepsias, síndromes epilépticos y trastornos epilépticos, revisión la Liga Internacional Contra la Epilepsia en (1989)

En nuestros días se tiende a distinguir tres grandes tipos de epilepsias :

1.4.1 Epilepsias generalizadas primarias

En el plano clínico, por una alteración o abolición de la conciencia con manifestaciones motoras (convulsiones tónicas y/o clónicas, pérdida del tono) bilaterales y simétricas.

1.4.2 Epilepsias generalizadas secundarias

Son la traducción de lesiones cerebrales difusas o extensas. Las crisis son muy variables clínicamente, pero su traducción eléctrica es frecuentemente asimétrica y sincrónica

En el niño, estas epilepsias generalizadas secundarias (síndrome de West, epilepsias mioclónicas y síndromes de Lennox-Gastaut) corresponden a lesiones multifocales.

Algunos investigadores les denominan "encefalopatías epileptógenicas".

1.4.3 Epilepsias parciales o focales

Los síntomas clínicos son muy diversos, en función del área cortical implicada puede ser simple, sin alteración de la conciencia (convulsión localizada, síntoma sensitivo o sensorial, síntoma vegetativo salivación, palidez, etc.) o con semiología compleja los que se asocian obnubilación o incluso pérdida de conciencia y otras conductas.⁽²²⁾

Las epilepsias focales pueden ser lesionales, cualquiera que sea su origen (congénito o adquirido), visibles o no en los exámenes de diagnóstico por la imagen, pueden ser funcionales, sin lesión cerebral en estos casos el pronóstico es bueno.

En los niños, la frecuencia relativa de estos tres tipos de epilepsia es diferente de la observada en el adulto. En el niño, se observan frecuentemente crisis generalizadas primarias, después crisis parciales funcionales y por último, crisis generalizadas secundarias.

La herencia de la epilepsia no responde a un mecanismo simple, si se exceptúan los procesos hereditarios conocidos asociados con una epilepsia, solo se ha puesto de manifiesto un modo preciso de transmisión genética en algunos síndromes epilépticos (convulsiones neonatales familiares, epilepsia mioclónica juvenil).

La progresiva maduración cerebral del lactante y después del niño, explica que la semiología de las crisis evolucione según la edad. La corteza del recién nacido y del lactante presenta una escasa capacidad de difusión.⁽²²⁾

2. Diagnóstico de la epilepsia

Uno de los problemas de mayor preocupación en el manejo de los niños epilépticos es dar a los padres un pronóstico acerca de la crisis. Algunos estudios se determina por los factores de la etiología, aparición, el estado mental, la duración de las crisis, las características de presentación y recurrencia de las crisis, las alteraciones neurológicas concomitantes o al tratamiento. (18)

En todas las epilepsias, para un diagnóstico preciso y, en consecuencia, para una orientación terapéutica, es indispensable un electroencefalograma, algunas formas de epilepsia infantil corresponden a entidades bien conocidas y por esta razón la exploración no proporciona información suplementaria. En estos casos, no sirve de nada multiplicar los exámenes y las investigaciones. Además de las epilepsias tumorales, a menudo pueden observarse secuelas tales como: dilatación ventricular, atrofia más o menos localizada, malformaciones difusas o displacias focalizadas y facomatosis.

Cuando las características clínicas, electroencefalográficas o la resistencia al tratamiento sugieren un origen lesional que el escáner o la resonancia magnética (RM) no ponen de manifiesto, la determinación más simple no invasiva del flujo sanguíneo cerebral, puede constituir una ayuda en especial cuando existen señales de localización, no obstante es necesario interpretar dichos exámenes con rigor y cautela.

Debe realizarse diagnóstico diferencial en:

- ❖ Espasmos de llanto.
- ❖ Crisis no epilépticas: síncope.
- ❖ Crisis histéricas.
- ❖ Ataque de furia.
- ❖ Ataque de pánico.
- ❖ Síncope ortostático.
- ❖ Sínritmias cardíacas.
- ❖ Isquemia del tallo encefálico.
- ❖ Pseudo convulsiones. (22,18)

2.1 Métodos de diagnóstico

Existen formas de diagnosticar la epilepsia, en este espacio veremos los principios de algunos métodos que existen para dicho diagnóstico:

- ❖ Tomografía axial computarizada
- ❖ Imágenes de resonancia magnética
- ❖ Tomografía por emisión de positrones
- ❖ Rayos X
- ❖ Electroencefalograma

2.1.1. Tomografía:

Tomografía axial computarizada (TAC): Con esta prueba se determina la anatomía detallada del cráneo y columna. Su funcionamiento esta basado en 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 puede enfocar 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.

2.1.1.1. Preparación del paciente para el TAC

El operador explica al paciente que por medio de este estudio se evalúa el estado de su cerebro. Sofo que se programe la técnica de refuerzo por contraste, se le pide 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

Se le comentará al paciente que se le colorará 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 bochomo transitorio, gusto salado y nauseas después de inyectar el medio.

Si la persona está inquieta o aprensiva se le avisara 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

El método de 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.

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 analizados 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

Tomografía por emisión de positrones (PET): Esta prueba analiza la función química del cerebro, mediante la administración de sustancias con "etiqueta" radiactiva existen dos tipos:

- 1) Los que utilizan radionúcleos con emisión de positrones.
- 2) La que emplea un solo fotón.

En ambas los positrones emitidos se combinan inmediatamente con los electrones, 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.

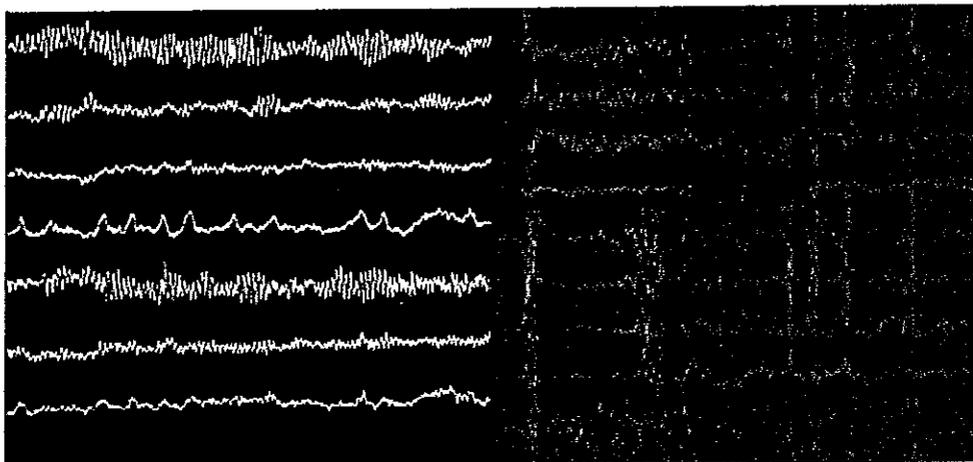
No es necesario darle al paciente indicaciones previas al estudio.⁽²⁴⁾

1.5. Electroencefalograma:

Esta técnica es utilizada para la obtención del registro de la actividad eléctrica del cerebro a través de unos electrodos situados en la superficie del cráneo. Los registros normales del electroencefalograma (EEG), incluye el ritmo alpha, que traduce un estado de relajación, y el ritmo theta, que es más frecuente en los niños y que, es el reflejo electroencefalográfico de la actividad creativa de los adultos.

La utilidad principal es para establecer el diagnóstico de innumerables trastornos neurológicos y es indispensable en el diagnóstico de la epilepsia.⁽²³⁾

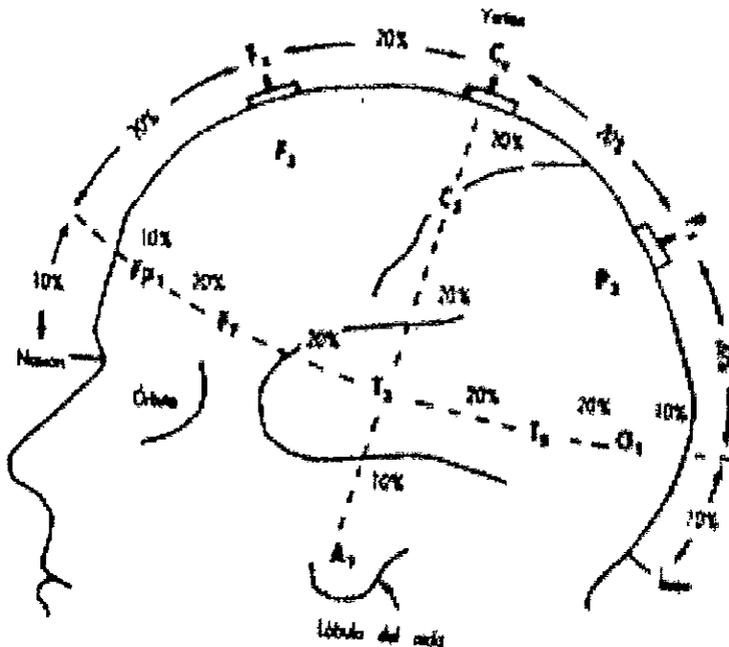
Figura 3.- Electroencefalograma (EEG) de un ataque epiléptico



El dibujo de un electroencefalograma (EEG) de un individuo normal, a la izquierda, muestra una pequeña amplitud de los trazos dados por cada uno de los electrodos colocados en la cabeza. En el dibujo de un EEG de un individuo que sufre convulsiones epilépticas, a la derecha, los trazos presentan gran amplitud y un diseño errático que dura varios minutos ^(23,17)

La actividad bioeléctrica del cerebro, es captada, a través de electrodos en zonas escandalizadas del cuero cabelludo (ver fig.4) 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 4. Método de implantación de electrodos (28,29)



Sus fundamentos se basan en el hecho de que las señales son producidas por el flujo de los iones sodio y potasio. La estabilidad de la neurona depende de que se mantengan las concentraciones de iones dentro y fuera de la célula. Esto se logra por la impermeabilidad selectiva de la membrana, que hace posible su transporte pasivo en forma discriminada, y por la acción de la bomba de $\text{Na}^+ \text{K}^+$, responsable del transporte activo, asegurando la salida de los iones sodio y la entrada de iones potasio. Cuando ocurre este equilibrio dinámico la membrana esta polarizada (-75mV), o sea, en reposo.

2.1.5.1. Preparación del paciente para el electroencefalograma

El operador deberá describir el método al paciente, 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 la ingesta de antiepilépticos, barbitúricos, tranquilizantes u otros sedantes de 24 a 48 horas antes de la prueba. En los lactantes a veces es necesario sedarlos, para evitar el llanto y la actividad excesiva durante el estudio.

