

Artículos Especiales

Evolución del tratamiento antiepiléptico desde los bromuros a la farmacogenética



Dr. Nieto Barrera M. Ex-Jefe de Sección de Neurología Pediátrica (1974-2003)
Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Resumen: Se considera la evolución seguida por el tratamiento farmacológico antiepiléptico desde la introducción de los Bromuros por Locock, en 1.857, hasta la actualidad. Se distinguen tres épocas bien diferenciadas en función de las circunstancias de aparición del fármaco antiepiléptico (FAE) y el contexto social en el que ocurre. En cada etapa se describen, muy brevemente los FAEs principales y las medidas alternativas que surgen para tratar los casos refractarios. La Primera Época o Época Empírica, coincide con la Revolución Industrial en la que tiene lugar una gran eclosión químico-farmacéutica y sensibles avances médicos. Se caracteriza por la intuición, la inventiva y perspicacia de los investigadores con aplicación directa del FAE al enfermo, sin metodología alguna ni experimentación animal previa hasta la introducción de la fenitoina. Se inicia con los bromuros que se mantienen durante 55 años hasta la introducción, en 1.912 del fenobarbital, el primer derivado cíclico de la urea (*ureida*), al que sigue posteriormente la fenitoina, primer FAE al que se le exige experimentación animal previo al uso en humanos, la primidona, las dionas y las succinamidas.

La acción antiepiléptica se pone en relación con los enlaces 2, 3 y 4 y su acción anticonvulsiva o antiausencia con los radicales fenilos y alquílicos. Esta época continua con la introducción, en los años sesenta, del valproato sódico y la carbamacepina y las benzodiazepinas, que han dominado la terapéutica antiepiléptica y el tratamiento de los estados de mal respectivamente durante gran parte del último tercio del siglo XX. Las alternativas en esta época fueron, la dieta cetógena, acetazolamida, sultiam y ACTH/corticoides que aún se recomiendan hoy. La Época Patogénica o Racional, coincide con el Estado de Bienestar y se caracteriza por una mejor descripción de la semiología clínico-EEG, el conocimiento de la Farmacocinética y Farmacodinámica de los FAEs, la determinación de los niveles plasmáticos, la implantación de los ensayos clínicos controlados doble ciego con placebo y un mejor conocimiento de la epileptogénesis que hace que la investigación se dirija a buscar FAEs llamados de segunda generación, que incrementen la inhibición (*gabaérgicos*) o disminuyan la excitación (*antiglutaminérgicos*) o inhiban los canales de Na⁺ o Ca⁺⁺ o potencien los canales de K⁺. Algunos FAEs actúan por varios de estos mecanismos. Esta época se abre con la oxcarbacepina, 1.987, a la que siguen la vigabatrina, lamotrigina, felbamato, gabapentina, topiramato, pregabalina, tiagabina, levetiracetam, stiripentol, zonisamida y rufinamida; algunos de estos FAEs han quedado reducido a usos muy concretos y otros se han desplazado a otras patologías. En la actualidad, están en fase de desarrollo los FAEs de la tercera generación, de los que uno de ellos la lacosamida está ya en el mercado. La Época Genética/Molecular, se basa, con relación al tratamiento en el estudio de las diferencias heredadas, o genotipo individual, que presentan las personas en su respuesta a los fármacos o farmacogenética. Actualmente se distinguen tres clases de genes: 1, genes implicados en la síntesis de las enzimas que metabolizan los FAEs; 2, genes que regulan las proteínas transportadoras; 3, genes que codifican las moléculas usadas como dianas terapéuticas. El avance de todos estos conocimientos facilitará, probablemente, en el futuro prescribir un FAE basado en el síndrome epiléptico y en el perfil genético del paciente.

Palabras clave: ACTH. Bromuros. Dieta cetógena. Epilepsia. Fármacos antiepilépticos 1ª generación. Fármacos antiepilépticos 2ª generación. Fármacos antiepilépticos 3ª generación. Farmacogenética.

Recibido: 31-01-2011 Aceptado: 02-02-2011

Vox Paediatrica 2011; XVIII(1):30-48

Introducción

“**Primum non nocere**”. Este aforismo hipocrático no siempre se ha respetado en Medicina, aunque el sanador –chamán, físico o médico- siempre haya procurado mejorar o curar a su paciente. Bien es cierto que, hasta principios del siglo XIX, los medios terapéuticos eran muy escasos basándose en medidas higiénicas, regímenes dietéticos, plantas medicinales, sales minerales y órganos de animales, cuando no, en rituales animistas, esotéricos o religiosos. A veces, incluso, se ha abusado de medios más agresivos como las sanguijuelas, ventosas, o sangrías cuyos beneficios son al menos discutibles.

En el siglo XIX ya no determina el tratamiento las especulaciones sino, y cada vez más, los experimentos realizados con animales, la observación sistemática junto al lecho del enfermo y el rapidísimo desarrollo de la botánica científica y de la química ⁽¹⁾. Se comienza a aislar en forma cristalina la sustancia activa de las plantas medicinales. Inicialmente los **alcaloides**, término introducido por Meissner, en 1.818, como la morfina (*Sertürner, 1804*), la emetina (*Pelletier y Magendie, 1817*) la estricnina, brucina, veratrina, cinchonina, quinina y cafeína (*Pelletier y Caventou, 1818, 1819, 1820 y 1821*). Casi simultáneamente, la atención se dirige hacia los **halógenos**, descubriéndose el cloro (*Scheele 1780*) del que derivan el cloroformo y el cloral, el yodo (*Courtois, 1811*) y el bromo (*Balard, 1826*) entre otros, y, posteriormente, los **glucósidos** fundamentalmente los derivados de la digital, la digitalina (*Nativelle, 1869*) y la digitoxina (*Schmiedeberg, 1875*).

A medida que los químicos profundizaron en los compuestos orgánicos comenzaron a aparecer productos sintéticos que tuvieron un impacto enorme y dió lugar al nacimiento de la industria farmacéutica; surgiendo Merck Sharp & Dohme, Smith Kline and French, Shering AG, Burroughs Wellcome, Rhone-Poulenc, Hoechst, Sandoz, Pfizer, Ciba, Geigy, Hoffman-La Roche, etc. ⁽²⁾.

Coincidiendo con estos avances, en la segunda mitad del Siglo XIX, la microbiología da un paso de gigante con los geniales descubrimientos de Pasteur y Koch, se estudian los procesos inmunitarios por Metchnikoff, Erlich y Bering, se establecen las bases de la endocrinología por Claude Bernard, Brown Sequard y Addison y se descubren las primeras deficiencias vitamínicas por Eijkman ^(1,2).

Se puede considerar la eclosión químico-farmacéutica y los sensibles logros médicos como una muestra más de la Revolución Industrial del siglo XIX, caracterizada, entre otros logros, por la mecanización de la producción y protección de los derechos de propiedad.

Hasta la aparición de los bromuros, lo expuesto con anterioridad al desarrollo de la química es aplicable al tratamiento de la epilepsia, a la que como enfermedad rodeada de una leyenda negra, los “**remedios**” que se

aconsejaban no dejaban de ser, cuanto menos, esotéricos. Como muestra señalamos las pautas descritas por Delasiauve, clínico francés que distinguía fórmulas antiepilepticas simples, que contenían un solo agente antiepileptico, fórmulas compuestas con varios agentes, y fórmulas complejas, que contenían elementos de medicaciones diversas; un ejemplo de cada formula se recoge en la **Tabla I** ⁽³⁾.

Con la introducción de los bromuros, el primer fármaco con cierta eficacia en este mal, se abre la Época Empírica en el tratamiento de la epilepsia, que se prolonga con grandes logros farmacológicos que cambiaron totalmente el pronóstico y el devenir de los afectos de esta enfermedad plural.

Con el advenimiento de los ensayos clínicos controlados, mejor conocimiento de la patofisiología de las crisis, mejor clasificación de estas, descripción progresiva de síndromes epilépticos, determinación de los niveles plasmáticos y la aportación de los estudios de neuroimagen se abre la Época Fisiopatogénica.

Recientemente, a la aportación de la genética en el diagnóstico, se están estableciendo las bases para la aplicación de la farmacogenómica personalizada en el tratamiento en función del bagaje genético de cada persona o Farmacogenética.

En cada época, se trata con brevedad los fármacos antiepilepticos (FAE) más importantes y se citan las medidas alternativas que han surgido para crisis concretas o para aumentar la eficacia de aquellos en epilepsia refractarias. (**Fig. 1**)

Fig. 1. FÓRMULAS DE DELASIAUVE. O. Crouzon. Ed. Gaston DOIN. Paris, 1929

*** Simple: “Tisane de valériane”**

Prende racine valériane sauvage: 8-32 grammes; eau: 1 litre. – Faites infuser ou bouillir peu de temps, afin de ne pas laisser évaporer l’arome. Prendre en plusieurs verres dans la journée.

*** Composées: “Bièrre céphalique”**

Pr. Bièrre blanche: 40 litres; racine de valériane sauvage: 140 grammes; semence de moutarde entière: 162 grammes; semence de romarin et sauge: 96 grammes; serpentinaire de Virginie: 64 grammes. – 3 à 4 verres par jour.

*** Complexes: “Médication du Dr Eps”**

1º. Mixture. – Prendre acide hydro-cyanique de Scheele: XXX gouttes; sulfate de quinine: 4 grammes; soufre précipité: 4 grammes; confection aromatique: 8 gr.,75; eau distillée: 16 grammes. – 1 cuillerée à café, 3 fois par jour;

2º. Frictions le long du rachis:

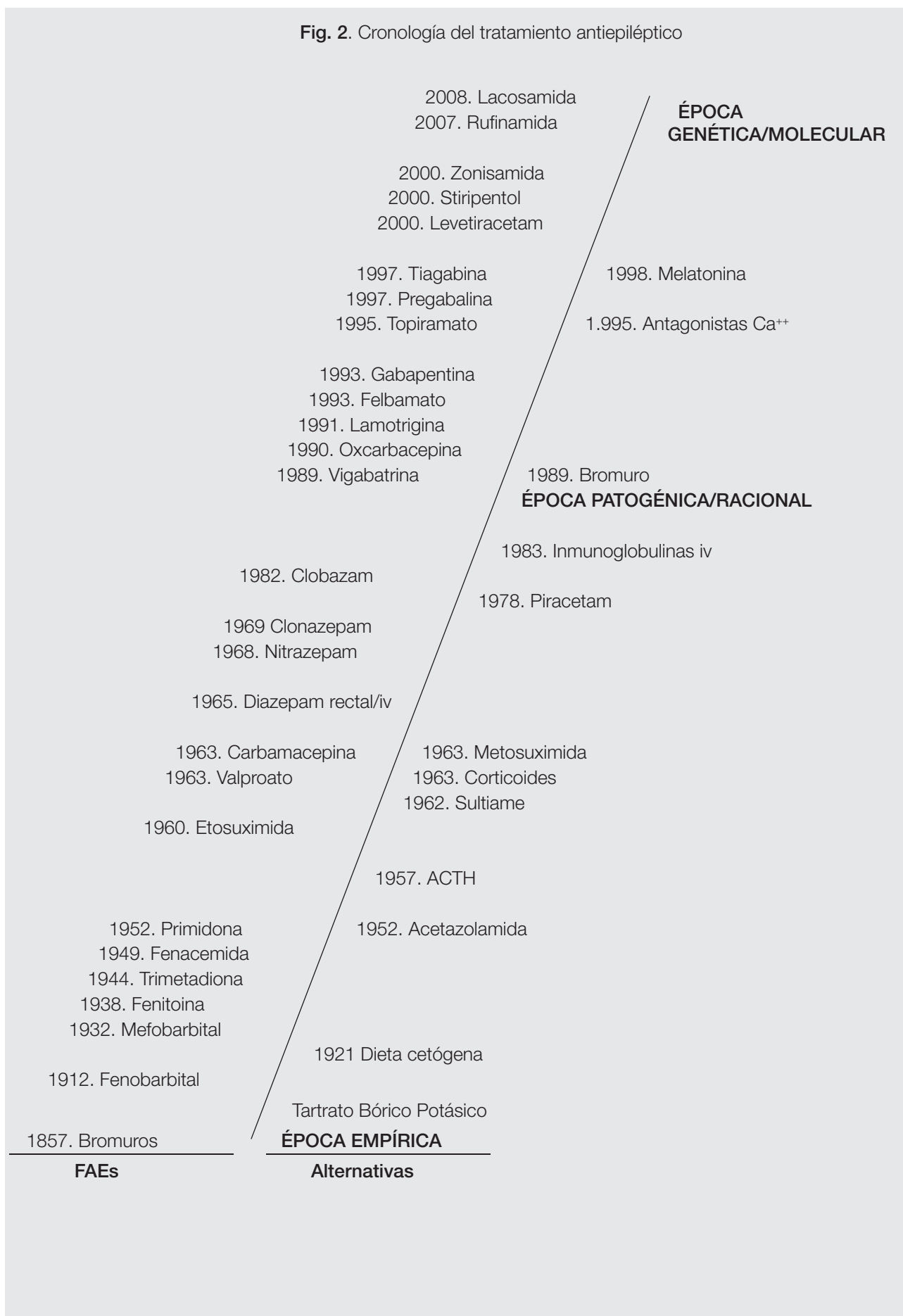
3º. Cautères.

