

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

**CARRERA DE LICENCIATURA EN
FARMACIA**

**TRABAJO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR EL
GRADO DE LICENCIATURA**

**“ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE SEGURIDAD Y
EFICACIA DEL USO DE OXCARBAZEPINA
Y CARBAMAZEPINA DE LA EPILEPSIA
FOCAL CON O SIN CRISIS BILATERAL EN
UN PERIODO COMPRENDIDO ENTRE EL
2010 Y EL 2018 EN NIÑOS Y
ADOLESCENTES ENTRE LOS 2 Y LOS 17
AÑOS DE EDAD”**

TUTOR:

**DOCTOR HONORIO PÉREZ
JOSÉ CARLOS ARROYO ARROYO**

SAN JOSÉ, COSTA RICA

NOVIEMBRE, 2018

Agradecimiento

Agradezco a Dios por dejarme llegar a este momento tan anhelado, en el cual muchas veces veía lejos llegar a esta meta, por darme la sabiduría e inteligencia para terminar la universidad; a mis profesores y a mi tutor, en la cual me formaron académicamente.

Debo agradecer a mis padres, Zaida Arroyo Rojas y Geovanny Arroyo Quesada, quienes fueron mi motivación y mi gran apoyo, al igual que a mis hermanos Jorge, Gaby y Juan, pues ellos también fueron partícipes de este logro.

A una persona muy importante para mí, Sofía. Gracias por toda la paciencia y el apoyo que me dio durante este proceso recorrido y, sobre todo, por creer en mí siempre; además, por darme esta alegría de cerrar una etapa juntos.

Al Dr. Honorio Pérez Martínez, mi tutor en este proceso final, por toda la paciencia, la sabiduría y los consejos brindados para alcanzar la meta de la mejor forma.

Dedicatoria

Este proyecto final de graduación es para mi papá, mamá y novia, quienes, con su apoyo total, nunca permitieron que diera ni un paso para atrás y que, durante estos seis años, con mucho esfuerzo, me permitieron hacer realidad este logro que es un sueño para mí.

Pensamiento

“A través del trabajo duro, perseverancia y fe en Dios, puedes vivir tus sueños”.

Benjamin Carson

Contenido

Agradecimiento	5
Dedicatoria.....	6
Pensamiento.....	7
Contenido de Figuras	13
Contenido de Tablas	15
Índice de Abreviaturas.....	16
Resumen	17
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN.....	19
Planteamiento del problema	19
Objetivo general	21
Objetivos específicos.....	21
Justificación	22
Antecedentes.....	24
CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL.....	28
Aspectos Generales de la epilepsia.....	28
Historia	28
Concepto.....	31
Clasificación de epilepsias.....	32
Tipos de crisis.....	32
Inicio Focal	32
Inicio Generalizado	35
Inicio Desconocido	39
Síndromes epilépticos.....	40
Epilepsia Rolándica	41

El Síndrome de West	42
Síndrome de Lennox-Gastaut	42
Ausencias infantiles	43
Síndrome de Dravet	43
Epilepsia Mioclónica Juvenil	44
Aspectos epidemiológicos	45
Incidencia	45
Prevalencia	46
Fisiopatología	47
Semiología de la epilepsia	49
Crisis generalizadas	50
Crisis tónico-clónica (CGTC)	50
Crisis tónica	51
Crisis clónica	51
Crisis de ausencia	51
Crisis mioclónicas	52
Crisis atónica	52
Espasmos epilépticos	52
Crisis focales	53
Etiología	53
Tratamiento de las epilepsias.....	57
Medicamentos de modulación de los canales iónicos dependientes de voltaje	58
Fármacos que incrementan la neurotransmisión inhibitoria mediada por GABA ..	59
Fármacos que atenúan la transmisión excitatoria mediada por glutamato	60
Carbamazepina	60

	10
Nombre del Medicamento y presentaciones	61
Composición	61
Datos Clínicos	61
Indicaciones Terapéuticas	61
Posología y forma de administración	61
Advertencias y precauciones especiales de uso	62
Reacciones Adversas	64
Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción	67
Embarazo y lactancia	68
Propiedades farmacodinámicas	69
Propiedades farmacocinéticas	69
Estructura química del Carbamazepina	70
Oxcarbazepina	71
Nombre del Medicamento y presentaciones	71
Composición	71
Datos Clínicos	71
Indicaciones Terapéuticas	71
Posología y forma de administración	71
Advertencias y precauciones especiales de empleo	72
Reacciones Adversas	73
Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción	74
Embarazo y lactancia	74
Población pediátrica	74
Propiedades Farmacológicas	75
Propiedades Farmacodinámicas	75

	11
Propiedades Farmacocinéticas	75
Estructura química del Oxcarbazepina	77
Ácido Valproico	78
Nombre del Medicamento y presentaciones	78
Composición	78
Datos Clínicos	78
Indicaciones Terapéuticas	78
Posología y forma de administración	79
Advertencias y precauciones especiales de uso	79
Reacciones Adversas	80
Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción	81
Embarazo	81
Propiedades Farmacológicas	82
Propiedades farmacocinéticas	82
Estructura química del ácido valproico	83
Consideraciones de antiepilépticos de nueva generación.....	83
Gabapentina	83
Oxcarbazepina	84
Topiramato	84
Levetiracetam	84
Diagnóstico y valoración de la epilepsia	85
Pruebas utilizadas para diagnosticar la epilepsia	86
Electroencefalograma (EEG)	87
Imagen de resonancia magnética (MRI)	88
Tomografía computarizada (CT)	88

	12
Tomografía de emisión de positrones (PET)	89
Emisión de fotón único tomografía computarizada (SPECT)	89
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO	90
Método.....	90
Criterios de inclusión	90
Criterios de exclusión	91
Fuentes de Información	91
Tabla 3. Fuentes de información	91
Categorías de análisis	93
Procedimiento de recolección y análisis de datos	94
Fase 1	95
Fase 2	95
Fase 3	95
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS	96
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	111
Conclusiones.....	111
Recomendaciones	114
REFERENCIAS	115
ANEXOS	119

Contenido de Figuras

Figura 1. Antecedentes importantes en la era de la epilepsia	29
Figura 2. Clasificación de los tipos de crisis	32
Figura 3. Propagación de la epilepsia focal a bilateral en el cerebro	35
Figura 4. Síndromes electrolíticos y otras epilepsias agrupadas por especificidad del diagnóstico	41
Figura 5. Excitabilidad neuronal	48
Figura 6. Reacciones adversas	65
Figura 7. Estructura molecular de la Carbamazepina	70
Figura 8. Estructura molecular de la Oxcarbazepina.....	77
Figura 9. Estructura molecular del Ácido Valproico.....	83
Figura 10. Pacientes con estatus de crisis focal motora de miembro superior izquierdo ...	88
Figura 11. Porcentaje de la utilización de fármacos antiepilépticos	87
Figura 12. Comparación de la eficacia en el control de crisis entre la oxcarbazepina original y la genérica	99
Figura 13. Comparación de las reacciones adversas originadas por las moléculas en comparación	100
Figura 14. Porcentaje del control de crisis con el tratamiento con carbamazepina presentada en pacientes en epilepsia focal	105
Figura 15. Dosis prescritas con carbamazepina	106
Figura 16. Porcentaje de las reacciones secundarias presentadas con el tratamiento de carbamazepina	108

Figura 17. Reacciones Adversas Medicamentosas por el uso de Carbamazepina	107
Figura 18. Comparación del parámetro de eficacia entre la oxcarbazepina versus carbamazepina.....	110