La sensibilidad de esta técnica es tal que puede captar movimientos externos que no son propios del estudio esto, es común 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 (foto - estimulación, hiperventilación, etc.) por lo que es necesario se tengan preparados los medios para asistirlo en el caso de una convulsión grave. (24)

2.2 Diagnóstico diferencial

Para realizar un buen manejo del niño con epilepsia, se insiste en la importante información que aporta la anamnesis y la realización de un exhaustivo examen físico/neurológico.

Se resalta el valor del examen del fondo de ojo y de la piel sobre el uso rutinario de los estudios de biometría hemática, pruebas metabólicas en orina y examen del líquido cefalorraquídeo, en el diagnóstico de la epilepsia no todo niño que sufre un ataque convulsivo, debe ser considerado como epiléptico; para ello es preciso corroborar el carácter recurrente de éstos.

En la mayoría de los casos, un cuidadoso interrogatorio a los padres, ofrece la información esencial, de la cual se define la variedad y las características de los ataques convulsivos sobre la base de la clasificación de la Liga Internacional de la epilepsia.

Para cumplir ese objetivo es conveniente conocer:

1. Si la crisis es focal o generalizada: Presentando esta última la pérdida de conciencia
2. Su duración: Recordando que la extensión por más de 30 minutos implica un status epiléptico.
3. Su frecuencia: Ataques en partes y muy repetidos pueden ser observados en el síndrome de West.
4. Su relación con el ciclo sueño-vigilia: Determinados síndromes epilépticos cumplen esta condición.
5. La presencia de actitudes corporales anormales, bien segmentadas o generalizadas durante el suceso: Pueden sugerir la presencia de lesiones y su correlación topográfica en el sistema nervioso central (SNC).
6. Definir la sintomatología que precede al ataque: Con frecuencia encontramos irritabilidad, cefalea, alteraciones de la personalidad y cambios del rendimiento escolar.

La anamnesis es igualmente importante, pues nos permite clasificar causalmente la epilepsia (sintomática, idiopática o indeterminada). Al realizar el interrogatorio a los padres es necesario precisar:

1. Antecedentes familiares: Entre los más significativos: epilepsia convulsiones febriles en la niñez, retraso mental, enfermedades genéticas y metabólicas.

2. Antecedentes personales prenatales o posnatales insistiendo en las características de la gestación, situación capaz de producir injuria encefálica en las primeras 72 horas de vida, el desarrollo psicomotor, las infecciones y los traumas. (1)

2.3 Datos clínicos

La exploración física debe adaptarse a la edad del paciente. El estudio de las características de las suturas y fontanelas es lo más importante en recién nacidos y lactantes. Si se encuentran tensas o amplias respectivamente, debemos sospechar la hipertensión endocraneal; mientras el cabalgamiento de suturas traduce la posibilidad de atrofia encefálica.

El hallazgo de dismorfismo facial nos inclina a pensar en la existencia de disgenesias o displacias cerebrales. En ese caso los estudios imagenológicos mostrarán las malformaciones encefálicas.

Todo niño con epilepsia debe ser desvestido y examinada su piel, a veces con la ayuda de una fuente ultravioleta. De especial atención resulta reconocer la existencia de máculas hipocrónicas en lactantes con espasmos infantiles o crisis intratables, ante la posibilidad de que cursen con esclerosis tuberosa. Si encontramos múltiples manchas café con leche, adenomas sebáceum, angioma facial debemos pensar en otros síndromes neurocutáneos.

El examen de fondo de ojo es imprescindible, pues muchas enfermedades asociadas con epilepsia muestran alteraciones a ese nivel, por ejemplo: atrofia óptica en las leucodistrofias, coriorretinitis en el síndrome de Aicardi y la toxoplasmosis, en la neurofibromatosis, facoma retineano en la esclerosis tuberosa o el hemangioma coroidal del síndrome de Sturge Weber.

La completa exploración neurológica, puede facilitar la localización de lesiones en el SNC y el planteamiento de posibilidades causales.

El electroencefalograma (EEG) constituye la piedra angular en el estudio del niño epiléptico. La demostración de descargas paroxísticas durante la convulsión es diagnóstico de epilepsia, pero no hay epilepsia sin crisis por más anomalías electroencefalográficas que existan, exceptuando algunos patrones electroencefalográficos típicos que en un momento u otro de la evolución producirán crisis clínicas, ejemplo: Hipsarritmia.

El desarrollo del monitoreo electroencefalográfico con grabación simultánea de vídeo, es muy útil en aquellos niños en que los sucesos ictales no se obtienen durante el EEG de rutina, además permite clasificar los ataques, distingue los pacientes con pseudoconvulsiones de los verdaderos epilépticos y es una investigación imprescindible en el paciente candidato a la cirugía (27)

Las radiografías de cráneo son de utilidad limitada, pues sólo ocasionalmente demuestran la presencia de calcificaciones. Además expone innecesariamente al paciente a radiaciones y eleva los costos institucionales.

El papel de la Tomografía axial computarizada (TAC) y de la resonancia magnética nuclear (RMN) en la investigación de la epilepsia.

El TAC debe ser reservado para aquellos pacientes en los cuales la lesión intracraneal es sospechada sobre la base de la historia clínica o los hallazgos de la exploración neurológica. También en las epilepsias de difícil control, cuando las alteraciones del EEG son localizadas y en los candidatos a cirugía.

La RMN debe ser indicada cuando el TAC no precisa con exactitud la naturaleza de la lesión o cuando éstas se localizan justo donde en el TAC pueden existir artefactos (fosa posterior y región hipotálamo hipofisaria).

La ecografía cerebral, es un estudio menos costoso, no invasiva, más rápido, que no requiere del empleo de sedantes o anestésicos; aunque se necesita que la fontanela tenga por lo menos un centímetro de diámetro y de la experiencia del personal que lo interpreta.

El estudio del líquido cefalorraquídeo sólo es útil después de una primera convulsión o si se sospecha de infección del Sistema Nervioso Central.

Los estudios metabólicos deben realizarse en los casos en que se sospechen los errores innatos del metabolismo, o sea en aquellos niños en que las crisis de difícil control se asocien con la pérdida de habilidades previamente adquiridas, olor característico en la orina, retraso pondoestatural injustificado, rasgos faciales inusuales, hepatoesplenomegalia o episodios repetidos de acidosis metabólica sin causa aparente.

Existen estudios que nos indican como el ác. Valproico se presenta en la orina cuando el nivel tóxico es muy alto en forma de metabolitos y esto se puede medir con un espectro de cromatografía de gases (GC-MS).^(1,13)

Otros estudios resultado de la incorporación de la cibernética al campo de la neurología como los potenciales evocados multimodales, la Tomografía por emisión de positrones, medición del flujo sanguíneo cerebral y el EEG con mapeo cerebral; permitirán un estudio integral del niño con epilepsia. Por último, no debemos olvidar la necesidad de evaluar desde el punto de vista psicológico o psiquiátrico al paciente con epilepsia.

Se considera útil la evaluación de las posibles alteraciones del lenguaje, conociendo que el retraso mental y las lesiones estáticas del SNC son las principales causas de los trastornos del lenguaje y se asocian frecuentemente con epilepsia.^(1,10)

De los métodos neurorradiológicos, el más accesible a la mayoría de los centros hospitalarios es la tomografía computada de cráneo (TCC) que, en algunos estudios, ha mostrado anormalidades hasta en 52% de niños con epilepsia, dependiendo del tipo de crisis.

En los niños epilépticos menores de un año se ha logrado establecer cierta asociación con factores prenatales, malformaciones congénitas, desarrollo mental y tipo de crisis, pero existe poca información sobre la relación del patrón clínico con los métodos auxiliares de diagnóstico.⁽²⁶⁾

3. Farmacología de antiepilépticos

Con el nombre de fármacos antiepilépticos o anticonvulsivantes se designan aquellos depresores centrales que tienen la propiedad de suprimir selectivamente las crisis de la epilepsia en sus diversas formas, impidiendo su aparición

Todos los depresores no selectivos del sistema nervioso central (anestésicos generales, hipnóticos) son capaces de actuar como anticonvulsivantes en todos los tipos de convulsiones, y también en el gran mal epiléptico se administran en dosis elevadas, pero justamente dicha acción anticonvulsivantes se acompaña de los síntomas de depresión central que los hacen inconvenientes en el tratamiento de la epilepsia, salvo en casos especiales (estado epiléptico) por el contrario, los fármacos antiepilépticos ejercen una acción selectiva que suprime y previene los ataques en dicha enfermedad, sin provocar mayor depresión del sistema nervioso en general ⁽¹⁹⁾

3.1 Clasificación de antiepilépticos

La clasificación de los antiepilépticos es aquella que considera a la estructura química, se sabe que son de origen sintético, pueden reunirse en dos clases y dividirse en varios grupos. ⁽¹²⁾

Grupo 1. - Antiepilépticos sintéticos con estructura de ureídos; poseen un denominador común y corresponden a los grupos:

- a) Barbitúricos antiepilépticos y desoxibarbitúricos: Fenobarbital, primidona
- b) Hidantoínas: fenitoínas.
- c) Oxazolidinadionas y succinimidas: etosuximida
- d) Acetilureas: etilfenacemida

Grupo 2. - Antiepilépticos sintéticos no ureídos:

- a) Diabenzazepinas: carbamazepinas.
- b) Benzodiazepinas antiepilépticas: Clonacepam, diacepam, cloracepato dipotásico
- c) Derivados del ácido valérico: ácido valproico.

El desarrollo de nuevos fármacos en los últimos tiempos es debido al aumento de pacientes resistentes al tratamiento, pero en su mayoría tienen la misma base estructural.

Fármaco	Sustituyente X	
Barbitúricos	-CO-NH-	
Desoxibarbitúricos	-CH ₂ -NH-	
Hidantoinas	-NH-	
Oxazolindionas	-O-	
Succinimidas	-CH ₂ -	
Acetilureas	-NH ₂	

Cuadro 3 sustitución del grupo x para que en una misma base estructural se formen diferentes fármacos. (24)

3. 2 Farmacoterapia de la epilepsia en niños

En pacientes con convulsiones recurrentes se prescribe tratamiento farmacológico con el fin de evitar más ataques y suele continuarse hasta que no se presenten cuando menos durante varios años.

El control completo de las crisis epilépticas puede lograrse en más del 90% de los casos, aunque no siempre con la primera medicación elegida el pronóstico es menos bueno, para crisis parciales que para generalizadas. (10)

El fármaco con el cual es mejor iniciar el tratamiento depende del tipo de convulsiones, que los valores sanguíneos lleguen al límite alto de los terapéuticos óptimos o que los efectos secundarios impidan aumentarlas más

En el niño, la prescripción de un antiepiléptico debe cumplir los siguientes principios:

- 1 -A igual acción terapéutica, debe elegirse el preparado que menos efectos adversos produzca con el objeto de encontrar el menor equilibrio entre los riesgos de las crisis y los riesgos del tratamiento.
2. -Normalmente el tratamiento debe basarse en un solo fármaco. Solamente está indicada la asociación de fármacos en casos de resistencia o de crisis de tipo clínico muy variado (síndrome de Lennox-Gastaut)
3. -El seguimiento del tratamiento debe realizarse a partir de la clínica y no por el electroencefalograma en general no resulta de utilidad repetirse este estudio

4. - La posología eficaz de cada preparado se orientará según la clínica porque la dosificación eficaz es muy variable de un paciente a otro. Es aconsejable la determinación plasmática del fármaco para algunos preparados como la fenitoína; en otros fármacos antiepilépticos, resulta útil para verificar el cumplimiento del tratamiento en caso de recidiva; para comprobar si la tasa plasmática de fármaco es insuficiente o con el fin de poner de manifiesto la falta de eficacia del mismo; así como, en caso de efectos secundarios, la determinación plasmática.

