



TEMA 1-2022:

Generalidades y Actualización de Farmacoterapia en la Epilepsia Overview and Update on Pharmacotherapy in Epilepsy

Recibido: 15/10/2022

Aceptado: 20/02/2022

¹ Carlos Mario Sequeira Quesada

² Edwin Lin Wu

³ Josué Morales Chinchilla

⁴ Alexis de Jesús Castillo Cordero

⁵ Andrés Porras Ramírez

⁶ Juan Alberto Hernández Bonilla

¹ Médico Residente del Posgrado de Neurología Universidad de Costa Rica, San Pedro, Montes de Oca, San José Costa Rica. Correo electrónico: carlossq24@hotmail.com

² Bachiller en Ciencias Medicas, UCIMED, San José Costa Rica Correo electrónico: edwinlinwu22@gmail.com

³ Bachiller en Ciencias Medicas, Universidad de Costa Rica, San Pedro, Montes de Oca, San José Costa Rica Correo electrónico: josuemch.96@gmail.com

⁴ Bachiller en Ciencias Medicas, Universidad de Costa Rica, San Pedro, Montes de Oca, San José Costa Rica. Correo electrónico: alexiscc21@gmail.com

⁵ Bachiller en Ciencias Medicas, Universidad de Costa Rica, San Pedro, Montes de Oca, San José Costa Rica. Correo electrónico: aporras619@gmail.com

⁶ Bachiller en Ciencias Medicas, Universidad de Costa Rica, San Pedro, Montes de Oca, San José Costa Rica. Correo electrónico: juanherbo1997@gmail.com

Resumen

Entre un 5% a 10% de la población experimentara una crisis en la vida, con mayor incidencia en la infancia y en adultos mayores. Una crisis es un episodio paroxístico producido por descargas anormales, excesivas o actividad neuronal sincrónica en el cerebro. Con diferentes formas de manifestación, según la distribución de las despolarizaciones. Mientras, una epilepsia es un trastorno acompañado de varias crisis recurrentes, debido a un proceso crónico subyacente. La definición de epilepsia variara de acuerdo con el contexto clínico y las encefalografías de cada paciente. Entre las múltiples causas habrá diferentes síndromes epilépticos, cada uno con manifestaciones y patologías peculiares, sugestivas de una etiología subyacente específica. Teniendo esto en cuenta, se estima que la incidencia es aproximadamente 0.3% a 0.5%, con una prevalencia en 5 a 30 por 1000 habitantes. El propósito de esta revisión es de educar y actualizar a los profesionales de la salud, investigadores y hasta pacientes. Esto por medio de una revisión de los mecanismos fisiopatológicos de la epilepsia y los blancos terapéuticos de los anticrisis actuales, y los nuevos anticrisis aprobados por la FDA. Además, de los efectos adversos y las interacciones farmacológicas importantes de estos. Todo esto, con el fin de resaltar los avances actuales en cuanto a tratamiento farmacológico, la importancia del desarrollo de nuevos anticrisis, y facilitar la elección o la combinación del anticrisis más apropiado para los pacientes.

Palabras clave

Anticrisis, Epilepsia, Tratamiento farmacológico, Efecto adverso

Abstract

Between 5% and 10% of the population will experience a crisis in life, with a higher incidence in childhood and in older adults. A seizure is a paroxysmal episode caused by abnormal, excessive firing or synchronous neuronal activity in the brain. With different forms of manifestation, according to the distribution of the depolarizations. Meanwhile, epilepsy is a disorder accompanied by several recurrent crises, due to an underlying chronic process. The definition of epilepsy will vary according to the clinical context and the encephalograms of each patient. Among the multiple causes, there will be different epileptic syndromes, each with peculiar manifestations and pathologies, suggestive of a specific underlying etiology. Taking this into account, it is estimated that the incidence is approximately 0.3% to 0.5%, with a prevalence of 5 to 30 per 1000 inhabitants. The purpose of this review is to educate and update health professionals, researchers, and even patients. This through a review of the pathophysiological mechanisms of epilepsy and the therapeutic targets of the current anti-seizures, and the new anti-seizures approved by the FDA. In addition, of the adverse effects and the important pharmacological interactions of these. All this, to highlight current advances in pharmacological treatment, the importance of developing new anti-crisis, and to facilitate the choice or combination of the most appropriate anti-seizure for patients

Key words

Anticonvulsants, Epilepsy, Drug therapy, Adverse effect

Introducción

En la actualidad, todos los medicamentos previenen crisis, pero no han demostrado tener efecto desarrollo o reversión de la enfermedad en humanos. La elección de terapia farmacológica debe integrar la mejor evidencia en eficacia, tolerabilidad, y efectividad de los medicamentos. Además de la experiencia clínica de los médicos y de las preferencias y los valores de los pacientes.^{1,2}

Por otra parte, es recomendable realizar monoterapia con otras alternativas o realizar terapia dual, cuando un anticrisis como monoterapia falla, ya sea por los efectos adversos o falla terapéutica^{2,3}. Aunque, una porción importante de pacientes con dos o más anti-epilépticos continúan experimentando crisis, con efectos negativos que impactan su calidad de vida.²

Por ende, la investigación y el desarrollo de anticrisis nuevos es fundamental, para poder proporcionar mejor control, con adecuada tolerancia y que impacten de forma positiva en la enfermedad subyacente². Los nuevos medicamentos anti-epilépticos, cenobamato y fenfluramina, recién han sido aprobados por la FDA (US Food and Drug Administration) y las indicaciones de algunos medicamentos han sido expandidos.⁽¹⁾

Mecanismos fisiopatológicos

LaEn principio, es fundamental entender la fisiopatología de las crisis tanto focales como generalizadas, para comprender los mecanismos de acción y los blancos terapéuticos de los anticrisis disponibles. Mucho más, cuando 2 anticrisis con el mismo blanco terapéutico son capaces de causar efectos adversos, aun en concentraciones terapéuticas. Aunque, en la actualidad se desconoce mucho de los mecanismos que participan en las crisis generalizadas.^{1,4}

La crisis focal se genera a partir de actividad localizada en la corteza cerebral, la cual se propaga hacia regiones adyacentes. Reclutando y activando una gran cantidad de neuronas excitatorias locales, produciendo una hipersincronización de estímulos excitadores en una gran área de la corteza. Esta actividad es causada por una despolarización prolongada de la membrana neuronal, causada por la entrada de calcio (Ca²⁺) extracelular, que dará apertura a canales de sodio (Na⁺) dependientes de voltaje. Así, permitiendo la entrada de Na⁺ y la generación de potenciales de acción repetitivos. El mecanismo se basa en una

Aunció sináptica defectuosa, tanto como en la reducción de la actividad sináptica inhibitoria, como en la potenciación de la actividad sináptica excitatoria, para generar la crisis.⁴

Gran parte de los estudios farmacológicos, han identificado los aminoácidos GABA (inhibidores) y glutamato (excitador) como los principales neurotransmisores en la generación de crisis. En estudios farmacológicos en animales experimentales in vivo, los antagonistas del receptor GABAA, o los agonistas de diferentes subtipos de receptores de glutamato (NMDA, AMPA o ácido kainico) desencadenan crisis.^{3,5}

Mientras, los agentes mediados por GABA, que promueven la inhibición sináptica suprimen las crisis con diversos mecanismos. También los antagonistas del receptor de glutamato han demostrado inhibir crisis en diversos modelos.^{3,5} Varios de estos mecanismos y blancos terapéuticos se resumen en el cuadro ¹.