Contenido de tablas

Tabla 1. Causas más frecuentes de la epilepsia según cada país.....	55
Tabla 2. Medidas de calidad en atención del paciente con epilepsia.....	86
Tabla 3. Fuentes de información	91
Tabla 4. Categorías de análisis y definiciones.....	94
Tabla 5. Pacientes clasificados según cada tipo de crisis en epilepsia refractaria.....	96
Tabla 6. Margen de dosis inicial utilizada en la población con diagnóstico de epilepsia parcial.....	101
Tabla 7. Dosis de mantenimiento durante todo el tiempo que se estableció el tratamiento	101
Tabla 8. Porcentajes de la frecuencia del número de crisis presentada en pacientes con epilepsia focal	103
Tabla 9. Medidas de calidad en la atención a pacientes con epilepsia	1199
Tabla 10. Antiepilépticos según cada tipo de crisis.....	119
Tabla 11. Prevalencia de epilepsia en países en desarrollo.....	120
Tabla 12. Prevalencia de epilepsia en países desarrollados.....	120

Índice de Abreviaturas

- CMZ: Carbamazepina.
- OXC: Oxcarbazepina.
- FAE: Fármacos antiepilépticos.
- MHD: Monohidroxilado.
- ECG: electrocardiograma.
- MRI: Imagen de resonancia magnética.
- CT: Tomografía computarizada.
- PET: Tomografía de emisión de positrones.
- SPECT: Emisión de fotón único tomografía computarizada.
- OMS: Organización Mundial de la Salud.
- AAN: Academia Americana de Neurología.
- MINSA: Ministerio de Salud de Perú.

Resumen

La epilepsia es una de las principales enfermedades neurológicas crónicas y que son no transmisibles, que consiste en una alteración de la función de las neuronas de la corteza cerebral. Se manifiesta como un proceso discontinuo de eventos clínicos denominados *crisis epilépticas*. Esta enfermedad no solo es dura para la persona que sufre de ella, sino también para toda la familia (MINSA, 2015).

Esta enfermedad no solo es una alteración de la vida normal y los hábitos de las personas que la padecen, sino que también genera una serie de secuelas sociales y económicas que deben ser abordadas, ya que, por un lado, requiere atención, dependiendo del tipo de síntomas que provoque, y por otro, puede afectar a la productividad laboral, todo ello sin olvidar que muchas personas pueden desempeñar su actividad diaria con normalidad casi total. El reto es que las personas afectadas y sus familias tienen que incorporar costos económicos a sus presupuestos, y deben hacer frente a cambios en su vida social.

Los síntomas y signos más básicos consisten en, por ejemplo: confusión temporal, episodios de ausencias, movimientos espasmódicos incontrolables de brazos y piernas, pérdida del conocimiento o conciencia y síntomas psíquicos como miedo y ansiedad (Villarejo Ortega, 1998).

Actualmente hay en el mundo unos 50 millones de personas con epilepsia. La proporción estimada de la población general con epilepsia activa; o sea, con necesidad de tratamiento en un momento dado, oscila entre 4 y 10 por 1000 personas. Sin embargo, algunos estudios realizados en países de ingresos bajos y medianos sugieren una proporción mucho mayor, entre 7 y 14 por 1000 personas. Cerca del 80% de los pacientes con epilepsia viven en países de ingresos bajos y medianos (Organización Mundial de la Salud, 2018).

El tratamiento para la epilepsia en las últimas décadas ha sido comercializado en un gran número. Entre ellos, la carbamazepina es el fármaco utilizado con más frecuencia para tratar las convulsiones epilépticas parciales, así como la oxcarbazepina, que es un fármaco

más moderno, el cual fue desarrollado con el fin de que fuera tan efectivo como la carbamazepina, pero que provocara menos efectos secundarios (Koch & Polman, 2009).

En cuanto a la seguridad de los fármacos estudiados, se dice que la oxcarbazepina tiene mayor tolerabilidad que la carbamazepina, ya que su molécula presenta un cambio estructural para que haya una disminución de sus efectos secundarios.

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema

En el presente trabajo de investigación se aborda el tema de dos antiepilépticos planteados, para el tratamiento de la epilepsia focal con o sin crisis bilateral, el cual está fundamentado en estudios clínicos-científicos que demuestran cuál es el tratamiento ideal para tratar dicha enfermedad, y que pueden ser alternativa en el tratamiento para los pacientes. Por esa razón, se recomienda utilizar guías internacionales para el tratamiento, las cuales puedan ayudar a determinar la farmacoterapia más efectiva para cada paciente. Fischer (2014) plantea una definición de *epilepsia* en el informe oficial de la ILAE, en la cual menciona lo siguiente:

La epilepsia es un trastorno cerebral en la cual la persona se caracteriza por una predisposición continuada a la aparición de crisis epilépticas y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de la misma. La definición de epilepsia requiere la presencia de al menos una crisis epiléptica (p. 476).

Según la Organización Panamericana de Salud (OPS) (2011), afirma lo siguiente sobre el propósito del tratamiento farmacológico:

El propósito es ofrecer al paciente una mejor calidad de vida a las personas con epilepsia y lograr su integración social y laboral. Cada intervención dependerá de la dificultad de cada caso; la mayoría de ellos disfrutan de un grado considerable de autonomía y sólo una proporción minoritaria son formas graves que incluyen a personas con discapacidad o con un alto grado de dependencia familiar, en las cuales es fundamental desarrollar destrezas sociales y laborales (p. 3).

En la misma revista menciona lo siguiente:

Que hay una estrategia y un plan de acción del 2012-2021, en la cual se basan en una visión general que consiste en que los pacientes con epilepsia disfruten una salud óptima e impulsen el bienestar de sus familias en las Américas; sin embargo, existen grandes diferencias entre los países y aún dentro de un mismo país” (p. 5).

En relación con la carga de la enfermedad, los autores Hernández et al. (2013) afirman:

Se dice que la epilepsia tiende a discapacitar, ya que contribuye a la disminución o anormalidad de la función anatómica, fisiológica y/o psicológica, lo que resulta en incapacidad, restricción o ausencia de las habilidades necesarias para ejecutar una actividad normal acorde con su edad (p. 125).

Como se sabe, el tratamiento farmacológico, como lo es el de la carbamazepina y oxcarbazepina para pacientes con epilepsia, es muy complejo, y tiende a provocar efectos adversos como cualquier fármaco; por eso en la comparación se forja un criterio mediante su eficacia y seguridad. Como menciona Mayor (2010): “Se dice que los efectos secundarios son menores en la oxcarbazepina que utilizando carbamazepina con excepción de la hiponatremia, la cual generalmente es asintomática y pueden ser importante en algunos pacientes en especial los de edad avanzada” (p. 10).

De esta manera, con base en los estudios realizados de la terapia antiepiléptica, se establece la interrogante: ¿Cuál sería la eficacia y seguridad de la carbamazepina y oxcarbazepina, en pacientes con epilepsia focal con o sin crisis bilaterales?

Objetivo general

Analizar la eficacia y seguridad de oxcarbazepina versus carbamazepina presentada en pacientes con epilepsia focal con o sin crisis bilaterales entre los 2 y los 17 años de edad, en un periodo comprendido entre el 2010 y el 2018.

Objetivos específicos

-Comparar la eficacia de la oxcarbazepina en relación con la carbamazepina en pacientes con epilepsia focal con o sin crisis bilaterales entre los 2 y los 17 años de edad.

-Establecer cuál es la dosis ideal en cada compuesto, ya sea carbamazepina u oxcarbazepina en pacientes con epilepsia focal con o sin crisis bilaterales entre los 2 y los 17 años de edad.

-Identificar la seguridad de la oxcarbazepina en comparación con la carbamazepina en pacientes con epilepsia focal con o sin crisis bilaterales entre los 2 y los 17 años de edad.

