



Anticonvulsivantes: una aproximación a la farmacología clínica de estos medicamentos

Omaira Velázquez de Campos ¹.

¹Pediatra. Profesor Agregado de Farmacología. Cátedra de Farmacología,
Escuela Luis Razetti, Universidad Central de Venezuela
oma.campos@gmail.com

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina -
Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 22 de Abril del 2016 a la Revista Vitae Academia Biomédica
Digital.

RESUMEN

En esta publicación queremos hacer una revisión de la aproximación medicamentosa al tratamiento de las epilepsias. Se comenta acerca de la definición actual de epilepsia y de los tipos de convulsiones. Se discuten los mecanismos conocidos de acción de los distintos medicamentos más utilizados y su utilidad en los diferentes tipos de convulsiones, su mecanismo de acción, datos farmacocinéticos de importancia así como sus indicaciones, precauciones y contraindicaciones. Se mencionan características particulares de las convulsiones en la edad infantil, en la mujer y en el anciano, con sus repercusiones en la terapia particular para cada uno de ellos. Esperamos que esta revisión sirva como una guía práctica. Este enfoque va dirigido especialmente a los estudiantes de Medicina, pero nos sentiremos honrados si otros estudiantes o profesionales lo encuentran apropiado.

PALABRAS CLAVE: Epilepsia, historia, fármacos anticonvulsivantes, efectos adversos

ANTICONVULSANTS: AN APPROXIMATION TO ITS CLINICAL PHARMACOLOGY

SUMMARY

In this publication we want to do a review of the pharmacological approach to the treatment of epilepsy, with comments about the current definition of epilepsy and the types of seizures. We discuss the known mechanisms of action of the various medications most commonly used and its usefulness in the different types of seizures, its mechanisms of action, pharmacokinetic data of importance as well as their indications, precautions and contraindications. Mention specific characteristics of seizures in childhood, in women and in the elderly, with their impact on the particular therapy in each case. We hope that this review will serve as a practical guide. This approach is intended especially for students of medicine, but we shall be honored if other students or professionals find it appropriate.

KEY WORDS: Epilepsy, history, anticonvulsant drugs, adverse effects

ANTICONVULSIVANTES: UNA APROXIMACIÓN A LA FARMACOLOGÍA CLÍNICA DE ESTOS MEDICAMENTOS

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una enfermedad conocida desde la antigüedad. En los albores de la medicina se utilizaban la sangría, la trepanación y otros métodos cruentos para diversos padecimientos, incluida la epilepsia. Las creencias mágico-religiosas influyeron en su terapia durante siglos. Se conocía como la “Enfermedad Sagrada” y eso elevó a varios mortales (ejemplo, a algunos faraones) a la condición de dioses, a la vez que permitió llevar a la hoguera a muchas supuestas brujas que la padecían. Sin embargo, Hipócrates, llamado el Padre de la Medicina, cerca del año 400 antes de Cristo, escribió un tratado “Acerca de la Enfermedad Sagrada”, *«Me parece que la llamada enfermedad sagrada no es más divina que cualquier otra. Tiene una causa natural, al igual que las restantes enfermedades. Los hombres creen que es divina precisamente porque no la conocen...»* ⁽¹⁾

La era medicamentosa comenzó ciertamente con los bromuros en 1.857; posteriormente aparecieron los barbitúricos, con el fenobarbital a la cabeza, luego conocimos la difenilhidantoína o fenitoína y posteriormente todo un arsenal hasta llegar a nuestros días.

La epilepsia es una condición clínica tratable. La meta del tratamiento es el logro de un estado libre de convulsiones, con efectos secundarios por el tratamiento que sean tolerables por el paciente y sus familiares. Los medicamentos anticonvulsivantes han demostrado tener una efectividad moderada dependiendo del tipo de epilepsia, pero difieren en cuanto a los efectos adversos que provocan y las interacciones medicamentosas que pueden presentar con otros medicamentos anticonvulsivantes o con medicamentos diversos de otros grupos farmacológicos. ⁽²⁻⁵⁾

Convulsión no significa epilepsia. Podemos tener un episodio convulsivo por diversos factores (convulsiones provocadas): metabólicos, traumáticos, hipóxicos, privación de sueño, etc. Una convulsión no provocada es una sacudida aislada o en grupos que ocurren en un período de 24 horas en una persona mayor de 1 mes de edad, en ausencia de factores precipitantes. Entre las convulsiones no provocadas debemos considerar las convulsiones agudas

sintomáticas, las cuales son episodios que se presentan luego de un daño sistémico o en estrecha asociación temporal con un insulto cerebral (convulsiones febriles, trauma craneano, infección, asfixia, agentes tóxicos, tumor cerebral, craneotomía, etc.). Las convulsiones no provocadas pueden ser únicas o recurrentes. El riesgo de convulsiones recurrentes se incrementa luego de una segunda convulsión no provocada. Los factores de predicción más consistentes para la recurrencia son un EEG anormal y la presencia de un examen neurológico anormal. (2-5)

Según la definición que se aceptaba previamente, la epilepsia se definía como la ocurrencia de dos o más convulsiones no provocadas (Comisión sobre Epidemiología y Pronóstico, Liga Internacional contra la Epilepsia [ILAE], 1993), caracterizadas por la aparición recurrente de fenómenos anormales de tipo motor, sensitivo, sensorial, vegetativo o psíquico, con o sin pérdida de la conciencia, y acompañadas de anomalías electroencefalográficas características. En el año 2013 la ILAE aceptó las recomendaciones de un Grupo de Trabajo para modificar las definiciones anteriormente aceptadas (6). Según la nueva definición, una convulsión es la ocurrencia transitoria de signos y/o síntomas debido a una actividad anormal excesiva o sincrónica neuronal en el cerebro, y la epilepsia se define como un trastorno de la actividad eléctrica en diferentes zonas del cerebro, caracterizado por una predisposición definida a generar convulsiones, con consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta condición. Resumiendo, de acuerdo con la nueva definición clínica operacional de la ILAE, la epilepsia se considera una enfermedad neurológica definida por cualquiera de las tres siguientes condiciones: (1) Al menos dos convulsiones no provocadas (o reflejas) ocurriendo con una diferencia mayor de 24 horas entre ellas; (2) una convulsión no provocada (o refleja) y una probabilidad de nuevas convulsiones similar al riesgo general de recurrencia (al menos 60%) después de dos convulsiones no provocadas, ocurriendo en los siguientes 10 años. [Este nivel de riesgo ocurre con lesiones remotas estructurales, tales como un ictus, infección del SNC, ciertos tipos de lesión cerebral traumática, diagnóstico de un síndrome epiléptico específico u otros factores de riesgo] y (3) diagnóstico de un síndrome epiléptico; aquellos con convulsiones reflejas recurrentes, por ejemplo convulsiones foto-sensibles, también son considerados como portadores de epilepsia. Esta nueva definición se ha visto acompañada de múltiples comentarios a favor y en contra por parte de los neurólogos en ejercicio. (7)

La epilepsia no necesariamente es una condición permanente en la vida de un individuo y se puede considerar resuelta si una persona ha estado libre de convulsiones por los últimos 10 años, con al menos 5 años libre de medicamentos anticonvulsivantes, o cuando esa persona ha pasado la edad de un síndrome epiléptico dependiente de la edad. (2,3)

Hay tres tipos fundamentales de convulsiones (mejor llamadas crisis, por cuanto pueden acompañarse o no de convulsiones): las focales (antiguamente llamadas parciales), las generalizadas y las no clasificadas. Esta clasificación es elemental, ya que hay algunas que son mucho más complejas y existen más de 40 formas distintas de epilepsia. (2,4)