Por lo general, el reclutamiento se basa en una serie de mecanismos tanto sinápticos y no sinápticos como 1) Elevación del K⁺ extracelular, que disminuye la hiperpolarización y causa una despolarización de las neuronas adyacentes; 2) Acumulación de Ca²⁺ en las terminales presinápticas, que genera liberación de neurotransmisores; 3) Activación inducida por despolarización del subtipo N-metil-D-aspartato (NMDA) de los receptores de aminoácidos excitadores, causando más entrada de Ca²⁺ y activación neuronal, y 4) Transmisión efápticas, generado cambios en la osmolaridad de tejidos y edema celular.⁴

Además de las propiedades intrínsecas de las neuronas, como los canales iónicos regulados por voltaje (canales K⁺, Na⁺ y Ca²⁺) proporcionan posibles blancos farmacológicos para regular la susceptibilidad a los ataques.³

Por otra parte, las epilepsias secundarias a lesiones clínicas como derrame cerebral, infección, traumatismo u otros factores. Se beneficiarían de profilaxis de crisis secundaria por el alto riesgo. Pero, en la actualidad no se ha identificado ningún anti-epiléptico efectivo que altere su desarrollo.³

Sobre todo, el conocimiento acerca de los mecanismos responsables del inicio y de la propagación de la mayoría de las crisis generalizadas, es muy básica

y demuestra el limitado conocimiento sobre la conexión del cerebro con otros sistemas.⁴ Las crisis generalizadas se basan en una descarga recíproca de impulsos del tálamo y de la corteza cerebral.⁵

Entre las formas más estudiadas está la crisis de ausencia, caracterizada por la descarga generalizada de espiga y con una frecuencia de 3 por segundo (3 Hz). La generación de estas descargas está determinada por la propiedad intrínseca de las neuronas talámicas, específicamente por la corriente de Ca²⁺ de bajo umbral (tipo T). Esto forma uno de los principales blancos terapéuticos por los que actúan los anticrisis (etosuximida, ácido valproico) por inhibición de estos.⁵

Mecanismos anticrisis

Los anticrisis funcionan con el principio de bloquear y prevenir el inicio y la propagación de las crisis. Por medio de varios mecanismos que modifican la actividad de los conductos iónicos o neurotransmisores, por lo que gran parte de los fármacos tienen efectos pleiotrópicos.^{3,5} Estos mecanismos se resumen en el cuadro ¹

Cuadro I. Mecanismos de acción propuestos para los fármacos anticrisis^a

Blanco molecular y actividad	Fármaco	Consecuencias de su acción
Moduladores del canal de Na⁺ que: Potencian la inactivación rápida Potencian la inactivación lenta	PHT, CBZ, LTG, FBM, OxCBZ, TPM, VPA, ESL, RUF, CBM LCM	<ul style="list-style-type: none"> • Bloquea la acción potencial de propagación • Estabiliza las membranas neuronales • Liberación de neurotransmisores, disparo focal y propagación de la convulsión. • Adaptación de los picos de frecuencia focal, y propagación de la convulsión • Estabiliza la membrana neuronal
Bloqueadores del canal Ca²⁺ +	ESM, VPA, LTG	<ul style="list-style-type: none"> • Liberación de neurotransmisores (tipos P y N) • Despolarización lenta (tipo T) y descargas pico ondas
α_{2δ} Ligandos	GBP, PGB	<ul style="list-style-type: none"> • Modula la liberación de neurotransmisores
Moduladores del receptor GABA_A alostérico	BZD, PB, FBM, PRM, TPM, CBZ, OxCBZ, STP, CLB, CBM	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperpolarización de la membrana y umbral de la • Convulsión • Disparo focal Las BZD atenúan las descargas pico ondas PB, CBZ, OxCBZ—agravan las descargas pico ondas

Inhibidores de la absorción de GABA/Inhibidores de GABA-transaminasa	TGB, VGB	<ul style="list-style-type: none"> •Niveles extra sinápticos de GABA e hiperpolarización de la membrana • Disparo focal •Descargas pico ondas agravadas
Antagonistas del receptor NMDA	FBM	<ul style="list-style-type: none"> • Neurotransmisión excitatoria lenta •Neurotoxicidad excitatoria aminoácida •Retarda la epileptogénes
Antagonistas del receptor AMPA/kainato	PB, TPM, PER	<ul style="list-style-type: none"> • Neurotransmisión excitatoria rápida y disparo focal
Potenciadores de la actividad del canal HCN	LTG	<ul style="list-style-type: none"> •Barreras grandes que hiperpolarizan y despolarizan las entradas •Suprime acciones para un inicio potencial por entradas dendríticas
Modulador alostérico positivo de KCNQ2-5	EZG	<ul style="list-style-type: none"> •Suprime ráfagas de potenciales de acción •Hiperpolariza potenciales de membrana
Ligando de la proteína SV2A	LEV, BRV	<ul style="list-style-type: none"> •Desconocido, puede disminuir la liberación de transmisores
Inhibidores de anhidrasa carbónica cerebral	ACZ, TPM, ZNS	<ul style="list-style-type: none"> •Corrientes mediadas por HCN •Corrientes mediadas por NMDA • Inhibición mediada por GABA
Disrupción del almacenamiento vesicular y reversión de transportadores de serotonina	FFA	<ul style="list-style-type: none"> •Potencia serotonina y •Metabolito activo norfenfluramina activa receptores de serotonina
<p>Abreviaciones: ACZ:acetazolamida;BRV:brivaracetam;BZD:benzodiazepinas;CBM:cenobamato; CBZ: carbamazepina; CLB: clobazam; ESL: eslicarbazepina; EZG: ezogabina; FBM: felbamato; FFA: fenfluramina; GBP: gabapentina; LEV: levetiracetam; LCM: lacosamida; LTG: lamotrigina; OxCBZ: oxcarbazepina; PER: perampanel; PB: fenobarbital; PGB: pregabalina; PHT: fenitoína; PRM: primidona; RUF: rufinamida; STP: estiripentol; TGB: tiagabina; TPM: topiramato; VGB: vigabatrina; VPA: valproato; ZNA: zonisamida. a Adaptado de Update on Antiseizure Medications¹, Farmacoterapia de las epilepsias⁵, Adjunctive Cenobamate for Focal-Onset Seizures in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis⁶, Fenfluramine as antiseizure medication for epilepsy⁷</p>		

Fuente: Elaboración propia

Causas genéticas

Las causas genéticas aportan una gran diversidad de epilepsias humanas, responsables de formas raras heredadas de manera autosómica dominante o autosómica recesiva. Dentro de las formas más comunes, están la epilepsia mioclónica juvenil (JME, juvenile myoclonic epilepsy), síndrome de Dravet, o epilepsia infantil con crisis de ausencia (CAE, childhood absence epilepsy), que se deben posiblemente por herencia de dos o más genes de susceptibilidad.^{3,5}

De hecho, se han identificado mutaciones en más de 70 genes que contribuyen a la epilepsia, muchas de estas en genes que codifican para canales iónicos controlados por voltaje o por ligando. Tanto en conductos de Na⁺, K⁺, Ca²⁺ y Cl⁻, en conductos activados por acetilcolina y GABA, conductos de liberación de Ca²⁺ intracelulares (RyR2) activados por calcio. Otras mutaciones afectan las vías de señalización, en los transportadores y proteínas de vesículas simpáticas.^{3,5}

Farmacología de Anticrisis

Consideraciones generales

En primer lugar, es de suma importancia elegir el fármaco o la combinación, que sea adecuado para controlar las crisis, con un nivel admisible de efectos adversos. Por lo general, se logra un 50% de control completo de las crisis en los pacientes, mientras que en un 25% se puede mejorar más.^{3,5}

La respuesta terapéutica varía dependiendo del tipo, la causa y los otros factores de las crisis. Por lo que diferentes anticrisis tienen diferentes espectros de eficacia, según los ensayos clínicos y recomendaciones, resumido en cuadro 2. Por otra parte, no se puede ignorar los efectos adversos que van desde la perturbación mínima del SNC, hasta las ideas obsesivas e intentos de suicidio, anemia aplásica o insuficiencia hepática. Con el fin de minimizar los efectos secundarios se prefiere la terapia con un solo medicamento.^{3,5} Los efectos adversos de los anticrisis e interacciones medicamentosas se resumen en el cuadro ³.