Justificación

El propósito de esta investigación es brindarles, a los médicos neurólogos, una herramienta de fácil acceso sobre el posible tratamiento con la carbamazepina u oxcarbazepina, los cuales se pueden utilizar en los pacientes que sufren epilepsia focal con o sin crisis bilaterales, debido a que existen muchos fármacos para realizar una terapia epiléptica y, en muchas ocasiones, se deben hacer cambios en el tratamiento del paciente, por ineficacia del fármaco o la presencia de efectos adversos. De lo dicho anteriormente, según el Ministerio de Salud de Perú (MINSA) (2015), nos menciona que:

Es importante elegir bien el medicamento a utilizar y el tratamiento debe iniciarse en monoterapia según tipo de crisis y/o según tipo de epilepsia; si se ha alcanzado la dosis máxima tolerable del fármaco, sin control de las crisis, puede ser por varias razones, por ejemplo, una mala elección del medicamento incorrecto, incorrecta clasificación de las crisis, que los familiares no den la información suficiente para ver qué tipo de epilepsia es, falta de cumplimiento en el tratamiento, mala dosis, interacción con drogas o que sea una epilepsia refractaria (p.13).

Esta investigación es conveniente, ya que el paciente se puede ver beneficiado con las decisiones tomadas por el médico encargado, de manera que le ayude a mejorar la terapia epiléptica empleada con los fármacos propuestos que son oxcarbazepina y carbamazepina, pero para que ambos realicen su verdadero efecto farmacológico, se necesitan medidas no farmacológicas para que reduzca sus crisis como, por ejemplo, según National Institutes of Health (2015):

Es importante tomar medidas para reducir algunos de los factores de riesgo de la epilepsia, como evitar las lesiones en la cabeza mediante el uso de cinturón de seguridad y cascos para bicicletas, y asegúrese de que los niños estén debidamente amarrados en las sillas para coche. Siempre tome el medicamento recomendado por el médico para que a medida que envejezca no afecte su cerebro. Durante el embarazo, los buenos cuidados prenatales pueden evitar que se generen problemas cerebrales en el feto en desarrollo, los que podrían provocar epilepsia y otros problemas más adelante (p. 3).

En ciertas ocasiones, el tratamiento elegido para el paciente puede llegar a ser ineficaz, ya que le provoca efectos secundarios y recaídas con el pasar del tiempo, por lo que resulta de suma importancia basarse en las guías de tratamiento, con el fin de mejorar el estado de salud de él. Según indica Velázquez (2016): “La oxcarbazepina al ser un medicamento que tiene una baja unión a proteínas va a presentar menos interacciones farmacológicas que la carbamazepina y no va a presentar el fenómeno de autoinducción” (p. 8).

Este trabajo se efectúa mediante una revisión bibliográfica, con el fin de brindarle al médico una alternativa para tratar a la población epiléptica, y que cumpla con evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de dichos medicamentos comparados.

Además de tomar en cuenta lo mencionado anteriormente, es importante que el médico, al iniciar este tipo de tratamiento, deba hacerlo como un tipo de juego de prueba y error, hasta encontrar la terapia adecuada para cada paciente, el cual se puede evitar desde un inicio si se complementa con las normas estipuladas dentro de las guías de tratamiento, y, de este modo, brindarle al paciente un tratamiento seguro, cómodo y eficaz.

Con la elección ideal del tratamiento para cada paciente, él va a ser el más beneficiado, aunque el estudio va más dirigido a los médicos, ya que la decisión del tratamiento les corresponde únicamente a ellos; si se toman en cuenta las guías de tratamiento, será más seguro y eficaz el empleado para los pacientes. De esta manera se llevará a cabo una terapia exitosa. Esto mejorará no solo la vida del paciente, sino la de sus familiares, y hará de su entorno un lugar más cómodo.

Es acertado establecer cuáles son sus dosis recomendadas para que no haya infra dosificación ni supra dosificación, para que el medicamento sea eficaz y que no haya muchos efectos secundarios, el cual va a contribuir a un abordaje ideal para el paciente.

La investigación aportará para ver cuál de los dos medicamentos planteados es mejor para la epilepsia focal con o sin crisis bilaterales, sobre lo cual el médico podrá comparar, mediante dicho documento, tomando como base estudios confirmatorios del uso beneficioso de estos antiepilépticos, y se verá cuál es más eficaz.

El último y más importante de los motivos, que justifican este trabajo, es intentar mejorar la calidad de vida en un grupo de pacientes crónicos, en los que un pequeño avance supone un reto, pero, también, una gran gane por disminuir sus crisis epilépticas.

Antecedentes

Para la recolección de los antecedentes internacionales y nacionales, relacionados con esta investigación, se utilizaron bases de datos electrónicas, tales como PUBMED, BINASS, ILAE, BAHO, entre otras.

En la antigüedad, la epilepsia era de origen babilónico, y se decía que era conocida por un castigo divino por haber transgredido sus leyes, aún mucho antes de los textos hipocráticos. Otro texto que comprueba que ya se conocía la epilepsia en esas épocas es el Código de Hammurabi; en este aparece una descripción sobre la enfermedad llamada *bennu*, y decía que tanto la lepra como la epilepsia eran catalogadas como “enfermedades vergonzantes”, y también les prohibían, a las personas que la padecían, casarse y declarar en juicios (Figuroa y Campbell, 2015, p. 88).

A nivel nacional, Sittenfeld (2015) recopiló información importante acerca de la epilepsia, en la cual presentaba generalidades sobre la epilepsia y, algo muy importante, venía en esa información la prevalencia de epilépticos en Costa Rica en el año realizado, la cual fue de 25000-30000 epilépticos.

Por otro lado, Santin (2013) explica la relación entre epilepsia y sueño, la cual ha sido descrita desde hace más de dos mil años. La investigación ve los efectos de la epilepsia sobre el sueño, en la cual los pacientes con epilepsia tienen dichas alteraciones.

Menciona que se puede presentar debido a la acción de los medicamentos para esta enfermedad, desencadenando un efecto directo de crisis nocturnas, y es importante mencionar que puede haber cambios tanto en epilepsias bilaterales como en focales, con o sin crisis nocturnas, como, por ejemplo, disminución del tiempo total de sueño, aumento de la duración de los despertares y del sueño superficial, así como significativa reducción del sueño REM (Rapid Eye Movement).

Sanabria et al. (2016) realizaron un estudio muy importante en el Hospital San Juan de Dios, de la Caja Costarricense del Seguro Social, el cual consistía en analizar registros médicos de los pacientes con epilepsia refractaria, en el que tuvo un buen resultado y se dio a conocer que la edad de inicio fue de $13,1 \pm 11,1$ años, y que las crisis secundariamente generalizadas constituyeron el tipo predominante, en un 81,3% (p. 58).

En dicho estudio señalan que un 48,8% de los pacientes había sido poli-medicado, con al menos 4-6 fármacos antiepilépticos, y los más prescritos fueron lamotrigina, carbamacepina, ácido valproico y fenitoína.

Además, dan a conocer que, a pesar de que en los últimos años ha habido grandes avances en el desarrollo de fármacos antiepilépticos, solo el 70% de los pacientes se controla con tratamiento farmacológico, por lo que a la población que no les funcionan dichos tratamientos es muy importante, porque hay que controlar los ataques epilépticos; o sea, es casi del 25 al 30% de todos los pacientes con epilepsia (p. 58).

A nivel internacional, además, Rodríguez (2015) plasmó, en un artículo, cuyo objetivo era proponer unas guías prácticas basadas en la mejor evidencia científica y clínica disponible, para el manejo diagnóstico y el tratamiento médico del paciente con epilepsia, en el cual indicaba que en la consulta al médico debían seguirse ocho medidas de calidad o estándares para la epilepsia, delineadas por la Academia Americana de Neurología (AAN). Estas medidas (véase la tabla 9, de los Anexos) se justifican por la diferencia entre el cuidado que debe recibir el paciente con epilepsia y el cuidado que comúnmente se aplica.