Tabla I.
Bromuros y derivados de las Ureidas

	Bromuros	Fenobarbital	Fenitoina	Primidona	Etosuximida
Mecanismos de Acción	Potencia receptores benzodiazepinas	Agonista receptor GABA A Disminuye glutamato Inhibición Canal Na ⁺	Inhibición canales Na ⁺ VD	Agonista receptor GABA A	Bloquea Canales Ca ⁺⁺ VD
Modelos Animales		Protección: EChM; PTZ bicuculina, estricnina Kindling	Protección: EChM	Protección: EchM; PTZ; Crisis audiógenas	Protección: PTZ
Absorción		Lento Somnolencia con la comida y alcohol	Media/Lenta	Rápida	Rápida
Biodisponibilidad		80-100%	> 95%	80-90%	> 95%
Cinética		Lineal	No lineal: Dep.D.Cr.	Lineal	Lineal
Concentración Máxima (horas)		1-4	3-12	3.5	1-4
Unión a proteínas		45-60%	90%	10-25%	< 5%
Semivida y eliminación (horas)	12 días	40-120 (70)	15-120	3-13	30-60
Estado estable (días)	40-50	6-12	4-8	1-3	15
Metabolismo		Hepática. oxidación: CYP2C19; CYP3C29; CYP2E1 e hidroxilación; glucuronidación	Hepática: oxidación: C19,CYP2C8(90%) e hidroxilación	Hepática: oxidación: YP2C9;CYP2C19; CYP2E1	Hepático: oxidación: CYP3A4;CYP2E1; CYP2B
Eliminación Inalterado		Renal (25%)	Renal (< 5%)	Renal (65%)	Renal (20%)
Interacciones		Induce: PHT, CBZ, VPA, ESM, LTG, TGB, TPM, FBM, ZNS, OXC, LEV. Inhibido: PHT,VPA,OXC	Induce: PB, CBZ, VPA, ESM, TGB, TPM, LTG, FBM, OXC, LEV. Inhibe: PB Inhibida: CBZ, OXC, TPM.	Induce: SM, TGB, TPM, LTG. Inhibida: CBZ	Inducida: CBZ,PB,PHT Inhibida: VPA
Efectos Adversos	Astenia, entorpecimiento mental, rash, laxitud, trastornos digestivos.	Sedación, mareo, ataxia, insomnio, hiperquinesia, agresividad, trastornos cognitivos, rash. Idiosincráticos: Agranulocitosis, anemia megaloblástica.	Ataxia, hirsutismo, gingivitis hipertrofica, neuropatía periférica, mareo, disquinesia. Idiosincráticos: Rash, fiebre discrasias sanguíneas.	Sedación, mareo, ataxia, hiperquinesia, confusión, trastornos cognitivos, náuseas, vómitos. Idiosincráticos: Agranulocitosis, anemia megaloblástica.	Adormecimiento, ataxia, diplopia, cefaleas, molestias digestivas, trastornos conducta. Idiosincrático: Rash, discrasias sanguíneas, psicosis.
Indicaciones	Ep. asociada a porfiria aguda Síndrome Dravet	Cr. generalizadas Convulsivas Cr. Neonatales (IV)	Cr. Parciales Cr. Generalizadas IV. Status Epiléptico	Cr. Generalizadas Cr. Parciales	Ep. Ausencia Cr. Mioclónicas

CBZ: Carbamacepina; CBZ: Clobazan; Cr.: crisis; E: epilepsia; EChM: Electroshoc máximo; ESM: Etosuximida; Dep.D.Cr.: Dependiente dosis creciente; Dep.D.Decr.: Depediente dosis decreciente; FBM: Felbamato; LEV: Levetiracetam; LTG: Lamotrigina; OXC: Oxcarbacepina; PB: Fenobarbital; PHT: Fenitoina; PTZ: pentilenetrazol; TGB: Tiagabina; TPM: Topiramato; VPA: Valproato; ZNS: Zonisamida.

Fig. 2. Cronología del tratamiento antiepiléptico



1. Época Empírica

Se inicia en 1.857, con la comunicación de **Locock** a la **London-Medico-Chirurgical Society**, de la eficacia del bromuro potásico⁽⁴⁻⁶⁾, y termina con la aparición de los nuevos FAEs. La obtención de un fármaco al principio de esta época, se relaciona con las ideas sobre la enfermedad, la inventiva, la perspicacia y la intuición de los investigadores o de algunos clínicos avezados y, su eficacia, del azar, la fortuna o la casualidad^(6,7). Sin embargo, ya se habían realizado modelos experimentales en animales de crisis mediante estímulos eléctricos en el cerebro (1.870) o mediante inyección de picrotoxina (1.875)⁽⁵⁾. A pesar de ello, el primer FAE estudiado con modelo animal fue la fenitoina en 1.936.

El nacimiento de la farmacología, como tal ciencia, no tiene lugar hasta bien entrado el siglo XX, cuando se aúnan los progresos médicos con los farmacéuticos. A partir de 1.940 aproximadamente se comienza a tener en cuenta la toxicidad y eficacia del fármaco y su repercusión sobre la gravedad de la enfermedad pero, y hasta finales de 1.960, los FAEs se valoran, todavía, mediante estudios "abiertos", diseñados por el médico que lo realiza sin especial procedimiento de control y metodología (**Fig.2**)⁽⁷⁾.

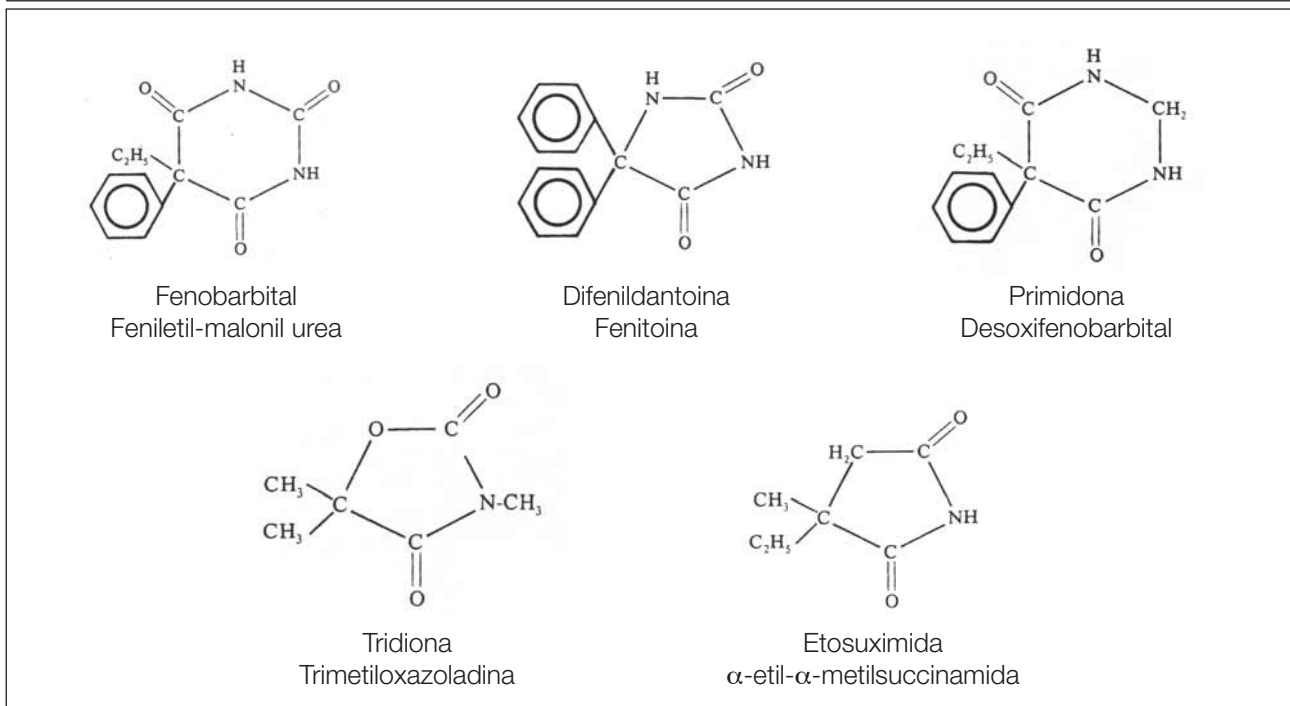
1.1 Bromuros

En 1.857 Locock, ginecólogo de la Reina Victoria, partiendo de la idea, extendida en la época, de que existía relación entre epilepsia, histeria y excitación sexual emplea en 15 pacientes con "**epilepsia histérica**" y "**crisis epilépticas catameniales**" bromuro potásico, conocido ya como sedante e inhibidor de la libido, obteniendo excelentes resultados en 14. Wilks y Gowers

contribuyeron a su difusión⁽⁴⁻⁶⁾. Los bromuros se mantuvieron desde entonces y durante más de 50 años como el fármaco más eficaz contra la epilepsia, a pesar de sus efectos adversos. La dosis eficaz recomendada, según la edad, estaba entre los 2 y 8 grs.⁽³⁾, cercana a la dosis de saturación, que provocaba con frecuencia efectos adversos como trastornos digestivos, erupción cutánea y sobre todo un estado de laxitud, astenia, entorpecimiento, físico y psíquico, y disminución de la sensibilidad, tensión arterial y temperatura. Para paliar estos efectos y mejorar la tolerabilidad se recomendaba fraccionar la dosis total, tomar el fármaco a mitad de las comidas diluido en agua, y restringir los cloruros^(3,8). Al imputársele también al potasio ser responsable, en parte, de los efectos adversos con la finalidad de disminuir estos se recomendaron otras sales de bromo. Así se usó bromuro sódico, de zinc, de amonio, de calcio, y de estroncio, que cayeron pronto en desuso. El tratamiento con bromuros significa la apertura de una época en la que el tratamiento de la epilepsia comienza a tener cierta efectividad.

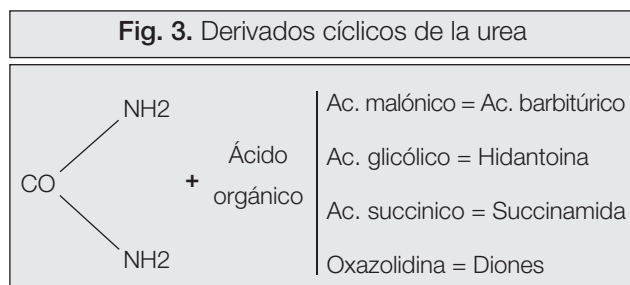
Tras 75 años aproximadamente fuera de la escena se ha reavivado el interés por el uso del bromuro potásico en epilepsias refractarias. Se estima que su vida media es de 12 días, el nivel estable se alcanza a los 40-50 días, la dosis media oscila entre 25 y 50 mg/Kg./día, y su efecto antiepiléptico se ejerce potenciando los receptores de la benzodiazepina⁽⁹⁾. Ha mostrado su eficacia en epilepsia asociada a porfiria aguda intermitente⁽¹⁰⁾ y en el 30% aproximadamente de las CTGC presentes en el Síndrome de Dravet⁽¹¹⁾. No es efectivo en las crisis focales y puede empeorar las ausencias y las crisis mioclónicas, tónicas y atónicas⁽¹²⁾.

Fig. 4. Estructura química de los principales ureidas.



1.2 Derivados cíclicos de la urea (ureidas)

La urea o carbamida se encuentra en la orina de los mamíferos producida por la descomposición de las sustancias albuminoideas. Las ureidas son derivados cíclicos de la urea al reaccionar con ácidos orgánicos (Fig. 3)⁽⁶⁾. Las ureidas han dado lugar a la mayoría de los FAEs de la primera generación^(13,14) o FAEs clásicos (Fig. 4), modificando preferentemente los enlaces 3 y 5.