Pero, si las crisis no se controlan en presencia de concentraciones plasmáticas adecuadas, se prefiere reemplazarlo con otro anticrisis, en vez de administrar

otro anticrisis simultáneamente. En pacientes donde coexisten dos tipos de crisis o más, va a ser necesario el uso de múltiples anticrisis.^{3,5}

Aunque, para ciertos fármacos la concentración plasmática no guarda correlación con los efectos clínicos. El régimen terapéutico tiene que basarse en la valoración clínica de efectos y toxicidad. Varios de estos anticrisis interactúan con otros tipos de medicamentos por inducción o inhibición, durante el metabolismo de las enzimas CYP y UGT del hígado.^{3,5}

■ Cuadro 2. Espectro de eficacia de anticrisis^a

Medicamento anticrisis	Crisis focales	Crisis generalizadas tónico-clónicas	Crisis generalizadas de ausencia	Crisis generalizadas mioclónicas	Síndrome de Lennox-Gastaut/ Espasmos infantiles/ Síndrome de Dravet/ Esclerosis tuberosa
Brivaracetam	Ensayos de clase I	Desconocido	Desconocido	Desconocido	
Carbamazepina	Ensayos de clase I	Sugerido, no comprobado en ensayos de clase I	No efectivo	No efectivo	
Cannabidiol	Ensayos de clase IV	Desconocido	Desconocido	Desconocido	
Cenobamato	Ensayos de clase I	Desconocido	Desconocido	Desconocido	Síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome de Dravet y esclerosis tuberosa en ensayos clase I
Clobazam	Sugerido, no aprobado en ensayos de clase I	Sugerido, no aprobado en ensayos de clase I	Sugerido, no aprobado en ensayos de clase I	Sugerido, no aprobado en ensayos de clase I	Síndrome de Lennox-Gastaut en ensayos clase
Eslicarbazepina	Ensayos de clase I	Desconocido	No efectivo	No efectivo	
Eslicarbazepina	No efectivo	No efectivo	Ensayos de clase I	No efectivo	
Eslicarbazepina	Ensayos de clase I	Sugerido, no comprobado en ensayos de clase I	Desconocido	Desconocido	Síndrome de Lennox-Gastaut en ensayos clase I
Fenfluramina	Desconocido	Desconocido	Desconocido	Desconocido	Síndrome de Dravet en ensayos clase I
Gabapentina	Ensayos de clase I	No efectivo	No efectivo	No efectivo	
Lacosamida	Ensayos de clase I	Desconocido	No efectivo	No efectivo	
Lamotrigina	Ensayos de clase I	Ensayos de clase I	Sugerido, no aprobado en ensayos de clase I	variable	Síndrome de Lennox-Gastaut en ensayos clase I
Levetiracetam	Ensayos de clase I	Ensayos de clase I	Sugerido, no aprobado en ensayos de clase I	Ensayos de clase I	

Oxcarbazepina	Ensayos de clase I	Desconocido	No efectivo	No efectivo	
Perampanel	Ensayos de clase I	Ensayos de clase I	Desconocido	Evidencia clase IV	
Fenobarbital	Ensayos de clase I	Sugerido, no aprobado en ensayos de clase I	No efectivo	Evidencia clase IV	
Fenitoína	Ensayos de clase I	Sugerido, no aprobado en ensayos de clase I	No efectivo	No efectivo	
Pregabalina	Ensayos de clase I	No efectivo	No efectivo	No efectivo	
Rufinamida	Ensayos de clase I, No aprobado por la FDZ	Síndrome de Lennox-Gastaut en ensayos clase I	Desconocido	Desconocido	Síndrome de Lennox-Gastaut en ensayos clase I
Estiripentol	Desconocido	Desconocido	Desconocido	No efectivo	Síndrome de Dravet en ensayos clase I
Tiagabina	Ensayos de clase I	No efectivo	No efectivo	Desconocido	
Topiramato	Ensayos de clase I	Ensayos de clase I	No efectivo in ensayos clase I	Desconocido	Síndrome de Lennox-Gastaut en ensayos clase I
Valproato	Ensayos de clase I	Sugerido, no comprobado en ensayos de clase	Ensayos de clase I	Sugerido, no comprobado en ensayos de clase I	Sugerido, no comprobado en ensayos de clase I
Vigabatrina	Ensayos de clase I	No efectivo	No efectivo	No efectivo	Ensayo de clase I en espasmos infantiles
Zonisamida	Ensayos de clase I	Sugerido, no comprobado en ensayos de clase I	Sugerido, no aprobado en ensayos de clase I	Sugerido, no comprobado en ensayos de clase I	
^a Adaptado de Update on Antiseizure Medications ¹ , Convulsiones y epilepsia ⁴					

■ **Cuadro 3. Efectos adversos e interacciones medicamentosas de anticrisisa**

Anticrisis	Efectos adversos	Interacciones
Lacosamida	Mareo, náuseas, vomito, diplopía, fatiga, sedación, prolongación del intervalo PR	Su concentración se reduce con inductores enzimáticos ^A
Gabapentina	Insomnio, mareo, ataxia, cansancio, ganancia de peso, edema y mioclonías, enlentecimiento cognitivo en adultos mayores y labilidad emocional en niños	Ninguna/ mínima
Pregabalina	Mareos, somnolencia, aumento de apetito, ganancia de peso y edema periférico, dosis altas puede causar mioclonía	Ninguna/ mínima
Carbamazepina	Náuseas, mareos, sedación, cansancio, hiponatremia, causar visión borrosa, diplopía, nistagmos, inestabilidad, incoordinación y tremor. Ganancia de peso y disminución en densidad ósea. 10 a 20% puede haber leve leucopenia. anemia aplásica (1 en 200,000). Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica, síndrome similar al lupus, hepatotoxicidad y síndrome de hipersensibilidad con fiebre. Gestación se ha asociado con mayor riesgo de espina bífida	Disminución de la concentración con inductores enzimáticos A. Aumenta con inhibidoras como eritromicina, propoxifeno, isoniazida, cimetidina y fluoxetina
Oxcarbazepina	Igual a la carbamazepina	Disminución de la concentración con inductores enzimáticos A. Puede aumentar el difenilhidantoinato y disminuir concentración de anticonceptivos. No afectados por inhibidores de CYP3A4
Eslicarbazepina	Mareo, somnolencia, cefalea, diplopía, náuseas, vomito, fatiga, ataxia, e hiponatremia.	Inductor débil de la vía CYP3A4 potencialmente disminuye concentraciones plasmáticas de estrógeno y otras moléculas. Débil inhibidor de la vía CYP2C19, incrementa la concentración sérica de fenitoína y otros fármacos.
Fenitoína	Ataxia, incoordinación, disartria, nistagmos, diplopía, hiperplasia gingival, acné, hirsutismo, atrofia cerebelar, disminución de densidad ósea, anemia, y neuropatía periférica	Potente inductor enzimático del sistema P450, interacciones con otros fármacos que pueden aumentar o disminuir su concentración como son amiodarona, antifúngicos azoles, isoniazida, fluoxetina y fluvoxamina.
Fenobarbital	Sedación, disminución de concentración y cambios de estado ánimo, en especial depresión. En niños puede causar hiperactividad. disminución de densidad ósea, contracciones de Dupuytren, fibromatosis plantar y hombro congelado. No este recomendado en el embarazo, por el alto riesgo de malformaciones cardiacas, disminución cognitiva e hipoprotrombinemia con	Inductor de la CYP, puede reduce concentraciones de otros anticrisis