Mayor (2010) indica que, para la epilepsia de crisis parciales con o sin generalización, elige como de primera elección a la carbamazepina; luego difenilhidantoína y, por último, ácido valproico en el primer eslabón, y de segunda elección es el fenobarbital, y luego la elección de nuevos anticonvulsivantes como la primidona, benzodiazepinas, gabapentin, felbamato, lamotrigina, oxcarbazepina, topiramato y vigabatrin.

Con respecto a las interacciones de los anteriores medicamentos, Santiago (2015) muestra cómo la toxicidad de los fármacos es muy compleja y, por ende, difícil de valorar por la cantidad de factores que intervienen, ya sea por su aparición, duración y gravedad de las reacciones adversas. Por ejemplo, pueden aparecer al iniciar el tratamiento, a lo largo de la administración o después de haber suspendido el medicamento, ser frecuentes o poco

frecuentes, ser graves e incluso mortales. Por eso es de gran ayuda tener presente, y actualizada, la historia farmacológica del paciente, para evitar que se agrave dicha enfermedad.

En el 2015, los autores Koliqi, Polidori e Islami efectuaron un estudio, en la cual tenían como objetivo establecer la prevalencia de la epilepsia y los efectos adversos asociados con los anticonvulsivos. Se revisaron las historias clínicas de 294 pacientes con epilepsia, que recibieron tratamiento con anticonvulsivos, y se realizó un estudio comparativo entre los efectos adversos de diversos fármacos.

Observaron efectos adversos asociados con el uso de anticonvulsivos, que no suelen ser graves, como, por ejemplo, en epilepsia parcial observaron que se caracteriza por presentar somnolencia en un 45.5 %, aumento de peso en un 36.4%, mareos en un 27.3% y trastornos de sueño en un 9.1% y, además, revelaron que la carbamazepina es un medicamento eficaz y seguro como primera línea de tratamiento de la epilepsia, según los resultados obtenidos. La mayoría de los pacientes informó beneficios secundarios a esta terapia, con buena tolerabilidad.

Asimismo, dando a conocer estudios de la carmazepina, los autores Castellini, López y Rodríguez (2010), presentaron un reporte de un caso llamado Síndrome DRESS por ingestión de carbamazepina. El caso era de una niña de 10 años de edad, la cual estaba consumiendo carbamazepina, ya que padecía de epilepsia, quien ingresó en el Hospital Provincial Pediátrico Docente Eliseo Noel Caamaño, en Matanzas, por cuadro de fiebre, rash cutáneo y vómitos al inicio, con evolución severa y la aparición de ictericia, hepato-esplenomegalia. Se realizó el diagnóstico, el cual se dio a conocer que era síndrome DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms).

Además, es importante mencionar que su incidencia es de aproximadamente 1/1000 – 1/10 000 exposiciones para la mayoría de las drogas que causan este síndrome; la carbamazepina sí pudo provocar este síndrome, ya que la fiebre suele ser el primer signo clínico, según investigadores, y posteriormente las lesiones dérmicas en forma de rash, eritematosas, diseminándose por todo el cuerpo, acompañándose de síntomas generales como vómitos, odinofagia, anorexia, dolor abdominal, mialgias, coincidiendo con lo que dice en la literatura.

Por otro lado, los autores Moncayo y López (2011) estudiaron la oxcarbazepina, realizando una encuesta, acerca de la epilepsia en específico, de la parcial tratada con dicho medicamento, a galenos de 35 ciudades de diversas regiones de México. Obtenida esa información, se analizaron los datos en forma individual, regional y general. Las encuestas se aplicaron a 306 médicos: 146 neurólogos (48%), 81 neuropediatras (26%), 60 neurocirujanos (19.6%) y 19 de otras especialidades (6.4%).

El total de pacientes epilépticos que fueron atendidos por los médicos fue de 21,476, y de estos 12,646 correspondieron a crisis parciales correspondiente a 58.8%; o sea, una gran mayoría. En las crisis parciales, el fármaco de primera elección en el tratamiento fue la oxcarbazepina, seguida de la carbamazepina y el ácido valproico. O sea, se concluyó que la oxcarbazepina es una alternativa de tratamiento recomendada por expertos neurólogos mexicanos en el control de la epilepsia parcial.

Márquez et al. (2010), asimismo, hicieron una comparación de oxcarbazepina original versus la genérica en pacientes pediátricos de 2 a 16 años de edad con diagnóstico reciente de epilepsia parcial. El presente estudio demostró un mejor control de crisis y menos efectos adversos en pacientes que tomaron la molécula original.

También se puede observar (véase la tabla 10, de los Anexos) cuáles son los medicamentos ideales para darles en cada tipo de epilepsia, en la cual se puede ver que, para la epilepsia parcial con crisis simples o complejas con o sin generalización secundaria, los fármacos a utilizar e ideales son la carbamazepina y la oxcarbazepina.

CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL

En este capítulo se presentan los conceptos básicos y científicos necesarios para un análisis profundo del tema escogido, por lo que, al referirse a la epilepsia y al tratamiento antiepiléptico analizado, es necesario explicar la definición de la enfermedad y algunas características de la misma como aspectos generales, su clasificación, causas, fisiopatología, entre otras. Así mismo, se abordarán las características de los antiepilépticos: clasificación, mecanismo de acción, efectos secundarios y demás aspectos puntuales de los medicamentos.