Lo importante de establecer un diagnóstico adecuado del tipo de crisis que presenta el paciente radica en el hecho de que muchos fármacos que son adecuados para tratar crisis focales y generalizadas tónico-clónicas pueden empeorar otros tipos de crisis, entre ellos las

crisis de tipo ausencia. ⁽⁸⁾

La terapia medicamentosa es uno de los enfoques para tratar la epilepsia. Si los fármacos no son exitosos se puede plantear el uso de una dieta especial, la dieta cetogénica, ⁽⁹⁾ la cirugía o las distintas técnicas de estimulación cerebral o neurológica. ^(26, 27)

No todas las crisis se deben tratar. La epilepsia (una tendencia continua a tener convulsiones) sí debe ser tratada. En cambio, un lactante que presente una convulsión febril pero que no tenga alteración del EEG o una condición pro-convulsiva no debe ser tratado de rutina. El tratamiento indiscriminado de la primera convulsión no provocada con medicamentos antiepilépticos no se recomienda. ⁽²⁻⁴⁾

Crisis focales

Las crisis focales se originan en áreas discretas de la corteza cerebral. Pueden ser simples o complejas. Las crisis focales simples pueden causar síntomas motores, sensoriales, autonómicos o psíquicos sin alteración de la conciencia. Las crisis focales complejas se caracterizan por una actividad convulsiva focal acompañada por una afectación transitoria de la capacidad del paciente de mantener el contacto normal con su entorno. Las crisis focales se pueden difundir a ambos hemisferios y ocasionar una convulsión generalizada, usualmente de la variedad tónico-clónica. La mayoría de las convulsiones son focales, algunas cifras señalan un porcentaje mayor del 50%. ^(3,4)

Crisis generalizadas

Las crisis generalizadas se originan de forma simultánea de ambos hemisferios cerebrales. Cursan con pérdida de conciencia, a excepción de las crisis mioclónicas. Pueden acompañarse o no de convulsiones. La crisis más conocida es la generalizada tónico-clónica ("Grand Mal"), pero pueden incluirse en este grupo las crisis tónicas, clónicas, atónicas, mioclónicas o la llamada ausencia ("Petit Mal").

Crisis no clasificadas

No todas las crisis se pueden dividir en focales o generalizadas. Algunas entran en el grupo de "no clasificadas". En este grupo se incluyen las convulsiones neonatales y los espasmos infantiles.

ACCIÓN DE LOS ANTICONVULSIVANTES

Los fármacos anticonvulsivantes (AC) son puramente sintomáticos, no ejercen una acción preventiva o antiepileptogénica. El médico tratante debe seleccionar el fármaco o combinación de fármacos que controle mejor las crisis del paciente particular con un grado satisfactorio de eventos adversos. Por lo general se acepta que aproximadamente 50% de los pacientes pueden lograr un control satisfactorio de las crisis y otro 25% puede mejorar significativamente. ⁽²⁻⁴⁾

Mecanismo de acción de los anticonvulsivantes

Los fármacos anticonvulsivantes (AC) son puramente sintomáticos, no ejercen una acción preventiva o antiepileptogénica. El médico tratante debe seleccionar el fármaco o combinación de fármacos que controle mejor las crisis del paciente particular con un grado satisfactorio de eventos adversos. Por lo general se acepta que aproximadamente 50% de los pacientes pueden lograr un control satisfactorio de las crisis y otro 25% puede mejorar significativamente. (2-4)

Los mecanismos de acción de los anticonvulsivantes son muy variados. Los más aceptados incluyen:

- a) Limitación de la descarga repetitiva, promoviendo el estado inactivo del canal del Na^+
- b) Aumento de la inhibición por el ácido gamma-aminobutírico (GABA)
- c) Limitación de la actividad del canal del Ca^{++} activado por voltaje (corriente T)
- d) Antagonismo del glutamato
- e) Otros mecanismos

La Tabla 1 nos muestra un resumen de los mecanismos de acción más conocidos para los principales anticonvulsivantes.

Tabla 1: Mecanismos de acción más conocidos para los anticonvulsivantes

Fármaco	Mecanismo de acción más conocido			
	Bloqueo canales Na^+	Potenciación GABA	Antagonismo glutamato	Bloqueo canales Ca^{++}
Fenobarbital		+	+	
Ácido valproico	+	+		+
Carbamazepina	+			
Fenitoína	+			
Etosuximida				+
Lamotrigina	+		+	
Topiramato	+	+	+	
Felbamato	+	+	+	
Gabapentina		+	+	
Levetiracetam	Otro mecanismo diferente (Proteína SV2A)			

Las Figuras 1 y 2 nos muestran esquemáticamente las acciones de las drogas anticonvulsivantes específicamente aquellas que favorecen la inhibición de la transmisión neuronal o las que reducen la excitación neuronal. Se incluyen en estas figuras 2 compuestos que no son anticonvulsivantes pero que comparten los mecanismos de acción (magnesio y ketamina).

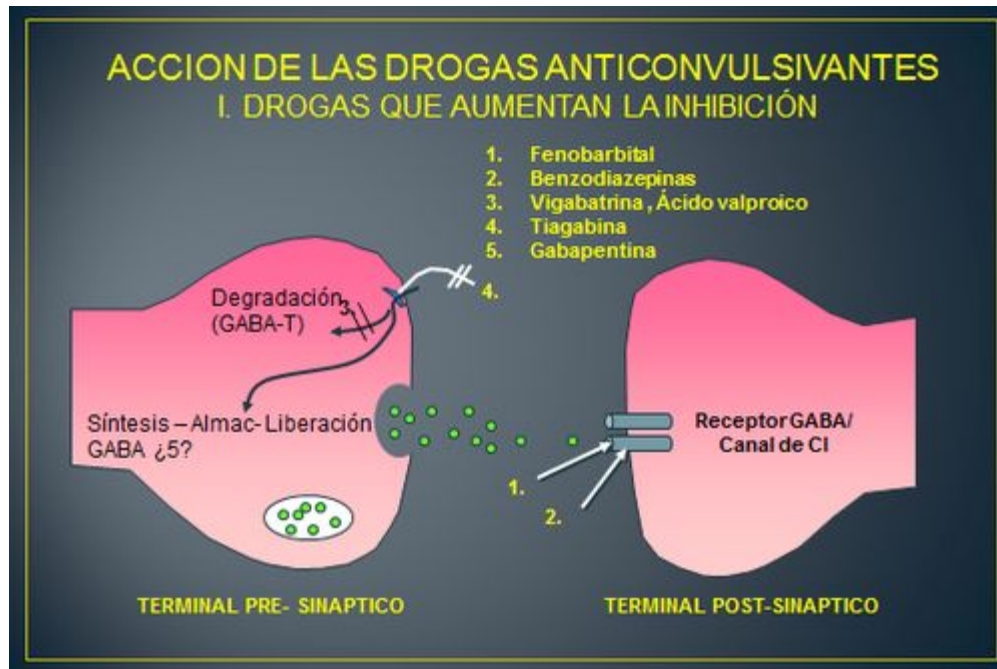


Figura 1: Acción de las Drogas Anticonvulsivantes. Drogas que Aumentan la Inhibición Neuronal (Adaptado de Ref. 5)