Tiagabina	Mareos, astenia, nerviosismo, temblor, depresión y labilidad emocional	Disminución de la concentración con inductores enzimáticos ^A
Cenobamato	Somnolencia, mareos, y fatiga. raramente síndrome de DRESS (Síndrome de sensibilidad a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos)	Su concentración es reducida por enzimas inductoras. es un inhibidor de la CYP2C19 y reduce el aclaramiento de la fenitoína, fenobarbital, y los metabolitos activos de clobazam. Un inductor de la CYP3A4, con capacidad de reducir concentraciones plasmáticas de carbamazepina, lamotrigina, y la eficacia de los anticonceptivos orales
Brivaracetam	Somnolencia, mareos y fatiga. Irritabilidad	Inductores enzimáticos aumentan su eliminación. pueden aumentar el epóxido de carbamazepina y también fenitoína
Vigabatrina	Sedación, fatiga, mareos, ataxia, irritabilidad, cambios de conducta, psicosis, depresión, y ganancia de peso. Constricción concéntrica bilateral del campo visual (progresiva y permanente en un 30% a 40% de los individuos)	Ninguna/ mínima
Etosuximida	Náuseas, molestias abdominales, anorexia, vómitos, diarrea, somnolencia, insomnio, nerviosismo, mareos, fatiga, ataxia, cambios de conducta, cefalea, psicosis, depresión y alucinaciones. Más raros rash, síndrome de Stevens-Johnson, Lupus eritematoso sistémico, anemia aplásica rara, trombocitopenia, agranulocitosis y tiroiditis autoinmune rara	Disminución de la concentración con inductores enzimáticos A. Aumento de la concentración por valproato
Rufinamida	Mareo, fatiga, somnolencia, cefalea, y vómitos. Capaz de causar acortamiento de intervalo QT	Disminución de la concentración con inductores enzimáticos A. La concentración aumenta con valproato
Estiripentol	Somnolencia, anorexia, náuseas, hipotonía y pérdida de peso	Causa elevación de N-desmetilclobazam (metabolito activo de clobazam) y puede causar elevación de las concentraciones de valproato
Cannabidiol	Sedación, fatiga, disminución en apetito y diarrea. Es capaz de aumentar enzimas hepáticas	Aumenta aclaramiento en presencia de inductores y disminuido por inhibidores de CYP2C19 y CYP3A4. Puede aumentar la concentración de N-desmetilclobazam
Fenfluramina	Disminución en el apetito, fatiga, somnolencia, disminución de peso. Raramente a altas dosis enfermedades valvulares o hipertensión	La concentración plasmática de fenfluramina aumenta con la coadministración de estiripentol y clobazam
Benzodiazepinas	Somnolencia y letargia, que mejora con el tiempo. nistagmos, incoordinación, inestabilidad y disartria	Inhibidores de la CYP2C19 (felbamato, cannabidiol y cenobamato), resultan en acumulación de N-desmetilclobazam (metabolito activo del clobazam) y aumentando el efecto de sedación

Felbamato	Anemia aplásica (1 in 5000 a 1 en 8000 pacientes) y falla hepática (1 en 26,000 a 1 en 54,000 pacientes). Pérdida de peso e irritación gastrointestinal	Inhibidor de CYP2C19, CYP1A2, y β -oxidación, inhibe el metabolismo del fenobarbital, fenitoína, valproato, epóxido de carbamazepina, N-desmetilclobazam y Warfarina. Débil inductor del CYP3A4, disminuye niveles de carbamazepina y la eficacia de anticonceptivos orales
Lamotrigina	Mareo, visión borrosa, diplopía, inestabilidad, náuseas, vómitos, cefalea, y tremor. síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica toxica, síndrome de hipersensibilidad, y linfocitosis hemofagocítica Mareo, visión borrosa, diplopía, inestabilidad, náuseas, vómitos, cefalea, y tremor. síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica toxica, síndrome de hipersensibilidad, y linfocitosis hemofagocítica	Asociado con una tasa menor de teratogenicidad. Disminución de la concentración con inductores enzimáticos A y anticonceptivos orales. Aumento de la concentración por valproato
Levetiracetam	Somnolencia, mareos, astenia, depresión, ansiedad, y raramente psicosis. irritabilidad y hostilidad con mayor frecuencia en niños	Ninguna significativa conocida
Zonisamida	Sedación, ataxia, mareos, náuseas, fatiga, agitación, irritabilidad, pérdida de peso, anorexia, y nefrolitiasis. Enlentecimiento cognitivo y dificultad de concentración. Raramente depresión, psicosis y rash (síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica toxica). Oligohidrosis, hipertermia, y acidosis metabólica raramente ocurren (más comunes en niños)	Disminución de la concentración con inductores enzimáticos ^A
Topiramato	Sedación, fatiga, mareos, ataxia, depresión, disminución de apetito y pérdida de peso, y nefrolitiasis. Enlentecimiento cognitivo, disminución de la atención y la memoria, deterioro de la función ejecutiva, dificultad de buscar palabras y reducción de fluidez verbal. Defectos congénitos en recién nacidos (4% en hendiduras bucales)	Moderada actividad inductora de la CYP3A4 reduce la eficacia de contraceptivos orales y leve inhibición del CYP2C19
Valproato	Irritación gástrica con náuseas, vómitos, anorexia, diarrea, fatiga, somnolencia, temblor, aumento de peso, perdida de cabello, edema periférico y confusión. Trombocitopenia dependiente de dosis. Síndrome de ovario poliquístico, hiperandrogenismo, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina. Parkinsonismo reversible, trastornos de la marcha, demencia y atrofia cerebral	Potente inhibidor, reduce el aclaramiento de fenobarbital, lamotrigina, rufinamida y carbamazepina. Mayor riesgo teratogénico y de malformaciones, que otros anticonvulsivantes. Reducción en función cognitiva, verbal y autismo. Complicaciones mortales y raras son la hepatotoxicidad y pancreatitis
Perampanel	Raros, está el comportamiento adverso, como hostilidad, agresión, pensamientos y conductas suicidas, esto es independiente de la historia clínica del trastorno psiquiátrico	Disminución de la concentración con inductores enzimáticos A. Acelera el metabolismo de levonorgestrel, uno de los componentes de los anticonceptivos orales

A Carbamazepina, difenilhidantoinato, fenobarbital.

aAdaptado de Update on Antiseizure Medications¹, Farmacoterapia de la epilepsia³, Convulsiones y epilepsia⁴, Adjunctive Cenobamate for Focal-Onset Seizures in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis⁶, Fenfluramine as antiseizure medication for epilepsy⁷

Anticrisis

Espectro estrecho

Lacosamida

El mecanismo de acción se basa en bloqueo de canales de sodio, potenciando la inactivación lenta, en contraste a la mayoría de los anticrisis que potencian la inactivación de canales rápidos de sodio. Está disponible en formulaciones orales y parenterales. La biodisponibilidad oral es excelente, la unión proteica no es clínicamente significativa. La lacosamida es convertida en el hígado a metabolitos inactivos, pero aproximadamente el 40% es eliminada sin cambios en orina. La vida media es de 13 horas.^{1,3}

La lacosamida está indicada como monoterapia o terapia adyuvante para crisis focales o como terapia adyuvante en crisis generalizadas tónico-clónicas en pacientes ≥ 4 años. No es efectiva contra crisis generalizadas de ausencia y mioclónicas. La formulación parenteral está indicada en corto plazo para recambio cuando la administración oral no es posible. Cuando se usa como terapia adyuvante con anticrisis que no sean bloqueadores de canales de sodio, pueden tener mayor eficacia y tolerancia.^{1,3}

cas, específicamente por la corriente de Ca^{2+} de bajo umbral (tipo T). Esto forma uno de los principales blancos terapéuticos por los que actúan los anticrisis (etosuximida, ácido valproico) por inhibición de estos.⁵

