

# Anticonvulsivantes

Web del universitario

Todo lo que se dirá en esta clase y lo que se preguntará en la prueba correspondiente está en la última edición del G&G, así que si quieren se leen esta la clase.

## Aspectos fisiopatológicos de la Epilepsia (Epi)

La prevalencia de la Epi es de 5 a 10 por cada 1000 individuos, y la prevalencia de un individuo de presentar Epi a lo largo de la vida está en un rango de 3 a 5% (?). Un 30 a 40% de los individuos con Epi que son tratados apropiadamente no tienen buenos resultados, un 50% de ellos presentan episodios de crisis parciales.

Para estos pacientes (pc) que no tienen buenos resultados con fármacos (Fl,...y alguien que me reclame por la abreviatura, a propósito un saludo afectuoso a mi desdeñada lógica), existen otras alternativas como la cirugía, la que tiene de un 50 a 90% de buenos resultados. Dentro de la cirugía, está la técnica que se aprobó hace poco por la FDA, que consiste en la estimulación del nervio vago mediante un electrodo colocado en este nervio a nivel cervical. Esta técnica tiene la gran ventaja de no producir una lesión nerviosa, que era lo que antes se hacía con la técnica de resección de foco.

Lo ideal en el manejo de la Epi es una monoterapia, esto debido a los importantes efectos secundarios que los Fls anticonvulsivantes tienen, esto no siempre puede hacerse, sin embargo cuando es necesario aplicar un segundo medicamento, este tan solo produce un 10% de resultados positivos significativos, por lo tanto el beneficio que nosotros le ofrecemos al pc con la aplicación de un segundo medicamento no es mucho.

**Epilepsia:** Enfermedad caracterizada por la presentación de crisis Epi (no convulsivas) que recurren en forma espontánea en ausencia de una causa precipitante. Esto quiere decir que pueden haber personas que presentan crisis convulsivas y que no son epilépticas

**Crisis Epi:** Descarga paroxística excesiva e hipsincrónica de una población neuronal, sus manifestaciones clínicas son muy variadas y dependen de la población neuronal afectada. Existen zonas mas epileptogénicas que otras.

Mecanismos por los cuales se pueden inducir crisis convulsivas:

- Cuadros febriles (en el lactante), hipercalcemia, hipernatremia, hipoglicemia, alcalosis, electroshock, hipoxia.
- Cuadros de privación de drogas, hipermagnesemia.
- Lesiones focales del sist. nervioso, tumores, traumatismos, hemorragias, encefalitis, etc. Al existir zonas mas epileptogénicas que otras, pcs que tengan lesiones, por ejemplo, frontales, tendrán muchas mas posibilidades de sufrir Epi, en comparación a otras áreas del cerebro.
- Fls que lleven a la disminución en la producción de GABA.

Dentro de las alteraciones metabólicas que se pueden observar en las crisis Epi, se produce una caída de los niveles de fosfocreatina y de ATP, traduciendo el aumento de consumo energético, una elevación de los niveles de lactato expresando el metabolismo anaerobio de la glucosa a ese nivel, una elevación transiente de los niveles de glutamato. Sin embargo lo mas importante, es constatar que los niveles de ATP y fosfocreatina, los que luego de una disminución inicial, se mantienen a un nivel constante. Por lo tanto los mecanismos fisiopatológicos del fin de la crisis (espontáneo), no están relacionados con un agotamiento metabólico a nivel de las redes neuronales involucradas en la generación de la crisis, si no que mas bien, se debe a un aumento local de las concentraciones de *adenosina*, por catabolismo del ATP, con estimulación de los receptores (rcp) colinérgicos, los que actúan como mecanismo fisiológico de fin de crisis.

En la década del '30, por primera vez se pudo corroborar en forma objetiva que las crisis Epi estaban relacionadas con un foco de hiperactividad de neuronas normales.

Desde el punto de vista experimental se han creado muchos modelos para el estudio de la Epi, se siguen empleando, y no son útiles solamente para el estudio de la fisiopatología de este trastorno, si no por que se requiere del modelo experimental para poder testear la efectividad de las potenciales drogas anti-Epi, este es el caso del modelo de *Kindling*, que es el mejor y actualmente mas aceptado.