1.2.1 Barbitúricos

El año 1.864, von Baeyer obtiene ácido barbitúrico, nombre que le otorga, según la leyenda, por haberlo sintetizado el día de Santa Bárbara, de la condensación de ácido malónico y urea, logrando a continuación una serie de derivados con efectos sedantes. En 1.911 Horlein sintetiza el **Fenobarbital** (PB) o feniletilmalonilurea, y en 1.912, Hauptmann al administrarlo como sedante durante la noche a pacientes epilépticos para evitar los ruidos, observa una disminución sensible de las crisis^(4-6,15). Así se descubre el efecto antiepileptico de este barbitúrico que es patentado, de inmediato, en Alemania con el nombre comercial de Luminal® (*del latín lumen que significa luz: una luz contra la epilepsia*). Su difusión, sin embargo, no comienza hasta el final de la Primera Guerra Mundial. A partir de entonces y durante años ha sido el tratamiento de elección en todo tipo de crisis epiléptica con la excepción de las ausencias. Goodman⁽¹⁶⁾ ha mostrado su efecto protector contra modelos experimentales animales.

A pesar del tiempo transcurrido y de sus efectos adversos con afectación de funciones cognitivas, el PB es usado todavía, por vía oral, en ocasiones, como “cobertura barbitúrica” en situaciones conflictivas de cambio de medicación, y en las convulsiones del Recién Nacido por vía endovenosa con gran eficacia.

Los químicos, modificando la estructura del PB, sintetizaron numerosos barbitúricos, algunos de ellos dotados de efecto antiepileptico, como el **mefobarbital**, y el **metarbital**, que, a pesar de tener menos reacciones adversas, no han desplazado ni sobrevivido al PB.

1.2.2 Fenitoina o Difenilhidantoina (PHT)

En 1.936, Putnam y Merritt establecen un protocolo para la búsqueda de un FAE que tenga menos efecto sedante que el PB, y que muestre su eficacia en la protección contra crisis inducidas por Electroshock máximo (EChM) en gatos, solicitando a varias compañías farmacéuticas compuestos químicos con anillo fenilo, que

teóricamente serían buenos anticonvulsivantes ya que el PB, que lo posee había demostrado ampliamente su efectividad. La Parke-Davis le envía 76 moléculas de las que eliminan 69 y de las 7 restantes la primera que prueban, la Fenitoina, cumple los criterios fijados. Los ensayos se realizan en 1.937 y es comercializada en 1.938^(17,18). La PHT puso de manifiesto que un FAE no tiene que ser necesariamente sedante, y que, teóricamente, basándose en su estructura química se puede establecer su posible potencial antiepileptico. Su obtención marcó el camino a seguir, al señalar la necesidad de valorar el fármaco en experimentación animal, antes de aplicarlo a humanos, para mayor seguridad de estos. La PHT por vía endovenosa está en muchos protocolos de Estado de Mal Convulsivo. Por vía oral ha sido prácticamente sustituida por la carbamacepina y posteriormente por los nuevos fármacos.

En años posteriores aparecieron otros derivados hidantoinicos. En 1.961, la **Mefinitoina** muy efectiva en crisis parciales complejas pero que cayó en desuso por sus severos efectos adversos: aplasia medular, lupus, psicosis, etc. En 1.984, la **Etotoina** con menos efectos adversos, sin producir gingivitis hipertrófica e hirsutismo, ha tenido breve vida por su menor eficacia.

A partir de la introducción de la PHT todos los posibles FAEs, antes de aplicarse a humanos, van a ser valorados en modelos de crisis en animales producidas por estímulos eléctricos y sustancias químicas –**picrotoxina, estriquina, pentilentretrazol (PTZ) etc.**– o, a veces, en un tipo de babuino, el Papiro papiro, que desarrollan crisis electro-clínicas fotosensibles similares a las observadas en el hombre. De la respuesta a los diferentes modelos experimentales animales se puede deducir la eficacia probable de un FAE⁽¹⁹⁾:

1. Son eficaces contra las crisis tónico-clónicas generalizadas los que protegen contra las crisis provocadas por EChM.
2. Son eficaces contra las ausencias los que protegen contra las crisis provocadas por PTZ.
3. Son eficaces contra las crisis mioclónicas los que protegen contra las crisis provocadas por sustancias químicas: PTZ, estriquina, bicuculina, picrotoxina, bemegrada, etc. También los que protegen al Papiro papiro de las crisis fotosensibles.
4. Son eficaces en epilepsias parciales las que protegen contra el Kindling o fenómeno de activación propagada, originada por una corriente eléctrica sobre una zona cortical que no produce alteración alguna, pero que repetida periódicamente, sin modificar la intensidad, termina provocando una respuesta convulsiva. También los que protegen contra modelos focales por aplicación tópica de sustancias irritantes: *hierro, congelación, etc.*

Obvio es decir que los resultados obtenidos en experimentación animal no siempre se ajustan plenamente a la clínica. Hay modelos experimentales que abarcan

más de un tipo de crisis y son útiles para FAEs de mayor espectro terapéutico, y FAEs que no son eficaces en el tipo de crisis preferente sugerido por el modelo experimental. Los modelos animales tienen un valor predictivo. Son los ensayos clínicos realizados en el hombre los que validaran o invalidaran los estudios experimentales en animales ⁽⁷⁾.

Los fármacos que se citan a continuación son “**pasos laterales**” ⁽⁷⁾ respecto a la estructura cíclica de referencia. La idea por aquél entonces era efectuar modificaciones sobre los radicales de la molécula inicial y comprobar su efectividad en experimentación animal, para posteriormente, si han mostrado su eficacia, probarla en pacientes sin ninguna restricción ni regla metodológica, a los pocos meses de su síntesis química y con reducidos estudios de toxicidad.

1.2.3 Dionas

El grupo de las oxazolidinas cuyas propiedades analgésicas eran conocidas, es sometido, como otras ureidas, a un cribado como posibles FAEs. Richard y Everett, en 1.944, descubren que la trimetadiona (*3,5,5-trimetiloxazolidina-2,4-diona*) previenen contra las crisis inducidas por PTZ pero no contra las provocadas por EChM, como lo hacen el PB y la PHT, deduciendo que los FAEs, al presentar diferentes respuestas en experimentación animal, poseen también diferentes mecanismos de acción ⁽⁵⁾. La demostración por Lennox, en 1.945, de su eficacia específica sobre las ausencias al no afectar, o incluso, empeorar las crisis convulsivas generalizadas ⁽²⁰⁾ tuvo además la importancia de reconocerla como el primer fármaco específico para un tipo de crisis epiléptica. Su especificidad se puso en relación con la sustitución en el enlace 5 de un radical fenilo, presentes en el PB y la PHT por un radical alquílico ⁽²¹⁾.

Posteriormente salieron al mercado otros dos derivados, la **dimetadiona** y la **parametadiona**, que como la trimetadiona su uso fue limitándose, progresivamente hasta desaparecer del mercado, por sus frecuentes efectos adversos –rash cutáneo, fotofobia, sedación, etc.- y gran poder teratogénico

1.2.4 Primidona (PRM)

Handley y Stewart, en 1.952 ⁽²²⁾, señalan la efectividad de la PRM, o desoxyfenobarbital, en pacientes con crisis generalizadas. Estos resultados fueron pronto ratificados ⁽¹⁶⁾. La PRM tiene como metabolitos activos el PB y la feniletilmalonamida. Acogida con gran interés, al comprobarse que el fenobarbital era su principal metabolito activo ⁽⁵⁾ su uso decayó, al no tener en cuenta que el efecto antiepiléptico también está presente en la feniletilmalonamida. No obstante, en contadas ocasiones, se recomienda como FAE de apoyo, a dosis bajas en crisis de Gran Mal resistentes al tratamiento.

1.2.5 Fenacemida o Fenacetilurea (FNU)

Introducida por Gibbs y cols. en 1.949 ⁽²³⁾ para pacientes con crisis parciales complejas cayó en desuso por

sus efectos adversos que incluyen sedación, insomnio, cefaleas y fundamentalmente tendencia a los cambios de personalidad y psicosis ⁽²⁴⁾.

1.2.6 Succinamidas

Ante la gran toxicidad de las dionas se criban sistemáticamente las succinamidas y tras las propuestas fallidas de la **fenxusimida** y la **metxusimida**, se sintetiza, la α -etil- α -metilsuccinamida o **etosuximida (ESM)** que muestra una gran protección antipentilene-tetrazol y una eficacia superior a la de las dionas sobre las ausencias ^(24,25). La aparición del Valproato disminuyó su uso en Europa pero, aun hoy, se emplea en las ausencias que no responden a este, en monoterapia o asociado a él, y sigue siendo el fármaco de elección contra las ausencias en USA.

Las características farmacocinéticas, mecanismos de acción e interacciones – *muchas de ellas estudiadas después de la aparición del fármaco* – así como los efectos adversos y principales indicaciones de los FAEs considerados hasta ahora, y que siguen aún en el mercado, se recogen en la **Tabla I** ^(13-15,26-30).

Los hallazgos realizados al relacionar la estructura de estas ureidas con los resultados clínicos hicieron que se estimase como “**núcleo antiepiléptico**” los enlaces O=C-NR-C=O, y los radicales fenilos y alquílicos como específicos de la acción anticonvulsiva y antiausencias respectivamente.

1.3 Alternativas

Son medidas dietéticas u otros fármacos que han sido utilizados, algunos se utilizan aún, con la pretensión de controlar o ayudar a controlar las crisis.

1.3.1 Tartrato Bórico Potásico

A principios del siglo XX los autores franceses proponen el tartrato bórico potásico, menos depresivo e hipnótico que los bromuros, a dosis iguales, pero su uso quedó muy limitado y pronto cayó en desuso ⁽³⁾.

1.3.2 Dieta Cetógena

Fue propuesta por Wilder en 1.921 ⁽³¹⁾ como tratamiento para epilepsias intratables preferentemente en niños. Consiste en una dieta alta en grasas y pobre en proteínas e hidratos de carbono que produce cetosis e hipoglucemia. Huttenlocher y cols. en 1.971 ⁽³²⁾ introducen, una dieta cetógena basada en administrar triglicéridos de cadena media, de la que posteriormente se han sugerido varias modificaciones. Se desconoce su mecanismo de acción pero su eficacia ha sido demostrada en las crisis ausencias, atónicas y tónico-axiales del Síndrome de Lennox-Gastaut, y en otras epilepsias refractarias. La dificultad para llevarla a cabo, por la facilidad con la que los sujetos sometidos a ellas la transgreden, hace que su uso, y la constancia en él, no se haya extendido suficientemente.

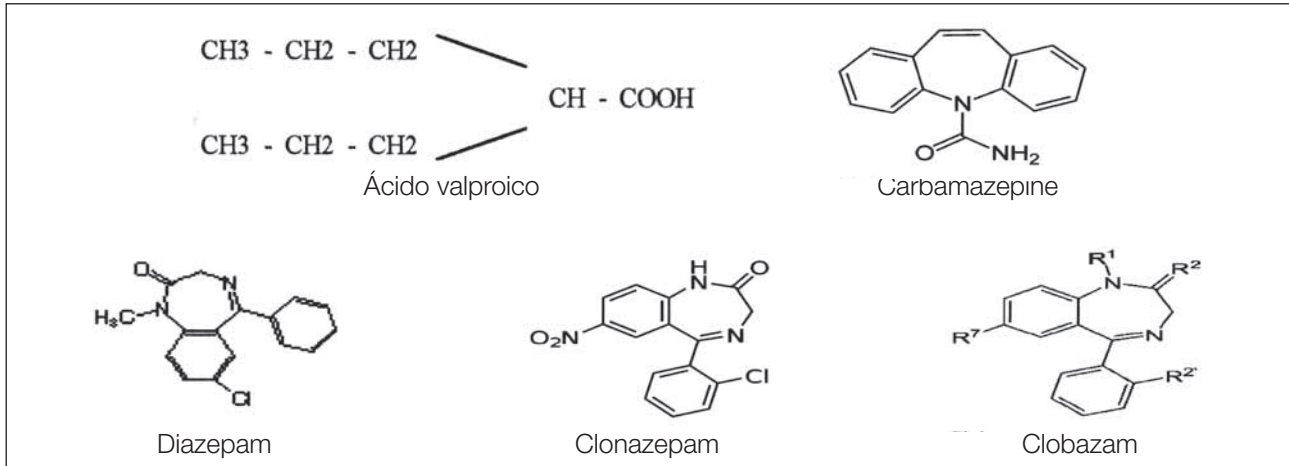
1.3.3 Acetazolamida

Es una sulfonamida aromática, inhibidor potente de la anhidrasa carbónica, que fue introducida en 1.952