Gabapentina

En primer lugar, la gabapentina se une a la subunidad α -2-delta de los canales de calcio dependientes de voltaje, reduciendo el flujo de calcio y la liberación de neurotransmisores asociados con estados de hiperexcitabilidad. Está disponible solo en preparación oral. La biodisponibilidad es baja y variable entre personas y hasta en la misma persona. Esto se debe a que el sistema de transporte activo del intestino es saturable, los aumentos en dosis disminuyen la biodisponibilidad. La unión a proteína es despreciable

y es eliminada sin cambios en orina. También tiene una vida media de 5 a 7 horas, no tiene interacciones farmacológicas conocidas, solo posible interferencia de absorción por antiácidos.^{1,3}

Sin embargo, tiene un espectro estrecho contra crisis focales y puede causar exacerbaciones mioclónicas. Tiene aprobación por la FDA para tratamiento de neuralgia post herpética. Puede ser usado como tratamiento adyuvante para crisis focales. Frecuentemente es elegido por su beneficio anecdótico para tratamientos de cefalea, otros dolores y beneficio para el sueño.^{1,3}

Pregabalina

En principio, esta estructuralmente relacionada a la gabapentina con similares mecanismos de acción. Solo está disponible en preparación oral. A diferencia de gabapentina, la pregabalina tiene muy buena biodisponibilidad oral, independiente de la dosis. Al igual que la gabapentina, no tiene unión a proteínas, tampoco es metabolizada en humanos y no tiene interacciones conocidas. Es eliminada en orina sin cambios y con una vida media de 6 horas.^{1,3}

La indicación oficial por la FDA es de terapia adyuvante para crisis focales. Al igual que la gabapentina, la pregabalina tiene un espectro estrecho de eficacia contra crisis focales y es capaz de exacerbar las crisis generalizadas mioclónicas y de ausencia. También tiene indicación por la FDA para dolor neuropático asociado a neuropatía periférica por diabetes, neuralgia post herpética, fibromialgia y dolor neuropático asociado con lesiones de médula espinal.¹

Carbamazepina

El mecanismo de acción se da por el bloqueo de canales de sodio dependientes de voltaje, reduciendo la alta frecuencia de despolarización. Está disponible para vía oral con buena biodisponibilidad, y parenteral cuando la vía oral es contraindicada. La carbamazepina es

metabolizada en el hígado por la enzima CYP3A4, el metabolito más importante es la carbamazepina-10, 11-epóxido, el cual es responsable de ciertos efectos adversos.^{1,3}

Es efectivo contra crisis focales y generalizadas tónico-clónicas. Aunque, puede exacerbar crisis de ausencia, mioclónicas y atónicas. Por lo que tampoco es una buena opción en epilepsia generalizada idiopática. Está indicado para neuralgia del trigémino, manía aguda y trastorno bipolar.^{1,3}

Por un tiempo, la carbamazepina fue el tratamiento estándar para crisis focales, porque en grandes ensayos demostró un balance adecuado en eficiencia y tolerancia. Ningún fármaco ha demostrado ser más efectivo que la carbamazepina, pero su uso ha ido disminuyendo con la introducción de nuevos anticonvulsivantes con mejores ventajas farmacocinéticas y menor inducción enzimática. Aun así, continúa siendo buena opción económica, por su costo en comparación a otros.^{1,3}

Oxcarbazepina

Para empezar, es un análogo estructural de la carbamazepina, estas pequeñas diferencias resultan en grandes modificaciones en el metabolismo y las vías de inducción. También se une a canales de sodio, inhibiendo las frecuencias altas de despolarización. Solo está disponible en preparación oral con excelente biodisponibilidad. Continúa su metabolismo hacia derivados de mono hidroxilado con dos enantiómeros, el S-licarbazepina, responsable de la mayor actividad anticonvulsivante y el R-licarbazepina, el menos activo y contribuye más a los efectos adversos.^{1,3}

En la actualidad, está aprobado como primera línea como monoterapia para crisis focales. En múltiples ensayos ha comprobado ser igual en eficacia a fenitoína y carbamazepina con superior tolerancia. Aunque, la combinación de oxcarbazepina con otros clásicos bloqueadores de canales de sodio, como carbamazepina, lamotrigina y fenitoína, puede limitar su tolerancia por mareos, diplopía y ataxia. También es capaz de exacerbar las crisis de ausencia, mioclónicas y debería ser evitada en epilepsias generalizadas.^{1,3}

Eslicarbazepina

La eslicarbazepina fue aprobada en los Estados Unidos el 2014, representa la tercera generación relativa de

la carbamazepina y la oxcarbazepina. Es un profármaco que rápidamente se convierte en el metabolito activo S-licarbazepina, conocido como eslicarbazepina, es el enantiómero activo del mono hidroxilado derivado de oxcarbazepina. La eslicarbazepina actúa bloqueando el canal de sodio y estabilizando los canales de sodio dependiente del voltaje en estado inactivo.^{1,3}

Además, está disponible solo en preparación oral, es metabolizado en compuestos inactivos y más del 50% es excretado en orina sin cambios. La vida media de eslicarbazepina es de 12 a 20 horas en plasma y 20 a 24 horas en líquido cefalorraquídeo, esto justifica su dosis única diaria. A diferencia de la oxcarbazepina, la eslicarbazepina no tiene picos en líquidos cefalorraquídeo, se sospecha que esto puede contribuir a los efectos adversos agudos.¹

Realmente, este fue el primer tratamiento adyuvante aprobado por el FDA para crisis focales. Al igual que la oxcarbazepina se debe evitar en las epilepsias generalizadas idiopáticas. Idealmente se debe evitar combinar con fármacos clásicos de canales de sodio, esto es menos problemático con la lamotrigina que con la carbamazepina. Si se puede considerar una monoterapia de primera línea para crisis focales por su tolerancia, aunque su costo puede ser uno de los obstáculos.¹

Fenitoína

El mecanismo de acción principal se da por la unión al canal de sodio, con el fin de prolongar el estado inactivo. De esta forma reduce las altas frecuencias de despolarizaciones y aun así permite que ocurran los potenciales de acción normales. Está disponible en presentaciones orales y parenterales. Mientras que su profármaco fosfenitoína está disponible en presentaciones parenterales e intramusculares.^{1,3} La biodisponibilidad es afectada por antiácidos de calcio y alimentaciones por sonda nasogástrica. También se une altamente a proteínas hasta en un 90%. Es metabolizado de forma hepática, principalmente por el citocromo P450 (CYP) 2C9 y en menor grado CYP2C19. El metabolismo es saturable, resultando en una cinética no lineal, conforme la concentración sérica incrementa, alcanza un punto dentro del rango terapéutico recomendado donde la vida media aumenta y a dosis más altas del rango terapéutico aumentara de

forma desproporcional los niveles plasmáticos.^{1,3}

La fenitoína es efectiva contra crisis focales y generalizadas tónico-clónicas. Pero no contra crisis generalizadas mioclónicas o de ausencia y hasta puede exacerbarlas, por lo que no es de elección en epilepsia generalizada idiopática.^{1,3}

Las preparaciones IV pueden estar asociadas a reacciones locales, incluyendo dolor tipo quemante, flebitis, celulitis, y raramente síndrome de guante morado. La administración intramuscular esta contraindicada por su absorción errática y formación de abscesos estériles. Por otra parte, su profármaco fosfenitoína es preferida para uso parenteral, por tener menor reacción local. Además de tener mejor absorción intramuscular en casos de no contar con vía intravenosa. Tanto la fenitoína como la fosfenitoína se han asociado con hipotensión y arritmias, por lo que se recomienda monitorear con electrocardiogramas y la presión arterial.¹

En breve, el uso de la fenitoína ha disminuido porque actualmente se dispone de anticrisis con mejor perfil farmacocinético y tolerancia. Otras razones por su desuso son la estrecha ventana terapéutica y los desafíos en mantener concentraciones terapéuticas sin producir toxicidad por la cinética no lineal y absorción variable.^{1,3}