El modelo de *Kindling* consiste en la estimulación eléctrica repetitiva de áreas específicas del SNC (amígdala, bulbo, corteza piriforme, hipocampo), y que desde el punto de vista electrofisiológico se caracteriza por una postdescarga focal.

Mediante estas estimulaciones eléctricas repetitivas es posible obtener en el animal, un tipo de respuesta conductual estereotipada, la cual va a desencadenar finalmente crisis Epi totales.

El umbral eléctrico que se requiere para obtener este tipo de respuesta es un índice de la epileptogenicidad del tejido estimulado, cuando menos umbral eléctrico se requiere para obtener este tipo de respuesta, mayor es el potencial epileptógeno de esa área del cerebro. Es así como podemos ver que a medida que ascendemos en la escala zoológica, la susceptibilidad epileptogénica disminuye, siendo mas difícil de evocar efectos de *Kindling* en humanos.

El fenómeno de *Kindling* es un modelo muy facil de reproducir, con una traducción clínica que permite estudiar la patología epiléptica en condiciones muy similares a las presentadas en pcs humanos con esta patología, es por esto que para un evaluador es perfectamente posible observar los cambios que ocurren el modelo frente a determinadas condiciones (aplicación de Fls por ejemplo) y extrapolarlas a la realidad clínica. Por último, este modelo no produce alteraciones anatómicas mas que las necesarias para la colocación de los electrodos y la colocación del Fl en forma focal, mas aun, es posible obtener en este modelo un foco Epi contralateral sin mediar ninguna alteración anatómica atribuible al modelo experimental y en la misma localización que el inducido por estímulos eléctricos (pero en el otro hemisferio), esto se llama foco en espejo, y se produce dejando evolucionar la alteración funcional en el animal.

Un individuo con una epilepsia local, con un foco único, que no se trata o no cumple con el tto por cualquier motivo y el pc sigue haciendo crisis epilépticas a lo largo de los años, es posible, de hecho está probado que va a empezar desarrollar una epilepsia de mas difícil manejo, y esto es por que las sucesivas descargas focales van a empezar a generar focos epileptógenos secundarios,

y un pc que inicialmente dispara con un foco único, puede terminar con focos múltiples, en uno o ambos hemisferios cerebrales.

Dijimos que la Epi era una actividad paroxística ciclónica de una red neuronal, pero que es lo que está alterado en el foco Epi, es la red neuronal o es una neurona la que actúa como gatillo de la hiperactividad neuronal?, o sea, hay una red o una neurona Epi?. La verdad es que hay argumentos experimentales como clínicos para invocar una o la otra causa, y se ha podido observar que alteraciones en la densidad de canales iónicos, principalmente de Ca o bien alteraciones en la densidad de rcp, ya sea para el amino ac. excitatorio (glutamato), o para el inhibitorio (GABA), pueden explicar la mayor probabilidad para descargar e iniciar la actividad paroxística a nivel de neuronas de Ca (?). Por otro lado, alteraciones en la citoarquitectura, en la conectividad causadas por alteraciones en la migración cell. producto de deficiencias nutricionales, hipóxia, pirógenos, pueden alterar la conectividad del sistema neuronal, condicionando de este modo desbalances relativos entre el predominio de la actividad de neuronas excitatorias o inhibitorias de determinados circuitos neuronales, estos pueden llevar a desordenes psiquiátricos como esquizofrenia y la cassorlosis por alteración en la liberación de neurotransmisores como una de las bases fisiopatológicas de estas patologías.

#### Mecanismos de acción de acción los Fls anticonvulsivantes

##### **Bloqueo de canales iónicos:**

Si estamos interesados en impedir la propagación de una actividad eléctrica sincrónica, repetitiva, uno de nuestros primeros blancos es actuar a nivel de los canales iónicos responsables de la excitabilidad de membrana.