Tabla II.
Valproato, Carbamazepina y Benzodiazepinas

	Valproato	Carbamazepina	Diazepam	Clonazepam	Clobazam
Mecanismos de Acción	Inhibición Gaba-transaminasa y/o incremento de carboxilasa ac. glutámico Inhibición canal Ca ⁺⁺ T	Inhibición canales Na ⁺ y receptores NMDA	Agonista receptor GABA A Protección: EChM; PTZ, estricnina, aluminio, crisis reflejas auditivas	Agonista receptor GABA A Inhibición canales Na ⁺	Agonista receptor GABA A Inhibición canales Ca ⁺⁺
Modelos Animales	Protección: PTZ; EChM	Protección: EChM	Protección: PTZ	Protección: PTZ	Protección: PTZ
Absorción	Rápida y completa	Lenta retrasada por alcohol	Rápida	80% Rápida	Rápida y completa se reduce con comidas
Biodisponibilidad	100%	75-85%	100%	> 80%	87%
Cinética	No lineal: Dep.D.Decr.	Lineal	Lineal	Lineal	Lineal
Concentración Máxima (horas)	½-2	4-8	IV: 30 s. – 2 minutos	1-4	1-4
Unión a proteínas	85-95%	75%	90-99%	86	83%
Semivida y eliminación (horas)	8-12	5-26	Oral: 24-48 IV: 1	20-80	20-40
Estado estable (días)	2-4	15	5-8	5-8	5-8
Metabolismo	Hepático: oxidación: CYP2C9; CYP2C19; CYP2A6; CYP2B6 conjugación: UGT1A3; UGT2B7	Hepático: oxidación: CYP1A2; CYP2C8; CYP2C9; CYP3A4 conjugación: UGT (15%)	Hepático: demetilación y oxidación: CYP3A4; CYP2E1; CYP2B	Hepático: reducción y acetilación: CYP3A4	Hepático: oxidación y conjugación: CYP3A4
Eliminación Inalterado	Renal (< 5%)	Renal (< 1%)	Renal (<5%) Metabolitos activos	Renal (1%)	Renal (<1%)
Interacciones	Induce: PHT? Inhibe: PB, CBZ, LTG. Inducido: PHT, PB, CBZ, ESM, LTG. Inhibido: FBM.	Induce: VPA, LTG, TPM, FBM, OXC, ESM, CLB, CLZ, LEV, TGB, ZNS. Inducida: PB, PHT, PRM, FBM. Inhibida: VPA, STP.		Escasas Inducida: CBZ, PB	Inducido: CBZ, PB, PHT, PRM. Inhibe: PB, PHT, VPA.
Efectos Adversos	Temblores, pérdida de pelo, alteraciones endocrinas, ganancia de peso, efectos cognitivos. Idiosincrático: hepatopatía, Rash, pancreatitis, hiperamonemia.	Diplopía, ataxia, mareo, fatiga, adormecimiento. Idiosincráticos: exantema, hepatopatía, discrasias de médula ósea.	Sedación, adormecimiento, laxitud, mareos, ataxia.	Sedación, efectos cognitivos, adormecimiento, hiperactividad, agresividad, secreciones, reacción psicótica.	Sedación, mareo, debilidad, ataxia, agresividad, trastornos de conducta.
Indicaciones	Ep. Generalizadas Cr. Tónico-clónicas Ausencias, mioclonías S. Lennox-Gastaut, S. West	Cr. Parciales Cr. Tónico-clónicas Generalizadas	IV: Status Epilepticus Rectal: Cr. epiléptica	2º FAE: S. West; S. Lennox-Gastaut; Ausencias; Cr. mioclonías Cr. Parciales	2ª FAE: Cr. Parciales; S. Lennox-Gastaut; Status no convulsivo; Ep. Sobresalto

CLZ: Clonazepam; PRM: Primidona; S: Síndrome; STP: Stiripentol; UGT: uridin-difosfo-glucoronil-transferasa

Fig. 5. Valproato, Carbamacepina y Benzodiazepinas


como FAE asociado en el tratamiento de diversas crisis epilépticas, preferentemente ausencias⁽²⁹⁾, habiendo encontrado su mayor utilidad en la Epilepsia Catamenial.

1.3.4 Sultiame

Emparentado con la anterior, se utiliza aún en Alemania en el tratamiento de las Epilepsias Parciales Benignas.

1.3.5 ACTH y Corticoides

El ACTH introducido por Sorel y Dasaucy-Bauloye en 1.958⁽³³⁾ sigue siendo el tratamiento de elección en el Síndrome de West. Algunos autores prefieren los corticoides, prednisona o dexametasona pero su eficacia es menor. Su uso se ha extendido al Síndrome de Lennox-Gastaut⁽³⁴⁾ y al Síndrome de Landau-Kleffner⁽³⁵⁾.

1.3.6 Otros

También se probaron con, habitualmente, poca fortuna, fármacos diversos como derivados acridínicos -cloroquina y quinacrina- anfetaminas, piridoxina, halopurinol, GABA, GABOB, Ácido Glutárico, Ácido Glutámico, Glutetimida, etc., cuyo uso fue anecdótico.

1.4 Valproato, Carbamacepina

Son FAEs que por su estructura química, diversa, (Fig.5) difieren de las Ureidas, pero tienen en común con éstas deber en gran parte a la fortuna el hallazgo de sus propiedades antiepilépticas. Por su eficacia, el valproato (VPA) y la carbamacepina (CBZ), han dominado la terapéutica antiepiléptica durante gran parte del último tercio del siglo XX. Han sido también los primeros, ya comercializados, en beneficiarse de los avances de las ciencias farmacológicas.

1.4.1 Ácido Valproico o Valproato (VPA)

En 1.962, Eynard, investigando una familia de posibles anticonvulsivos no encuentra disolventes adecuados y Meunier le recomienda utilizar el ácido valproico, disolvente orgánico considerado como "metabólicamente inerte". Al encontrar una importante actividad anticonvulsiva en las preparaciones piensa que quizás sea el disolvente el que goza de tal capacidad⁽⁶⁾. En 1.963, Meunier comprueba su efecto protector contra las cri-

sis provocadas por PTZ, y un año más tarde se publica el primer ensayo clínico en humanos^(36,37). Utilizado inicialmente como fármaco antiausencias, con tanta o más eficacia que la ESM⁽³⁸⁾, pronto se difundió su uso a todo tipo de epilepsia generalizada⁽³⁹⁾, y en menor cuantía a epilepsias parciales. Durante 20 años, por su amplio espectro terapéutico, ha sido el fármaco de elección en numerosos tipos de crisis. En la actualidad, ante la eclosión de los nuevos FAEs ha disminuido su uso pero sigue siendo FAE de elección en varios tipos de Epilepsias Generalizadas.

1.4.2 Carbamacepina (CBZ)

Schindler sintetiza en 1.952 la carbamacepina⁽⁶⁾, con estructura química parecida a la de los antidepresivos tricíclicos -**imipramina y clomipramina**- investigándose inicialmente como antipsicótico. En esta patología los resultados no son los deseados y al tener constancia que los iminodibenzilos tienen leve actividad antiepiléptica, se "criba" como antiepiléptico, y se observa que muestra una gran eficacia en las crisis provocadas por EChM. Su efecto antiepiléptico se lo otorga la unión de un grupo carbamil con iminoestilbeno. Lustig, en 1.964, señala su eficacia clínica que ha sido largamente comprobada⁽⁴⁰⁻⁴²⁾. Durante muchos años ha sido el FAE de elección en las crisis parciales con o sin generalización secundaria, a pesar de ser un gran inductor enzimático y autoinducirse él mismo; este último efecto se minoriza al estabilizarse los niveles séricos a partir del mes, aproximadamente, de tomarlo. Con el advenimiento de los nuevos FAEs su uso ha decaído sensiblemente. Es útil también en la neuralgia del trigémino y en trastornos de la conducta.

1.5 Benzodiazepinas (BZ)

Las benzodiazepinas fueron sintetizadas por Dziewoski y Sternbach en 1.933⁽⁶⁾, postergándose su aplicación clínica, como ansiolíticos, varios años. El clordiazepóxido fue el precursor, y el **Diazepam (DZ)** el jefe de fila y la referencia de todas las BZ posteriores. El DZ es introducido como ansiolítico en 1.962. Gastaut y cols, en 1.965 señalan su eficacia, por vía endovenosa en

el status epilepticus⁽⁴³⁾; efecto confirmado también en los estados crepusculares epilépticos en encefalopatías, con “limpieza” de las punta-onda irregulares continuas⁽⁴⁴⁾. Hoy día se utiliza por vía rectal para yugular crisis y por vía endovenosa en el tratamiento del status. Otras benzodiazepinas utilizadas también en el tratamiento de los estados de mal son el **Lorazepam** y **Midazolam**⁽⁴⁵⁾.

El año 1.969 se sintetiza el **Nitrazepam** (NTZ) como hipnógeno. Volzke y cols. lo recomiendan en el tratamiento de los espasmos infantiles⁽⁴⁶⁾, con cierta eficacia sobre ellos pero sin modificar los registros hipsarrítmicos. En 1.977 se comercializa como FAE el **Clonazepam** que había mostrado, en estudios abiertos, por vía oral, una actividad antiepiléptica más pronunciada que la del DZ y NTZ^(47,48). Se recomendó, inicialmente en el Síndrome de West y Síndrome de Lennox-Gastaut, habitualmente como fármaco asociado. En la actualidad su uso en estos síndromes ha desaparecido prácticamente. Posteriormente se recomendó en crisis parciales, y ausencias; en estas últimas es usado aun muy esporádicamente. En 1.979, Gastaut y Low⁽⁴⁹⁾ muestran las propiedades antiepilépticas de **Clobazam (CLB)** que, como fármaco asociado, ha demostrado ser un fármaco útil en las crisis parciales complejas⁽⁵⁰⁾.

La estructura bidimensional de las BZ tienen en común con la estructura bidimensional del PB y la PHT y fen-suximida, un átomo de C saturado, un grupo amida dentro del anillo heterocíclico y al menos un anillo alquílico fuera del anillo heterocíclico.

Las características del valproato, carbamazepinas y principales benzodiazepinas se compendian en la **Tabla II**^(30,39,42,45,48,50).

1.6 Alternativas

Se mantienen las descritas anteriormente y se añade

1.6.1 Piracetam

Fármaco desarrollado en 1.967 como reforzador de la memoria. En 1.978, se comunica su eficacia en un caso de mioclonias post-anóxicas, después de parada cardiaca. Posteriormente se ha comprobado su utilidad en mioclonias corticales de diversa etiología.

1.6.2 Inmunoglobulinas IV

Arizumi y cols. 1.983 utilizan inmunoglobulinas por vía i.v. en 16 niños con epilepsia refractaria obteniendo un 25% de remisión y otro 25% de respondedores 50% de reducción de crisis⁽⁵¹⁾. En 1.986, Duse y cols. obtienen un 45% de respuestas favorables y estiman que esta es más frecuente en los niños con déficit IgG2, aunque la correlación no sea total entre la eficacia y los hallazgos inmunológicos⁽⁵²⁾. Otros trastornos de la inmunidad, preferentemente en las subclases IgG y en la IgM, aunque no constantes, se han encontrado también en niños con síndrome de Dravet, de los que un tercio han respondido a IGIV, con sensible reducción en la frecuencia de crisis⁽⁵³⁾.

2. ÉPOCA PATOGENICA o RACIONAL

A finales de los años sesenta y durante los setenta se inicia el Estado del Bienestar, con globalización de la sanidad pública, apertura en todos los órdenes de muchos aspectos de la vida comunitaria y algunas medidas restrictivas, que han originado cambios sociales radicales, a los que las ciencias médicas y farmacológicas no han escapado, preferentemente a partir de 1.975⁽⁷⁾. Estos cambios en el tratamiento antiepiléptico se han traducido por:

1. Mejor descripción de la semiología clínica-EEG de las crisis epilépticas y mejor identificación de las epilepsias/síndromes epilépticos que las integran y, que se recogieron en las Clasificaciones Internacionales de las Crisis epilépticas, de 1.981, y de las Epilepsias y Síndromes Epilépticos, de 1.989. Estas clasificaciones han sido la base del Esquema Diagnóstico propuesto en el 2.001, y contribuyen a un tratamiento más selectivo.

2. A partir de 1.975 la determinación de los niveles plasmáticos de los FAEs, confiere una mayor seguridad en su manejo y permite conocer el estado de estos en respuestas no esperadas o valorar la influencia de factores patológicos, o interacciones, o cumplimiento (30).