Fenobarbital

El mecanismo de acción se da por la unión con el receptor γ -ácido aminobutírico A (GABAA), prolongando la apertura de canales de cloro. También tiene baja unión a proteínas, pero la mayoría de su metabolismo es hepático. Además, es un potente inductor de la enzima hepática P450, lo cual acelera el metabolismo de otros medicamentos dependientes de esta vía y anticrisis concomitantes, resultando en una reducción en concentraciones plasmáticas.^{1,3}

El fenobarbital es efectivo en crisis focales, y tónico-clónicas, peronoparacrisis de ausencia. Está disponible en preparaciones orales y parenterales. Presenta una excelente biodisponibilidad oral, pero la presentación parenteral es efectiva para el estatus epiléptico.^{1,3}

Debido a su inducción enzimática y efectos adversos es infrecuente su uso de primera línea en países desarrollados, excepto en crisis neonatales. Aunque por su bajo costo y amplia disponibilidad es una opción económica en países en vías de desarrollo.¹

Tiagabina

Para comenzar, es un inhibidor de la recaptura de GABA en la sinapsis. Solo está disponible en preparación oral y con una excelente biodisponibilidad. El 96% va unido a proteínas, pero es de limitada importancia porque las decisiones de la dosificación no son dependientes de los niveles y las concentraciones séricas son tan bajas que no compiten significativamente por el sitio de unión con proteínas. Es extensamente metabolizado por el hígado, con una vida media de 7 a 9 horas en monoterapia, acortado a 2 a 5 horas en presencia de inductores de enzimas.^{1,3}

Solo tiene un espectro estrecho efectivo contra las crisis focales. Aun así, es capaz de exacerbar crisis generalizadas de ausencia y mioclónicas. También puede estar asociado a estatus epilépticos no convulsivo o encefalopatía. Por estas razones, ser reserva solo como una terapia adyuvante para las crisis focales. Entre los usos sin etiquetas está el manejo de la espasticidad en la esclerosis múltiple, tratamiento de las adicciones y aumento de la proporción del sueño profundo.^{1,3}

Cenobamato

En primer lugar, es un carbamato de alquilo, con dos mecanismos de acción. El primero por bloqueo de canales de sodio, atenuando la corriente persistente de sodio. El segundo es potenciando la actividad de GABA por la modulación positiva alostérica del receptor GABAA, uniéndose en un sitio no benzodiazepínico. El cenobamato tiene buena biodisponibilidad del 3% a 8%, y la unión a proteínas del 60% no es clínicamente relevante.^{1,6}

Además, es metabolizado extensamente por glucuronidación y oxidación. Luego es excretado predominantemente como metabolito inactivo en orina. La vida media es de 50 a 60 horas, lo cual justifica la dosis única diaria.^{1,6}

Por lo tanto, el cenobamato fue aprobado por FDA en noviembre 2019 para el tratamiento de crisis focales en adultos e introducido al mercado en mayo 2020. La eficacia de este como tratamiento adyuvante fue excepcional, que tiene una alta tasa libre de crisis en comparación a otros medicamentos que se hayan reportado en los últimos 30 años. Esto, más la seguridad por experiencia acumulada respaldan su uso temprano para tratar

epilepsias resistentes a fármacos.^{1,6}

Brivaracetam

Para comenzar, esta estructuralmente relacionado al levetiracetam y tiene un similar mecanismo de acción con la unión a SV2A, pero con una afinidad 20 veces mayor y gran selectividad. Además de tener mayor permeabilidad cerebral que levetiracetam. Está disponible en formulaciones orales y IV. Tiene una excelente biodisponibilidad oral y esta débilmente unida a proteínas plasmáticas. Con una vida media de 7 a 8 horas. Es excretado por vía renal tras extenso metabolismo, principalmente por hidrólisis y en menor grado por hidroxilación por la CYP2C19.^{1,3}

Aunque, tiene un amplio espectro de eficacia en los modelos preclínicos, los ensayos de Clase I solo se han realizado en pacientes con crisis focales. Pero los datos de estudios abiertos respaldan su eficacia en crisis generalizadas, especialmente epilepsia mioclónica juvenil.^{1,3}

El Brivaracetam está aprobado por la FDA como tratamiento adyuvante y monoterapia para crisis parciales en pacientes ≥ 4 años. Tampoco es efectivo cuando se combina con levetiracetam y según los estudios libres de etiqueta, cuando se presentan los efectos adversos del comportamiento por levetiracetam, el cambio a brivaracetam puede mejorar estos. La presentación IV ha sido explorada como tratamiento en estatus epiléptico por su superioridad en permeabilidad cerebral.¹

Vigabatrina

Para comenzar, es un inhibidor irreversible de GABA transaminasa, enzima responsable de degradar GABA, esto resulta en la acumulación de GABA. Está disponible en formulación oral, con excelente biodisponibilidad y sin unión a proteínas. No es significativamente metabolizado, pero es un débil inductor de CYP2C9, y es eliminado en orina sin cambios. La vida media es de 10.5 horas en adultos y 5 a 6 horas en infantes. Aun así, el tiempo de acción supera la concentración plasmática.^{1,3}

El uso de vigabatrina está reservada como terapia adyuvante en individuos que han fallado varios tratamientos alternativos y para monoterapia en espasmos infantiles. Por su

toxicidad visual, la valoración visual cada 3 meses es recomendada, y solo se debería continuar si presenta beneficio considerable en los primeros 3 meses.^{1,3}

Etosuximida

Para empezar, es un bloqueador de canales de calcio tipo T, que son predictores de la eficiencia contra crisis de ausencia. Tiene excelente biodisponibilidad oral, mayor del 90% y la unión a proteínas es muy poca. Es extensamente metabolizada en el hígado, con una vida media de 30 a 60 horas.^{1,3}

Por lo general, es el medicamento de elección para epilepsias de ausencia. Presenta un estrecho espectro terapéutico solo para el tratamiento de crisis de ausencia.^{1,3}

Rufinamida

Para iniciar, es un bloqueador de canal de sodio, prolonga la inactivación lenta, aunque otros mecanismos adicionales existen sin estar claros. Solo está disponible en presentación oral. Su biodisponibilidad es excelente con los alimentos, pero en ausencia de alimentos es disminuida. La unión a proteínas no es significativa. Es metabolizado por hidrólisis de enzimas a un metabolito inactivo y eliminado en orina. La vida media es aproximadamente de 6 a 10 horas. Es un débil inhibidor de la CYP2E1 y un débil inductor de la CYP3A4 y del uridinadifosfato glucuroniltransferasa (UDPGT).^{1,3}

Además, es un anticrisis de amplio espectro, pero no está indicado por la FDA para crisis focales. Sino indicado como terapia adyuvante para crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut en poblaciones pediátricas ≥ 1 año y adultos.^{1,3}

Estiripentol

Como punto de partida, el estiripentol fue aprobado por la FDA para tratar crisis asociadas con el síndrome de Dravet, en particular pacientes ≥ 2 años que son tratados con clobazam. El posible mecanismo de acción involucra la modulación alostérica de los receptores de GABAA, previniendo la recaptura de GABA, e inhibiendo actividad enzimática, que resulta en concentraciones aumentadas de clobazam y de su metabolito activo.^{1,3}

Además, el estiripentol tiene buena biodisponibilidad y el 99% es unido a proteínas. La vida media es dependiente de dosis, los aumentos de dosis prolongan la vida media. También en pacientes pediátricos con síndrome de Dravet, los aumentos de peso prolongan la vida media. Es un inhibidor de varias enzimas hepáticas, especialmente la CYP2C9 y CYP2C19.^{1,3}

Actualmente, está solo indicado como tratamiento adyuvante para pacientes con síndrome de Dravet con el clobazam como tratamiento principal. Debido a la alta probabilidad de interacciones, se debe ajustar medicamentos concomitantes según necesidad.^{1,3}