Aspectos Generales de la epilepsia

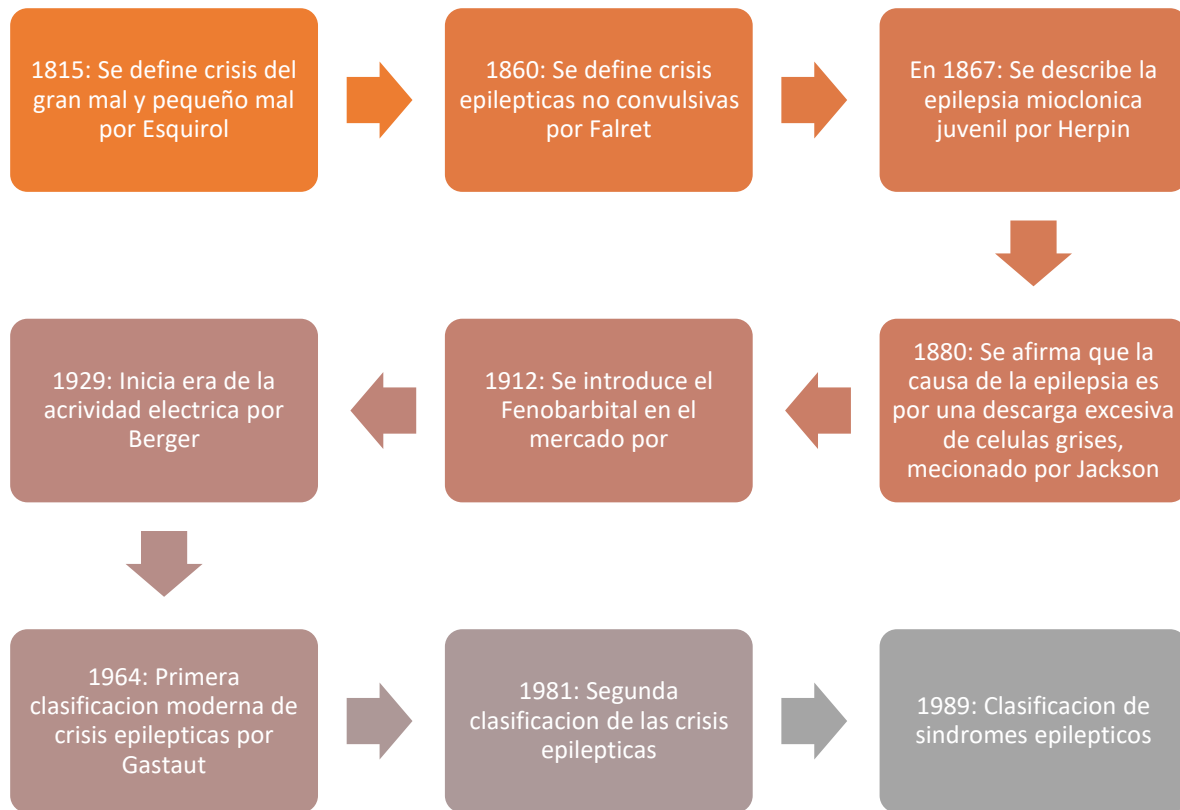
Historia

La historia de la epilepsia es un poco compleja, ya que en la búsqueda se encontró que la gran mayoría de las publicaciones hacen referencia a Hipócrates, mencionando muy poco otras contribuciones que también marcaron pautas sobresalientes no solo en definición, clasificación y tratamiento, sino en la misma etiología. La epilepsia nació mucho antes de los textos hipocráticos, en los que se aclara que el concepto de su origen no era sobrenatural; precisamente con este punto se resalta la contribución de Hipócrates.

Todo empezó con la medicina de Babilonia, la cual es una de las más antiguas, y en un texto Figueroa y Campbell, en el 2015, mencionan que “La epilepsia era denominada como la enfermedad de las caídas y se hacía describir las crisis en la cual el paciente iniciaba con un grito, gira el cuello, tensa las manos y los pies y pierde la conciencia”. Lo anterior era el inicio de una enfermedad, a la cual catalogaban como vergonzante.

En el mismo texto, indican que Hipócrates (460-357 a.C.) decía que “La epilepsia constituía un desequilibrio de los humores, donde predominaba el carácter flemático y por lo tanto para su tratamiento se debía restituir el equilibrio perdido con dietas y drogas”. Él daba a conocer que, como todas las enfermedades, la epilepsia era hereditaria y su causa radicaba en el cerebro, ya que la flema corría por el interior de los vasos sanguíneos del cuerpo, y esta causaba los síntomas de un ataque.

Hay otros antecedentes importantes en la historia de la epilepsia, y dieron un sentido al concepto y la clasificación del mismo término (véase la figura 1).

Figura 1. Antecedentes importantes en la era de la epilepsia

Nota: Figueroa y Campbell (2015), pp. 88-89.

Según la figura 1, en 1981 se realizó una clasificación de las crisis epilépticas, en la cual fue precedente muy importante para el avance de la epilepsia, ya que se podía designar el tipo de epilepsia que tenía cada paciente.

Es importante mencionar que, de acuerdo con lo registrado en la historia de la epilepsia, la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) fue fundada el 29 de agosto de 1909. La fundación se realizó en Budapest, durante la XV Conferencia Médica Internacional, organizada por el Muskens y Denventer, ambos de Amsterdam; además de Donath de Budapest y Marie de París.

Los objetivos principales de la ILAE fueron recoger información científica sobre la enfermedad, desde el punto de vista patológico, social y legal, y publicarlo en una revista científica; asimismo, realizar estudios epidemiológicos sobre la enfermedad, mejorar a las personas con epilepsia, aumentando el conocimiento de lo que es una enfermedad crónica, promover organizaciones nacionales y organizar conferencias destinadas a la docencia y al intercambio científico de sus miembros. Los primeros miembros fueron 45 médicos que pertenecían a 16 países.

En el 2017, la ILAE realizó unos cambios en la terminología de la clasificación de los tipos de epilepsia de 1981. Varios de esos cambios ya se habían incorporado en la revisión de terminología de 2010, y son los siguientes:

1. Reemplazo de “parcial” por “focal”.
2. Ciertos tipos de crisis pueden ser focales, generalizadas o de inicio desconocido.
3. Las crisis de inicio desconocido pueden tener características que aún permiten su clasificación.
4. La alteración del nivel de conciencia es utilizada como un clasificador de crisis focales.
5. Los términos discognitivo, parcial simple, parcial compleja, psíquica, y secundariamente generalizada fueron eliminados.
6. Los nuevos tipos de crisis focales incluyen: crisis con automatismos, con cambios autonómicos, detención del comportamiento, cognitiva, emocional, hiperquinética, sensorial y crisis focal con evolución a bilateral tónica clónica. Las crisis atónicas, clónicas, espasmos epilépticos, mioclónicas y tónicas pueden ser focales o generalizadas.
7. Los nuevos tipos de crisis generalizadas incluyen: ausencia con mioclonía palpebral, ausencia mioclónica, mioclónica-tónica-clónica, mioclónica-atónica y espasmo epiléptico.

Concepto

En el 2005, la Liga internacional de la Epilepsia (ILAE) estableció, como definición, que la *epilepsia* es:

Una alteración de la corteza cerebral caracterizada por la predisposición a tener crisis de epilepsia y a las consecuencias sociales, psicológicas, cognitivas y neurobiológicas de esta condición. La definición de epilepsia requiere la presentación de por lo menos 1 crisis de epilepsia sin desencadenante inmediato reconocible (p. 476).

También afirma que la crisis de epilepsia es la ocurrencia de síntomas y signos, debidos a una actividad cerebral neuronal sincrónica excesivamente anormal.

Posteriormente, en el 2013, la ILAE planteó que se debía formular una definición meramente con fines de diagnóstico clínico, y entonces puso a un grupo a trabajar en el concepto y obtuvo lo siguiente:

La epilepsia es una enfermedad cerebral que se define por cualquiera de las siguientes circunstancias: Al menos dos crisis no provocadas con más de 24 h de separación; Una crisis no provocada y una probabilidad de presentar nuevas crisis durante los 10 años siguientes similar al riesgo general de recurrencia (al menos el 60 %) tras la aparición de dos crisis no provocadas; Diagnóstico de un síndrome de epilepsia.

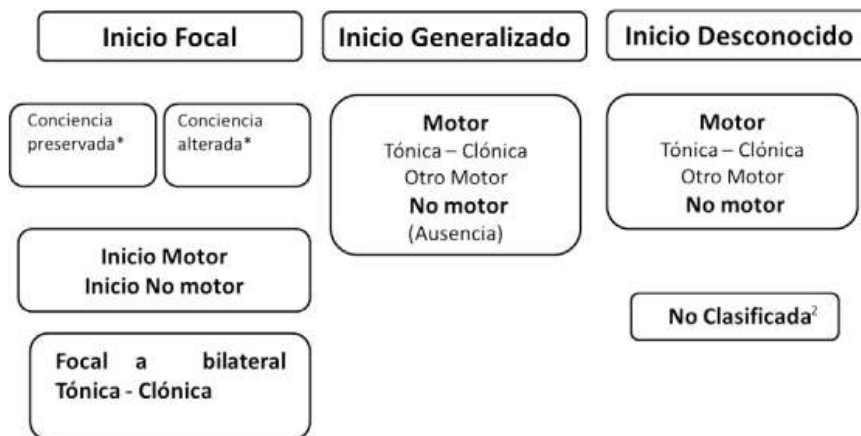
Se considera que la epilepsia está resuelta en los sujetos con un síndrome epiléptico dependiente de la edad, que han superado la edad correspondiente o en aquellos que se han mantenido sin crisis durante los 10 últimos años y que no han tomado medicación antiepiléptica durante al menos los 5 últimos años.