3. En la segunda mitad del siglo XX el conocimiento del efecto farmacológico de los medicamentos comienza a ser esencial. Se introducen y desarrollan los conceptos de Farmacocinética y Farmacodinámica. El conocimiento de las características farmacocinéticas –*velocidad de absorción, metabolismo, distribución y eliminación*– y características farmacodinámicas como mecanismos de acción, o interacción sobre el objetivo o “*diana*”, se hacen necesarios en cualquier FAE. Estos conocimientos han permitido una terapia más racional, con aumento de la eficacia sin aumentar la toxicidad, y la retirada del mercado de preparados con 2 o más FAEs, con frecuencia, con interacciones entre ellos. A “*grosso*” modo la mayoría de los FAEs de esta época tienen mejor farmacocinética que los de la Época anterior. Con el tiempo se da también importancia a la presentación del fármaco buscando una forma galénica que optimice la biodisponibilidad.

4. La implantación, a partir de la Declaración de Helsinki de los ensayos clínicos controlados dobles ciego con placebo, o, a veces, con el mismo FAE, a dosis diferentes, en protocolos de aplicación universal, constituye uno de los principales códigos éticos de la investigación biomédica con seres humanos. Los ensayos clínicos constituyen la Fase III del Protocolo Internacional establecido para estudiar los FAEs. Este proceder tiene grandes ventajas –protocolo universal común con metodología minuciosa– pero también inconvenientes. Un nuevo FAE se suele ensayar como fármaco asociado y con frecuencia él o los FAEs acompañantes no son los mismos en cada investigador e incluso en los casos del mismo investigador. El número de casos que entran en los ensayos clínicos realizados antes de la aprobación o comercialización del fármaco, son cen-

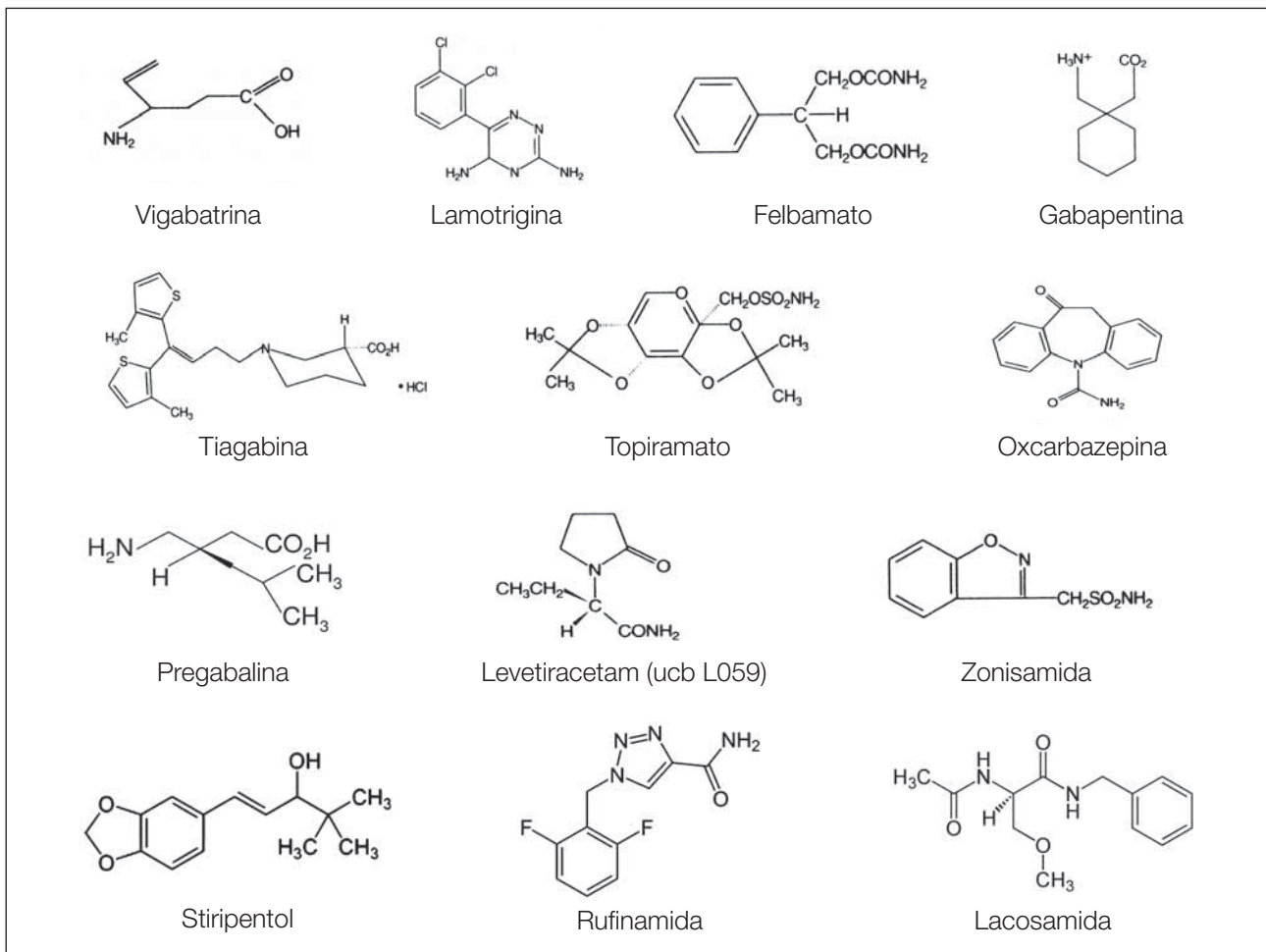
tenares, o pocos millares, lo que impide, con relativa frecuencia, que algunos efectos adversos severos, no sean conocidos antes de salir al mercado, y una vez comercializado, en meses o pocos años, el número de casos se ha centuplicado, y se aprecia el verdadero perfil de tolerabilidad. El incremento progresivo de los costes de investigación, desarrollo y difusión, ha originado también una oleada de fusiones, entre las compañías farmacéuticas, para mejorar los equipos de investigación, al coger los “mejores de cada casa”, e incentivar la salida de nuevos productos al mercado⁽⁷⁾.

5. Esta época se inicia también con una mejor comprensión, aun incompleta, de los procesos que producen la epileptogénesis. En la génesis y propagación de las crisis se ha identificado el GABA como principal agente inhibidor y el glutamato como el principal agente excitador, así como la importancia de los canales de Ca^{++} y Na^+ dependientes del voltaje (VD) en la despolarización y los canales de K^+ en la repolarización e hiperpolarización. Teniendo en cuenta lo expuesto hasta ahora, el desarrollo de un FAE depende del trabajo inicial de laboratorio en el que se concibe “conceptualmente”, se piensa en los efectos que va a tener y la eficacia que se supone va a ofrecer. La eficacia se pone a prueba en modelos experimentales

animales. Al principio de esta época las investigaciones iban dirigidas a producir fármacos (2ª generación) que incrementen la inhibición (gabaérgicos) o disminuyan la excitación (antiglutaminérgicos) o inhiban los canales de Na^+ o Ca^{++} o potencien los canales de K^+ ,⁽¹⁴⁾. Un buen FAE, teóricamente, actuaría sobre uno o varios de estos mecanismos.

Se pretendía que los FAEs fueran más eficaces, mejor tolerados y con menos interacciones. Estos objetivos no siempre se han cumplido. La eficacia no es muy superior a la de los FAEs anteriores⁽¹⁴⁾, habiéndose incrementado en un 3-5% el número de pacientes libre de crisis. Algunos FAEs se han “caído” por su escasa eficacia tiagabina (TGB), o se han “desplazado” hacia otras indicaciones, en las que la relación eficacia-tolerabilidad es mejor, como el topiramato (TPM), gabapentina (GBP) y pregabalina (PGB). La tolerabilidad con respecto a la de los FAEs clásicos es en algunos, lamotrigina (LTG) y levetiracetam (LEV) mejor, en otros, (TPM, GBP) igual o peor a los FAEs “nacidos” en los sesenta, e incluso algunos han tenido que pasar a uso tutelado o restringido vigabatrina (VGB) y felbamato (FBM). En interacciones, sin embargo, se ha mejorado sensiblemente, lo que ha facilitado su introducción, al ser recomendados la mayoría -VGB,LTG,OXC,FBM,G

Fig. 6. FAEs Época Patogénica/Racional



BP,TPM,PGB,LEV,ZSM,LCM- inicialmente como medicación añadida (add-on) en crisis parciales sin o con generalización secundaria, y en la sustitución de un FAE por otro. Posteriormente varios de ellos han extendido su campo terapéutico -LTG,TPM,LCM- otros han limitado sus indicaciones a síndromes epilépticos concretos -VGB, FBM- y otros han sido introducidos como fármacos huérfanos en síndromes epilépticos muy refractarios, RFM y STP. Todos son autorizados inicialmente en adultos pero progresivamente todos están siendo introducidos en el tratamiento de la epilepsia infantil. En la **Fig. 6** se recoge la estructura química de los FAEs 2ª generación y la LCM.

Los esfuerzos por encontrar FAEs mas eficaces persisten. En la actualidad, están en fase de desarrollo los FAEs de la tercera generación, basados en la búsqueda de nuevas estructuras o derivados de FAEs ya existentes (BZ, CBZ, FBM, GBP, VPA, LEV) ⁽⁵⁴⁾. Entre ellos, la lacosamida está ya en el mercado.

El incluir un FAE en un grupo concreto, de los que se citan a continuación, no excluye que tenga otros mecanismos de acción aún en estudio.

2.1 Incremento de la neurotransmisión inhibidora mediada por el ácido gammaaminobutírico (GABA):

2.1.1 Vigabatrina (VGB)

Es un gamma-vinilo, análogo estructural del GABA. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de manera selectiva e irreversible de la GABA-transaminasa enzima que interviene en el metabolismo del GABA. Muestra gran eficacia en las crisis parciales y espasmos infantiles pero su uso ha quedado restringido a estos últimos al haber presentado constricción del campo visual, en un 30% aproximado, de los pacientes en tratamiento crónico con VGB ⁽⁵⁵⁻⁵⁶⁾. Autorizado a partir del primer año.

2.1.2 Tiagabina (TGB)

Es un derivado del ácido nipecótico que inhibe, de forma reversible, la proteína transportadora GAT-1 y menos la GAT-3, reduciendo la recaptación de GABA en las neuronas y los astrocitos ⁽⁵⁷⁾. Los resultados positivos iniciales, sobre crisis parciales, no se han comprobado con posterioridad. Autorizado a partir de los 12 años.

2.1.3 Stiripentol (STP)

Inhibe la GAT-1, bloqueando la recaptación de GABA por neuronas y astrocitos. Ha mostrado su eficacia en el Síndrome de Dravet, como fármaco asociado ^(58,59). Sus efectos adversos -*somnolencia/insomnio, ataxia, trastornos digestivos, etc.*-, no exclusivamente imputables a él, sino también a los FAEs asociados, están dificultando su difusión.

2.2 Inhibición de los Canales de Na⁺

2.2.1 Lacosamida (LCM)

Es un aminoácido derivado de la N-acetil-DL-alanina-N-benzilamida. Ejerce una potenciación selectiva sobre

la inactivación lenta de los canales de Na⁺ VD. Se recomienda su uso como fármaco asociado en crisis parciales refractarias ⁽⁶⁰⁾. Autorizado a partir de los 16 años.

2.2.2 Rufinamida (RFM)

De estructura parecida a los tricíclicos, inhibe los canales de Na⁺ VD prolongando su estado inactivado e inhibiendo las descargas de frecuencia rápida. Ha mostrado su eficacia en varios tipos de crisis. Ha salido al mercado con el uso restringido al síndrome de Lennox-Gastaut ⁽⁶¹⁾. Autorizado a partir de los 4 años.

2.3 FAEs con varios mecanismos de acción

Se incluyen fármacos que teniendo, a veces, un mecanismo de acción preferente potencian su efecto anti-epiléptico a través de uno o varios más.

2.3.1 Lamotrigina (LTG)

Es una feniltriazina, diseñada como antifolato por la idea errónea de que la reducción de los folatos, no confirmada posteriormente, era eficaz contra la epilepsia. Actúa preferentemente por inhibición de los canales de Na⁺ VD pero también inhibe los canales de Ca⁺⁺ y la liberación de glutamato. Fármaco de amplio espectro terapéutico, se ha ganado un puesto relevante en el tratamiento antiepileptico tanto en monoterapia como asociado a otro(s) fármaco(s) ⁽⁶²⁻⁶⁴⁾. Se recomienda también en el trastorno bipolar. Autorizado a partir de los 2 años.