5. - Antes de modificar un tratamiento cuando sobreviene una crisis se debe tener en cuenta la molestia renal causada por ella. Sólo las modificaciones importantes de duración ritmo o aspectos de las crisis deben hacer reconsiderar la terapéutica. Todo cambio debe ser progresivo.

6. - La interrupción definitiva del tratamiento debe respetar en el niño algunas condiciones, dependiendo de la edad y el tipo de crisis. Por término medio es necesario un periodo de 18 meses a 2 años tras la última crisis para plantearse. Esta interrupción siempre debe ser progresiva. (22)

3.3 Mecanismos de acción

Los fármacos pueden atenuar las crisis mediante dos mecanismos generales:

A través de efectos sobre las neuronas alteradas de los focos de crisis que previenen o disminuyen su descarga excesiva y a través de efectos que reducen la propagación de la excitación desde los focos de crisis y previenen la detonación y la interrupción de la función de agregados normales de neuronas.

La mayoría, si no todos, de los agentes antiepilépticos disponibles hasta el momento actúan al menos en parte por el segundo mecanismo, ya que todos modifican la capacidad del cerebro para responder a diversos estímulos que evocan crisis.

Se ha observado diferentes efectos inducidos por estos agentes, en especial sobre los sistemas inhibidores en los que interviene el ácido aminobutírico (GABA). Los investigadores no han podido definir aquellos efectos que podrían ser más importantes en concentraciones plasmáticas terapéuticas del compuesto libre o aquellos no característicos de anestésicos locales o sedantes.

Los mecanismos de acción de los antiepilépticos son poco conocidos, sin embargo para el uso e indicación óptima de estos medicamentos es importante conocer su mecanismo de acción, su metabolismo, su eliminación, sus efectos colaterales y su interacción con otros medicamentos.

De los medicamentos de uso frecuente y más “viejos” se encuentran: carbamazepina, difenilhidantoina, ácido valproico, fenobarbital, primidona, clonazepam y clobazam.

Fenobarbital:

Se absorbe por vía digestiva y su biodisponibilidad máxima ocurre entre 6 y 18 horas después de su ingestión. La concentración en el LCR es equiparable a la plasmática y a la que se encuentra en el tejido celular. Atraviesa la barrera placentaria y la concentración en sangre fetal es 95% de la materna. Se metaboliza en el hígado y se elimina lentamente por vía urinaria.

Se retiene por periodos prolongados y se presenta en el suero 3 a 4 días después de administrar una dosis única.

Está indicada en crisis parciales simples y secundariamente generalizadas, crisis tónico-clónicas generalizadas; estados epilépticos.

Su contraindicación es en pacientes con porfiria aguda intermitente, cuando se administra por vía intravenosa para el estado epiléptico se debe hacer con lentitud y no administrar dosis altas por el peligro de deprimir el centro respiratorio.

Hidantoinas:

De este grupo, sólo el defenilhidantoinato de sodio se sigue utilizando para el tratamiento de las crisis epilépticas. Alcanza el 90% después de la ingestión o de la administración intravenosa. Cuando se aplica por vía intramuscular, el fármaco se cristaliza, su absorción es inadecuada y se corre el riesgo de intoxicar cuando posteriormente se administra por vía oral, por tal razón no es recomendable utilizar la vía intramuscular.

Las concentraciones en el plasma y en el cerebro son similares. Atraviesa la barrera placentaria y en el plasma fetal alcanza concentraciones similares a las de la madre.

Se metaboliza en el hígado y se elimina como glucoronato por vía urinaria. La sal no transformada se puede descubrir en cantidades pequeñas en las heces.

Se indica en crisis parciales simples, crisis tónicas, clónicas, y tónico-clónicas generalizadas; coadyuvante en las crisis parciales de difícil control.

En el caso de intolerancia debe suspenderse su administración.

Carbamacepina:

Es un compuesto tricíclico derivado de la imprimaba y se le ha encontrado aplicación terapéutica antiepiléptica así como en el tratamiento de la neurología del trigémino.

Comercialmente se le adjudica un efecto psicotrópico que no está plenamente comprobado.

Las concentraciones plásmaticas se alcanza 8 horas después de su ingestión.

Atraviesa la barrera placentaria y las concentraciones en la sangre fetal es el 50% de la materna; en la leche se encuentra en concentraciones de 60% de la sanguínea. Atraviesa la barrera hematoencefálica y en el encéfalo se encuentra en concentraciones de 15% de la plasmática. Se metabolizó en el hígado y se elimina de 24 a 48 horas.

Se tiene indicado en crisis complejas y tónico-clónicas generalizadas y como coadyuvante en las crisis secundariamente generalizadas de difícil control.

Se contraindica en caso de hipersensibilidad a los compuestos tricíclicos. (25)

Primidona:

La primidona o desoxibarbíturico, se incluye en el grupo de los barbitúricos porque su fórmula es similar y, al metabolizarse se desdobla en fenobarbital y FEMA, pero el primero no se comporta como cuando se ingiere en forma aislada y la FEMA no se ha podido establecer claramente su mecanismo de acción antiepiléptico.

Se absorbe bien por vía digestiva y se elimina por vía renal. El tiempo de absorción, de biotransformación y de eliminación varía de persona a persona, con límites de 12 a 36 horas.

Este se indica para crisis parciales simples, complejas, secundarias generalizadas y tónico-clónicas generalizadas. No se conocen contraindicaciones.

Ácido valproico:

Fue introducido desde hace dos décadas, en un principio fue usado como solvente orgánico, hasta en 1960 se encontraron sus utilidades antiepilépticas, capaz de inhibir las enzimas encargadas de degradación GABA consiguiéndose tal inhibición con el ácido dipropilacético, recibiendo denominación común internacional de ácido valproico.

Es un agente antiepiléptico de amplio espectro activo frente a muy diversos tipos de crisis epilépticas, comercializándose en forma de sal sódica, siendo substituido por magnesio (por ser la sal sódica muy higroscópica), el magnesio tiene otras ventajas: más estable, la actividad antiepiléptica de este ion, sus funciones similares a las del calcio y la inhibición por el magnesio de la liberación sináptica de neurotransmisores, su utilidad fue valorada en 1972.

Su mecanismo de acción: El ácido valproico inhibe las enzimas encargadas de degradar el GABA (GABA-transminasa), así también tiene un efecto activador sobre la glutamato Descarboxilasa que es la enzima que se encarga de la síntesis de GABA a partir del ácido glutámico. Por lo que usando el ácido valproico en sus sales de sodio y magnesio aumenta los niveles cerebrales de este aminoácido neurotransmisor y potencia sus efectos postsinápticos inhibidores.

Se absorbe fácilmente por vía oral con una biodisponibilidad prácticamente del 100% y alcanzan concentraciones máximas del ácido libre en un plazo de 1 a 4 horas, la vida media es de 8 a 16 horas, se acorta cuando se usan otros antiepiléptico, su unión a proteínas es de 90%, su depuración es por vía renal, ya que en el torrente circulatorio, de las sales de ácido valproico se hidrolizan rápidamente convirtiéndose en ácido valproico, se metaboliza en el hígado.

Esta indicado en cualquiera de sus sales, es un antiepiléptico de amplio espectro, siendo su indicación principal en las crisis de ausencia vías febriles, se utiliza también como coadyuvante en crisis de difícil control, así como en crisis mioclónicas y otros tipos de crisis tónico-clónicas generalizadas.

Clonazepan:

Su biodisponibilidad es de 80% en 2 horas después de la ingestión; no se cuentan con datos de lo que ocurre por vía parenteral. No se conoce bien su metabolismo.

Se elimina en 22 a 23 horas por vía renal después de su reducción, acetilación e hidroxilación. No se sabe si cruza la barrera placentaria.

Se indica en crisis generalizadas y mioclónicas no cinéticas; puede administrarse por vía intravenosa para el control del estado epiléptico.

Hormona adrenocorticotrópica (ACTH):

Se desconoce el mecanismo de acción exacto, el hecho real de que la utilización de la ACTH natural brinda mejores resultados que la ACTH sintética.

Muchos autores sostienen que la acción de la ACTH no tiene lugar a través del estímulo de la producción del cortisol, sino por un mecanismo directo sobre el cerebro.

Indicaciones si bien nadie cuestiona la indicación de la ACTH en los casos criptogénicos, resultan lógicamente discutibles su utilización en los niños con *encefalopatías severas*.⁽¹⁶⁾

3.4 Farmacocinética

Las alteraciones de la afinidad del fármaco por la proteína plasmática dependen de la edad, el contenido de agua corporal, y el desarrollo de una biotransformación hepática, son todos factores relacionados con los efectos del medicamento. En la circulación sistemática se establecerá un equilibrio entre la sustancia libre (no unida a la proteína plasmática) y la sustancia fijada, sólo la primera puede atravesar la membrana biológica y reaccionar con el receptor específico para que tenga lugar una reacción farmacológica.

Según se señala en el cuadro 4, cada sustancia antiepiléptica tiene sus propios valores de afinidad por la proteína que van desde 0 a 95%.

Características físicas de la proteína plasmática también guardan relación con la afinidad fijadora de proteína Taburet y colaboradores señalaron que los límites de fijación proteínica para el fenobarbital eran de 10 a 30% en neonatos, en comparación con 45 a 50% en adultos.