Clasificación de epilepsias

Los tipos de crisis son de gran importancia para la práctica clínica en humanos, ya que así el médico puede definir cuál es el tipo de epilepsia que tiene el paciente; por eso, según la ILAE, por medio de la comisión de clasificación y terminología, en el 2015 desarrolló un trabajo de clasificación de las crisis y epilepsias, dando un seguimiento a la propuesta elaborada en el 2010. Y todo el análisis tuvo como objetivo ser más comprensible para los pacientes y familiares, y que entendieran el tipo de epilepsia al que el paciente se enfrentaba.

Según Fisher et al., en el 2017 se presentó la nueva clasificación (véase la figura 2), en la cual no representó un cambio fundamental, pero permitió una mayor flexibilidad y transparencia al denominar los tipos de crisis.

Figura 2. Clasificación de los tipos de crisis



Nota: ILAE (2017), p. 8.

Tipos de crisis

Inicio Focal

Las crisis de epilepsia focal se originan dentro de la red limitadas a un hemisferio cerebral. Estas crisis pueden originarse en estructuras corticales y subcorticales (MINSA, 2014, p. 10). La ILAE, en el 2017, mencionó, en un artículo, que se cambiaron muchos términos de la clasificación de las epilepsias, entre ellos el tipo parcial, y se sustituyó por focal, debido a que el término parcial transmitía un sentido en el que daba a entender que era

solo una parte de una crisis, más que un sistema anatómico; entonces, en sencillas palabras, fue para ser un término más comprensible en términos de localización de inicio de una crisis.

Este tipo de epilepsia se divide, según la ILAE, mediante la clasificación realizada en el 2017:

Consciencia preservada

Para iniciar, la epilepsia de consciencia preservada, según el mismo artículo mencionado anteriormente, realizado por Fischer et al. en el 2017, publicado en la ILAE, anteriormente este tipo de epilepsia se llamaba *epilepsia parcial simple*, en la cual se cambió su término, porque podía trivializar el impacto del tipo de epilepsia, y el paciente pensaba que por ser simple no era tan grave la enfermedad, cosa que no era así.

Consciencia alterada

La epilepsia focal con consciencia preservada, como la palabra lo dice, es la que mantiene la consciencia en la crisis, pero además de eso tiene características motoras, autonómicas, somatosensoriales, sensitivas especiales o síntomas psíquicos (Pérez y Hernández, 2007).

La epilepsia focal con consciencia alterada, según Sell, en el 2003, menciona que en este tipo de epilepsia hay pérdida de consciencia, pese a ser su inicio focal, y se determina crisis de tipo cognoscitivo, afectivo, de descargas psicosenoriales, la clásica y conflictiva epilepsia psicomotora, donde se dice que se involucra el lóbulo temporal (p. 47).

Además, en páginas, como Apice, mencionan que este tipo de paciente pierde el conocimiento sin perder el tono muscular, se queda inmóvil sin responder varios segundos o unos pocos minutos, y muy a menudo hace actos automáticos con la boca o con las manos, o moviendo la boca.

Focal a bilateral tónica- clónica

Por último, en cuanto a la división de este tipo de epilepsia, está la focal a bilateral tónica- clónica, en la cual, según Fischer et al., en el 2017, indica:

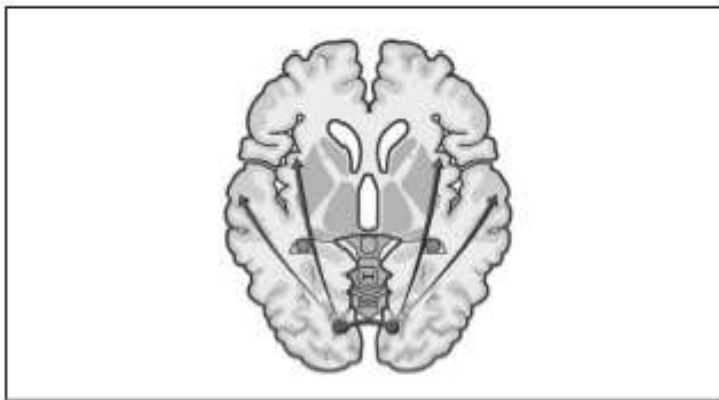
Es un tipo especial de crisis, correspondiente a la frase “inicio parcial con generalización secundaria” de la clasificación de 1981. Focal a bilateral tónica-clónica refleja el patrón de propagación de una crisis, más que un tipo único de crisis, pero esta es una presentación tan frecuente e importante que la categorización separada se mantuvo (p. 11).

Esto quiere decir que el cambio de términos de parcial con generalización secundaria a focal a bilateral se utilizó para diferenciar más el inicio focal de la crisis del inicio generalizado de una crisis y, además, que el término bilateral va a ser utilizado como patrón de propagación, y en el caso de “generalizado”, era para crisis que involucraban redes bilaterales desde el inicio.

Mayor, en el 2010, menciona que la epilepsia parcial con generalización secundaria, o en realidad, la que es focal a bilateral, la parcial va a depender de la región donde se inicia la descarga, pero que en estas crisis se puede dispersar a zonas vecinas y luego a todo el cerebro (p. 1).

La crisis focal a bilateral inicia como cualquier crisis focal, empezando con localización, en la cual se va a caracterizar por la actividad eléctrica anormal en cierta área cerebral, pero posteriormente va a propagarse a los dos hemisferios del cerebro, y por eso se le va a llamar *bilateral* (véase la figura 3).

Figura 3. Propagación de la epilepsia focal a bilateral en el cerebro



Nota: Fejerman (2007).

Inicio Generalizado

En las crisis generalizadas, la descarga neuronal va a involucrar a ambos hemisferios cerebrales. Según López et al., en el 2009, mencionaron en un artículo de revisión que:

La crisis epiléptica inicia en un área del cerebro y se propaga a toda la masa encefálica. La conciencia se altera como posible manifestación inicial y se presentan conductas motoras bilaterales. El patrón electroencefalográfico ictal es bilateral al

inicio y presumiblemente refleja descarga neuronal, la cual involucra a ambos hemisferios (p. 35).

Las crisis generalizadas pueden además subdividirse (véase la figura 2) en:

Crisis motoras

Crisis tónica

El cuerpo se le pone muy rígido y hay extensión del tronco; la duración es breve y, por este motivo, no existe demasiada desorientación posterior (Targas y Kochen 2011).

Crisis clónicas

Hay sacudidas muy repetidas y puede durar de segundos a minutos. Además, que la pérdida de la conciencia depende de la duración de las sacudidas.

Crisis tónico-clónicas

También son llamadas crisis del "gran mal", en las que los pacientes pierden la conciencia; además, los músculos se ponen rígidos y realizan movimientos de sacudida (Anderson, 2016).

Según Targas y Kochen, en el 2011, este tipo de crisis tiene varias etapas, en las que inicia con signos motores como flexión breve del tronco, apertura de la boca y los párpados, y desviación de los ojos hacia arriba. Además, indican que a eso le sigue la fase tónica, que abarca primero el dorso y el cuello y después los brazos y las piernas, existe relajación de esfínteres y la respiración se vuelve más entrecortada y difícil. Suele durar entre 10 y 20 segundos.

Posteriormente, aparece la fase clónica, en la que existe un temblor generalizado leve que relaja la tensión de la fase anterior, y comienza un periodo de sacudidas rítmicas en brazos y piernas. Durante esta fase el paciente no respira y cuando esta culmina, se observa una inspiración profunda. Puede durar alrededor de 30 segundos (Targas y Kochen, 2011).

Durante la etapa final de la crisis los movimientos cesan y el paciente se encuentra quieto y relajado, en coma profundo, y no suele recordar nada de la crisis que ha sufrido (Targas y Kochen 2011).