2.3.2 Oxcarbazepina (OXC)

Es un profármaco de la 10-11 dihidro-10 hidroxicarbazepina que es el metabolito activo. Su mecanismo de acción es similar a la de la CBZ con mayor poder de activación de los canales de K⁺. Aunque su efecto antiepileptico se había demostrado hace años, su introducción en el arsenal antiepileptico es relativamente reciente, aprovechando el tirón de los nuevos fármacos. Su eficacia es ligeramente inferior a la de la CBZ pero sensiblemente mejor en efectos adversos y con escaso poder inductor ⁽⁶⁵⁾. Autorizado a partir de los 6 años.

2.3.3 Topiramato (TPM)

Es un sulfamato sustituido del monosacárido D fructosa, desarrollado inicialmente como antidiabético, mostró posteriormente su alto poder anticonvulsivo en diferentes modelos experimentales. Dotado de varios mecanismos de acción, inhibe los canales de Na⁺ y Ca⁺⁺ tipo L, activa los canales de K⁺ e inhibe el receptor de glutamato AMPA-cainato. Es un eficaz FAE de amplio espectro pero sus efectos adversos están limitando su uso a epilepsias refractarias, entre ellas el Síndrome de Dravet, y desplazando su uso, a dosis menores, al campo de las migrañas ⁽⁶⁶⁾. Autorizado a partir de los 2 años.

2.3.4 Felbamato (FBM)

Es un dicarbamato, que goza de varios mecanismos de acción: inhibición de los canales de Na⁺ y canales de Ca⁺⁺ VD, y de los receptores NMDA. FAE muy eficaz, la aparición de varios casos de anemia aplásica

Tabla III.
FAEs época patogénica/racional

	Oxcarbazepina	Vigabatrina	Lamotrigina	Felbamato	Gabapentina	Topiramato	Pregabalina
Mecanismo de Acción	Inhibición canales Na ⁺ y Ca ⁺⁺ VD Activación canales K ⁺	Inhibición GABA transaminasa	Inhibición Canales Na ⁺ , canales Ca ⁺⁺ N.P. VD Inhibición corrientes In Inhibe liberación glutamato y aspartato	Inhibición Canales Na ⁺ y canales Ca ⁺⁺ VD y receptores NMDA	Inhibición canales Ca ⁺⁺ , N.P/Q Facilitación Gabaérgica Inhibición glutamato	Inhibición Canales Na ⁺ VD Inhibición canales Ca ⁺⁺ L,N,P Inhibición receptores cainato/AMPA Incremento act. gabaérgica Activación canales K ⁺	Inhibición canales Ca ⁺⁺ N, P/Q Inhibición glutamato
Modelos Animales	Protección: EChM	Protección: EChM; estri- cnicina; picro- toxina; crisis audiógenas	Protección: EChM; PTZ; Kindling	Protección: EChM; PTZ; picrotoxina	Protección: EchM, bicucu- lina, picrotoxina, estricnicina Kindling	Protección. EChM. Crisis audió- genas. PTZ; Kindling	Protección: EChM
Absorción	Rápida	Rápida y completa	Rápida	Rápida y completa	Rápida	Rápida y completa	Rápida
Biodisponi- bilidad	> 95%	90-100%	≈100%	90%	60%	80-90%	> 90%
Cinética	Lineal	Lineal	Lineal	Lineal	No lineal: Dep. D. Decr.	Lineal	Lineal
Concentra- ción máxima (horas)	3-5 (hidrocar- bacepina)	2	2-3	1-4	2-4	2	1
Unión a proteínas	60-67%	0	55%	22-25%	No	< 15%	No
Semivida Eliminación (horas)	8-15	5-8	29	16-20	5-9	20-30	6
Estado Estable (días)	2-3	2	4-8	4-6	5	4-8	2
Metabolismo	Hepática: reducción (>95%) Arlcetonare- ductasa	Hepático 5%	Hepática: conjugación por glucoronida- ción: UGT1A4	Hepática: hidroxilación y oxidación: CYP3A4; CYP2E1	No se metabo- liza	Hepático: oxidación: < 20%	No se metabo- liza
Eliminación Inalterado	Renal (5%)	Renal 75-95%	Renal (10%)	Renal 40%	Renal (100%)	Renal 80% inalterado	Renal (100%)
Interac- ciones	Induce: LTG, LEV, TPM, CBZ Inhibe: PB, PHT. Inducida: PB, PHT, CBZ	Inhibe: PB,PRM. Disminuye PHT en la absorción	Induce: VPA, CLZ Inducida: CBZ, PB, PHT, PRM, OXC. Inhibida: VPA	Inhibe: CBZ, PHT, VPA, PB, CLB Inhibido: GBP Inducido: PHT, CBZ, PB, PRM	No: farmacoci- néticas y farmacodiná- micas Disminuye FBM: excreción renal	Inhibe: PHT. Induce: VPA. Inducido: PHT, CBZ, PB, PRM, OXC	Farmacociné- ticas: No Farmaco- dinámicas: loracepan, etanol.
Efectos Adversos > 10%	Diplopia, hiponatremia, somno- lencia, cefaleas, ataxia, temblor, nistagmus, náuseas, vómitos. Idiosincrático: exantema	Restricción campo visual, somnolencia, mareos, irritabi- lidad, cefaleas. Depresión. Náuseas. Gana peso. Idiosincrático: Psicosis y depresión	Cefaleas, ataxia, astenia, diplopia, trastornos sueño. Náuseas. Vómitos. Idiosincráticos: Exantema	Cefaleas, somnolencia, anorexia, náuseas, insomnio. Idiosincrá- tico: Aplasia medular, hepatopatía.	Adormeci- miento, mareo ataxia, somno- lencia, agresividad, cefalea, temblor, náusea, vómitos.	Inestabilidad, lentitud mental, trastorno lenguaje, litiasis renal, pareste- sias, temblor, nistagmus Pérdida de peso. Hipohi- drosis.	Mareos, somnolencia, confusión, diplopia, deterioro cog- nitivo, náuseas, diarreas. Idiosincrático: Angioedema
Indicación	Cr. Parciales Cr. Parciales Generalización secundaria	Crisis Parciales Síndrome de West	Crisis Parciales Síndrome Lennox-Gastaut	Síndrome Lennox-Gastaut Crisis Parciales	Add-on Cr. Parciales y Cr. Parciales secundaria- mente Generalizadas	Crisis Parciales Síndrome Lennox-Gastaut Síndrome West Síndrome Dravet	Cr. Parciales generalización secundaria

Tabla IV.
FAEs de uso restringido y faes con otras indicaciones importantes

	Tiagabina	Levetiracetam	Zonisamida	Rufinamida	Lacosamida	Stiripentol
Mecanismo de Acción	Incrementa GABA A por inhibición GAT-1	Fijación proteínas vesículas presinápticas: SV2A Inhibición canales Ca ⁺⁺	Inhibición Canales Na ⁺ y canales Ca ⁺⁺ , T,N.P/Q, VD Inhibe liberación glutamato Facilita actividad GABA	Inactivación canales de Na ⁺ voltaje-dependientes	Potenciación selectiva inactivación lenta Canales Na ⁺ voltaje-dependientes	Agonista receptor GABA A
Modelos Animales	Protección: PTZ, Cr. Audiogénicas Kindling	Protección: Kindling	Protección: EChM; PTZ	Protección: EChM; Ptz; Kindling	Protección: Crisis audiogénicas; EChM; Kindling hipocampal	Protección: EChM; PTZ
Absorción	Rápida enlentecida por alimentos	Rápida	Rápida	Moderada	Rápida y completa Ingesta no modifica	Rápida
Biodisponibilidad	90%	≈ 100%	≈ 100%	85%	≈ 100%	60-70%
Cinética	Lineal	Lineal	Lineal	Lineal	Lineal	No lineal: Dep.D.Cr.
Concentración máxima (horas)	1	1	4-6	6	1-4	8
Unión a proteínas	96%	< 10%	40-60%	34%	< 15%	99%
Semivida Eliminación (horas)	3.8-9	6-8	50-68	9	≈ 13	
Estado Estable (días)	2	2	14	6-10	3	
Metabolismo	Hepática: oxidación CYP3A4 (> 30%)	Hidroxilación en varios tejidos	Hepático: Reducción; oxidación: CYP3A4 (50%)	Hepático: hidrólisis del grupo carboxilamida	Hepático: oxidación: CYP2C19?	Hepático: oxidación: CYP3A4, CYP1A2, CYP2C19; CYP2D6
Eliminación Inalterado	Heces 63% Renal 5%	Renal (66%)	Renal (30%)	Renal	Excreción Renal Inalterada: 40% Metabolitos: 55%	Renal (25-30%)
Interacciones	Induce: VPA. Inducida: CBZ, PB, PHT, PRM	Farmacodinámica: CBZ, TPM, VPA Interacciones discretas farmacocinéticas. Inducido: CBZ, PB, PHT, OXC.	Inducida: CBZ, PHT, PB, PRM, VPA	Inhibe: PHT, PB Induce: CBZ, LTG Inducida: CBZ, PHT, PB, PRM, VGB. Inhibida: VPA.	Inducida: CBZ, PB, PHT.?	Inhibe: CBZ, PHT, PB, VPA, CLB. Inducido: CBZ, PHT, PB, PRM
Efectos Adversos > 10%	Mareo, astenia, somnolencia, nerviosismo, temblor, labilidad emocional, diarrea, inapetencia.	Astenia, mareo, somnolencia, rinitis, incoordinación, trastornos conducta, Idiosincráticos: psicosis.	Anemia aplásica, litiasis renal, oligohidrosis, trastornos digestivos Somnolencia, mareo, cefalea. Idiosincráticos: exantema.	Somnolencia Vómitos.	Mareo, cefaleas, diplopia, náuseas, ataxia.	Insomnio, adormecimiento, ataxia, hipotonía, anorexia, pérdida peso.
Indicación	Ep. Parciales	Cr. Parciales sin y con generalización secundaria E. Reflejas	Crisis Parciales Crisis Mioclónicas Crisis tónico-clónicas	Síndrome Lennox-Gastaut Fármaco Huérfano	Crisis inicio Parcial	Síndrome Dravet Fármaco Huérfano

VGB: Vigabatrina

e insuficiencia hepática imputables a él, ha restringido su uso al Síndrome de Lennox-Gastaut, con controles sanguíneos periódicos^(56,67).

2.3.5 Gabapentina (GBP)

Es una molécula de GABA ligada de manera covalente a un anillo ciclohexano lipofilo. Fue cribado inicialmente como antiespástico y posteriormente como antiepiléptico, mostrando cierta eficacia como FAE asociado en crisis parciales refractarias. Tiene un mecanismo de acción complejo, favoreciendo la liberación no vesicular de GABA, y uniéndose a una proteína de membranas celulares con una secuencia de aminoácidos idéntica a la subunidad $\alpha 2\delta$ del tipo L del Canal del Ca^{++} VD. Actualmente el uso de la GBP, se ha desplazado preferentemente hacia el dolor neuropático periférico⁽⁶⁸⁾. Autorizado a partir de los 6 años.

2.3.6 Pregabalina (PGB)

Es un análogo lipofilo del GABA. Como su predecesor la GBP actúa uniéndose con el receptor de la subunidad $\alpha 2\delta$ asociada a los canales de Ca^{++} VD. Eficaz en crisis parciales como medicación asociada, se está desplazando, por su gran eficacia, hacia el tratamiento del dolor neuropático central y periférico⁽¹⁴⁾.

2.3.7 Zonisamida (ZNS)

Es un derivado de sulfonamida con varios mecanismos de acción entre los que el más importante es el que inhibe los canales de Ca^{++} tipo T VD. La adición de ZNS a otros FAEs mejora la eficacia en crisis parciales refractarias⁽⁶⁹⁾.

2.3.8 Levetiracetam (LEV)

Es un isomero del Piracetam, introducido al observar el efecto anticonvulsivo de este a dosis altas. Tiene un perfil farmacológico novedoso al inhibir las crisis parciales y crisis secundariamente generalizadas en el modelo Kindling y ser ineficaz en los modelos EChM y PTZ. Su mecanismo de acción es también nuevo al haberse relacionado con la fijación selectiva a una de las proteínas de vesículas presinápticas (SV2A), y un dudoso efecto inhibitorio de los canales de Ca^{++} N, P/Q y de antagonismo sobre el receptor NMDA. Tanto por su buena tolerancia como por su eficacia es uno de los FAEs nuevos más recomendado⁽⁷⁰⁾. Autorizado a partir de los 4 años.

Las principales características de estos fármacos se recogen en las **Tablas III y IV**^(13,14,29,30,55-71).

2.4 Alternativas

2.4.1 Antagonistas de los canales de calcio

Se ha empleado, como medicación añadida, nifedipina en pacientes con epilepsia refractaria⁽⁷²⁾, y verapamilo en Síndrome de Dravet⁽⁷³⁾ con excelentes resultados en el 20'6% y 50% de los casos respectivamente. Se estima que el verapamilo inhibe la P-glicoproteína del grupo de las proteínas resistentes a múltiples drogas y que puede regular la depolarización de la membrana neuronal modulando la entrada de Ca^{++} ⁽⁷³⁾.