Cannabidiol

En noviembre 2018 es introducido al mercado en Estados Unidos. Es un cannabinoide que no interactúa con receptores CB1 y no comparte las propiedades psicoactivas del tetrahidrocannabinol. Se desconoce los mecanismos de acción exactos, pero puede potenciar la actividad GABA a través de modulación alostérica de receptores de GABAA y potenciando las corrientes a bajas concentraciones de GABA. También, tiene un posible rol en la modulación del calcio intracelular.¹

Solo está disponible en preparación oral. Las comidas ricas en grasa aumentan su biodisponibilidad y está altamente unida a proteínas. Es metabolizado en el hígado, principalmente por las enzimas CYP2C19 y CYP3A4 y luego convertidos en metabolitos inactivos.¹

Actualmente, la indicación por la FDA es para tratamiento de crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome de Dravet, o esclerosis tuberosa en pacientes ≥ 1 año. Además, los ensayos de etiqueta abierta sugieren que tiene eficacia contra otras formas de epilepsia.¹

Fenfluramina

Para empezar, es un medicamento reutilizado, originalmente lanzado como supresor del apetito en 1970, y usado en combinación con fentermina. Eventualmente, fue retirado por reportes de anomalías de las válvulas cardíacas (engrosamiento, fibrosis y retracción de válvulas) e hipertensión pulmonar. Aun así, los beneficios observados con pacientes epilépticos resultaron en una revaloración como medicamento anticonvulsivante.^{1,7}

Espectro amplio

Benzodiazepinas

En primer lugar, actúa principalmente en los receptores de GABAA, aumentando la frecuencia de apertura de los canales de cloro. El clobazam es el único 1,5-benzodiazepina, en referencia a la posición de los átomos de nitrógeno en el anillo heterocíclico; las otras benzodiazepinas son 1,4-benzodiazepinas. Solo el clonazepam y el clobazam se discutirán acá, porque son usados en el manejo crónico de epilepsia. Ambos están disponibles en preparaciones orales, con buena biodisponibilidad oral y con alta unión a proteínas. Ambos tienen largas vidas medias, justificando la dosis diaria única.^{1,3}

Ambos clonazepam y clobazam usualmente son usados como terapia adyuvante y tienen limitada data para usar en monoterapia. También, son agentes de amplio espectro, aunque la indicación por FDA está limitada a crisis generalizadas. La indicación por la FDA para la clobazam es como tratamiento adyuvante de crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut en pacientes ≥ 2 años. La eficacia como tratamiento adyuvante en epilepsia focal y epilepsia general resistente a drogas esta reportada como evidencia clase IV.^{1,3}

Felbamato

Para empezar, este posee múltiples mecanismos de acción, entre estos antagonismos en el receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), bloqueo de canales de sodio y potencia los efectos de GABA. Está disponible en preparación oral, con excelente biodisponibilidad, no tiene unión proteica significativa. Posee vida media de 20 a 23 horas, y es metabolizado en el hígado a metabolitos inactivos.^{1,3}

Además, es un agente de amplio espectro, efectivo contra las crisis focales y generalizadas en el síndrome de Lennox-Gastaut. Los efectos más comunes son irritación gastrointestinal con anorexia, náusea y vómitos, los cuales pueden ser reducidos con la administración de alimentos. Otros efectos adversos pueden ser el insomnio, irritabilidad, cefalea, y pérdida de peso.^{1,3}

A pesar, de tener aprobación como monoterapia, no está indicado como primera línea por los serios efectos tóxicos idiosincráticos. Por lo que se consideran como terapia adyuvante o monoterapia, cuando otros fármacos más apropiados y seguros han fallado.¹

Lamotrigina

El mecanismo de acción se da por el bloqueo de canales de sodio, pero tiene otros mecanismos desconocidos que podrían explicar su eficacia contra crisis de ausencia. Solo está disponible en preparaciones oral. Tiene una excelente biodisponibilidad oral, sin unión a proteínas significativa. De hecho, es extensamente metabolizada en el hígado, principalmente por glucuronidación y luego es eliminado en orina. Como monoterapia tiene vida media de 24 horas, el doble de vida media cuando es combinado con el valproato, y se disminuye a la mitad cuando es usado con inductores enzimáticos. Los estrógenos y el embarazo aumentan la eliminación de lamotrigina.^{1,3}

Por otra parte, la lamotrigina es un anticrisis de amplio espectro, aunque las indicaciones por FDA están limitadas para crisis focales, generalizadas tónico-clónicas y del síndrome de Lennox-Gastaut. Es menos efectivo contra crisis de ausencia en comparación al valproato y la etosuximida. En ciertos pacientes puede tratar crisis mioclónicas, pero en otros puede exacerbarlas. Además, tiene indicación por FDA para tratamiento de mantenimiento en trastorno bipolar.^{1,1,3}

Es un importante medicamento de primera línea para las crisis focales, y generalizadas tónico-clónicas. Varios ensayos favorecen a la lamotrigina sobre otros anticonvulsivantes por su balance de tolerancia y eficacia. Pero es inferior al valproato para epilepsias generalizadas idiopáticas e inferior a etosuximida para crisis de ausencia. La lamotrigina es menos sedante y tiene menos efectos adversos cognitivos que los anticrisis tradicionales. La combinación de valproato puede ser sinérgica con mejor eficacia que lo previsto.^{1,3}

Levetiracetam

El mecanismo principal se da por la unión con las vesículas sinápticas de la proteína SV2A, esto resulta en una forma no específica de disminuir la liberación de neurotransmisores en estados hiperactivos, e inhibe canales de calcio, y la liberación de calcio intracelular. También está disponible en presentaciones orales y formulaciones IV. Con excelente biodisponibilidad oral, y muy poca unión a proteínas. No tiene metabolismo hepático, el 66% es excretado sin cambios en orina,

y el resto es hidrolizado a componentes inactivos. Tiene una vida media de 6 a 8 horas, y se desconoce las interacciones farmacológicas significantes.^{1,3}

El levetiracetam es un anticrisis de amplio espectro, efectivo contra crisis generalizadas tónico-clónicas, y mioclónicas. Es el único anticrisis con evidencia Clase I con eficacia para crisis mioclónicas. Aunque, no es aprobado por la FDA, pero si por Europa como monoterapia, es usado ampliamente como primera línea para las crisis focales, y generalizadas tónico-clónicas. Es excelente como tratamiento adyuvante, por su seguridad y ausencia de interacciones. La presentación IV es usada como una segunda línea en estatus epilépticos.^{1,3}

Zonisamida

Para empezar, es estructuralmente relación a las sulfonamidas. Tiene múltiples mecanismos de acción, incluyendo el bloqueo tipo T de canales de calcio, y bloqueo de canales de sodio. Solo está disponible como preparación oral y con excelente biodisponibilidad. La unión a proteínas no es clínicamente significativa. A pesar de ser metabolizada en hígado hasta metabolitos inactivos, no es inductor o inhibidor de enzimas hepáticas. Contiene una larga vida media de 60 horas.^{1,3}

La zonisamida es considera un anticrisis de amplio espectro, aunque solo ensayos de clase I han sido realizados en crisis focales. En Europa está indicado como monoterapia inicial para crisis focales y en Japón está indicado como monoterapia para crisis generalizadas. La indicación por FDA es de uso como adyuvante para crisis focales en adultos. Raramente es la primera opción inicial de monoterapia, por sus efectos adversos cognitivos. Aun así, por la larga vida media, reduce el impacto de dosis olvidadas.^{1,3}

Topiramato

Para comenzar, el topiramato tiene múltiples mecanismos de acción como antagonismo de α -amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propiónico (AMPA)/receptores de kainato, aumento de actividad GABA, bloqueo de canales de sodio dependientes de voltaje, y activa una corriente de K⁺ hiperpolarizante.^{1,3}

Actualmente, está disponible en preparación

oral, con excelente biodisponibilidad oral. No tiene unión proteica significativa. Es parcialmente metabolizado en el hígado, con un 70% de eliminación sin cambios en orina. La vida media es aproximadamente de 21 horas.^{1,3}