Espasmos epilépticos

Según la Asociación Cordobesa de Epilepsia, en el 2016, menciona que:

Este tipo de epilepsia suele pasar en niños de pocos meses, se caracteriza por pérdida de conciencia y la flexión anterior o posterior de la cabeza y la flexión o extensión de los brazos durante un periodo que oscila entre 1 y 3 segundos, repitiéndose varias veces seguidas y además que el niño va a llorar y gritar.

Crisis atónicas

Son las que se caracterizan por la pérdida repentina del tono muscular y, por ende, la fuerza, de forma brusca. Puede solo caer la cabeza sobre el pecho o afectar a todo el cuerpo y caer al suelo en forma súbita.

Según la Liga Chilena de la Epilepsia, en el 2014, generalmente este tipo de crisis se da en la niñez, y se relaciona con el riesgo de lesiones físicas, producto de los traumatismos en las caídas. Su duración es de unos pocos segundos, con recuperación rápida de la conciencia.

Otras

Mioclónica-tónica-clónica

Mioclónica-atónica-atónica

Crisis no motoras (ausencia)

Durante un tiempo se llamaron también crisis del "pequeño mal", en las que el paciente tenía lapsos de conciencia y podía estar con la mirada fija (Anderson, 2016).

Este tipo de crisis, como se dijo anteriormente, interrumpe la función cerebral, haciendo una descarga de forma brusca a todas las neuronas de la corteza al mismo tiempo (Mas, 2015). O sea, la persona, al haber esta interrupción, se quedará quieta y no va a hacer ningún movimiento extraño.

Para este tipo de crisis hay una subdivisión que sería:

Crisis Típicas y atípicas

En este tipo de crisis de ausencia se pueden observar movimientos simples como parpadeo o muecas faciales. Como menciona Izquierdo, en el 2005:

El comienzo y el fin de la crisis están asociadas con un registro de electroencefalograma (EEG), en la que las descargas de punta-onda a 3 ciclos por segundo se llama ausencia típica y las de mayor duración, con una confusión postictal

y EEG con descargas punta-onda a dos ciclos por segundo son las de ausencias atípicas (p. 3).

Crisis Mioclónicas

Están caracterizadas por sacudidas breves tipo temblor de uno o varios músculos. Como mencionan Targas y Kochen, en el 2011, en ocasiones, puede afectar únicamente a los miembros superiores y darse la caída de los objetos de las manos, caerse al suelo o a los músculos del cuello, y provocar flexión del cuello hacia delante.

Crisis Mioclónicas palpebrales

También es llamado como *síndrome de Jeavons*, y esta crisis se caracteriza por breves episodios de sacudidas palpebrales con elevación de los ojos hacia arriba, asociadas a descargas que ocurren al cerrar los ojos; todos los pacientes presentan fotosensibilidad (Varela, 2018).

Inicio Desconocido

El comienzo de la convulsión es claro; a medida que los médicos obtengan más información sobre la convulsión, es posible que puedan decidir si es focal o generalizada en el inicio (Fisher et al., 2017).

En raras ocasiones, los médicos pueden estar seguros de que alguien ha tenido un ataque epiléptico, pero no pueden decidir qué tipo de ataque es. Esto podría deberse a que no tienen suficiente información acerca de la convulsión (Fisher, R. et al., 2017).

El tipo de crisis de inicio desconocido puede clasificarse después de ya ser analizada como de inicio focal o generalizado, pero cualquier manifestación relacionada, por ejemplo,

sea tónica-clónica, de la crisis anteriormente no clasificada se continuará aplicando como tal (Fisher et al., 2017).

O sea, el término *inicio desconocido* es una forma de ubicar la crisis, simplemente por desconocimiento del tipo de crisis, y no es una característica de la misma (Fisher et al., 2017).

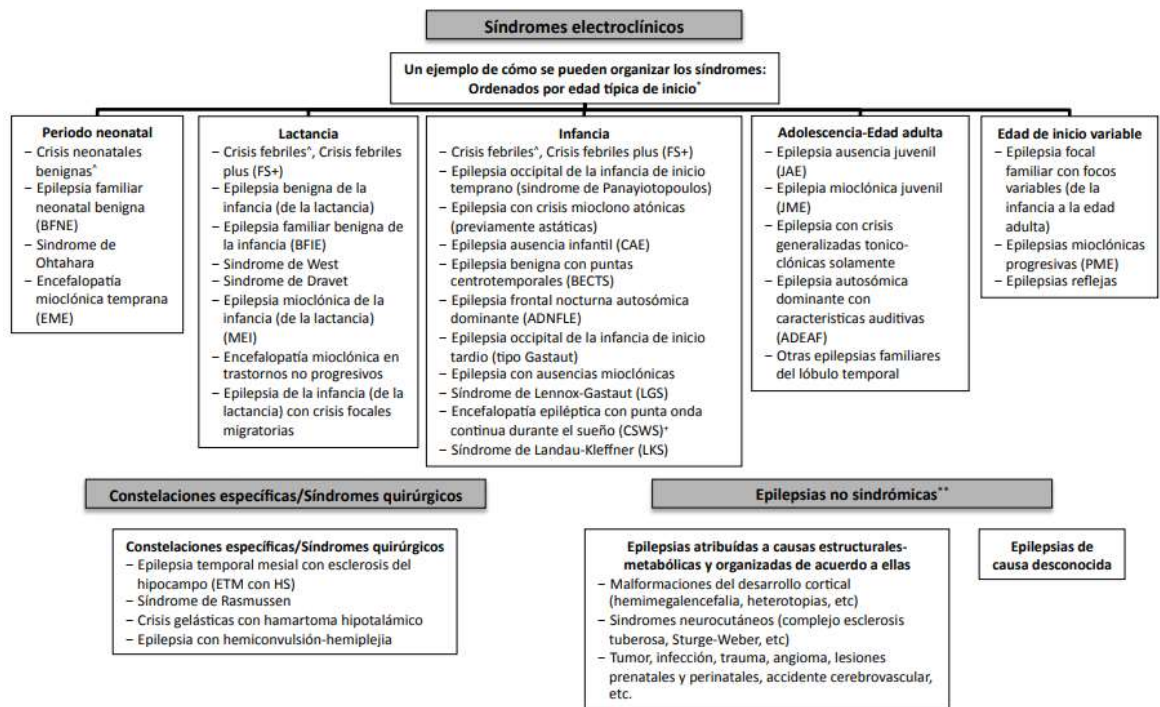
Síndromes epilépticos

Los síndromes epilépticos son un conjunto de síntomas que incluyen crisis de epilepsia, y que se agrupan en función de unos signos y patrones comunes, como la edad de aparición.

Un síndrome nos va a permitir tener un enfoque muy bueno con el paciente, o sea, para un buen diagnóstico integral electrolítico que va a permitir elegir un tratamiento farmacológico adecuado (Sell, 2003).

Hay muchos tipos de síndromes, pero a continuación, en la figura 4, se van a clasificar por edad típica de inicio.

Figura 4. Síndromes electroclínicos y otras epilepsias agrupadas por especificidad del diagnóstico



Nota: ILAE (2010), p. 9.

Según la figura anterior, se pueden explicar algunos de los síndromes más importantes como, por ejemplo, que en la infancia el cerebro de los niños es inmaduro y más excitable, por lo que reacciona de forma más dispersa al estimularlo.

A continuación, se explicarán algunos de los síndromes epilépticos más frecuentes a nivel infantil y de adolescencia:

Epilepsia Rolándica

Este síndrome se caracteriza por crisis que se producen durante el sueño. Suelen afectar la musculatura de la cara durante unos segundos. Cabe resaltar que es la epilepsia más habitual en la infancia, la cual afecta a un 30 % de los niños con epilepsia entre los 5 y los 13 años, y generalmente desaparece en la pubertad (Perla, 2007).