##### Canales de Na operados por voltaje

Al bloquear estos canales impediremos la propagación del potencial de acción y vamos a impedir por lo tanto la progresión de la actividad eléctrica, por este mecanismo de acción actúan varios de los antiepilépticos mas usados: *carbamazepina, oxcarbamazepina, fenitoina, topiramato, lamotrigina, fosfenitoina y valproato.*

Pero nosotros sabemos también que los anestésicos locales bloquean los canales de Na activados por voltaje, y sabemos adicionalmente que todo el funcionamiento de nuestro SNC y periférico se basa en la excitabilidad de membrana y como ya dijimos esta depende de este tipo de canales de Na, entonces de que manera "sabe" una molécula de carbamazepina por ej., que tiene que actuar en un foco epiléptico y no en el resto de la corteza cerebral?. Eso se debe a que se une a la forma abierta e inactivada del canal de Na activado por voltaje. Sabemos que el canal puede estar en estado abierto, en estado cerrado, activado o inactivado, y que por la ley de acción de masas estas distintas formas de los canales estan en equilibrio, y adicionalmente sabemos que los canales tienen que pasar sucesivamente de una forma a la otra. Entonces si tenemos un canal que se abre y de despues de abierto se inactiva, y a esta forma abierta e inactivada se le une una molécula (Fl antiepiléptico), tenemos la formación de un nuevo estado, un canal abierto inactivado y unido al antiepiléptico, pero la constante de disociación de este nuevo estado del canal es muy lenta, por lo tanto, estos Fls lo que están haciendo es secuestrar canales de Na activados por voltaje en su forma inactiva, en aquellas poblaciones neuronales en las cuales hay un aumento de los estímulos, o sea donde hay cambios mas rápidos en los estados de los canales de Na.

---

---

Canal cerrado activado Canal abierto activado

---

---

Canal cerrado inactivado Canal cerrado inactivado

Canal cerrado inactivado bloqueado  
por anticonvulsivante

Esta es la base de la selectividad de los FIs antiepilépticos de actuar sobre los focos epilépticos y no sobre otros sitios de la corteza cerebral. Sin embargo si hay una sobredosificación o bien alteración, o interacción con otros FIs que redundan en un aumento en la disponibilidad del FI a nivel plasmático, es este mismo efecto es el que explica las reacciones adversas a nivel del SNC que son comunes para estos FIs que son *cedación a diferentes estados y ataxia*.

Si ustedes se guían exclusivamente por la literatura anglosajona se van a encontrar con algunos detalles que son distintos de la literatura europea. En USA uno de los FIs de primera elección es la *fenitoina* contra la escuela europea que prefiere la *carbamazepina*.

La *oxcarbamazepina* que es de la misma familia que la carbamazepina, tiene la característica de ser menos inductora de las enzimas microsomaes hepáticas.

La *fosfenitoina* es una prodroga que se transforma en fenitoina, tiene la ventaja de ser soluble en H<sub>2</sub>O y tiene mejor tolerancia a la administración intravenosa.

Pero la fenitoina no es un FI muy amigable para las mujeres ya que produce *hirsutismo*, y también se asocia, así como todas las drogas antiepilépticas que *inducen a las enzimas microsomaes hepáticas* (carbamazepina, valproato, barbitúricos), a la rápida metabolización de drogas como los anticonceptivos orales, por lo tanto, las mujeres en edad fértil que están tomando alguno de estos FIs deben tener especial cuidado con los métodos de anticoncepción, ya que los anticonceptivos en microdosis vana ser probablemente inefectivos. Finalmente, de los FIs que vamos a ver, fenitoina es el que está mas asociado a efectos teratogénicos, fundamentalmente alteraciones en el cierre del cordón neural.

Carbamazepina está menos asociado a alteraciones teratogénicas del cierre neural.

La *lamotrigina*, que tiene bastante menos efectos colaterales que la carbamazepina o la fenitoina, se utiliza como segundo FI en el tto de la Epi, pero los europeos plantean que incluso podría ser utilizada como monoterapia, o sea como FI de primera elección en algunos tipos de Epi

Aquí se manda un speech de que en la FDA de gringolandia no han autorizado FIs que en europa hace décadas que se han probado como beneficiosos, que se han hecho películas y que Hollywood, y que linda que es la Sophie Marceau.....