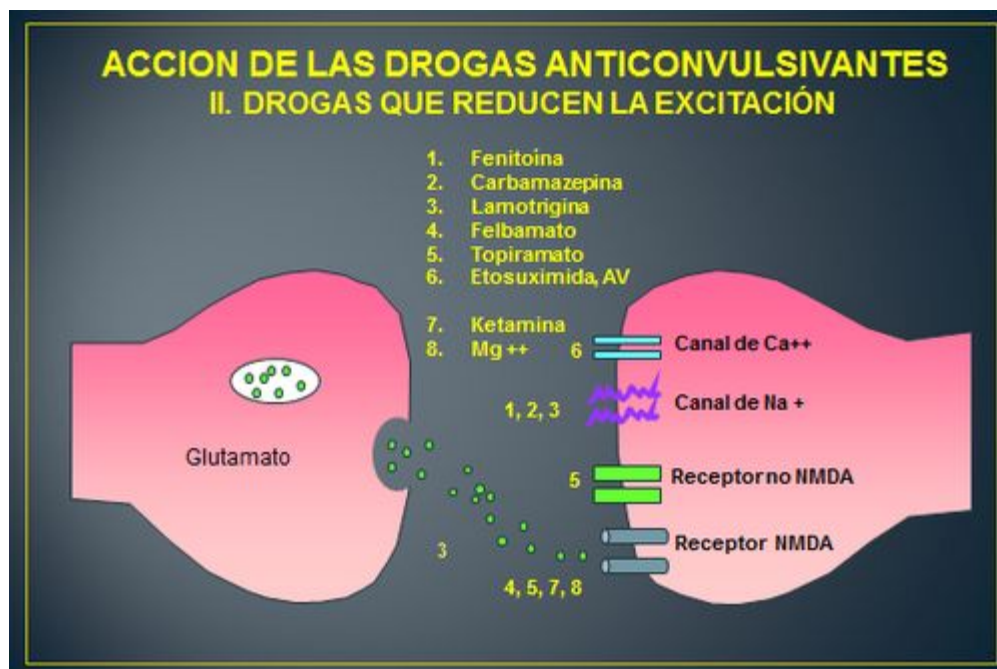


Figura 2: Acción de las Drogas Anticonvulsivantes. Drogas que Inhiben la Excitación Neuronal (Adaptado de ref. 5)

Con base a estas acciones, los AC pueden dividirse en los siguientes grupos:

Grupo 1: Fármacos que aumentan la inhibición neuronal: Tenemos aquí fundamentalmente las benzodiacepinas, el fenobarbital y el ácido valproico

Grupo 2: Fármacos que inhiben los mecanismos excitatorios, representados fundamentalmente por la lamotrigina, topiramato y felbamato. El fenobarbital también inhibe la acción del glutamato.

Grupo 3: Fármacos que actúan sobre canales iónicos: Se mencionan en este grupo al ácido valproico, carbamazepina, fenitoína, lamotrigina y felbamato referente al canal de Na^+ ; ácido valproico y etosuximida con relación al canal de Ca^{++} .

Grupo 4: Fármacos con otro mecanismo de acción: levetiracetam, felbamato

MECANISMOS DE ACCIÓN

Fármacos del Grupo 1. Fármacos que aumentan la inhibición central

El mayor neurotransmisor inhibitorio a nivel del sistema nervioso central (SNC) es el GABA. Se han descrito dos tipos de receptores al GABA: GABAA y GABAB. El receptor GABAA se encuentra en el extremo postsináptico en las dendritas, en la membrana somática y en el segmento inicial del axón. Se trata de una macromolécula que contiene sitios de unión para el GABA, picrotoxina, neuroesteroides, barbitúricos, alcohol y benzodiacepinas, y un canal selectivo para el cloro. Al unirse el GABA a su sitio receptor, se produce la apertura del canal de cloro, y por lo tanto el ión penetra al interior celular. Con la entrada de cloro se hiperpolariza la membrana celular y se inhibe la descarga neuronal. El receptor GABAB se encuentra en la membrana postsináptica y en el terminal presináptico y probablemente se halle acoplado a canales de potasio y calcio. La activación del receptor postsináptico incrementa la conductancia al K^+ produciendo un potencial inhibitorio lento mediado por K^+ . La activación del receptor presináptico disminuye la entrada de Ca^{++} y en consecuencia la liberación de las monoaminas y de los aminoácidos excitatorios. (2-5)

Las benzodiacepinas se unen a sitios receptores específicos en el complejo receptor GABA, aumentando la frecuencia de apertura del canal de cloro. El fenobarbital también se une a un sitio específico en el complejo GABA con lo que aumenta la duración de la apertura del canal de cloro. Además se plantea que inhibe las respuestas excitatorias al glutamato. El ácido valproico posee dos mecanismos conocidos de acción anticonvulsivante y se plantea un tercero: Por una parte inhibe de manera reversible las enzimas encargadas de la degradación del GABA, como son la GABA-transaminasa y la semialdehído-succínico-deshidrogenasa; además aumenta la acción de la glutámico-descarboxilasa, enzima responsable de la síntesis del NT. Además el ácido valproico inhibe las descargas repetitivas de alta frecuencia por su acción sobre los canales de sodio; por último, se ha planteado su acción inhibitoria sobre

canales de calcio. Estas múltiples acciones del valproato lo hacen ser “un anticonvulsivante de amplio espectro”, en convulsiones focales y generalizadas incluyendo crisis de ausencia.

La vigabatrina y la tiagabina son fármacos que tienen un tiempo relativamente corto en el mercado. La vigabatrina actúa como “inhibidor suicida” de la enzima GABA-transaminasa incrementando los niveles de GABA en el SNC. Posee un efecto adverso serio relacionado con reducción del campo visual, por lo que su uso está muy restringido. La tiagabina inhibe la recaptación de GABA hacia las neuronas y la glía, con lo cual éste (GABA) aumenta en la biofase. (4, 5, 10, 14)

Fármacos del Grupo 2. Fármacos que disminuyen el nivel de excitación central

El principal aminoácido excitador en el SNC es el glutamato. Uno de sus receptores es el NMDA (N-metil-D-aspartato), el cual es un receptor ionotrópico. El receptor contiene además canales para Na^+ , K^+ y Ca^{++} . La activación del receptor NMDA por el glutamato trae como consecuencia cambios conformacionales en la proteína con la consiguiente apertura de los canales iónicos. Como resultado, se produce la despolarización y excitación neuronal. Su función en actividades fisiológicas está relacionada con la memoria y la nocicepción. Sabido es que la administración de ketamina, un anestésico antagonista NMDA, produce amnesia. Con respecto a la nocicepción, se conoce la participación del glutamato en la transducción del dolor en el nivel espinal y en la sensibilización central. Son varios los fármacos que se han estudiado como antagonistas del receptor NMDA, pero muchos de ellos han debido de ser retirados por efectos adversos. Se está investigando el papel de fármacos con acción NMDA en áreas como: epilepsia, dolor, demencias, esquizofrenia.

La lamotrigina disminuye por una parte la liberación del glutamato y por la otra actúa sobre los canales de Na^+ voltaje-dependientes.

Otros fármacos que muestran antagonismo del glutamato son el fenobarbital, topiramato, felbamato y gabapentina.

