

Índice

Parte 1 - Bases para la terapéutica con fármacos antiepilépticos

Clasificación de las crisis epilépticas para la programación terapéutica	19
Clasificación de las Crisis Epilépticas (1981)	20
Clasificación de los Síndromes Epilépticos (1989)	23
Clasificación de las crisis epilépticas y las epilepsias (2001)	25
Clasificación de las crisis epilépticas y de las epilepsias (2010)	27
Informe de la Comisión de la ILAE sobre la clasificación y terminología de las epilepsias (2013)	32
Farmacocinética de los fármacos antiepilépticos	35
Farmacología, farmacocinética y farmacodinámica	35
Farmacocinética: absorción, distribución y eliminación	35
Concepto de biodisponibilidad - Área bajo la curva	35
Distribución - concepto de volumen de distribución	38
Importancia de conocer los volúmenes de distribución de los fármacos antiepilépticos	38
Unión a proteínas plasmáticas	39
Eliminación - Depuración renal	39
Implicancias del concepto de vida media de eliminación	39
Biotransformación	40
Óxidos de arena, "síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes" y malformaciones fetales	41
Inducción enzimática	43
Inhibición enzimática	44
Farmacocinética linear y no linear	44
Tolerancia	44
Toxicidad	45
Metabolismo de los fármacos antiepilépticos a lo largo de la vida	45
Niveles séricos - Concepto de rango terapéutico	46
Momento para la toma de niveles plasmáticos	48
Evolución de la terapéutica medicamentosa de las epilepsias	51

Parte 2 - El período empírico. Los fármacos antiepilépticos tradicionales

Fenobarbital. Un fármaco efectivo más de un siglo después de su descubrimiento	59
Mecanismos de acción	59
Datos farmacocinéticos	60
Interacciones medicamentosas	60
Eficacia	60
Tolerabilidad	61
Teratogenicidad	62
Retirada del fenobarbital	63
Única dosis diaria	63
Indicaciones del fenobarbital	63
Costo	63

Fenitoína. Explorando la estructura molecular de los barbitúricos 65

Estructura química..... 65
Mecanismos de acción 66
Uso clínico..... 66
Farmacocinética 68
Interacciones medicamentosas 68
Efectos adversos..... 70
Efectos relacionados a la dosis 70
Efectos relacionados a la administración..... 70
Reacciones idiosincráticas 70
Efectos tardíos o adversos crónicos 70
Reacciones hematológicas y deficiencia de folato 71
Disturbios endocrinológicos 71
Disturbios inmunológicos 71
Atrofia cerebelar 71
Efectos sobre la actividad eléctrica cerebral 72
Uso en mujeres 72
Fosfenitoína 72

Carbamazepina. El desarrollo a partir de los psicotrópicos 75

Estructura química..... 75
Mecanismo de acción..... 75
Absorción y vía de administración..... 76
Distribución en varios tejidos 76
Metabolito activo..... 76
Metabolismo y excreción 76
Eliminación (vida media) 77
Depuración plasmática 77
Interacción de fármacos 77
Espectro de actividad e indicaciones primarias 78
Dosis y frecuencia 78
Presentación usual..... 79
Otras formulaciones..... 79
Monitoreo de niveles séricos y concentraciones terapéuticas 79
Reacciones adversas importantes 79

Valproato. El amplio espectro de un disolvente 81

Estructura química..... 81
Mecanismos de acción 81
Uso clínico..... 83
Formas de administración..... 84
Distribución 86
Metabolismo 87
Medición de los niveles séricos..... 87
Interacción con otros medicamentos 88
Efectos adversos..... 90
Efectos relacionados a la dosis 90
Reacciones idiosincráticas 93

Benzodiazepinas. Efectos ansiolíticos y antiepilépticos	97
Estructura química.....	97
Mecanismos de acción	97
Efecto en modelos animales	99
Efecto en humanos	99
Farmacocinética y formas de administración	99
Dosificación de niveles plasmáticos	100
Interacciones farmacológicas.....	100
Tolerabilidad	102
Tolerancia	103
Uso clínico	103
Situaciones especiales	105

Parte 3 - Explorando los principios farmacocinéticos y farmacodinámicos

Desarrollo de nuevas estructuras moleculares	111
Mecanismos de acción	113
Neurotrofinas, adenosina y NPY - ¿Antiepilépticos endógenos?.....	113
Vía de señalización celular - ¿Nuevos objetivos intracelulares?	115
Ácido gama-aminobutírico y glutamato. Moléculas de acción de los antiepilépticos exógenos	115
¿El bloqueo de canales de Ca ⁺⁺ y Na ⁺ explica todo?.....	117

Los fármacos antiepilépticos desarrollados a partir de modificaciones moleculares de compuestos con reconocida eficacia

Oxcarbazepina. Grandes diferencias después de una pequeña alteración molecular	121
Mecanismos de acción	122
Farmacocinética	122
Eficacia	123
Monoterapia	123
Politerapia	124
Tolerabilidad	124
Otros potenciales efectos adversos	125
Uso clínico.....	125

Parte 4 - Los fármacos antiepilépticos con nuevas estructuras moleculares

Lamotrigina. La acción prolongada de un bloqueador de los canales de sodio	131
Introducción	131
Estructura química.....	131
Mecanismos de acción	131
Farmacocinética	132
Interacción con otros medicamentos	133
Uso clínico.....	134
Efectos adversos.....	137