Cuadro4. Farmacocinética de sustancias antiepilépticas									
	PB	PMD	PHT	CBZ	VPA	ESM	DZP	CZP	NZP
Fracción biodisponible (F)	0.9-1.0	0.9-1.0	0.85-0.95	0.85-0.9	1.0	3-7	1-2	1-2	0.5-5
Tiempo para concentración Máxima (T _{máx} ; hr)	1-3	1-3	4-7	3(1-5)	1-3				
Volumen de distribución (Vd.; l/ Kilo)									
Neonatos	0.9- 1.0		0.73- 1.2	1.1- 2.6	0.2-0.4	0.6	1.8- 2.1		
Adultos	0.6- 0.75	0.65	0.6	0.8- 1.8	0.2- 0.4		1.6- 3.2	2-6	1.5- 3
Vida media (semidesintegración) (T _{1/2} ; h r.)									
Neonatos	67-99		15-105*	8-27			40-400		
Lactantes	40-70		2-7*	2.5-15			10-12		
Niños	40-70	10-12	12-22*		6-15	30-50			
Adultos	50-120	10-12	18-30*	15-25	8-15	40-60	20-30	19-60	24-40
Porcentaje de fijación a proteínas del plasma									
Neonatos	10-30		74-90						
Adultos y niños	50-55	<20	90	75(50-90)	90-95	0	96	82	95
Concentración eficaz mínima (µg / ml)	10	6	5	4	40-50	40	>0.5	0.02	0.04
Concentración tóxica (µg/ml)									
Metabolito	30- 40	12	20	8- 12	100	100	ninguno	0.07	0.18
	ninguno	Fenobarbital, PEMA	ninguno	carbama - cepina 10,11- Epóxido	varios (actividad menor)	ninguno	N-desmetil DZP	Si	Si
Eliminación renal (%)	20-40	40	<5	<1	<5	10-20	2	2	<1

Clave: PB, fenobarbital; PMD, primidona; PHT, fenitoína; CBZ, carbamacepina, VPA, valproato, ESM, etosuximida; DZP, diazepam; CZP, clonazepam, NZP, nitrazepam; PEMA, feniletildiamida. *Presenta cinética de saturación (12,15)

Una proporción igualmente disminuida de fijación proteínica en neonatos se observó con otros antiepilépticos, incluso la fenitoína, esto no puede atribuirse sólo a concentraciones más bajas de proteína plasmática en el recién nacido, sino también a ciertas diferencias todavía no aclaradas entre la albúmina fetal y la del adulto, o bien al establecimiento de competencia por zonas fijadoras de la sustancia a cargo de la bilirrubina y los ácidos grasos. La ausencia de capacidad fijadora tiene como consecuencia un aumento de concentraciones de sustancia libre en la circulación, hecho que podría originar un síndrome tóxico en algunos pacientes. Además, otras sustancias administradas de manera simultánea pueden interferir con la fijación proteínica al desplazar los antiepilépticos de la zona de unión con la proteína. Así pues, si no se obtiene reacción terapéutica o aparece toxicidad clínica, pero la concentración total de antiepilépticos se conserva en límites terapéuticos, hay que considerar la posibilidad de un trastorno en la fijación proteínica. En términos generales, el estado de fijación proteínica puede establecerse de manera indirecta al medir la concentración salival de la sustancia. Sin embargo esto sólo es válido cuando la sustancia tiene una constante de ionización (pK_a) netamente distinta del pH plasmático o salival, como ocurre con la fenitoína ($pK_a=9.2$) de lo contrario, la concentración salival de fármaco no será un buen indicador de los valores de sustancia libre como los que se observan con el fenobarbital ($pK_a=7.2$). En este último caso se necesita una corrección para diferencias individuales del pH salival.

Como la eliminación urinaria directa de la sustancia sin cambio es limitada para casi todos los antiepilépticos la eliminación de dicha sustancia guarda relación principalmente con la actividad de sistemas enzimáticos metabolizantes de fármacos presentes en los microsomas hepáticos (biotransformación).

En la biotransformación, los fármacos se conjugan con ácido glucurónico o sulfato, formándose metabolitos hidrosolubles que son fácilmente eliminados con la orina.

La actividad de biotransformación hepática no es madura en los neonatos; la actividad máxima se logra entre uno y 10 años de edad. Más tarde, disminuye de manera gradual a medida que el niño pasa por la pubertad el destino de la sustancia en adolescentes pospubertales suele ser similar al que tiene en los adultos el tipo de desarrollo de enzimas hepáticas metabolizantes de sustancias medicamentosas tiene a su cargo la semidesintegración biológica del fenobarbital en la circulación es de 67 a 99 horas en neonatos, 40 a 70 horas en lactantes y niños y 50 a 120 horas en adultos. En el caso de la fenitoína, no parece adecuado el término vida media (semidesintegración), por que esta sustancia se metabolizó según una cinética de orden cero, lo cual significa que arriba de cierta concentración de sustancia, la biotransformación de la misma ya no depende de su concentración.

Así pues, un pequeño incremento de dosis puede originar un aumento clínicamente considerable de las concentraciones plasmáticas de las sustancias. Sin embargo, por debajo del punto de saturación de la biotransformación, la sustancia se metaboliza de manera similar a la cinética de primer orden. Después de la biotransformación, metabolitos de sustancia como la primidiona, la carbamacepina y el diazepam biotrasnformados conservan actividad farmacológica. El volumen de los compartimentos corporales, incluso el contenido corporal total de agua, tejido graso y masa muscular, son otros factores que afectan la distribución de la sustancia. El promedio del volumen de distribución de la sustancia. El promedio del volumen de distribución aparente de anticonvulsivos es mayor en lactantes y niños pequeños que en adultos. Por ejemplo, el volumen de distribución de la fenitoína está aumentado alrededor de una vez y media en lactantes. En consecuencia, mediante un cálculo simple, se necesita una dosis inicial por lo menos con 50% de aumento (por kilo de peso corporal). (15,35)

3.5 Factores que alteran la disposición de los medicamentos en niños

Existen varios factores que están afectando nuestro organismo, y a continuación se describen para el mejor entendimiento de la disposición de los medicamentos.

3.5.1 Absorción

La absorción gastrointestinal es un proceso complejo, regulado por múltiples factores, los cuales están estrechamente relacionados con el grado de maduración y desarrollo del niño. Los factores más importantes por considerar son la difusión pasiva pH-dependiente, el grado de acidez gástrica, la motilidad gástrica e intestinal, la velocidad de vaciamiento gástrico, la maduración de la membrana intestinal, la función biliar, la flora bacteriana y la actividad enzimática.

De estos factores, el grado de acidez gástrica, la velocidad de vaciamiento gástrico, la motilidad intestinal ejerce una influencia mayor sobre la absorción de los medicamentos en el neonato.

Al nacimiento, el contenido gástrico presenta un pH cercano a la neutralidad, lo cual, se cree, permitiría la destrucción de las bacterias procedentes del líquido amniótico contaminado ingerido en el útero o durante el parto. El pH cae bruscamente a las 12 horas de vida, manteniéndose en valores entre 1,5 y 3,0 durante 24 a 48 horas.

Este período de acidez no se observa en el prematuro, debido a la inmadurez en el mecanismo de secreción. Posteriormente se observa un período de aclorhidria, que se mantiene aproximadamente 10 días,

resolviéndose gradualmente. Los valores normales similares a los de un adulto sólo se alcanzan al año de vida.

La alcalinidad gástrica favorece la absorción de la fenitoína, el fenobarbital y la rifampicina. Es necesario ajustar las dosis para alcanzar los niveles terapéuticos apropiados, especialmente con aquellos medicamentos de estrecho margen terapéutico.

En el neonato, la velocidad de vaciamiento gástrico es variable y lenta (6 y 8 horas), alcanzando valores similares a los del adulto alrededor de los siete meses de vida. Aquellos medicamentos que se absorben en el estómago permanecen más tiempo en él, aumentando su absorción y posiblemente su efecto terapéutico.

Se ha observado que la dieta puede alterar la velocidad de vaciamiento gástrico, la leche materna y los alimentos de bajo contenido calórico aceleran el vaciamiento, mientras que los alimentos ricos en ácidos grasos de cadena larga lo retardan.

La motilidad intestinal es variable, pudiendo también ser alterada por la dieta, por otra parte la inmadurez de la membrana intestinal permite la absorción de fármacos que en condiciones normales no se absorben por esta vía, como los aminoglucósidos.

La velocidad de síntesis y la reserva de ácidos biliares están reducidas en el neonato, esto se manifiesta clínicamente en una disminución en la absorción de los medicamentos liposolubles y de algunos nutrientes, como la vitamina D y E. El déficit de ácidos biliares se corrige progresivamente en los primeros meses de vida.

La comunicación del tracto gastrointestinal por la flora bacteriana es variable y depende de la edad gestacional, del tipo de alimentación y de la terapia que puede recibir el niño, especialmente de los antibióticos, que la elimina. Los cambios en la flora, especialmente en el neonato, alteran las reacciones de hidrólisis de medicamentos conjugados que son excretados por la bilis.

En los niños, especialmente en el recién nacido, la absorción de medicamentos administrados por vía intramuscular es lenta y errática, debido a la inestabilidad vasomotora periférica, las variaciones en el flujo a los distintos músculos, la contracción muscular disminuida y la menor proporción de masa muscular y grasa subcutánea que presentan con relación a niños mayores o a un adulto.

No existe una regla fija con respecto a la absorción de medicamentos por esta vía, dependiendo en gran medida de las características del fármaco, así, mientras la absorción del fenobarbital aumenta, la del diazepam disminuye

La absorción percutánea está directamente relacionada con el grosor del estrato córneo. En el prematuro, en el recién nacido a término y en el lactante, la absorción por esta vía está aumentada. Esto a sido asociado a la aparición frecuente de efectos tóxicos, los cuales se intensifican al existir compromiso del estrato córneo, como en las quemaduras o en las inflamaciones.

La absorción por vía rectal es mayor para algunos fármacos, como el diazepam, el midazolam y la teofilina, algunos estudios muestran que la teofilina gel aplicada a la piel del neonato prematuro con apnea se absorbe perfectamente, logrando concentraciones plasmáticas dentro del rango terapéutico normal.

3.5.2 Distribución

La distribución de medicamentos en el organismo es un proceso complejo que se modifica paralelamente a los cambios en la composición corporal del niño durante el crecimiento.

El neonato, el contenido de agua corporal es muy alto, fluctuando entre 75% para un recién nacido de término y 90% para un prematuro, este porcentaje va disminuyendo paulatinamente en el transcurso del primer año de vida, alcanzando valores similares a un adulto (55%) en la adolescencia, el mayor contenido de agua corporal es a expensas del agua extracelular que oscila entre 40 y 50 % en el neonato, mientras que el contenido de agua intracelular se mantiene prácticamente constante (35%), el alto porcentaje de agua corporal se traduce en un aumento del volumen de distribución de algunos medicamentos, tales como el fenobarbital, la fenitoína, la teofilina y la gentamicina.

El volumen de distribución de la teofilina en un neonato es de 1 l/Kg. mientras que en un escolar de seis años este valor es sólo de 0,48 l/Kg.

En los prematuros, el contenido de grasa corporal varía entre 1 y 3% del peso corporal total, mientras que en los recién nacidos a término este porcentaje se eleva a 16%, llegando a 23% al primer año de vida.

El contenido de grasa tiende a aumentar entre los cinco y los diez años de edad, para luego disminuir en los hombres hasta los 17 años, en las mujeres, en cambio, aumenta durante la pubertad la variación en el contenido de grasa corporal afectan a la distribución de los fármacos liposolubles.