Fármacos del Grupo 3. Fármacos que actúan sobre canales iónicos

Aquí hablaríamos de 2 grandes sub-grupos: a) Fármacos que actúan sobre el canal del sodio, y b) Fármacos que actúan sobre el canal del calcio. Recientemente se ha mencionado también la posibilidad de descubrir fármacos que actúan sobre los canales de potasio.

a.- Fármacos que actúan sobre el canal del sodio. En este grupo se incluyen fundamentalmente fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina. Estos fármacos disminuyen las descargas repetitivas de alta frecuencia

b.- Fármacos que actúan sobre el canal del calcio. Aquí se incluye fundamentalmente la etosuximida, un fármaco muy antiguo, y también el valproato. Esta acción está muy relacionada con la capacidad de ser efectivos en crisis generalizadas tipo ausencia.

c.- Fármacos que actúan sobre el canal de potasio. Algunos agentes vasodilatadores, como el cromakalim, son capaces de estimular la apertura de dichos canales y han demostrado actividad antiepiléptica experimentalmente; la carbamazepina y oxcarbamazepina también

tienen acción sobre el canal de potasio. La retigabina también es un fármaco de aprobación relativamente reciente que actúa a nivel del canal de potasio, pero para el cual se han descrito alteraciones oculares que limitan su uso. (10, 14)

Fármacos del Grupo 4. Fármacos con otros mecanismos de acción

El topiramato manifiesta acción a nivel de los canales de sodio, aumenta la actividad GABAérgica y tiene una débil actividad de anhidrasa carbónica, además de actuar como antagonista de los receptores AMPA/ Kainato.

El felbamato es un fármaco de actividad restringida debido a efectos secundarios importantes (aplasia medular, hepatotoxicidad). Se le ha descrito potenciación del GABA y antagonismo del glutamato, además de acción sobre el canal del sodio.

El levetiracetam no se une a ninguno de los tipos estudiados de receptores; en su lugar se une a una proteína situada en la membrana sináptica, la SV2A, la cual parece ser importante para la disponibilidad de vesículas calcio-dependiente de neurotransmisores (NT), listas para liberar su contenido.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrito así de manera resumida el mecanismo de acción de los distintos anticonvulsivantes, pasemos a detallar algunos de los anticonvulsivantes más conocidos y más utilizados en nuestro medio. Esta no será una revisión exhaustiva de cada uno, pero sí resaltaré las características más importantes para el estudiante.

1. **Fenobarbital.** Es un oxibarbitúrico en el cual, a diferencia de los barbitúricos en general, la acción antiepiléptica aparece a dosis inferiores a las que producen sedación e hipnosis. Actúa activando el receptor post-sináptico de GABA. Su absorción oral es lenta pero completa. Por vía intravenosa alcanza concentraciones máximas en plasma a los 15-30 minutos después de su administración, lo que limita su utilidad en el estatus epiléptico. Se elimina fundamentalmente por vía hepática. Entre un 10 y un 30% se elimina sin metabolizar por el riñón (posibilidad de facilitar su eliminación alcalinizando la orina). Su vida media aproximada es de 90 horas. Es un inductor enzimático prototipo, lo cual se debe tener en cuenta al administrarlo con otros medicamentos, anticonvulsivantes o no. Como efectos adversos importantes hay que recordar la sedación y la somnolencia, especialmente al inicio del tratamiento. En niños y ancianos puede haber excitabilidad paradójica. Está contraindicado en porfiria. Puede producir exantemas diversos; hepatomegalia, depleción de ácido fólico, vitamina D y protrombina, osteomalacia y hemorragias en recién nacidos de madres tratadas. Es un fármaco que se utiliza en las convulsiones del recién nacido, en las crisis generalizadas tónico-clónicas y en las convulsiones focales. Efecto limitado en el estatus epiléptico por lo tardío de su inicio y la posibilidad de depresión respiratoria. Está contraindicado en las ausencias ya que puede empeorarlas. No se debe indicar en el tratamiento profiláctico de convulsiones febriles. Rango terapéutico de concentraciones séricas: 15-40 mcg/ mL.

2. **Fenitoína.** Es un fármaco no sedante, de acción sobre el canal del sodio, prolongando el período de inactivación del canal. Su absorción oral es buena, no así cuando se administra por vía intramuscular (absorción irregular). Debido a los excipientes que se utilizan en su fabricación, la administración por vía intravenosa tiene importantes limitaciones: solo deben utilizarse soluciones frescas y preparadas en solución salina (NaCl 0,9% o solución fisiológica), nunca en solución glucosada porque precipita; la concentración de fenitoína en la solución no debe ser mayor de 5 mg/ mL; la velocidad de infusión debe ser menor a 50 mg/ minuto. La administración rápida puede producir arritmias cardíacas importantes y alteraciones de la presión arterial. La fenitoína se une en una elevada proporción (90%) a las proteínas plasmáticas. En estados de hipoalbuminemia aumenta su fracción libre. A concentraciones terapéuticas en plasma su eliminación sigue una cinética lineal, de primer orden, pero fácilmente se saturan los mecanismos y su eliminación pasa a tener una cinética de orden cero, lo cual puede producir incrementos muy marcados en la concentración plasmática, sin relación con el incremento en la dosis. Es un inductor metabólico muy importante, igual que el fenobarbital. Administrada en combinación con fenobarbital su metabolismo puede aumentar o puede disminuir, no hay una tendencia determinada, por lo que es importante controlar los niveles séricos. Efectos adversos: hirsutismo, hiperplasia gingival, hipoprotrombinemia en los recién nacidos de madres tratadas. Linfadenopatías importantes. Puede provocar efectos tóxicos marcados en el área cardiovascular (hipotensión, arritmias, bloqueo de rama). A concentraciones tóxicas aparece nistagmus, temblor, diplopia. Disminuye las concentraciones de vitamina D, puede producir osteoporosis y osteomalacia. Anemia megaloblástica. Neuropatía periférica. Exantemas, en algunos casos severos. Uso clínico: convulsiones focales, crisis tónico-clónicas generalizadas. Teniendo en cuenta las limitaciones de su uso intravenoso, puede utilizarse en estatus epiléptico (dosis de carga) como mantenimiento luego de la dosis intravenosa de diazepam. Rango terapéutico (con niveles normales de albúmina sérica): 10-20 mcg/mL. Cuando se requiere hacer incrementos en la dosis, se debe recordar que estos incrementos deben ser pequeños (25-50 mg por vez en un adulto) debido a su cinética saturable.

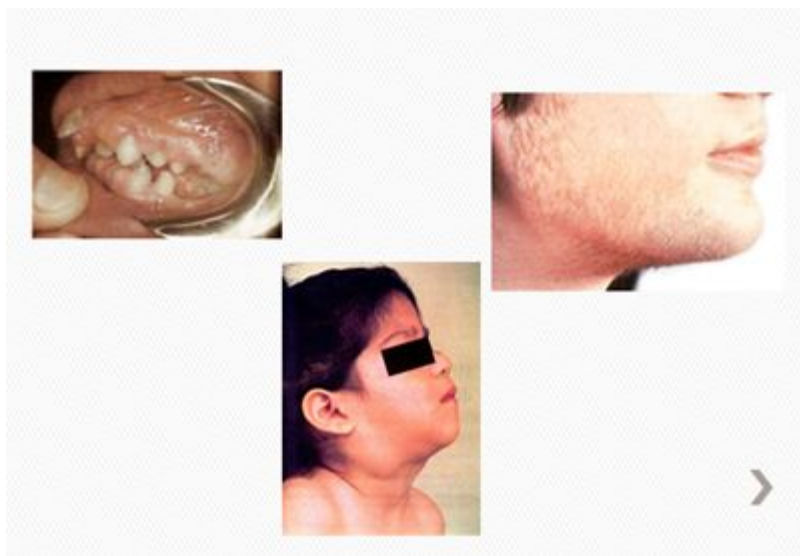


Figura 3: Algunos efectos adversos luego del uso de fenitoína: hiperplasia gingival, adenomegalias, hipertricosis