Sin embargo, es un anticrisis de amplio espectro, efectivo contra crisis focales, y generalizadas tónico-clónicas. La FDA han aprobado su uso para profilaxis de migraña y pérdida de peso con las preparaciones que se combinan con fentermina. Otro uso fuera de etiqueta es en el trastorno bipolar.^{1,3}

A pesar de contar con la aprobación de la FDA para usar como monoterapia en crisis focales, y generalizadas tónico-clónicas, no es el fármaco de primera opción por sus efectos adversos cognitivos. Al menos que exista una comorbilidad que lo justifique como obesidad o migraña. Aun así, es efectivo como adyuvante para crisis focales y generalizadas en el síndrome de Lennox-Gastaut.^{1,3}

Valproato

En primer lugar, este anticrisis tiene varios mecanismos de acción, entre ellos potencia el bloqueo de canales de calcio tipo T (predictores de eficiencia contra crisis de ausencia) y bloqueos de canales de sodio. Está disponible en preparaciones orales y parenterales. La biodisponibilidad oral es casi completa. Se une altamente a proteínas aproximadamente un 90%. La fracción libre aumenta cuando la concentración total aumenta y también con la administración de fenitoína, por la competencia de unión a las proteínas.^{1,3}

Además, es extensamente metabolizado por oxidación y conjugación. La vida media es de 13 a 16 horas, pero menor en la presencia de fármacos inductores. Por otra parte, posee un amplio espectro de eficacia contra todas las crisis focales y generalizadas, incluyendo las de ausencia y mioclónicas. Algunas formulaciones poseen hasta indicación como profilaxis para migraña y hasta para trastorno bipolar.^{1,3}

Considerando estos puntos, el valproato continúa siendo el medicamento más efectivo para la epilepsia generalizada idiopática con crisis tónico-clónicas generalizadas, aun es la primera opción para hombres con epilepsia generalizada. A pesar de ser igualmente de efectivo que la etosuximida para crisis de ausencia tiene más efectos adversos cognitivos. En ensayos

clínicos se ha encontrado menor tolerancia y efectividad que carbamazepina para las crisis focales con alteración del conocimiento. Pero igualmente de eficaz para crisis focales tónico-clónicas.¹

Perampanel

En principio, es un antagonista selectivo y no competitivo del receptor glutamato AMPA. Está disponible en preparación oral, con excelente biodisponibilidad oral y está unida a las proteínas en un 95%. También es extensamente metabolizada por el hígado. La larga vida media de 105 horas puede ser una ventaja, con reducción en visitas ambulatorias y hospitalizaciones.^{1,3}

Además, es efectivo para las crisis focales y generalizadas tónico-clónicas. De hecho, está indicado para crisis focales como adyuvante o monoterapia y para crisis generalizadas tónico-clónicas como adyuvante. Aunque no cuenta con indicación por FDA para crisis mioclónicas, varios ensayos y casos sugieren eficacia en epilepsias mioclónicas progresivas que suelen ser resistentes a tratamiento.^{1,3}

Uso de anticrisis en combinación

Como punto de partida, si en monoterapia un medicamento anticrisis falla por falta de tolerancia, debería ser remplazado por otro anticrisis alternativo. Si el primer medicamento anticrisis falla por falta de eficacia, la decisión de remplazarlo por otro en monoterapia o usar con otro medicamento anticrisis adyuvante de parecen ser igual.¹

La sustitución de la monoterapia es favorecida, si el primer medicamento anticrisis no fue bien tolerado o fue totalmente inefectivo. También es preferido, en adultos mayores que toman otros medicamentos, mujeres contemplando potencial de embarazo, pacientes con problemas de adherencia, y la existencia de restricción financieras.¹

Por otra parte, un anticrisis adicional sería preferido, si el primer anticrisis es bien tolerado y parcialmente efectivo, o si el anticrisis adicional no ha sido probado en monoterapia. El anticrisis adicional, no debería tener interacciones farmacocinéticas negativas con el primer anticrisis u otros medicamentos concomitantes. Por ejemplo, el uso de medicamentos inductores del metabolismo del anticrisis seleccionado, ya que podría reducir

su eficacia. Mientras que el uso de un inhibidor metabólico del anticrisis es menos problemático, si se realizan los ajustes de dosis adecuadas.¹ La combinación de dos anticrisis con diferentes mecanismos de acción está asociada con mejor balance de tolerancia y eficacia. Pero si se combinan dos anticrisis con los mismos mecanismos de acción, es posible observar efectos adversos, aunque se mantengan en concentraciones terapéuticas. La única combinación que ha demostrado sinergismo en humanos es la de lamotrigina y valproato.¹

Conclusiones

En conclusión, al tomar en cuenta los mecanismos fisiopatológicos de los diferentes tipos de crisis, es posible comprender mejor la relación que tienen con la gran variedad de anticrisis. Además, de contribuir en la búsqueda de nuevos blancos terapéuticos, ya sea por medio de generación como el cenobamato o la reutilización, como en el caso de fenfluramina. Sin duda, es esencial para el profesional de salud reconocer el perfil farmacológico de los anticrisis disponibles en sus centros. Ya que varios de ellos tienen ventajas y desventajas que influyen en la calidad de vida de los pacientes por sus efectos adversos. Aunque, ciertos anticrisis son capaces de tratar ciertas comorbilidades como trastornos bipolares como la carbamazepina. Por lo cual es importante que el profesional de salud tenga presente estas ventajas, para poder ofrecer una mejor farmacoterapia y de ser posible con menos medicamentos. Sin olvidar los medicamentos que son capaces de inducir el metabolismo de otros medicamentos, como los anticonceptivos orales y otros anticrisis, requiriendo ajustes de dosis. Finalmente, es sumamente importante realizar una adecuada titulación de los anticrisis con el fin de evitar los efectos adversos no deseables y recordar que no todos los niveles séricos de los anticrisis guardan relación con la respuesta de los anticrisis. Por otro lado, es importante reconocer cuando un paciente se beneficiaría de un cambio de anticrisis o de la terapia combinada con otro anticrisis como adyuvante. Con el fin de controlar las crisis con los menores efectos adversos y mejor calidad de vida.

Referencias

1. Abou-Khalil BW. Update on Antiseizure Medications 2022. *Contin Lifelong Learn Neurol.* 2022;28(2):500-535. doi:10.1212/CON.0000000000001104
2. Brigo F, Marson A. *Approach to the Medical Treatment of Epilepsy.* *Contin Lifelong Learn Neurol.* 2022;28(2):483-499. doi:10.1212/CON.0000000000001081
3. Smith MD, Metcalf CS, Wilcox KS. *Farmacoterapia de la epilepsia.* In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, eds. *Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas De La Terapéutica, 13e.* McGraw-Hill Education; 2019. Accessed October 7, 2022. accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1159033606
4. Rao VR, Lowenstein DH. Convulsiones y epilepsia. In: Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson JL, eds. *Harrison. Principios de Medicina Interna, 21e.* McGraw-Hill Education; 2022. Accessed October 7, 2022. accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1193749877
5. Hilal-Dandan R, Brunton LL. Farmacoterapia de las epilepsias. In: *Goodman & Gilman. Manual de Farmacología y Terapéutica, 2e.* McGraw-Hill Education; 2015. Accessed October 6, 2022. accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1119644576
6. Lattanzi S, Trinka E, Zaccara G, et al. *Adjunctive Cenobamate for Focal-Onset Seizures in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis.* *CNS Drugs.* 2020;34(11):1105-1120. doi:10.1007/s40263-020-00759-9
7. Gogou M, Cross JH. Fenfluramine as antiseizure medication for epilepsy. *Dev Med Child Neurol.* 2021;63(8):899-907. doi:10.1111/dmcn.14822

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que ocurrió conflicto de intereses para este artículo.