La unión de los medicamentos a las proteínas plasmáticas afecta directamente a la distribución y la eliminación de ellos, en los niños, esta unión se ve disminuida, aumentando la fracción libre del fármaco y por ende, la respuesta farmacológica. Esto explicaría, en parte, los efectos adversos de algunos medicamentos cuando son administrados a neonatos y lactantes.

3.5.3 Metabolismo

El aclaramiento corporal de los fármacos depende de los procesos de metabolización y de excreción, ambos procesos cambian activamente durante el crecimiento y el desarrollo del niño.

En el metabolismo de los medicamentos el hígado es el órgano más importante y a pesar de que en el neonato su tamaño es mayor que el normal en relación con el peso corporal total, la mayoría de los sistemas enzimáticos presentan una actividad disminuida.

Los distintos sistemas enzimáticos participantes en las reacciones de fase I y de fase II maduran en distintos tiempos, y se observa además una gran variabilidad interindividual.

Frente a la necesidad de eliminar las sustancias xenobióticas, en el neonato y el lactante se desarrollan vías metabólicas de alternativa, como la conjugación con ácido sulfúrico y glicina. La capacidad metabólica disminuida en los neonatos y en los lactantes se traduce en un aumento de la vida media de los medicamentos que sufren metabolización hepática, como el diazepam, algunos estudios señalan que la exposición en útero o durante los primeros días de vida a inductores enzimáticos, como los barbitúricos, aumenta la actividad de la enzima, específicamente de la glucuroniltransferasa, esto ha sido aprovechado, con buenos resultados, en el tratamiento de la hiperbilirrubinemia no conjugada del recién nacido.

También se ha encontrado un aumento, de varias veces, en el metabolismo de algunos medicamentos de estrecho margen terapéutico, como la fenitoína, el fenobarbital, el ácido valproico, la teofilina y la carbamazepina.

Este aumento exagerado del metabolismo se puede mantener incluso varios años, siendo necesario entonces monitorizar las concentraciones plasmáticas y ajustar periódicamente las dosis.

3.5.4 Excreción

El riñón es el órgano más importante en el proceso de eliminación de los medicamentos, a pesar de que al nacimiento su tamaño es superior al normal con relación al peso corporal total, es un órgano inmaduro, que sólo alcanza la normalidad en sus funciones entre los seis y doce meses de vida.

La mayoría de los procesos de filtración glomerular, de secreción y de reabsorción tubular no ocurre en forma paralela, ocasionándose un desequilibrio entre la función glomerular y la función tubular, la inmadurez de la función tubular afecta principalmente al proceso de reabsorción, de manera que hasta aproximadamente los dos años de edad aquellos medicamentos que emplean este proceso para su eliminación presentan un aclaramiento mucho más lento.

El flujo plasmático renal y la velocidad de filtración glomerular también se encuentran disminuidos en el recién nacido, aumentando intensamente durante la primera semana de vida. Este aumento se asocia al incremento del gasto cardíaco y a una disminución de la resistencia vascular, ambos factores favorecen la perfusión renal. Los valores normales se observan a los tres años de vida.

La maduración del sistema renal es aun más lenta en el prematuro, esto se debe tomar en cuenta al momento de dosificar los medicamentos, especialmente cuando sólo se dispone de pautas establecidas para recién nacidos de término.

El pH urinario es más bajo en recién nacidos que en niños mayores o en adultos (5-6), esto altera la excreción de algunos medicamentos, como el ácido acetilsalicílico, cuya eliminación aumenta bruscamente cuando el pH de la orina es superior a 7. (11)

3.6 Dosificación de antiepilépticos

Como se ha visto la dosificación de una terapia con antiepilépticos es muy riesgosa por lo que es bueno saber su vida media, niveles serios, la vía más común, su estabilidad y si es posible la presentación para lo cual se integra el siguiente cuadro 5 donde se trata de resumir todas estas características que proporcionen una base para poder ver más rápidamente el tipo de dosificación que se va a iniciar en la terapia

Cuadro 5. Dosis de los viejos medicamentos antiepilépticos. (20)

Medicamentos	Dosis (mg/Kg. /día)	Vida media (horas)	Niveles séricos (µgr./mL)	Vía	Estado estable (días)	Presentación
Carbamazepina (Tegretol)	10-20	11-22	8-12	V.O	2 - 4	Tab:200 mg Susp:5ml=100 mg
Difenilhidantoina (Epamin)	5-10	22	10-20	V.O I.V	5 -10	Tab:30-100mg Susp:5mL=37 mg Amp:250 mg
Fenobarbital (Several)	3-5	100	15-35	V.O I.M I.V	14 -21	Tab:15, 30, 60, 100 mg Amp:330 mg
Primidona (Misoline)	10-25	15	5-12	V.O	4 - 7	Tab:50-250 mg Susp:5 mL=250 mg
Valproato (Despakene) (A temperator-S)	30-60	15-20	50-100	V.O	3 - 8	Na:Tab: 250 mg Susp:5mL=250mg Mg:Tab: 200-400 mg Susp:5mL=200mg Sol.1 ml=186 mg 1Gota 0 0.8 mg
Clonazepam (Rivotril)	0.01-02	12-24	-	V.O	<1	Tab: 2 mg Sol.1 Gota=0.1 mg
Acetazolamida (Diamox)	10-25	-	-	V.O	<1	Tab: 250mg
ACTH (Acthar Gel)	40-80 Uxdx 4 semanas Disminuir de 6-8 semanas	-	-	I.M	<1	Amp:40-80 U/m L

Actualmente se tienen algunos nuevos antiepilépticos que se resumen en la tabla 6.

Cuadro 6 Dosis de los nuevos medicamentos antiepilépticos.⁽²⁰⁾

Medicamento	Dosis (mg/Kg /d	Vida media (horas)	Niveles séricos (µg/mL)	Vía	Estado estable (días)	Presentación
Etosuximida (zarontin)	20-40	60	40-100	V.O.	6	Cap:250mg Susp:5ml=250mg
Clobazam (Frisium /Urbadan)	1-3	12-14	—	V.O.	6	Tab:10-20 mg
Qx-CBZ Tnleptal	15-30	12-48	15-30	V.O.	2-4	Tab.300-600mg
Felbamato (Felbatol)	15	14-20	20-80	V.O.	1-2	Tab:400-600 mg Susp:5ml=600mg
Vigabatrina (sabril)	40-85	6horas-5días	—	V.O.	1-5	Tab:500mg
Lamotrigina (Lamictal)	200-500mg/d Inc:50 mg	12-48	2-4	V.O.	1-2	Ta:50-100mg 250mg
Gamapentina (Neurontin)	900-1800 mg/d	5-7	2-3	V.O.	<1	Cap:300-400mg
Gammaglobulina (Sandoglobulin)	0.4 gr./Kg./d	—	—	I.V	<1	Amp:2-5ml 1=165 mg

3.6.1 Dosificación de antiepilépticos en niños

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, debido a que el niño adquiere en la mayoría de los casos un aumento en el metabolismo del fármaco Ver Cuadro 7.

Cuadro 7 Dosificación de antiepilépticos pediátricos. (6,8,18)

FARMACO	DOSIS TIPICA (mg/ Kg /día)	D.INICIO (Mg/kg./día)	incremento (mg/ tiempo)
CARBAMACEPINA	10-25		
NIÑOS MAYORES DE 4 AÑOS		5.0	100/semanas
NIÑOS MENORES DE 4 AÑOS		2.5	20-60/ 2días
FENITOINA	4-15 ^B	2.5	50/semana
PRIMIDONA	10-25 ^D	10.0	125/semanas
FENOBARBITAL	4-10	2.0	50/semanas
ETOSUXIMIDA	15-40 ^C	10.0	150/semana
CLONACEPAM	0.025-0.1 ^A	0.02	0.5/semana
CLOBAZAN	0.25-0.5	0.25	0.5/semana
ACIDOVALPROICO	15-16		150/semana
NIÑOS >4AÑOS		10.0	
NIÑOS < 4AÑOS		20.0	
NEONATOS		1-4	
FELBAMATO	15-30	15.0	150-300 / SEMANA
OXCARBACEPINA	10-30	10.0	5-10mg/ Kg / día
VIGABATRINA	25-80	1000.0mg/d (niños de3 a 9 años) 2000.0mg/d(niños > 10 años)	

A.- Niños menores de 12 años(máx. de 6 mg), niños menores de 5 años(máx. de 3 mg) y niño menor de un año (máx. de 1.0 mg). B.- Niños máx.de 200 mg y neonatos máx. de 100 mg C.- Niños mayores de 6 años(máx de 1000 mg) y niños menores de 6 años (máx. de 250 mg) D - Máx. de 1000mg al día.

CONTINUACION...

FARMACO	DOSIS TIPICA (mg/ Kg /día)	DOSIS INICIO (Mg/kg./día)	INCREMENTO (mg/ tiempo)
LAMOTRIGINA		1-2 SEMANAS	3-4 SEMANAS
MONOTERAPIA (UNA VEZ AL DIA)	2-10	0.5	1.0
CON AC. VALPROICO (UNA VEZ AL DIA)	1-5	0.2	0.5
SIN AC. VALPROICO (1-2 TOMAS)	5-15	2.0	5.0

Como se sabe el neonato al nacer no tiene en su organismo el mismo nivel de acidez como se presentara en cuanto se estabilice se ha encontrado que tan sólo el pH se encuentra en un estado neutro y que cae bruscamente a las 12 horas de vida llegando hasta de 1.5 a 3, por un periodo de 24 a 48 horas.

Posteriormente se observa aclorhidria, que se mantiene aproximadamente por diez días, resolviéndose gradualmente hasta 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, aumenta la disolución de estos de tal manera que al pasar por el intestino es 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 influyen en la distribución de los medicamentos, por alteración en el volumen de distribución (Vd.).

Como la mayor parte de los medicamentos hidrosolubles se desplazan en el liquido extracelular para alcanzar sus receptores (fenitoina, carbamacepina, fenobarbital, gabapentina), en el niño se encuentra aumentado el componente acuoso por lo que resulta una disminución de los niveles de 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 incluso vario años, sienta necesario monitorizar las concentraciones plasmáticas del fármaco y ajustar periódicamente la dosis.

La excreción renal de un medicamento alcanza su normalidad entre los 6 a 12 meses de vida, debido a que numerosos fármacos se excretan en la orina, el grado de desarrollo de los riñones o la presencia de la enfermedad renal pueden afectar profundamente en los requerimientos de dosificación para un niño, si el lactante no puede excretarlo por vía renal, el medicamento se acumulará causando un grado tóxico sugiriendo esto una obligada disminución de la dosis.⁽¹⁶⁾

La administración rectal de diazepam por ejemplo es muy utilizada para prevenir convulsiones en niños, pero su absorción es más lenta comparada con la administración intravenosa, 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, absorbe rápidamente esta técnica alcanza su concentración máxima después de 5 a 15 minutos. Cuando se tiene un paciente pediátrico en una crisis convulsiva se recomienda seguir el siguiente protocolo.⁽²⁴⁾

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 2cc.