3. **Fosfenitoína.** La fosfenitoína, éster fosfato disódico de la 3-hidroximetil-5,5-difenilhidantoína, se ha desarrollado para sustituir a la fenitoína inyectable. Se autorizó en Estados Unidos en 1996. Su transformación en fenitoína se realiza mediante la acción de las enzimas fosfatasas presentes en diferentes tejidos del organismo. La transformación a fenitoína se produce 8 a 15 minutos después de su administración intravenosa; si se utiliza la vía intramuscular, las concentraciones no son terapéuticas hasta pasados 30 minutos. Como ventajas frente a la fenitoína tenemos que puede administrarse por vía intramuscular; por vía intravenosa, puede diluirse en solución salina o glucosada. Tiene mejor tolerabilidad que la fenitoína y puede administrarse en el estatus epiléptico sin las limitaciones en cuanto a la concentración requerida en la solución y la velocidad de administración (100 a 150 mg/ min en estatus epiléptico). Su solubilidad acuosa es mayor que la de la fenitoína y tiene menos riesgos de producir alteraciones cardiovasculares. ⁽¹⁰⁾

4. **Carbamazepina (CBZ).** Fue sintetizada en conexión con el antidepresivo tricíclico imipramina. Los estudios clínicos iniciales como fármaco anticonvulsivo datan de finales de la década de 1950. Su acción principal es a nivel de los canales de sodio, reduciendo los potenciales de acción de alta frecuencia; también actúa en la transmisión sináptica y en receptores para neurotransmisores, incluyendo purinas, monoaminas, acetilcolina y N-metil-D-aspartato (NMDA). Solo se administra por vía oral. Su absorción oral es buena. Se une a proteínas en un 80%. Se elimina por metabolismo hepático. Es inductora metabólica e induce su propio metabolismo (autoinducción). Produce un metabolito epóxido, responsable en parte de su neurotoxicidad. Efectos adversos: son frecuentes sobre todo si se inicia rápidamente el tratamiento, por lo que se recomienda una administración paulatina, incrementando la dosis en el transcurso de varias semanas: diplopia, visión borrosa, ataxia, mareos. Se han descrito efectos hematológicos frecuentes (leucopenia) y raramente otros más severos (neutropenia); se han presentado trastornos de la conducción cardíaca, agravamiento de hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca. Puede producir reacciones graves de exantemas. ⁽²⁻⁴⁾ En el año 2007, la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) de los Estados Unidos alertó sobre reacciones cutáneas severas y peligrosas, inclusive fatales (síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica) (SJS, TEN, por sus siglas en inglés) como consecuencia del uso de CBZ en pacientes con un alelo determinado del antígeno leucocitario humano (HLA), particularmente el HLA-B*1502. Este alelo se presenta casi exclusivamente en pacientes con ancestros de origen asiático. Se recomienda en estos pacientes realizar una prueba genética para el alelo mencionado antes de iniciar el tratamiento con CBZ ⁽⁴⁾. En un trabajo publicado en NEJM, ⁽¹¹⁾ un grupo de investigadores de Taiwán concluyó que la pesquisa de pacientes por el alelo HLA-B*1502 antes del inicio del tratamiento con carbamazepina y la exclusión de los pacientes que resulten positivos reduciría la incidencia de SJS-TEN inducidos por carbamazepina en pacientes asiáticos.

La carbamazepina está indicada en las crisis focales, especialmente las complejas; también es útil en las crisis tónico-clónicas generalizadas. Puede empeorar las ausencias. Se ha utilizado en la neuralgia del trigémino y en el tratamiento del trastorno bipolar. Rango terapéutico: 5-12 mcg/ mL.

5. **Oxcarbazepina.** Es un derivado de la carbamazepina. Se absorbe completamente y su vida media es de 8-13 horas. Tiene poca unión a proteínas. Presenta menos interacciones

farmacológicas que la carbamazepina y no presenta el fenómeno de autoinducción. Puede asociarse frecuentemente con hiponatremia (la cual puede empeorar las crisis) y con aumento de peso. Síntomas frecuentes son mareos, cansancio, somnolencia, diplopia, cefalea, síntomas gastrointestinales. ⁽¹⁰⁾

6. **Ácido valproico.** El ácido valproico se descubrió cuando era investigado como vehículo de otros fármacos indicados como anticonvulsivos. Se introdujo al mercado en Francia en 1969 pero no obtuvo licencia en EEUU hasta 1978. El ácido valproico está completamente ionizado al pH corporal y por ese motivo se puede asumir que la forma activa del ácido es el valproato, independientemente que se administre como ácido o como una de sus sales. Es un ácido graso carboxílico con propiedades anticonvulsivantes muy interesantes. Actúa inhibiendo las enzimas encargadas de la degradación del GABA, la GABA-transaminasa y la semialdehído-succínico-deshidrogenasa; por otra parte reduce las descargas repetitivas de alta frecuencia por su acción sobre los canales de Na^+ y además es capaz de reducir las corrientes de calcio en las neuronas aferentes primarias. Esta múltiple capacidad de acción del fármaco explica su posibilidad de ser un “anticonvulsivante de amplio espectro”, útil en convulsiones tónico-clónicas generalizadas, focales, epilepsias “reflejas” y también en crisis de ausencia típica y atípica. La absorción oral es rápida y completa; la vía rectal proporciona niveles comparables a la vía oral y se ha utilizado por vía de sonda nasogástrica en casos de pacientes en estatus epiléptico, en los cuales haya dificultad para cateterizar la vía venosa o en pacientes bipolares en crisis maníacas. Su eliminación es por metabolismo hepático y es un inhibidor metabólico, al contrario de los otros fármacos que hemos estudiado, que son inductores metabólicos. Su vida media es de 8-15 horas. La incidencia de efectos adversos es baja, apreciándose la posibilidad de alteraciones transitorias en las enzimas hepáticas y trombocitopenia. Sí es muy preocupante la posibilidad de efectos teratogénicos importantes, con defectos del tubo neural, lo que limita su uso en mujeres con potencial reproductor. Efectos que no serían aceptables cosméticamente por pacientes femeninas son el aumento de peso y el adelgazamiento capilar, llegando a alopecia. También se ha relacionado con el desarrollo de ovario poliquístico y resistencia a la insulina. En un grupo de niños en riesgo (niños menores de 2 años, con convulsiones refractarias y recibiendo múltiples tratamientos) la frecuencia de hepatopatía tóxica mortal con valproato es mucho mayor que en los pacientes que no tienen estas características. Por ser un inhibidor metabólico puede modificar las concentraciones plasmáticas de diversos fármacos, entre ellos fenitoína, carbamazepina, fenobarbital. En el caso de la administración conjunta con lamotrigina se hace imperativo iniciar esta última a dosis bajas e ir incrementando muy lentamente su dosis, a fin de evitar la posibilidad de exantemas severos o hasta mortales. Usos: En todos los tipos de epilepsia, inclusive la llamada epilepsia refleja y en el estatus epiléptico. Restricciones: mujeres en edad reproductiva, niños de riesgo (menores de 2 años, convulsiones refractarias, poli-terapia). ⁽²⁻⁴⁾

7. **Etosuximida.** Es un fármaco bastante antiguo, pero que sigue teniendo vigencia en el tratamiento de la ausencia de tipo clásico. Actúa a nivel de los canales de Ca^{++} , con lo que eleva el umbral de despolarización de las neuronas talámicas, impidiendo la difusión talamo-cortical de las descargas anormales. Su absorción oral es buena y se metaboliza por vía hepática. Vida media: 30-60 horas. Efectos adversos gastrointestinales, mareos, sedación. ⁽²⁻⁵⁾