Canales de Ca operados por voltage (tipo T)

Características de la cell marcapaso, estos canales son responsables

de la actividad rítmica cuya manifestación en el EEG es el complejo espiga-onda, característico de un determinado subtipo de Epi como son las ausencias, en efecto, tenemos dentro de este grupo de Fls que actúan sobre los canales de Ca de tipo T, tenemos los dos Fl de elección en el manejo de las ausencias, como son la *etosuximida* y con posterioridad el *valproato*, el *clonazepam*, una benzodiacepina que es también un excelente Fl para el manejo de este tipo de pcs, pero en gral. las benzodiacepinas en el tto de las Epi tienen como inconveniente que la eficacia del efecto clínico se pierde con el tiempo.

### **Acción a nivel de neurotransmisores inhibitorios:**

#### Aumento de la neurotransmisión GABA

- Benzodiacepinas: En gral. todas tienen *efecto ansiolítico, antiepiléptico* de la parte muscular, y que las diferencias de mayor o menor predominio en su efecto ansiolítico o antiepiléptico probablemente están dadas por su interacción con diferentes subtipos de rcp GABA A, Uds. recordarán de sus clases de fisiología sináptica que los rcp GABA A están formados por una serie de subunidades, y que la conformación de este rcp es diferente en diferentes áreas del organismo, de momento no tenemos la posibilidad de diseñar Fls específicos para cada una de sus isoformas, pero evidentemente en la medida en que podamos llegar a una mayor individualización de los rcp vamos a poder tener Fls con un efecto más selectivo.

Dentro de este grupo encontramos al *clonazepam*, *diazepam* (intravenoso), cuya *primera indicación es el estatus epiléptico* (30% de mortalidad). Como detalle práctico, el diazepam no puede diluirse, porque precipita en solución salina o solución glucosada, la única forma de dilución es en soluciones lipídicas utilizadas para alimentación parenteral, es la única forma de administración por infusión continua, también se puede dar intravenoso sin dilución. No siempre es posible puncionar una vena en un pc en estatus Epi, mas aún si se trata de un niño, en estos casos lo indicado es la administración por vía rectal, la que es bastante efectiva. El *lorazepam*, es otra benzodiacepina a la que se puede recurrir eventualmente en un estatus Epi, esta existe en presentación para administración sublingual.

- Barbitúricos: Estos fueron los primeros antiEpi utilizados, dentro de estos: *fenobarbital*, *primidona*, la que se metaboliza fundamentalmente a fenobarbital. *El uso crónico del fenobarbital, sobre todo en los niños, se ha asociado a alteraciones cognitivas*, las cuales persisten una vez que el Fl se suspende, y que no son atribuibles a una eventual injuria sobre el cerebro producto de la Epi, sino que al fenobarbital.
- Valproato: *Es la primera o segunda indicación de todos los Sd. Epi* Actúa bloqueando los canales de Na activados por voltage, bloqueando los canales de Ca, y también actúa a nivel de la neurotransmisión GABAérgica, aumentando la biodisponibilidad de GABA por bloqueo de síntesis de las enzimas degradativas (GABAtransaminasa y succinoacetoaldehído-deshidrogenasa), se discute cual de estos dos sería más importante para el efecto clínico.

- Vigabatrina: Es un *inhibidor selectivo de la GABAtransaminasa*, y cuya principal indicación es el *manejo de los espasmos infantiles*.
- Gabapentina: Es un FI que *aumenta la liberación de GABA* y que no produce metabolitos tóxicos, como la mayoría de los FIs que antes he mencionado, y que Jonathan ha tenido el placer de transcribir, ni tampoco tiene interacciones FIlógicas importantes, por lo cual es de fácil uso y existen estudios que postulan que podría ser utilizada como monoterapia inicial en el tto de algunos Sd. Epi
- Tiagabina: *Inhibe al transportador de GABA, el GAT-1*, aumentando por algún mecanismo misterioso la biodisponibilidad de GABA.
- Topiramato