Gluconato de calcio 2.5 a 5% administrar 2 a 6 c/c.

Si es improductivo proceder al tratamiento sintomático

2) Antiepilépticos

diazepam de 0.2-1.0 mg/Kg. en dosis sucesivas de 2 mg en 1 minuto.

Vigilar 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.

3.7 Interacciones farmacológicas

Las interacciones medicamentosas no son un fenómeno moderno. Los médicos, a través de los tiempos, se han percatado de las complejidades de combinar remedios naturales y artificiales.

William Withering, en 1785, escribió que la ingenuidad del hombre lo ha inclinado a someter a diversas formas y combinaciones de medicamentos. Las interacciones medicamentosas son muy frecuentes, pero las que tienen relevancia clínica son mucho menos comunes. Sólo cuando los efectos combinados de los fármacos interactuantes son mayores o menores que la suma de sus acciones individuales, puede el evento considerarse una verdadera interacción. Para entenderla, es necesario aplicar los conocimientos básicos de los mecanismos farmacológicos involucrados y el reconocimiento de los pacientes más vulnerables, así como los fármacos de mayor riesgo que son aquellas con índice terapéutico estrecho. En estos últimos se encuentran los anticonvulsivantes de uso común. Con la posibilidad de interacciones adversas, sobre todo aquellas de índice terapéutico estrecho (un incremento leve en su concentración plasmática produce toxicidad, mientras que un leve decremento hace que se pierda el efecto terapéutico).

Las interacciones adversas pueden dividirse en aquellas que involucran la farmacocinética de los fármacos y las que afectan la respuesta farmacodinámica.

Las interacciones farmacocinéticas pueden afectar la absorción, distribución, metabolismo o excreción, que son efectos esperados, aunque su magnitud no puede predecirse.

Problemas de metabolismo. Pueden deberse a inducción o inhibición del sistema enzimático de mono-oxigenasa hepático, involucrado en la biotransformación de muchos agentes terapéuticos liposolubles. La inducción denota un incremento en el número de sitios de unión enzimática, consecuentemente, en la velocidad de reacción. La inhibición usualmente ocurre por competencia del sitio activo en la enzima, las enzimas metabolizadoras de fármacos son múltiples; existen por lo menos 15 formas de citocromo P-450, el aceptor terminal de electrones del sistema. Muchos fármacos se metabolizan por más de una forma y el mismo paso metabólico puede ser catalizado por diferentes isoenzimas. Así, la inducción o la inhibición del metabolismo ocurrirá sólo si ambos fármacos se ligan al sitio activo de la o las mismas formas de la enzima.

Las interacciones metabólicas son mayores si la eliminación se efectúa por un proceso único y son menos relevantes si se dispone de dos o más rutas, a menos que las vías alternas sean saturables, o den lugar a productos tóxicos (1,8)

3.7.1. Desplazamiento de los fármacos e interacciones

Cuando un fármaco es desplazado por otro de los sitios de unión a proteínas plasmáticas, hay un incremento transitorio en la concentración libre, la cual es casi instantáneamente distribuida en todos los tejidos. Esto ocasiona un incremento compensatorio del metabolismo y/o la excreción que hace que se alcance un estado estable de la fracción libre, similar al que había antes del desplazamiento, pero la concentración total del fármaco disminuye. Un ejemplo de este tipo de interacción es la adicción de ácido valproico a difenilhidantoína; su nivel disminuye pero la fracción libre se incrementa 50-100% y puede haber sinología de intoxicación. La fenilbutazona tiene un efecto similar sobre la difenilhidantoína. Las interacciones entre antiepilépticos se resumen en el siguiente cuadro:

Cuadro 8 Interacciones farmacológicas de anticonvulsivos⁽¹⁰⁾

	DFH	CBZ	FB	PMD	VPA	BZD
DFH				↑	↓	
CDZ	↓			↑	↓	↓
DB		↓			↓	
PMD		↓				
VPA	↓	↑	↑	↑		
BZD	↑					

DFH =Difenilhidantoína, CBZ= Carbamazepina, FB= Fenobarbital, PMD=Primidona
VPA=Ac. Valproico, BZD=Benxodiazepina,

↓ disminución de la acción farmacológica ↑ incremento de la acción farmacológica

Se muestran algunas tablas que resumen las interacciones que existen entre los fármacos.

Cuadro 9 Interacciones entre Difenilhidantoina (DFH)

	Reduce niveles	Desplaza proteínas	Inhiben su Metabolismo	Incrementan sus niveles	Reduce absorción
Vinblastina	+				
Methotrexate	+				
BCNU	+				
Tolbutamida		+			
Salicilatos		+			
Ac. Valproico		+			
Fenibutazona		+			
Carbamazepina		+			
Isoniacida			+		
Desxpropoxifeno			+		
Benxodiazepinas			+		
Fenotiacinas			+		
Disulfiram				+	
Cloranfenicol				+	
Dicumarol				+	
Cimetidina				+	
Sucralfato					+

+ como afecta la DFH a otros fármacos

Cuadro 10 Interacciones con carbamazepina (cvz)

	Reducción de niveles por autoinducción enzimática	Reduce los niveles de:	Aumentan sus niveles
Carbamazepina	+		
Propoxifeno			+
Triacetiloleandomicina			+
Entrocimina			+
Haloperidol		+	
Ac. Valproico		+	
Etosuximida		+	
Clonazepam		+	

+ como afecta la CDZ a algunos fármacos.

Cuadro 11 Interacciones con fenobarbital (FB)

	Aumenta niveles de FB	FB disminuye niveles de.	FB induce producción de metabolitos tóxicos de
Difenilhidantoina		+	
Carbamazepina		+	
Clorpromacina		+	
Nortripilina		+	
Cumarina		+	
Anovulatorios		+	
Acetofenetidina			+
Acetaminofen			+
Ac. Valproico	+		

+ como actúa el FB

Cuadro 12 Interacciones con primidona (PMD)

	Disminuye niveles de:	Inhíbe biotransformación de PMD
Carbamazepina	+	
Isociacida		+

+ como actúa el PMD

Cuadro 13 Interacciones con Ac. Valproico (VPA)

	VPA disminuye niveles de	VPA aumenta niveles de.	Disminuye niveles de VPA	Desplazan proteínas de VPA
Difenilhidantoina	+		+	
Fenobarbital			+	
Etosuximida		+		
Aspirina		+		+
Fenilbutazona				+

+ como se afecta el VPA en presencia de algunos fármacos

Una explicación de porque los fármacos antiepilépticos afectan o son afectados por el uso concomitante de otros fármacos, es por que iniciada 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.

Una precaución que podría tomarse 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 del fármaco o evitar su coadministración (2)

3.8 Efectos adversos

Sus efectos adversos más frecuentes son la sedación, somnolencia, insuficiencia respiratoria, excitación paradójica, cierta depresión del sistema nervioso central, vértigo, náuseas, vómito y diarrea.

También puede presentar 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.

3.9 Nuevas alternativas

Los fármacos antiepilépticos tienen como objetivo el control total y permanente de las crisis utilizando, siempre que sea posible, un solo antiepiléptico, que no ocasione efectos secundarios desfavorables, y que permita e incluso favorezca la adaptación social del paciente. Evidentemente, no es ésta la situación actual de las epilepsias.

Las experiencias más favorables refieren el control total de las crisis en 80% de pacientes, existiendo epilepsias y síndromes epilépticos con especial resistencia a los fármacos comercializados, como las crisis parciales complejas de niños y adultos, o las epilepsias mioclónicas, el síndrome de West o el síndrome de Lennox-Gastaut de la infancia.

Por otra parte, 30-50% de pacientes tienen efectos secundarios por su medicación antiepiléptica.

Es evidente, en consecuencia, la necesidad de nuevos fármacos antiepilépticos, puesto que el tratamiento quirúrgico soluciona todavía pocos casos de epilepsia.

El desarrollo de nuevos antiepilépticos se ha orientado en varios sentidos

- 1) Modificación de los fármacos clásicos para mejorar su relación eficacia/toxicidad ejemplos (Valproato retardado, carbamazepina retardada, oxcarbazepina).
- 2) Actuación sobre la balanza excitación/inhibición, que subyace en el origen de las crisis epilépticas, potenciando el tono gabérgico ejemplos (eterobarbital, estiripentol felbamato, gabaculina, losigamona, progabide, tiagabina, vigabatrina) , o inhibiendo el tono glutaminérgico(felbamato, lamotrigina, remacemida)
- 3) Inhibiendo la corriente de sodio (ralitolina)
- 4) Diversos mecanismos de acción, en parte desconocidos (gabapentina, loreclezol, topiramato).

La vigabatrina, lamotrigina y felbamato son los fármacos mejor conocidos en el ámbito experimental y clínico de entre los nuevos antiepilépticos. La vagabatrina, que eleva el tono gabérgico, es eficaz en epilepsias parciales y espasmos infantiles, pero parece tener un efecto negativo en epilepsias mioclónicas y en ausencias.

Vagabatrina (γ - Vinyl GABA) es un fármaco antiepiléptico, bloquea la actividad de la transaminasa GABA resultando una elevación intracelular de niveles del GABA en el cerebro.

Acido Nipecotico (NPA) es un promotor liverador del GABA del nervio óptico del neonato, pero también induce a la despolarización de la vigabatrina.⁽³⁵⁾

La lamotrigina, que reduce el tono glutaminérgico, es eficaz en epilepsias con crisis generalizadas y en el síndrome de Lennox-Gastaut, y tiene menos eficacia en epilepsias con crisis parciales.

El felbamato, que parece reunir ambos mecanismos de acción, muestra consecuentemente un amplio espectro antiepiléptico, con eficacia en crisis parciales y en crisis generalizadas, así como en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut.

Los tres fármacos se toleran muy bien, sin afectación de las funciones cognitivas, pero al utilizar lamotrigina o felbamato en politerapia deben tenerse en cuenta sus frecuentes y complejas interacciones, que justifican pautas específicas de administración.

Son necesarios estudios en monoterapia, en pacientes nuevos de todas las edades, en todo tipo de epilepsias y de síndromes epilépticos, para poder conocer exactamente la eficacia y la tolerabilidad de estos nuevos fármacos.⁽¹⁶⁾

Los medicamentos recientes, disponibles en México, pero accesibles en Europa, Canadá y en estudio en los Estados Unidos o el Japón, son: zonisamida, tiagabina y el topiramato.⁽²⁰⁾

La zonisamida al igual que la Lamotrigina se utilizan en epilepsias mioclónicas severas pero se han encontrado en los últimos reportes que, la lamotrigina ayuda favorablemente y con mejores resultados para el control de estos pacientes.