8. **Benzodiacepinas.** Las benzodiacepinas que vamos a mencionar con utilidad anticonvulsivante en nuestro medio son el diazepam y el clonazepam. Actúan sobre receptores específicos en el complejo receptor GABA y son relajantes musculares. La absorción oral es buena. Por vía rectal diazepam consigue niveles muy rápidamente, lo que es muy útil en niños con convulsiones febriles, al administrarlo en las primeras horas de un proceso febril, evitando así la administración prolongada de un fármaco, cuando existe una ventana temporal en la cual su utilidad sería la máxima. Por vía intravenosa es útil (administración lenta) para yugular un estatus epiléptico. Sin embargo por su corta acción es conveniente administrar simultáneamente por otra vía venosa otro fármaco que pueda tener una duración más prolongada (por ejemplo, fenitoína intravenosa, con las precauciones ya mencionadas para su administración por esta vía, o la fosfenitoína). El clonazepam se ha indicado en las crisis mioclónicas (y ataques de pánico, que pueden confundirse con crisis epilépticas), pero tiene la desventaja de inducir rápidamente tolerancia y la posibilidad de dependencia y abstinencia. (2-5)

9. **Gabapentina.** A pesar de haber sido diseñada como análogo del GABA, la droga no se liga a los receptores GABAA o GABAB, no actúa sobre la recaptación del neurotransmisor ni eleva las concentraciones del mismo en la sinapsis. Su biodisponibilidad es de un 60%, sin verse afectada por la ingesta de alimentos. No se une a proteínas ni tiene interacciones metabólicas relevantes. Su vida media es corta (5-7 horas) y su eliminación es renal. Como efectos adversos produce sedación y aumento de peso. Se usa como medicamento adjunto en tratamientos para crisis focales. (2-5)

10. **Lamotrigina.** La lamotrigina tiene capacidad antifólica al bloquear la enzima dihidrofólico-reductasa. Inhibe los canales de Na^+ y disminuye la liberación del aminoácido excitatorio glutamato. La absorción y distribución es rápida y completa. Poca unión a proteínas. Su vida media en monoterapia oscila entre 12 y 50 horas (30 horas en promedio); utilizada con inductores metabólicos su vida media se reduce a 7-20 horas (promedio 15); utilizada con ácido valproico su vida media se prolonga a más de 50 horas. Efectos adversos: ataxia, diplopia, visión borrosa, náuseas, vómitos. Se han descrito casos muy severos de exantema, relacionados con la dosis. Debido a que el ácido valproico es inhibidor metabólico, cuando ambos fármacos se utilizan conjuntamente la incorporación de lamotrigina se debe hacer de manera muy paulatina. Se recomienda incorporar la lamotrigina en incrementos pequeños de menos de 25 mg cada dos días hasta llegar a la dosis indicada (100 – 300 mg) en más de 4 semanas. Se utiliza en crisis focales y generalizadas, incluyendo crisis de ausencia. (2-5, 10)

11. **Topiramato.** Bloquea los canales de Na^+ . Aumenta la actividad GABAérgica, inhibe la anhidrasa carbónica y antagoniza los receptores Kainato/ AMPA. Presenta un pico plasmático a las 2 horas de su administración. Su vida media de eliminación es de 21 horas. Pueden presentarse mareos, fatiga, ansiedad, problemas de concentración, dificultad para encontrar las palabras adecuadas en el lenguaje oral, confusión, pérdida de peso, parestesias y cálculos renales. Se ha descrito la posibilidad de “golpe de calor” por favorecimiento de deshidratación. (12, 13)

12. **Vigabatrina.** Inhibidor irreversible de la GABA-transaminasa. Vida media 7 horas. No se une

a proteínas. Efectos adversos: somnolencia, fatiga, ganancia de peso. Se ha relacionado con defectos persistentes del campo visual. Se indica como terapia adjunta en adultos con convulsiones focales complejas refractarias, en los cuales los beneficios potenciales sobrepasen el riesgo de pérdida de la visión. Es un producto que no está disponible en farmacias. (2-5, 10)

13. **Felbamato.** El felbamato es un anticonvulsivante de uso restringido por su toxicidad. Llegó a ser considerado un anticonvulsivo de amplio espectro, pero su utilización se ha limitado al tratamiento del Síndrome de Lennox-Gastaut. Reduce la corriente de sodio, aumenta el efecto del GABA y bloquea receptores NMDA. Efectos adversos: cefalea, náuseas, mareo, somnolencia, diplopia; las más graves incluyen hepatotoxicidad severa y anemia aplásica. (2-5, 10)

14. **Levetiracetam.** Relacionado químicamente con el piracetam, pero de acción completamente diferente. Su mecanismo de acción no está bien comprendido, pero se sabe que se une a la proteína sináptica SV2A, relacionada con la liberación exocítica de los neurotransmisores (NT). Desde su aprobación para su uso clínico en 2002, ha llegado a ser un fármaco anticonvulsivante de amplio uso, efectivo en convulsiones focales y generalizadas como medicamento solo o en combinación. Se ha utilizado también en estatus epiléptico. (14-16) Su biodisponibilidad oral es cercana al 100% y su cinética es lineal. La dosis solo precisa ser ajustada en pacientes con insuficiencia renal. Es un fármaco que no tiene interacciones medicamentosas conocidas. Es bien tolerado en un amplio rango de pacientes. Los efectos secundarios frecuentes están relacionados con el SNC: somnolencia, astenia, mareos.

Luego de revisar las características fundamentales de los fármacos anticonvulsivantes, en la siguiente tabla podemos resumir algunos datos farmacocinéticos fundamentales para los fármacos de más uso en nuestro medio.

Tabla 2: Datos farmacocinéticos relevantes de algunos anticonvulsivantes

Fármaco	Absorción	Vida media	Metabolismo	Unión a proteínas	Tiempo al estado estable	Observaciones
Fenobarbital	80-90%	Adultos: 96 h Niños: 50 h	Hepático 65% Inductor enzimático 20-30% por vía renal	50%	8-24 d	Por vía intravenosa (IV) demora 15 min en actuar
Difenilhidantoína	85-95%	12-40 h	Hepático 95% Inductor enzimático	87-90%	5-21 d	Cinética saturable
Carbamazepina	80%	14-17 h	Hepático Inductor y auto-inductor enzimático	75%	3 semanas inicialmente, 2-4 días luego de auto-inducción	Titulación. Dosis dividida
Ácido valproico	85-100%	11-20 h en monoterapia; 5-13 h en politerapia	Hepático 5% Inhibidor enzimático	80-95%	2-5 días	Precaución en niños de riesgo. Precaución en asociación con lamotrigina
Topiramato	Completa	21 h 59 h con función renal alterada	Hepático 30% excreción renal 70% en monoterapia	13-17%	4-5 días	Débil acción anhidrasa carbónica. Riesgo en pacientes deshidratados
Lamotrigina	Completa	12-50 h en monoterapia 12,6 h con inductores 70,3 h con ácido valproico	Hepático	55%	3-15 días	Titulación lenta, sobre todo si se combina con ácido valproico
Levetiracetam	Completa	6-8 h, con una vida media farmacológica más prolongada. Aumenta en insuficiencia renal	Metabolismo mínimo (27%) No hay interacciones medicamentosas conocidas	No significativo	2 días	Cinética lineal. Solo se requiere ajustar dosis en insuficiencia renal

CONSIDERACIONES ESPECIALES EN EL TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA

El tratamiento de la epilepsia debe hacerse al conocer el tipo de crisis presentes. En ocasiones no es fácil determinar con exactitud el tipo de crisis. Las crisis focales complejas pudieran confundirse en ocasiones con crisis de ausencia. Esto es necesario diferenciarlo, porque los medicamentos eficaces en crisis focales pueden empeorar las crisis de ausencia. (8, 20)

Una vez establecido el tipo de epilepsia, se debe seleccionar el fármaco de primera línea indicado para el paciente, tomando en consideración su edad, género, condición fisiológica y condiciones y tratamientos concomitantes.