2.4.2 Melatonina

Hormona segregada por la glándula pineal que se encarga de regular el ciclo nictemeral. Ha mostrado cierta utilidad en epilepsia como medicación añadida. En experimentación animal potencia el complejo receptor GABA-benzodiazepina, produce cierta inhibición sobre los receptores de glutamato y dificulta el paso de Ca^{++} intracelular. Ello unido a su acción antioxidante ha inducido a su uso en epilepsias refractarias^(74,75).

3. Época genética/molecular

En el inicio de este siglo se está asistiendo a una enorme transformación de la medicina que coincide con la aplicación de la Genética a la predicción y diagnóstico de las enfermedades y también al tratamiento real, en algunas, y, probable, en un futuro próximo, en otras⁽⁷⁶⁾. Dejando al margen el enorme valor y la gran aportación de los estudios genéticos en el diagnóstico, se considera a continuación su importancia en el tratamiento. La farmacogenética es el estudio de las diferencias heredadas, o genotipo individual, que presentan las personas en su respuesta a los fármacos.⁽⁷⁶⁾ El genotipo individual influye en la farmacocinética y en la farmacodinámica de un fármaco, es decir desde la absorción, metabolismo, distribución, eliminación, hasta la interacción con su objetivo o "diana", así como en los efectos adversos, posibles, que pueden observarse^(77,78). Esto explica las diferentes respuestas obtenidas con un mismo fármaco, en una misma enfermedad, y en pacientes diferentes; algunos responden satisfactoriamente sin o con efectos adversos y en otros el fármaco es ineficaz con o sin efectos adversos. La genómica ha potenciado la farmacogenética proporcionando los instrumentos y secuencias del genoma humano que facilitan la identificación de las variaciones genéticas, o polimorfismos, responsables de las distintas respuestas a los fármacos. En epilepsia se distinguen 3 clases de genes relacionados con la respuesta a los FAEs:

1. Genes implicados en la síntesis de los enzimas que metabolizan los FAEs;
2. Genes que regulan las proteínas transportadoras;
3. Genes que codifican las moléculas usadas como "dianas" terapéuticas^(77,78).

3.1 Aspectos genéticos del metabolismo de los FAEs

La mayoría de los FAEs son metabolizados por el sistema del citocromo P450 (CYP), concretamente por los CYP1-4 que codifican 25 genes de los que al menos 8 isoenzimas tienen especificidad variable para los diferentes fármacos que metabolizan^(77,78). Los fenómenos de inhibición, inducción y autoinducción de los CYP están presentes en muchos FAEs. Una actividad disminuida del CYP correspondiente se traduce por aumento de la tasa del FAE/sustrato, con el riesgo probable de efectos tóxicos. Gran parte de los FAEs, ESM, DZ, CLZ, CLB, TGB y ZSM se metabolizan por los CYP3A4 que no tiene polimorfismos⁽¹³⁾. Los CYP2C9 y CYP2C19 tienen polimorfismos y las personas que los

presentan son metabolizadores ultralentos; el primero está implicado en el metabolismo de la CBZ, el segundo en el del PB y STP y ambos en el metabolismo del PHT, PRM y VPA. En el resto de los FAEs no se ha encontrado una relación entre la farmacocinética y el polimorfismo de las enzimas responsables⁽⁷⁸⁾. Se ha observado también que algunas variantes de los CYP son más frecuentes, aunque no exclusivas, en determinadas razas; el CYP2C19 se encuentra en el 2-5% de población de origen caucásico y en el 13%-23% de chinos o japoneses⁽⁷⁹⁾.

3.2 Aspectos genéticos de las proteínas transportadoras

Existe un porcentaje alto de epilépticos que no responden a un tratamiento y, a veces, a otro sí, por la dificultad de algunos FAEs para llegar a sus "dianas" por un problema de transporte. La P-glicoproteína (P-gp), transmembrana, dependiente de ATP, codificada por el gen MDR1, es la principal de las proteínas transportadoras, relacionada con resistencia a los fármacos en sobreexpresión o inducción, y la de mayor relevancia para las epilepsias. La P-gp pertenece al grupo de las proteínas-resistentes a múltiples drogas codificadas por los genes MDR. Las proteínas MDR tienen sustratos específicos, activadores o inhibidores, y líneas celulares y tejidos a los que cada una se asocia con mayor frecuencia (79). La P-gp, cuya misión es proteger al parénquima cerebral de sustancias tóxicas, se observa habitualmente en el endotelio capilar que comprende en parte la barrera hematoencefálica, y, aunque no se exprese en el cerebro, se ha encontrado en las neuronas y astrocitos de tejidos displásicos como en neuroepitelioma disembrionario, displasia cortical y esclerosis de hipocampo^(77,79). No se sabe si su sobreexpresión en sujetos con epilepsia es primaria o inducida por las crisis^(77,78). Se sugiere, que es probable, que haya otras proteínas que tengan la misma función⁽⁷⁹⁾. No todos los FAEs son sustratos para P-gp. Entre los FAEs sustratos están la PHT, PB, CBZ, LTG, TPM y GBP^(77,78). Se ha sugerido que el polimorfismo 3435CC, aumentan la expresión de la P-gp en los pacientes fármaco-resistentes. La inhibición de las proteínas transportadoras aumenta los niveles de PHT y CBZ, pero se desconoce si este incremento mejora la eficacia del fármaco. Un antagonista de los canales del Ca⁺⁺, el verapamilo, bloquea la P-gp, al ser un potente activador de la ATPasa, que es esencial para que el transporte ocurra⁽⁷⁹⁾.

3.3 Aspectos genéticos de las moléculas "dianas" de los FAEs

La "diana" de un FAE suele ser un receptor, la modulación de un canal iónico, o la inhibición de una enzima. Hay genes responsables de codificar la síntesis de los canales iónicos dependientes del voltaje (Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, Ct) o de ligandos (*receptores para GABA*) que son objetivos de los FAEs⁽⁷⁸⁾. En los últimos 15-20 años se han descrito numerosos síndromes epilépticos originados

por mutación en los canales iónicos. La mutación de un canal puede actuar a diferentes niveles: nivel molecular, alterando las propiedades intrínsecas del canal como cinética, selectividad y modulación; nivel celular, afectando la cantidad y distribución; nivel red local, perturbando las propiedades y sincronización de las descargas cerebrales. Se estima que es la mutación a nivel molecular la que origina la epilepsia, aunque están en estudio las consecuencias de las mutaciones a nivel celular y local⁽⁸⁰⁾. Se han descubierto también mutaciones en los canales que disminuyen o aumentan la sensibilidad a FAEs concretos⁽⁷⁷⁾. Se ha descrito una relación entre mutaciones en el gen SCN1A que codifica la síntesis de la subunidad α del canal de Na⁺ VD donde actúan la PHT y la CBZ y las dosis que se requiere de ellos para conseguir su eficacia. Se ha sugerido también que la variabilidad de la respuesta de la Epilepsia-Ausencia y de la Epilepsia Focal criptogénica a VPA y CBZ respectivamente depende de aspectos genéticos⁽¹³⁾.

Al margen de los aspectos genéticos que intervienen en la respuesta terapéutica a un FAE, hay otros que intervienen en la teratogenicidad, como la posibilidad de padecer espina bífida los hijos de mujeres tratadas con VPA en relación con polimorfismos en el gen MTHFR, que codifica una enzima fundamental en el metabolismo del ácido fólico, o con la aparición de efectos adversos idiosincráticos con algunos genes relacionados con la síntesis de citoquinas o con el antígeno de histocompatibilidad^(76,77).

La posibilidad de que estos conocimientos permitan desarrollar estrategias de tratamientos específicos para el perfil genético de cada paciente, identificando el fármaco y la dosis apropiada, para lograr la máxima eficacia con mínimos efectos adversos, está al parecer de los científicos implicados, cercana⁽¹³⁾. La identificación y geno-tipificación de un gran número de polimorfismos, en grandes poblaciones, aumenta la posibilidad de identificar genes de enfermedades, y la aplicación de la tecnología en el estudio de microarreglos en el ADN, como son los polimorfismos de nucleótidos simples (SNPs), facilitará en el futuro prescribir un fármaco basado en el perfil genético del paciente⁽⁸¹⁾. No obstante lo expuesto, la epilepsia refractaria es, un grupo de síndromes de origen causal muy diverso y cuya nula respuesta al tratamiento no depende, en algunas de ellas, ni del FAE, ni de su metabolismo, ni de su transporte, ni siquiera de su objetivo *–enzima, receptor, canal–* sino del daño cerebral originado por el agente causal con independencia de que haya aspectos genéticos o no implicados.

Por último, recordemos que el deber del médico es siempre, ante todo "Primum et Postterium non nocere et semper salutem prospicere".

Bibliografía

- 1.- Mez-Mangold L. Breve historia del medicamento. Hoffmann-La Roche. Basilea. 1.971; 149-167.
- 2.- Cowen DL., Helfand WH. Historia de la farmacia. Vol. II. Ed. Doyma. Barcelona. 1.992; 120-122.
- 3.- Crouzon O. Le Syndrome Epilepsie. Ed. Gaston Doin. Paris. 1929; 214-237.
- 4.- Garcia-Albea Ristol A. Historia de la Epilepsia. Ed. Masson. Barcelona. 1.999.
- 5.- Ivañez V., Diez Tejedor E. Fármacos antiepilépticos y anticonvulsivantes. Aspectos históricos. En: López Muñoz F., Alamo González C. eds. Historia de la Neuropsicofarmacología. Eurobook SL. Madrid. 1.998; 349-364.
- 6.- Alayon Fumero A. Evolución generacional de los fármacos antiepilépticos. En Cruz Campos GA., Vadillo Olmo FJ. eds. Nuevos Fármacos en Epilepsia. Viguera ed. Barcelona. 2.007; 1-23.
- 7.- Pignarre P.: El gran secreto de la industria farmacéutica. Ed. Gedisa. Barcelona. 2.003.
- 8.- Guilleman P. Therapeutique Clinique. Libr. Maloine. Paris. 1.952; 519.
- 9.- Dreifuss FE. Bromides. In: Woodbury DM., Pip-penger CE. eds. Antiepileptic drugs, 3rd ed. Raven Pres. New York. 1.989; 877-879.
- 10.- Reynolds Nc Jr., Miska RM. Safety of anticonvulsants in hepatic porphyrias. Neurology. 31; 1981: 480-484.
- 11.- Oguni H., Hayashi K., Oguni M., Mukahira A., Uehara T., Fukuyama Y. et als. Treatment of Severe Myoclonic Epilepsy in Infants with Bromide and its Borderline Variant. Epilepsia. 35; 1.994; 1140-1145.
- 12.- Ernst JP., Doose H., Baier WK. Bromides were effective in intractable epilepsy with generalized tonic-clonic seizures and onset in early childhood. Brain. Dev. 10; 1988: 385-388.
- 13.- Armijo Simon JA., Adin Ibarra J., Sánchez Santiago MB. Farmacología Clínica de los antiepilépticos. En Cruz Campos GA, Vadillo Olmo FJ. eds. Nuevos Fármacos en Epilepsia. Viguera ed. Barcelona. 2.007:25-104.
- 14.- Armijo JA., Adin J., Sánchez B.: Nuevas perspectivas en el tratamiento antiepiléptico. Act Farmacol Terap. 2.007; 4:174-185.
- 15.- O'Connell MT., Patsalos PN. Phenobarbitone. In Shorvon S., Dreifuss F., Fish D., Thomas D. eds. The treatment of Epilepsy. Blackwell Science London. 1.996; 416-453.
- 16.- Goodman LS., Swinyard EA., Brown WC., Schiffman DO., Greval MS., Bliss EL. Anticonvulsivant properties of 5-phenyl-5-ethyl-hexahydropyrimidine-4-6-dione (Mysoline), a new antiepileptic. J Pharmacol Exper Ther. 1.953; 108:428-436.
- 17.- Merritt HH., Putnan TJ. Sodium diphenyl hydantoinate in the treatment of convulsive disorders. JAMA. 1.938; 111:1068-1073.
- 18.- Friedlander WJ, Putnan, Merritt, and the discovery of Dilantin®. Epilepsia. 1.986; 27(Suppl.3):S1-21.
- 19.- Florez J. Fármacos antiepilépticos: Mecanismos de acción. En Florez J., Martínez-Lage JM. eds. Neurofarmacología Fundamental y Clínica. Tomo I. UNSA. Navarra. 1.983; 169-203.
- 20.- Lennox WG. The petit mal epilepsies. Their treatment with tridione. JAMA. 1.945; 129:1069-1074.
- 21.- Perlstein MA., Andelman MB. Tridione: its use in convulsive and related disorders. J Pediatr. 1.946; 29:20-40.
- 22.- Handley R., Stewart ASR. Mysoline: a new drug in the treatment of epilepsy. Lancet. 1.952; 262:742.
- 23.- Gibbs FA. Everett GM., Richards RK. Phenurone in epilepsy. Dis Nerv Syst. 10; 1949: 47-49.
- 24.- Zimmerman FT., Burgmeister BB. A new drug for petit mal epilepsy. Neurology (Minneapolis). 1.958; 8:769-775.
- 25.- Tixier L., Miribel J., Nieto M. Utilization de l'alpha-ethyl-alfa-methyl succinamide (P.M.671 ou Zarontin) dans les epilepsies de l'enfant. Rev du Prat. 1.963; 28: 3393-3400.
- 26.- Wilder BJ. Phenytoin. In Shorvon S., Dreifuss F., Fish D., Thomas D. eds. The treatment of Epilepsy. Blackwell Science London. 1.996; 446-470.
- 27.- Sabers A., Dam M. Ethosuximide and Methsuximide. In Shorvon S., Dreifuss F., Fish D., Thomas D. eds. The treatment of Epilepsy. Blackwell Science London. 1.996; 414-420.
- 28.- Meierkord H. Other Drugs used in the treatment of Epilepsy. In Shorvon S., Dreifuss F., Fish D., Thomas D. eds. The treatment of Epilepsy. Blackwell Science London. 1.996; 500-508.
- 29.- McNamara JO. Goodman & Gilman. Farmacoterapia de las Epilepsias. Madrid. 2.007.
- 30.- Armijo JA. Farmacocinética Clínica e interacciones. En Florez J., Martínez-Lage JM. eds. Neurofarmacología Fundamental y Clínica. Tomo I. UNSA. Navarra. 1.983; 205-238.
- 31.- Wilder RM. The effects of Ketonemia on the course of epilepsy. Mayo Clinic Proc. 1.921; 2:307-308.
- 32.- Huttenlocher PR., Wibourn AF., Signore JM. Medium-chain triglycerides as a therapy for intractable childhood epilepsy. Neurology. 1.971; 21:1097-1103.
- 33.- Sorel L., Dasaucy-Bauloye. A propos de 21 cas d'hypsarythmia de Gibbs. Son traitement spectaculaire par l'ACTH. Acta Neurol. Bel. 1.958; 58:130-141.
- 34.- Nieto M., Miribel J. Crisis subnitrantes tónico-axiales tratadas con ACTH. 1ª Reunión LECE. Barcelona . 1.963.