Exacerbación de crisis	138
Formas de administración.....	139
Medición de niveles séricos.....	140
Vigabatrina. Potenciación gabaérgica mediante la inhibición enzimática irreversible	143
Estructura química.....	143
Mecanismos de acción	143
Uso clínico.....	144
Niveles séricos.....	146
Farmacocinética	147
Interacciones medicamentosas.....	147
Efectos adversos.....	147
Topiramato. Múltiples mecanismos de acción de un derivado sulfamato.....	151
Farmacología	151
Mecanismos de acción	151
Farmacocinética	152
Interacción medicamentosa.....	152
Eficacia clínica.....	153
Epilepsia de inicio reciente.....	157
Estado de mal epiléptico.....	159
Seguridad y tolerabilidad.....	160
Conducta ante los efectos adversos.....	163
Otras indicaciones.....	163
Presentaciones y dosis	163
Prevención de epilepsia en poblaciones de riesgo.....	165
Gabapentina. Una molécula no metabolizada	171
Estructura química.....	171
Mecanismo de acción.....	171
Acción en modelos animales.....	172
Uso clínico.....	173
Farmacocinética	173
Formas de administración	174
Efectos adversos.....	175
Carcinogénesis y Mutagénesis	176
Teratogenicidad	176
Reproducción.....	176
Pregabalina. Sucedáneo de la gabapentina con mayor eficacia en crisis parciales	179
Mecanismos de acción	179
Acción en modelos animales.....	180
Farmacocinética	180
Eficacia	181
Metodología	181
Resultados.....	182
Efectos adversos.....	184
Ventajas.....	185
Indicaciones.....	185

Posología	185
Precauciones.....	185

Lacosamida. Un bloqueador de canales de sodio con perfil farmacocinético próximo a lo ideal189

Introducción	189
Estructura química.....	189
Mecanismos de acción	189
Indicaciones	190
Presentaciones.....	190
Dosis.....	190
Ampollas	191
Dosis en pacientes con falla renal	191
LCM en pacientes con falla hepática.....	191
Farmacocinética.....	191
Interacciones medicamentosas	191
Efectos secundarios	191
Precauciones.....	192

Levetiracetam. Fármaco de amplio espectro y alta seguridad193

Introducción	193
Farmacología	193
Farmacocinética.....	194
Interacciones farmacodinámicas.....	195
Indicaciones.....	195
Dosis y administración.....	195
Efectos adversos.....	196
Factores positivos a considerar.....	197
Usos promisorios (no autorizados) en situaciones especiales o en síndromes específicos	198

Parte 5 - La eficacia en algunas situaciones

Dietas cetogénicas y otras alternativas terapéuticas207

Dietas cetogénicas.....	207
Hormona adrenocorticotrópica (ACTH)	214
Inmunoglobulinas	217
Piridoxina (vitamina B6).....	218
Sultiame	221
Acetazolamida.....	223
Bromuros	226
Piracetam	229

Parte 6 - La programación terapéutica

¿Cuándo iniciar el tratamiento con fármacos antiepilépticos?235

Tratamiento de la primera crisis no provocada: diferencias regionales.....	235
Aspectos que influyen en la decisión de iniciar el tratamiento	236

¡No existen evidencias de que crisis “atraen” crisis!	237
Recurrencia después de la primera crisis en niños	237
Recurrencia en niños.....	238
¿Los fármacos antiepilépticos modifican la recurrencia en niños?.....	238
Riesgo de recurrencia después de la primera crisis.....	238
Riesgo asociado a los fármacos antiepilépticos.....	239
Criterios para iniciar el tratamiento con fármacos antiepilépticos.....	239

Estrategias medicamentosas en las epilepsias parciales. Papel de los diagnósticos sindrómicos

y subsindrómicos241

Epidemiología del control de las crisis epilépticas en las epilepsias parciales.....	243
Desencadenantes de las crisis: conocidos y desconocidos, evitables e inevitables.....	244
Principios básicos de la farmacocinética para el uso adecuado de los fármacos antiepilépticos y planificación de las dosis	246
Niveles séricos: ¿cuándo solicitarlos y cómo interpretarlos?	247
Conducta práctica en las epilepsias parciales	248
Cuando las crisis siguen siendo refractarias al tratamiento farmacológico	250

Cuando interrumpir el tratamiento antiepiléptico253

Introducción	253
Preguntas y respuestas hasta ahora disponibles	253

El tratamiento en condiciones especiales267

Uso de fármacos antiepilépticos en el embarazo y la lactancia	267
Anticoncepción y fármacos antiepilépticos	270
Uso de fármacos antiepilépticos en insuficiencia renal	270
Uso de fármacos antiepilépticos en insuficiencia hepática	271
Uso de fármacos antiepilépticos en individuos ancianos.....	271

Epilepsias refractarias.....275

Introducción	275
¿Que es la epilepsia refractaria?	275
¿Cuántos pacientes tienen epilepsia refractaria?.....	276
¿Cuáles son las epilepsias refractarias?	277
¿Que es pseudorefractariedad?	278
¿Cual es la historia natural de las epilepsias refractarias?.....	279
Mecanismos involucrados en la refractariedad	280
Alteración de los sitios de acción de los fármacos antiepilépticos	280
Proteínas transportadoras de múltiples fármacos antiepilépticos.....	281
Otras hipótesis.....	283