En niños se debe tener en consideración que muchas alteraciones fisiológicas o patológicas diferentes de la epilepsia se pueden manifestar como crisis paroxísticas, por lo que una exhaustiva historia clínica y de antecedentes y, cuando esté indicado, el electroencefalograma (EEG) ayudarán a diferenciar entre trastornos del sueño, crisis psicógenas, trastornos del movimiento, fenómenos fisiológicos normales, a la vez que orienta el pronóstico. (17)

Un caso aparte lo representan las convulsiones febriles, las cuales se presentan en niños por lo general sin alguna patología de base; aproximadamente 3% de todos los niños tienen una convulsión febril antes de los 7 años de edad. ⁽¹⁸⁾ Por lo general son convulsiones tónico-clónicas (tipo Grand Mal) auto-limitadas y durando un promedio de 3 minutos cada una. No se recomienda tratamiento de mantenimiento para convulsiones febriles.

Igualmente, en los niños hay que considerar el distinto comportamiento metabólico y farmacocinético y la posibilidad de efectos adversos específicos. Las dosis varían de acuerdo con la edad y el peso de los niños. En la adolescencia el comportamiento farmacocinético es similar al de adultos, aunque hay que considerar otro factor que es la mayor dificultad para cumplir bien el tratamiento que tienen los adolescentes ⁽¹⁷⁻²⁰⁾ debido a su rebeldía y el comportamiento aventurero.

En niños se debe recordar que algunos fármacos como carbamazepina, fenobarbital y fenitoína, pueden empeorar algunas crisis generalizadas como ausencias y mioclonías o los espasmos del síndrome de West. ^{8, 20} Además de estos fármacos, todos los gabaérgicos (vigabatrina, gabapentina, pregabalina) están contraindicados en crisis generalizadas. El síndrome de West presenta una respuesta específica a algunos tratamientos como la vigabatrina y ACTH. En esta edad es más habitual la toxicidad hepática por ácido valproico, sobre todo en niños menores de 2 años con retardo mental y en politerapia. En ocasiones la dieta cetógena es una alternativa efectiva pero difícil de mantener. ⁽¹⁸⁾

En el caso de las mujeres, ^(21, 3) es imperativo recordar los efectos cosméticos negativos de fármacos como la fenitoína (hipertriosis, adenomegalias, engrosamiento gingival) y el valproato (aumento de peso, ovario poliquístico e hiperinsulinismo, alopecia), lo cual limita el uso de estos 2 anticonvulsivantes en un grupo importante de pacientes femeninas.

Con respecto al aspecto obstétrico, se sabe que la epilepsia no controlada es teratogénica, al igual que muchos de los fármacos anticonvulsivantes, fundamentalmente ácido valproico y fenitoína; tienen menor relevancia la carbamazepina y la lamotrigina; levetiracetam aún debe demostrar en el tiempo su inocuidad. En una publicación reciente de los resultados de un registro de embarazos, se recopilaron detalles en 3 607 casos de epilépticas embarazadas, con una tasa de 4,2 % de malformaciones congénitas mayores entre los niños expuestos a anticonvulsivos *in útero*, cifra que alcanzó al 6 % cuando se utilizaron varios anticonvulsivos conjuntamente, mientras que fue de 3,7 % cuando se administró una sola droga. ⁽³⁾ Esta es una de las razones por las cuales la orientación inicial al tratamiento de la epilepsia en la mujer (y en general) se debe enfocar a monoterapia con dosis bajas. La mujer que planea quedar embarazada debe tomar suplementos de ácido fólico aún antes de la concepción. Casi todos los anticonvulsivos reducen el efecto de los anticonceptivos orales, por lo que la mujer que desea evitar el embarazo debe utilizar medidas adicionales anticonceptivas.

Igualmente se debe tener en cuenta que el embarazo produce cambios farmacocinéticos por aumento del volumen sanguíneo, aumento del aclaramiento y disminución de la unión a las proteínas (se debe monitorizar más frecuentemente los niveles sanguíneos). Se ha propuesto que debe administrarse vitamina K antes del parto para evitar defectos de coagulación en el neonato. ^(3, 4)

Los ancianos son más sensibles a muchos fármacos, incluyendo los fármacos anticonvulsivantes, por lo que es aconsejable efectuar escaladas de dosis más lentamente y utilizar dosis menores. (2-4)

Orientación del tratamiento anticonvulsivante

Como ya se ha señalado, en lo posible, debería procurarse controlar las crisis con un solo medicamento (monoterapia) y con la dosis mínima efectiva. (22- 24)

En el año 2006 se publicaron lineamientos para la terapéutica, basados en la revisión sistemática de la literatura por parte de expertos de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE). (22) Los reportes publicados se agruparon en tres categorías (clase I, II y III), de acuerdo con la robustez del diseño del estudio y la calidad de los datos. Cada reporte se tabuló con referencia a la clase de reporte, el tipo de epilepsia (focal o generalizada) y la edad del paciente (niños, adultos, ancianos). Como resultado, las recomendaciones terapéuticas se expresaron en tres categorías: A = eficacia definitiva; B = eficacia probable; C = eficacia posible. Según esta clasificación, basado en una recomendación tipo A o tipo B, el fármaco en cuestión se podría considerar para monoterapia inicial. Basados en recomendaciones tipo C, el fármaco se podría considerar para monoterapia inicial pero se deberían considerar fármacos alternativos de primera línea. Según los resultados de los estudios realizados en epilepsia focal se hizo una recomendación tipo A para carbamazepina y fenitoína y una recomendación tipo B para el uso de valproato. Los estudios encontraron a la oxcarbamazepina efectiva para el tratamiento de epilepsias focales en niños y adolescentes y gabapentina y lamotrigina como efectivas para el tratamiento de epilepsias focales en el anciano (Recomendación tipo A) (Ver Tabla). Debido a la falta de estudios de alta calidad solo se pudieron hacer recomendaciones tipo C para el uso de fármacos de primera y segunda generación en epilepsias generalizadas y en epilepsia idiopática focal (Rolándica). Sin embargo, al momento de la revisión sistemática de Glauser, no estaba disponible evidencia publicada para otros fármacos de segunda generación (por ejemplo, levetiracetam). Gracias a estas evidencias y otros estudios aleatorios se recomienda carbamazepina o lamotrigina en adultos con epilepsias focales, oxcarbamazepina en niños y lamotrigina o gabapentina en ancianos. Para el uso en epilepsias generalizadas el fármaco sugerido es valproato, excepto en mujeres de potencial reproductor. (4, 22-24)

En la siguiente tabla se resumen las recomendaciones de fármacos con base al tipo de epilepsia, según la evidencia de efectividad.

Tabla 3: Evidencia de efectividad de la monoterapia inicial por tipo de epilepsia.