- 35.-** Nieto-Barrera M., López-Alcaide M., Candau R., Ruiz del Portal L., Rufo M., Correa A. Afasia epiléptica adquirida (Síndrome de Landau-Kleffner). Aportación de 10 casos. *An Esp Pediatr.* 1.997; 47:611-617.
- 36.-** Meunier H., Carraz G., Meunier Y., Eymard P., Aimard M. Propriétés pharmacodynamiques de l'acide n-dipropylacétique. *Therapie.* 1.963; 18:435-438.
- 37.-** Carraz G., Farr R., Chateau R., Bonin J. First Clinical trial of the antiepileptic activity of n-dipropylacetic acide. *Ann Med Psychol. (Paris).* 1.964; 577-584.
- 38.-** Nieto-Barrera M. Valoración clínica de la acción antiepileptica del dipropilacetato de sodio (DPA). *Rev Clin Esp.* 1.971; 121:373-380.
- 39.-** Bruni J. Valproate. In Shorvon S., Dreifuss F., Fish D., Thomas D. eds. *The treatment of Epilepsy.* Blackwell Science London. 1.996; 471-481.
- 40.-** Lustig B. On treatment results with the new antiepileptic agent G-32883 *Med Weir.* 1.964; 4:203-204.
- 41.-** Nieto-Barrera M. Tratamiento de ciertas formas de epilepsia infantil con un derivado acepínico. *Rev Esp Pediatr.* 1.968; 143:5-21.
- 42.-** Sillanpää ML. Carbamazepine and Oxcarbazepine. In Shorvon S., Dreifuss F., Fish D., Thomas D. eds. *The treatment of Epilepsy.* Blackwell Science London. 1.996; 403-413.
- 43.-** Gastaut H., Naquet R., Poire R., Tassinari CH. Treatment of status epilepticus with diazepam (Valium). *Epilepsia.* 1.965; 6:167-182.
- 44.-** Nieto M. Consideraciones sobre las modificaciones electroencefalográficas producidas por el Diacepam inyectable en Encefalopatías Epilépticas. *Rev Esp Pediatr.* 1.966; 129:369-382.
- 45.-** Homan RW., Rosemberg H. Other Benzodiazepines. In Shorvon S., Dreifuss F., Fish D., Thomas D. eds. *The treatment of Epilepsy.* Blackwell Science London. 1.996; 391-402.
- 46.-** Volzke E., Doose H., Stephan. The treatment of infantile spasms and hypsarrhythmia with Mogadon. *Epilepsia.* 1.967; 8:64-70.
- 47.-** Nieto-Barrera M. Valoración clínica de RO-5-4023 en epilepsia infantil. *Rev Esp Pediatr.* 1.973; 171:433-446.
- 48.-** Sato S., Malon BA. Clonacepam. In Shorvon S., Dreifuss F., Fish D., Thomas D. eds. *The treatment of Epilepsy.* Blackwell Science London. 1.996; 378-390.
- 49.-** Gastaut H., Low MD. Antiepileptic properties of clobazam, a 1-benzodiazepine, in man. *Epilepsia.* 1.979; 20:437-446.
- 50.-** Dalby MA. Clobazam. In Shorvon S., Dreifuss F., Fish D., Thomas D. eds. *The treatment of Epilepsy.* Blackwell Science London. 1.996; 373-377.
- 51.-** Arizumi M., Sihara H., Hibio S., Ryo S., Baha K., Ogawa K. et als. High dose gamma globulin for intractable childhood epilepsy. *Lancet.* 1.983; 11:162-163.
- 52.-** Duse M., Tiberti S., Plebari A., Avanzini MA., Gardenghi M., Menegati E. et als. IgG2 Deficiency and intractable epilepsy of childhood. *Monogr Allergy.* Ed. Karger. Basel. 1.986; 20:128-134.
- 53.-** Nieto-Barrera M., Candau R., Rufo M., Ruiz del Portal L. Epilepsia Mioclónica severa de la infancia. Tratamiento con gammaglobulina humana. *Rev Neurol.* 1.995; 124:1250-1270.
- 54.-** Armijo JA., Adin Ibarra, Sanchez Santiago. Farmacología Clínica de los antiepilepticos. En Cruz Campos GA., Vadillo Olmo FJ. eds. *Nuevos Fármacos en Epilepsia.* Viguera ed. Barcelona. 2.007; 25-104.
- 55.-** Sander JWAS., Duncan JS. Vigabatrin. In Shorvon S., Dreifuss F., Fish D., Thomas D. eds. *The treatment of Epilepsy.* Blackwell Science London. 1.996; 491-499
- 56.-** Nieto Barrera M. Nuevos fármacos antiepilepticos de uso tutelado: vigabatrina y felbamato. En: Cruz Campos GA., Vadillo Olmo FJ. eds. *Nuevos Fármacos en Epilepsia.* Viguera ed. Barcelona. 2.007; 229-252.
- 57.-** Adkins JC., Noble S. Tiagabine. A review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic properties and Therapeutic potential in the management of Epilepsy. *Drugs.* 1988; 55: 437-460.
- 58.-** Chiron C., Marchand MC., Tran A., Rey E., d'Athis P., Vincent J. et al. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome dedicated trial. *Lancet* 2.000; 356:1638-1642.
- 59.-** Chiron C. Stiripentol. *Neurotherapeutics.* 2007; 4: 123-125.
- 60.-** Cross SA., Curran MP. Lacosamide. In *Partial-Onset Seizures.* *Drugs.* 2.009; 69(4):449-459.
- 61.-** Deeks ED., Scott LJ. Rufinamide. A review of its Use in the Management of seizures Associated with Lennox-Gastaut Syndrome. *CNS Drugs* 2.006; 20:751-750.
- 62.-** McKee PJW., Brodie MJ. Lamotrigine. In Shorvon S., Dreifuss F., Fish D., Thomas D. eds. *The treatment of Epilepsy.* Blackwell Science London. 1.996; 438-445.
- 63.-** Motte J., Trevathan E., Arvidson JVR., Nieto-Barrera M., Mullens. Lamotrigine generalized seizures associated with the syndrome Lennox-Gastaut. *N Engl JM.* 1.997; 337:1807-1812.
- 64.-** Nieto Barrera M., Brozmanova M., Capovilla G., Christe W., Pedersen B., Kane K., O'Neill F. On behalf of the Lamictal vs Carbamazepine Study Group: A comparison of monotherapy with lamotrigine or carbamazepine in patients with newly diagnosed partial epilepsy. *Epilepsy Research.* 2001; 46:145-155.
- 65.-** Wellington K., Goa KL. Oxcarbazepina. Actualización de su eficacia en el tratamiento de la epilepsia. *CNS Drugs.* 2001; 15: 137-165.

- 66.-** Nieto Barrera M. Características e indicaciones del topiramato. *Rev Neurol* 2.002; 35 (Supl 1): S88-95.
- 67.-** Leppik IE. Felbamate. In Shorvon S., Dreifuss F., Fish D., Thomas D. eds. *The treatment of Epilepsy*. Blackwell Science London. 1.996; 421-428.
- 68.-** Shorvon SD. Gabapentin. In Shorvon S., Dreifuss F., Fish D., Thomas D. eds. *The treatment of Epilepsy*. Blackwell Science London. 1.996; 429-437.
- 69.-** Frampton JE., Scott LJ. Zonisamida. Revisión de su uso en el tratamiento de las crisis parciales en la epilepsia. *CNS Drugs*. 2.005; 19:347-367.
- 70.-** Mitchell TN., Sander JW. Levetiracetam: A new antiepileptic drug for the adjunctive therapy of chronic epilepsy. *Drugs of Today*. 37; 2001: 665-673.
- 71.-** Johannessen Landmark C., Patsalos PN. Drug interactions involving the new second- and third-generation antiepileptic drugs. *Expert Rev. Neurother*. 2010; 10:119-140.
- 72.-** Pascual Castroviejo I., Viaño J., Pascual Pascual SI, López Martín V., Martínez Bermejo A. Efectividad de la Nicardipina en el tratamiento de las Epilepsias refractarias. *Acta Neuropediatr*. 1995; 1:264-271.
- 73.-** Iannetti P., Parisi P., Spalice A., Ruggieri M., Zara F. Addition of verapamil in the treatment of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Epilepsy Res*. 2009; 02-014.
- 74.-** Muñoz-Hoyos A., Sánchez-Forte M., Molina-Carballo A., Escame C., Martín-Medina E., Reiter RJ., Molina-Font JA., Acuna-Castroviejo D. Melatonin's Role as an Anticonvulsant and Neuronal Protector: Experimental and Clinical Evidence. *J Child Neurol*. 1998; 13:501-509.
- 75.-** Amado D., Mazzacoratti M da G. El papel de la melatonina en Epilepsia. *Cienc. Culto*. 2004; 56:1-4.
- 76.-** Aguilar Rebolledo F. Genoma Humano. Parte II. Reflexion epigenética. *Plast & Rest Neurol*. 2.006; 5:62-69.
- 77.-** Herranz JL. Farmacogenética, farmacogenómica y terapia antiepiléptica individualizada. *Rev Neurol* 2.006; 10(Supl 1):S43-49.
- 78.-** Mann NW., Pons G. Various Pharmacogenetic Aspect of Antiepileptic. Drug Therapy. *CNS Drugs*. 2007; 21:143-164.
- 79.-** Kapur J., Bertram EH. Drug Resistance in Epilepsy and Status Epilepticus. In: Rho JM., Sankar R., Cavazos JE. eds. *Epilepsy*. Ed. Marcel Dekker. New York. 2004; 21-40.
- 80.-** Cooper E. Genetics of Human Epilepsy-Epilepsy as a Channelopathy. In: Rho JM., Sankar R., Cavazos JE. eds. *Epilepsy*. Ed. Marcel Dekker. New York. 2004; 41-60.
- 81.-** International SNP Map Working Group A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphism. *Nature* 2.001; 409:928.933.