El gabapentin (Neurontin) este tiene un mecanismo de acción diferente a los otros anticonvulsivantes como son phenytoin, carbamazepine y valproato, escapas de atravesar la barrera de la membrana del cuerpo a través de algunos aminoácidos de transporte específicos y compite con leucina, isoleucina, valina y phenylalanina como transporte.

La gabapentina incrementa la concentración y probablemente la tasa de síntesis del GABA en el cerebro, además aumenta las concentraciones de serotonina en sangre lo cual puede ser relevante para la conducta nerviosa.⁽³²⁾

Fenilsuccimidias : Etosuccimida.

No se ha establecido su forma de acción, no se tienen datos acerca de su destino frente a las barreras naturales, se elimina por vía renal en 30 a 60 horas y en general los adultos lo eliminan más lentamente por esta vía, se sabe que se metaboliza en el hígado.

Esta indicado en las crisis generalizadas con ausencias, siendo su contraindicación cuando se tiene hipersensibilidad al fármaco.

Clobazam

Es un medicamento coadyuvante en el tratamiento de las epilepsias refractarias en los niños, es una droga ansiolítica, benzodiacepínica.

Su fórmula es 1.5-Benzodiacepina-2.4 diona. Su vida media es superior a 24 horas y sus principales metabolitos activos son: norclobazam y N-desmetilclobazam, este último responsable en mayor porcentaje de la actividad anticonvulsivante, sus concentraciones se modifican en forma proporcional y lineal a la dosis administrada de clobazam, los niveles séricos no se han podido determinar y se han propuesto niveles de 20 a 50 µg/ml para el N-desmetilclobazam.

Se indica su utilidad principal en las crisis parciales complejas, espasmo masivo infantil y las crisis de difícil control.

Felbamato

Su semejanza química es con el meprobamato, su fórmula es la 2 fenil-1,3-propanediol-dicarbamato. El mecanismo de acción no se conoce bien en la actualidad, aunque recientemente, en estudios in vitro, se ha podido demostrar que el felbamato inhibe las respuestas a N-metil-D-aspartato (NMDA) y potencia la respuesta al GABA, al parecer mediante bloqueo del canal. El felbamato parece ser el primer fármaco antiepiléptico con doble acción sobre mecanismos cerebrales excitadores (NMDA) e inhibidores (GABA), combinación que explicaría su amplio espectro anticonvulsivante. Se absorbe por vía oral sin influencia de alimentos, alcanzando concentraciones plasmáticas a las dos y cuatro horas, se unen en un 22-36% a las proteínas plasmáticas y se metaboliza en el hígado.

La cinética del felbamato es lineal con dosis de hasta 1,600 mg por día y no hay relación entre los niveles plasmáticos y la eficacia, los niveles terapéuticos sugeridos son de 30 a 150 mg/L.

Este anticonvulsivo se ha retirado del mercado en EUA por producir trombocitopenia y anemia aplásica, sin embargo es recomendado en problemas de epilepsias parciales y generalizadas, síndrome de Lennox-Gastaut.

El 90% se elimina por orina, con una semivida de eliminación de 20 a 23 horas en monoterapia puede presentarse anorexia (2.6%) reducción de paro (2.6%), somnolencia (2.6%) e insomnio (1.3%) efectos que suelen ser transitorios o tolerables.

Vigabatrina

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

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

Se indica para niños en crisis parciales y espasmos infantiles (Síndromes de West), especialmente en formas sintomáticas teniendo que utilizar dosis de 150-200 mg/día, con mayor eficacia en crisis parciales complejas, en algunos con síndrome de Lennox-Gastaut.

En otros tipos de crisis la dosis superiores a 100 mg/Kg. /Día raramente aumenta la eficacia recomendándose en niños dosis iniciales de 40-50 mg/Kg./día solo cuando la respuesta es favorable.

La respuesta a la VGB en niños se observa con niveles séricos de unos 5mg/l, y puede aumentar con niveles entre 5 y 10 mg/l pero no hay una clara relación entre los niveles séricos de VGB y su eficacia clínica.

En los niños, los efectos más frecuentes con agitación y agresividad (2%), que desaparece espontáneamente o al reducir la dosis, también es frecuente la inquietud o hiperactividad en niños, especialmente en los que tienen retraso mental.

Lamotrigina

Su fórmula química es el 3.5-diamonio-6(2.3-diclorofenil) 1.2.4-tirazina. Es un derivado de los antifolatos. Regula la eliminación excesiva de neurotransmisores excitadores en las neuronas, especialmente de glutamato, sin afectar su eliminación normal; su acción sobre el glutamato y el aspartato cerebral se logra mediante la estabilización de la membrana neuronal presináptica por bloque de los canales de sodio.

Se absorbe rápidamente por vía bucal, alcanzando la concentración máxima en sangre a las 3 horas con una biodisponibilidad del 98% y farmacocinética lineal. Se une en un 56% a las proteínas plasmáticas y su concentración en cerebro es similar al plasma, el metabolismo es hepático pero lento, por glucoronización apareciendo en orina sólo en un 7 % sin metabolizar, su vida media de eliminación es de 22 a 37 % que se reduce a la mitad (13 a 15 horas) con anticonvulsivos inductores y se duplica en presencia del valproato, no ha encontrado relación en su concentración plasmática, su eficiencia y su toxicidad. Se ha visto eficacia con niveles bajos de 2 a 4 mg/L pero su aumento a 10mg/L eleva su eficiencia pero sin exceso, se sabe su eficacia es en crisis generalizadas que en los parciales y en algunas formas clínicas relacionadas con el síndrome de Lennox-Gastaut.

Gammaglobulina

Su uso se ha reportado con efecto positivo en niños con epilepsias intratables, el posible mecanismo se relaciona con defectos inmunológicos y se han sugerido por encontrarse niveles bajos de IgA, IgG2; y anomalías de los linfocitos-T en niños con epilepsia, la vida media biológica de la inmunoglobulina IV es de 21 días en promedio, sus reacciones secundarias son raras, los mecanismos de acción a través de los cuales actúa la Ig IV no se conocen aún con precisión, sin embargo se han propuesto tres mecanismos de acción:

1. - Se refiere a compensar deficiencias inmunológicas (IgG2)
2. - Se refiere a que la Ig IV podría suprimir factores infecciosos que pudieran estar involucrados en la actividad epiléptica.
3. - Mecanismos de acción puramente inmunológico a nivel de interacción idiotipo-anti-idiotipo.

Por otra parte se ha sugerido que existe una expresión acelerada del gen MDRI en el cerebro de pacientes con epilepsias de difícil control, esta expresión es codificada por glicoproteína-P la cual está relacionada con resistencia múltiple a drogas y que contribuye a que exista una ausencia de respuesta a los medicamentos en la epilepsia refractaria por lo que no base en estos datos es posible que su influencia inmunorreguladora sobre la red neuroquímica del cerebro pudiera ejercer alguna acción indirecta sobre la actividad epiléptica en los pacientes con epilepsia refractaria.

Se indica en epilepsias refractarias y síndrome de Lennox-Gastaut.

Flunarizina

Su estructura E-1-bis-4-fluorofenilmetil-4-3-fenil-2-propenilpiperacina, es un derivado de la piperacina, es un bloqueador de la entrada de calcio, ha sido utilizado como en trastornos circulatorios periféricos, cerebrales, profilaxis en la migraña y vértigo, su efecto anticonvulsivo es similar al de la carbamacepina y difenilhidantoína, aumenta el umbral para la generalización y antagoniza crisis tónicas, Atraviesa la barrera hematoencefálica y suprime el flujo de entrada del calcio, lo que sugiere que su actividad antiepiléptica depende del bloqueo de las vías del calcio y de la disminución de la hiperexcitabilidad neuronal; pero también puede deberse a efectos sobre las vías del sodio.

Su farmacocinética resulta una buena absorción por vía oral después de 2 a 4 horas, tiene una vida media de 19 días es altamente lipofílica. (20)

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

Existen nuevos medicamentos que aún se encuentran dentro de estudios experimentales y que revelan ser promisorio en el futuro cercano tales como la zonisamida cuyo mecanismo de acción potencial es bloquear los canales del calcio y su indicación se ha enfocado a crisis parciales o con generalización secundaria; entre sus reacciones adversas más importantes se mencionan cálculos renales, por lo que el monitoreo renal es importante.

Al tigabine se le atribuye una acción inhibitoria parecida al GABA, además de bloquear su desaparición y por lo tanto prolongar su acción después de su liberación sináptica, su indicación fundamental está dirigida hacia las crisis generalizadas o crisis parciales de difícil control.

Entre los efectos colaterales más importantes son: cansancio, mareo, confusión mental y malestar gastrointestinal.

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

En nuestro país, una de las dificultades más importantes que limitan el uso de los nuevos antiepilépticos es el aspecto "económico" el costo es mucho mayor que el de los medicamentos tradicionales "viejos antiepilépticos" y por otro lado, a pesar del aumento en la población en el sistema de salud pública, aún no es fácil su disponibilidad y el conocimiento de su indicación, mecanismo de acción e interacción con otros medicamentos y no se encuentran al alcance en la mayoría de los pacientes. (28, 31)

ANÁLISIS

La presente revisión acerca de los fármacos anticonvulsivos está enfocada a los pacientes pediátricos ya que en este tipo de individuos no existen estudios experimentales, puesto que las restricciones éticas son diferentes a las aplicadas en los estudios para adultos, por lo que se consideran a los infantes como " huérfanos terapéuticos".

El primer paso fue determinar qué es la epilepsia encontrando que aun cuando se sabe poco del mecanismo epiléptico, se reconoce que se trata de un desequilibrio de las fuerzas excitadoras e inhibitorias en el sistema nervioso central.

Asumiendo también que existen diferentes tipos de epilepsias para lo cual fue necesario una clasificación de ellas ya que esto es importante definir, para poder establecer tratamientos terapéuticos adecuados a cada situación.

Dentro del diagnóstico diferencial es importante descartar o verificar la presencia de un posible padecimiento epiléptico y poder así seleccionar los fármacos que se deberán administrar, esto con el fin de obtener los mejores resultados en el control de las crisis y de la calidad de vida que tendrá el paciente.

Dentro de este diagnóstico es importante reconocer que los infantes no tienen la misma capacidad de biodisponibilidad en su absorción, distribución, metabolismo y excreción por lo tanto los efectos adversos, las interacciones farmacológicas, la dosis y la vía de administración no pueden ser iguales en niños que en adultos.

De los medicamentos de uso frecuente se encuentran la carbamazepina, difenilhidantoína, ác. valproico, fenobarbital, primidona, clonazepam clobazam y de los nuevos fármacos mejor conocidos están vagabatrina, lamotrigina y felbamato.