Tipo	Fármaco recomendado
Adultos, epilepsia focal	CBZ, FT (A); VPA (B); GBP, LTG, OXC, FB, TPM, VGB (C)
Niños, epilepsia focal	OXC (A); CBZ, FB, FT, TPM, VPA (C)
Ancianos, epilepsia focal	GBP, LTG (A); CBZ (C)
Adultos, convulsiones TC generalizadas	CBZ, LTG, OXC, FB, FT, TPM, VPA (C)
Niños, convulsiones TC generalizadas	CBZ, FB, FT, TPM, VPA (C)
Niños con ausencia	ESM, LTG, VPA (C)
TC = tónico-clónica; CBZ, carbamazepina; ESM, etosuximida; GBP, gabapentina; LTG, lamotrigina; OXC, oxcarbamazepina; FB, fenobarbital; FT, fenitoína; TPM, topiramato; VPA, valproato; VGB, vigabatrina	

Modificado de: (Ref. 23)

En ocasiones la monoterapia no es eficaz o la dosis llega a ser tan alta que fácilmente manifiesta toxicidad. En estos casos se puede y se debe indicar tratamiento múltiple; sin embargo, es imperativo tener en consideración las posibles interacciones medicamentosas, muy frecuentes entre los distintos anticonvulsivantes, con escasas excepciones (levetiracetam).

La opción de politerapia debe pensarse muy bien, especialmente en ancianos, niños con crisis refractarias y polimedicados y en mujeres, ya que estos grupos son más propensos a efectos adversos. Además del riesgo de malformaciones, puede haber efectos a largo plazo en la descendencia de madres que han recibido politerapia durante el embarazo. ⁽²⁵⁾

Un antiepiléptico no debe considerarse ineficaz hasta que haya transcurrido el tiempo necesario para alcanzar la fase de equilibrio y se hayan medido las concentraciones séricas. En caso de considerar sustituirlo, se debe ir introduciendo paulatinamente el segundo fármaco hasta alcanzar sus concentraciones terapéuticas; entonces el primer fármaco se debe retirar paulatinamente o mantener la combinación. En caso de suspensión brusca de algunos fármacos se puede precipitar un estatus epiléptico. A partir del momento en que el paciente cumple 2 años sin presentar crisis, se puede considerar la retirada progresiva del tratamiento, bajo control médico y EEG. ^(2-5, 22)

El enfoque global de la epilepsia incluye en casos de difícil manejo medidas no farmacológicas, entre las cuales se deben mencionar la cirugía y la estimulación neural, con lo cual se tienen opciones para evitar la politerapia con su costo implícito y así mejorar la calidad de vida de estos pacientes. ^(26, 27)

REFERENCIAS

1. Bottari J C; Apuntes sobre Historia de la Epilepsia, Marco Tulio Medina Editor. Las Epilepsias en Centroamérica 1ª Ed. 2001, Tegucigalpa, Honduras. pp 3-16
2. Armijo J A Fármacos antiepilépticos y anticonvulsivos. Florez J., Editor. Farmacología Humana 3ª Edición 1997, Barcelona, España; pp 479-501
3. Gil-Nagel A Fármacos anticonvulsivantes y antiepilépticos, Velázquez Editor. Farmacología Básica y Clínica 18ª Edición 2011. Editorial Médica Panamericana pp 243-259
4. Tratamiento Farmacológico de las Epilepsias Ed.: Elza Márcia Targas Yacubian, Guilca Contreras-Caicedo, Loreto Ríos-Pohl 2014 Sao Paulo, Leitura Médica Ltda., Bela Vista - Sao Paulo, SP
5. Stahl S M. Essential Psychopharmacology 3rd Ed. 2008. New York NY Cambridge University Press
6. Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A., Bogacz A., Cross J. H., Elger C. E., et al. A practical clinical definition of epilepsy Epilepsia, 2014; 55 (4): 475-482
7. Gómez-Alonso J, Giráldez B G Comentarios a la nueva definición de epilepsia. Rev Neurol 2007; 45 (2): 126-127
8. Thomas P, Valton L, Genton P. Absence and myoclonic status epilepticus precipitated by antiepileptic drugs in idiopathic generalized epilepsy Brain 2006, 129: 1281-1292
9. Nan Phan Ketogenic Diet as a Treatment for Refractory Epilepsy Journal on Developmental Disabilities 2007; 13 (3): 189-204
10. González W. Antiepilépticos de Tercera Generación. Acta Neurol Col 2010; 26: S18-S26
11. Chen Pei, Lin Juei-J, Lu Chin-S, Ong Cheung-T, Hsieh P F, Yang Chao Chih et al (Taiwan SJS Consortium) Carbamazepine Induced Toxic Effects and HLA-B*1502 Screening in Taiwan. N Engl J Med 364, 72: 1126-1133
12. Ruiz-Granados VJ, Márquez-Romero JM. Topiramato en monoterapia o en combinación como causa de acidosis metabólica en adultos con epilepsia. Rev Neurol 2015; 60: 159-63.
13. Rosich del Cacho M, et al. Golpe de calor relacionado con el uso de topiramato. La importancia de la prevención. An Pediatr (Barc). 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2013.10.034>
14. Carretero M. Levetiracetam. Actualidad Científica. Medicamentos de Vanguardia. 2002; 21; 10: 175-178
15. Rainer Surges; Kirill E. Volynski; Matthew C. Walker Is Levetiracetam Different From Other

Antiepileptic Drugs? Levetiracetam And Its Cellular Mechanism of Action In Epilepsy Revisited
Ther Adv Neurol Disorders.2008; 1(1):13-24

16. Reiter PD, Huff AD, Knupp KG, Valuck RJ. Intravenous Levetiracetam in the Management of Acute Seizures in Children. *Pediatr Neurol*. 2010; 43(2):117-121.

17. González de G L, Guevara-C J. Utilidad de la Electroencefalografía en las Epilepsias y Síndromes Epilépticos de la Infancia. *Arch Ven Puer Ped* 2007; 70 (2): 59-68

18. R A Saiz Díaz Conceptos básicos de la epilepsia infantil *Neurol Supl* 2008; 4 (3): 30-34

19. Neubauer B A, Grob S, Hahn A. Epilepsy in Childhood and Adolescence *Dtsch Arz Tebl Int* 2008; 105 (17): 319-28

20. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, Hirtz DG, Dlugos D, Masur D, Clark PO, Capparelli EV, Adamson PC; Childhood Absence Epilepsy Study Group Ethosuximide, Valproic Acid, and Lamotrigine in Childhood Absence Epilepsy. *N Engl J Med* 2010; 362(9):790-799

21. Meador K J, Penovich P, Baker G A, Pennell P B, Bromfield E, Pack A et al. Antiepileptic drug use in women of childbearing age *Epilepsy Behav*. 2009; 15(3): 339-343

22. Glauser TA, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, et al. ILAE Treatment Guidelines: Evidence-Based Analysis of Antiepileptic Drug Efficacy and Effectiveness as Initial Monotherapy for Epileptic Seizures and Syndromes. *Epilepsia* 2006; 47 (7): 1094-1120

23. Beghi E Treating epilepsy across its different stages *Ther Adv Neurol Disord* 2010; 3 (2): 85-92

24. St Louis E K, Rosenfeld W E, Bramley T Antiepileptic Drug Monotherapy: The Initial Approach in Epilepsy Management *Current Neuropharmacology*, 2009, 7, 77-82 77

25. St Louis E K. Truly "Rational" Polytherapy: Maximizing Efficacy and Minimizing Drug Interactions, Drug Load and Adverse Effects. *Current Neuropharmacology* 2009, 7: 96-105

26. Pascual-L A, Tormos-M JM Estimulación magnética transcraneal: fundamentos y potencial de la modulación de redes neurales específicas *Rev Neurol* 2008; 46 (Supl. 1): S3-S10

27. Chervyakov AV, Chernyavsky AY, Sinitsyn DO, Piradov MA (2015) Possible mechanisms underlying the therapeutic effects of transcranial magnetic stimulation. *Front. Hum. Neurosci*. 9:303. doi: 10.3389/fnhum.2015.00303