### **Bloqueo de la neurotransmisión glutamatérgica:**

Experimentalmente hemos visto que el desarrollo del foco Epi estaba asociado a una hiperactividad de los sist. glutamatérgicos, y que si nosotros bloqueamos esta neurotransmisión, en forma experimental, podemos incluso no solo impedir las convulsiones sino que prevenir el desarrollo de focos, los FIs que actúan a nivel del sist. glutamatérgico desafortunadamente se asocian a una serie de alteraciones de la esfera psiquiátrica, un ejemplo de esto se puede ver en la anestesia.

Los FIs que actúan a nivel del sist. glutamatérgico son:

- Lamotrigina: Disminuye la liberación de glutamato acoplada al impulso, sin embargo es muy probable que este efecto se esté mas bien asociado al bloqueo de los canales Na, ya que Uds. pueden eventualmente obtener el mismo efecto, en forma experimental, con agentes bloqueadores de canales de Na.
- Topiramato: Es un *bloqueador de rcp del subtipo AMPA* (el rcp de N-Metil-D aspartato(NMDA)), es un rcp que en condiciones fisiológicas está controlado por el ión Mg en donde es bloqueado por este ión a potenciales de reposo, es por esto que requiere de una despolarización previa de la Mb. para que este rcp se abra y permita el ingreso de corrientes de Na y Ca. Los rcp para aminoácidos excitatorios que son los responsables de la primera despolarización de Mb., la que posteriormente va a llevar a la liberación y apertura del rcp NMDA, son los rcp de tipo AMPA (  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid), de modo que si nosotros bloqueamos los rcp de tipo AMPA lo que estamos haciendo adicionalmente es prevenir la liberación del rcp NMDA del bloqueo por Mg, y la entrada de corrientes de Ca a la neurona, las cuales pueden llegar incluso a provocar la muerte neuronal).
- Felbamato: *Bloquea al rcp NMDA*. Este fue retirado de venta en USA por presentarse casos 10 casos de insuficiencia hepática, en este momento el uso de este medicamento se encuentra extraordinariamente restringido, y solo se permite su uso para formas especiales de Epi, especialmente las refractarias, y se lleva a cabo con una muy minuciosa evaluación de la función hepática.

Para nuestra imberbe mentalidad galénica, el distinguido colega, en esta parte de su exposición, intenta persuadirnos de lo invaluable de la memorización de los conceptos e ideas anteriormente

reveladas, procurando dejarnos sin duda alguna de que en algún episodio de nuestro desempeño profesional, sin importar cuan alejados estemos de las ciencias neurológicas, la Epi nos perseguirá cual lobo esperando algún descuido de su presa para humillarnos y aniquilarnos por nuestra insapientia.

Debemos tener en consideración los diferentes factores del pc y los efectos de los FI que prescribiremos, como por ejemplo la mayor probabilidad de las embarazadas de presentar crisis Epi, y los efectos taratogénicos de los distintos FI.

#### Otras aplicaciones de los FIs antiEpi

- Enfermedades afectivas como la depresión bipolar. Hace algún tiempo de lo único que se disponía era de litio, en estos momentos la carbamazepina, valproato y también clonazepam, son eficaces FIs en la profilaxis de la residiva.
- En trastornos de personalidad limítrofes, en el cual el uso fundamentalmente de carbamazepina a demostrado ser muy útil en el manejo de la agresividad asociada a estas patologías.
- Cuadros dolorosos, como la neuralgia del trigémino, del glossofaríngeo o neuropatías periféricas.
- Profilaxis en los cuadros de convulsiones febriles.

#### Resumen

Todavía se mantiene la tendencia de nombrar a estos FI por su primer efecto clínico, por eso se habla de antiEpi, si embargo el espectro de acción de estos FIs va mucho mas allá.

El conocimiento de los mecanismos de acción, debe permitirnos el uso racional de estos FIs, ponderando costos y beneficios, y la validez o no validez de las asociaciones FIlógicas.