De acuerdo a la literatura, el fármaco más utilizado en México para el tratamiento de la epilepsia es la carbamacepina, (20) este fármaco es el que presenta una mayor eficacia con respecto a otros antiepilépticos además que las reacciones adversas que presenta son las menos graves y sus interacciones farmacológicas son las que ocasionan menos problemas al paciente.

El segundo fármaco de elección es el Acido valpróico.

Sin embargo existe información que en algunos casos como epilepsias que presentan convulsiones tónico – clónicas generalizadas, se ha optado como de primera elección el ác. Valpróico pasando a ser a segundo termino el valproato, la carbamazepina y la difenilhidantoína.

Debido a que la experimentación es restringida en niños los nuevos productos serán inseguros al nivel pediátrico y solo con el tiempo y después de que sean administrados se podrá decidir si se utilizan en la terapia para los niños con problemas epilépticos o no.

Por esto el contar con información actualizada acerca del manejo terapéutico de los antiepilépticos, proporciona una herramienta útil para el adecuado uso de la farmacoterapia en pacientes epilépticos.

Es en este sentido la participación activa del químico farmacéutico biólogo contribuye como parte del equipo de salud a proporcionar información acerca de los riesgos y beneficios sobre el uso racional de los anticonvulsivos.

Conclusión

Se realizó una revisión bibliográfica del tratamiento farmacológico de la epilepsia en pacientes pediátricos.

Este trabajo proporciona una herramienta útil para el adecuado manejo terapéutico en infantes epilépticos.

La mejor elección de tratamiento farmacológico será dada con un buen diagnóstico diferencial y tomando en cuenta todas las características de biodisponibilidad de los pacientes.

Además de los medicamentos que se han manejado hasta hoy como la carbamacepina y el ácido valproico de amplio uso en México, es importante el desarrollo de nuevos productos, sin embargo, es necesario realizar estudios de farmacovigilancia para evaluar la seguridad y eficacia de estas nuevas terapias en los niños.

Se destaca así la importancia del químico farmacéutico biólogo en la elaboración de este tipo de documentos para el control de los tratamientos terapéuticos en pacientes pediátricos.

GLOSARIO (21) (4)

ADENOMA	Tumor epitelial, benigno generalmente de estructura semejante al de una glándula
ANAMNESIS	Parte del examen clínico que reúne todos los datos personales y familiares del enfermo anteriores a la enfermedad.
ANÓXICO	Convulsiones durante un síncope.
ASINCRÓNICA	Ocurrencia en tiempos distintos de fenómenos normalmente sincrónicos, coordinación alterada.
ASIMÉTRICA	Falta de simetría disimilitud en las partes u órganos correspondientes de los lados opuestos del cuerpo que normalmente son semejantes.
ATAXIA	Trastornos del movimiento voluntario, que aparece estando conservada la fuerza muscular, la alteración de cualquiera de los mecanismos que intervienen en la realización del movimiento voluntario, dificultando su normal ejecución.
CATALEPSIA	Cierta condición generalizada de disminución de las respuestas a estímulos naturales del ambiente usualmente caracteriza trance.
CONVULSIÓN	Contracción violenta e involuntaria de la musculatura estriada del cuerpo. Puede ser tónica o clónica según sea continua o discontinua, de origen cerebral o espinal y secundaria a un mecanismo epiléptico (convulsión epiléptica).
CRIPTOGENICO	De origen oscuro, ignorado se dice especialmente de los <i>procesos infecciosos</i> cuya puerta de entrada o asiento se ignora.
CRISIS	Conjunto de estímulos nuevos e imprevistos trastornos psicológico o nervioso caracterizado por su brevedad, subitaneidad y violencia.
CONTRACEPTIVO	Agente o método que previene de concepción.
DISMORFISMO	Forma defectuosa de un aparato u órgano de la <i>economía</i> .

DISGENESIA	Trastornos de la facultad de procreación, desarrollo defectuoso <i>malformación</i> , degeneración cerebral.
DISPLACIA	Anomalia de desarrollo, carácter físico de degeneración, estigma
ESPASMO	Enfriamiento, contracción muscular involuntaria, exagerada y persistente de los músculos estriados voluntarios.
EPILEPTÓGENICAS	Se dice de centros o zonas cuya irritación provoca crisis epilépticas
FACOMATOSIS	Grupo de enfermedades de origen hereditario caracterizado por deformaciones congénitas en varias partes del cuerpo especialmente en el sistema nervioso central.
HIPOCRÓNICA	Falta de materia colorante
HIPSARRITMIA	Elevación del ritmo, en especial de los latidos cardiacos.
INGESTIÓN	Término general para los alimentos y bebidas destinados a ser introducidos por la boca.
LETARGIA	(LETARGO) estado patológico de sueño profundo y prolongado.
MÁCULAS	Estado de una superficie con manchas
MORBILIDAD	Proporción de personas que enferman en un sitio y tiempo.
MORBIMORTALIDAD	Estudio de las muertes que se ocasionan por la presencia de una enfermedad.
NISTAGMO	Cabecear de sueño(dormitar) espasmo clórico de los músculos motores del globo ocular, que produce movimientos involuntarios de éste en varios sentidos horizontales, verticales oscilatorios, rotatorios, o mixto.
OBNUVILACIÓN	Visión borrosa, cubrir de nubes.
PAROXISMO	Fase de una enfermedad en que los síntomas se manifiestan en su máxima agudeza, crisis repentina en que el paciente pierde la conciencia.
STATUS	Posición o prestigio social de una persona o un grupo.
TONICO	Tonicidad, tono de una estructura o tejido especialmente del músculo.

Bibliografía

- 1 Álvarez F R , Abordaje de la epilepsia en la infancia. Parte I, Revista Cubana Medicina General Integrada 1997, 13 (5): 469-473 p.
- 2 Brodie, M.J.: Drug interactions in epilepsy. *Epilepsia* 1992 33 (Supl 1): S13-S22
3. Bowman W. C. Farmacología. Edit. JIMS Barcelona 1969.
- 4 Cárdenas de la P.E., Terminología Medica Interamericana, 2ª Edición 1983
- 5 Clyd C James N, An overview of antiepileptic drugs therapy, *Am. J. Hospitalary Pharm*, 1993, 50: 5, S1-S30 p.
6. Cochran J., Cinco padecimientos neurológicos, *Atención Médica*, 1994; 7(9); 10-16
7. *Doreen M.M., Cumplimiento e incumplimiento de la administración de fármacos: aspectos clínicos y de investigación. Clínicas Pediátricas de Norteamérica, Nuevas Fronteras de la Farmacoterapia. Interamericana, I-1997 p 17-30.*
- 8 Dodson W. E. , Pharmacology and therapeutic aspect of antiepileptic drugs in Pediatrics, *J. Chid. Neurol.* 1994: 9:2: Pp 1-7.
9. Fisher E. S.H. Valproate Metabolites in Serum and Urine During Antiepileptic Therapy in Children with Infantile Spasms: Abnormal Metabolite Pattern Associated with Reversible Hepatotoxicity; *Epilepsia* 1992 33(1): Pp 165-171.
10. Gómez P. J., Gutiérrez M J y Col. "Controversias sobre el manejo de la Epilepsia" Centro de Comunicación Medica CIBA-GEIGY. Simposium Internacional 1993: 7-51
11. González Z.R., Fundamentos de Farmacia Clínica, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas de la Universidad de Chile Junio 1993. Pp. 253-262.
12. Goodman y Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica, Ed. Médica Panamericana, México, 1991. Pp 433-457
13. Goodman y Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica, Ed. Médica Interamericana, Mc.Graw Hill, 9ª Edición Vol 1, 491-519 p.
14. Gutiérrez M J. y Col. , "Epilepsia. Progresos en el Tratamiento Centro de Comunicación Medica CIBA-GEIGY. Simposium Internacional. 1993: Pp 7-51.

15. Ichiro M, Aspectos fisiopatológicos y metabólicos de anticonvulsivos. Revistas Clínicas Pediátricas de Norteamérica "Farmacología Clínica". Interamericana
16. Herranz JL," Nuevos antiepilepticos: v agabatrina,lamotrigina, felbamato". Revista Mexicana de Pediatría, 1995 62: 2 : 63-70
17. Koepp M.J. et. Al. , Comparison of EEG, MRI and PET in reading epilepsy: a case report. Epilepsy Research 29(1998), 251-257
18. Krupp. Et. Al. "Diagnostico Clínico y Tratamiento 1993. 28º Edición El Manual Moderno SA de CV, México 1993: 18
19. Litter M. Compendio de farmacología El ateneo. 4ª Ed. Argentina. 1992., p. 135-144.
20. López H., Pérez Z., Antiepilepticos en pediatría.viejos medicamentos (Primera parte) Revista Mexicana de Pediatría ,1998:65:3 Pp 128-135.
21. Mascaroy P.,Diccionario Terminologico de Ciencias Medicas,Salvat Undécima Edición, 1983
22. Marcelli D. Manual Psicopatología del niño Ed. MASSONSA. Barcelona: 1996 Pp 273-290.
23. Microsoft Corporation. Cerebro, Enciclopedia Microsoft ® Encarta® 98 1993-1997.
24. Peña G.J., Manejo Terapéutico del Paciente Epiléptico, Tesis 1997
- 25 Psicofama,S. A. De C. V. PROMOCIÓN MÉDICA, Anticonvulsivos, Vademécum /45-52(1997)
26. Rosa M V de la.Aspectos clínicos, electroencefalográficos y neurorradiológicos de la epilepsia en menores de un año. Revista Mexicana de Pediatría. 61, 4 (1994) 192-196.
27. Rosa m M V de la "Escala predictiva para el pronóstico de las crisis epilépticas en niños" Revista Mexicana de Pediatría 1995. 62 / 5 / 182-186.

28. Rowell M. Et. al. Límites éticos de la experimentación farmacológica, Clínicas Pediátricas de Norteamérica, Nuevas Fronteras de la Farmacoterapia, Interamericana, 1997-1-pp 31-46.
29. Rubio D.F Epilepsia, 2ª edición, México, E. D. Trillas, 1989, p. 382
30. Serrano R. O., Tratado de Medicina Interna, 2ª Edición, México, El Manual Moderno 1994, 64-71
31. Shun-Sheng Chen, and Col. Effects Antiepileptic Drugs on Sperm Motility of *Normal Control and Epileptic Patients with Long-Term Therapy*.
32. Taylor C:P: et. Al. A summary of mechanistic hypotheses of gabapentin Pharmacology. *Epilepsy Research* 29, (1998) 233-249.
33. Valenzuela P.M., Manejo de Medicamentos en Lactantes y Niños, 253-262
34. Wallace S.J. Myoclonus and epilepsy in childhood: A review of treatment with valproate, ethosuximide, lamotrigine and zonisamide. *Epilepsy Research* 29(1998) 147-154.
35. Yee J.M. et. Al. Vigabatrin enhances promoted release of GABA in neonatal rat optic nerve, *Epilepsy Research* 29 (1998) 195-200.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**