Según Perla, 2007, indica que en la mayoría de los casos las crisis son focales motoras simples, pueden presentar sacudidas clónicas de todo un hemicuerpo, pero menciona que hay

dos tipos de crisis: las diurnas hemifaciales, breves, sin compromiso de conciencia, y las de alteración de la conciencia nocturna, en las que interviene la esfera bucofaríngea (p. 45).

El Síndrome de West

Este síndrome generalmente va a aparecer en lactantes, y se va a caracterizar por presentar espasmos mioclónicos masivos. Además, es una de las encefalopatías epileptógenas más frecuentes que afectan las funciones motoras, sensoriales y cognitivas en un lactante (Alva, 2011, p. 40).

Según Alva, en el 2011 mencionó algunas manifestaciones comunes de este síndrome:

a) Espasmos infantiles con patrones en flexión, extensión o mixtos, y con frecuencia se presentan en salvas; o sea, quiere decir que se dieron de 20 a 40 eventos en periodos cortos.

b) Retraso o detención del desarrollo psicomotor, que en la mayoría de los casos coincide con el inicio de las crisis.

c) Electroencefalograma de patrón hipsarrítmico; eso quiere decir que hay paroxismos multifocales de complejos de punta-onda lenta y polipuntas.

El síndrome de West se clasifica como criptogénico; o sea, de causa desconocida cuando no existen elementos para determinar la causa de la epilepsia, como sintomático cuando se determina la causa y como idiopático cuando no se identifica la causa, pero existen antecedentes hereditarios (Alva, 2011, p. 40).

Síndrome de Lennox-Gastaut

El síndrome de Lennox-Gastaut tiende a aparecer hasta los tres años de edad, y sus síntomas suelen ser ausencias atípicas, crisis tónicas, pérdida de tono muscular y caídas; o sea, crisis acinéticas y crisis tónico-clónicas focales y generalizadas (Alva, 2011, p. 41).

Es muy importante mencionar que este síndrome va a representar aproximadamente del 3 al 5 % de todas las epilepsias en la infancia.

Alva, en el 2011, detalla las tres principales características del síndrome, la cuales son:

- Crisis de diversos patrones.
- Retraso mental.
- Electroencefalograma con complejos de P-O lenta y dentro de un ritmo de fondo desorganizado.

En el síndrome puede haber retraso mental de grado variable, y en el electroencefalograma, como se mencionó antes, hay ritmo de fondo anormal, pérdida de grafoelementos de sueño y paroxismos generalizados y multifocales de punta-onda lenta (Alva, 2011, p. 41).

Ausencias infantiles

Las ausencias suelen presentarse aproximadamente entre los 3 y los 10 años, y se dice que es uno de los síndromes más benignos.

Según Gastaut, en el Diccionario de Epilepsia de la OMS lo describe como:

Que es una crisis de comienzo brusco que provoca la interrupción de la conciencia y durante la crisis el paciente queda con la mirada perdida, a veces con elevación de los ojos y parpadeo; si el paciente está hablando, el lenguaje se lentifica o se interrumpe; si está andando se para o deambula torpemente; si come, detiene su mano en el camino hacia la boca y no responde cuando se le habla (Martínez et al., 2017, p. 2).

Las ausencias se pueden clasificar en las ausencias típicas, donde se produce una supresión de las funciones mentales como comprensión, reactividad y memoria, y se caracterizan porque comienzan y terminan de forma brusca y suelen durar entre 5-15 segundos (Martínez et al., 2017, p. 2).

Síndrome de Dravet

También conocido como *epilepsia mioclónica severa de la infancia*, suele aparecer entre los 4 y los 12 meses de vida, y se caracteriza por convulsiones clónicas o tónico-clónicas generalizadas de duración prolongada. A veces cursan con estados de fiebre (Mercedes, 2014, p. 134).

Además, a partir de los dos años de edad se observan retrasos evidentes en el desarrollo cognitivo, así como problemas en el aprendizaje, coordinación de movimientos y en la conducta. Igualmente, puede relacionarse con otras patologías, como las cardiovasculares, alteraciones dentales, deformaciones de la columna vertebral, trastornos del sueño, entre otras (Mercedes, 2014, p.134).

Epilepsia Mioclónica Juvenil

También se le llama *enfermedad de Janz*; este tipo de síndrome aparece en la adolescencia entre los 8 y 26 años, se da más que todo en mujeres, y generalmente las crisis se producen al inicio del día, y algunas crisis pueden ir acompañadas de ausencias epilépticas, pero no va a haber pérdida de conciencia (Nieto, Fernández et al., 2008, p. 39).

Según el porcentaje aproximado, es responsable del 5 al 10% de todos los síndromes epilépticos. Es una epilepsia genética en la cual se va a caracterizar por sacudidas bruscas de miembros superiores, y algunas veces puede afectar los miembros inferiores y puede caerse. (Nieto, Fernández et al., 2008, p. 39).

Es importante mencionar que se pueden desencadenar por la privación del sueño y la ingesta de alcohol (Nieto, Fernández et al., 2008, p. 39).

Aspectos epidemiológicos

Los estudios epidemiológicos proveen datos sobre la prevalencia, incidencia, mortalidad, historia natural y factores de riesgo potenciales para el desarrollo de la epilepsia. La epidemiología clínica se ha utilizado como una herramienta importante en la planeación y evaluación de los programas de servicios para las personas con esta enfermedad.

Es importante, como lo mencionan Acevedo et al. (2008), que el tratamiento de la epilepsia en Centroamérica ha ido cada vez mejorando más, gracias a los estudios epidemiológicos realizados en todo el mundo. Durante la última década se han realizado en varios países latinoamericanos importantes estudios epidemiológicos, enfocados a conocer más que todo la frecuencia de la epilepsia, los posibles factores de riesgo que determinan su causalidad y los potenciales factores de predicción del pronóstico (p. 9).

Los estudios epidemiológicos latinoamericanos, publicados en la década pasada, han sido más consistentes y confiables, ya que se han ajustado a las recomendaciones de la Liga Internacional Contra la Epilepsia, lo cual permite establecer comparaciones concluyentes.

Incidencia

Lo que permite la incidencia es aplicar medidas de prevención, y proporciona información sobre la efectividad del control de las enfermedades, como lo mencionan Acevedo et al., en el 2008: “La incidencia proporciona una medida directa de la probabilidad de que una población sana desarrolle la enfermedad, por lo tanto, esta medida puede predecir el riesgo de padecer tal enfermedad” (p. 10).

Generalmente se refiere a la población general o a grupos específicos como infancia, ancianos, mujeres, entre otros, y puede ser de la epilepsia en su conjunto o de una forma particular, incluso de algún síndrome epiléptico.

Por ejemplo, Acevedo dice que la incidencia cruda, en toda la población, se ajusta a una edad en la que varía de 24 a 53 por 100.000 personas/año, y que va de 26 a 70 por 100.000 personas/año, cuando se contabilizan como casos a los que tienen una sola crisis sin provocación. En países en desarrollo, se ha reportado hasta una incidencia de epilepsia entre 77 por 100.000 personas, en Tanzania o en Chile 114 por 100.000 personas/año (p. 10).

En el libro de Sell, en el 2003, menciona que la epilepsia es la causa neurológica más consultada en la práctica diaria, más que todo en la infancia, ya que hay un 90 % en que sus descargas inician antes de los 20 años, pero la incidencia más alta es antes de los 12 años, pero también indica que después de los 60 años aumenta esa incidencia (p. 33).

Según Sell, también menciona que a nivel mundial la incidencia anual es de 50-80 por cada 100 000 habitantes (p. 33).

Según los datos de la OMS, en el 2018, los cuales se consideran los más actuales, a nivel mundial, la incidencia en el año actual es alrededor de 2.4 millones de personas que son diagnosticadas con epilepsia cada año.

Prevalencia

En términos muy generales, el número total de casos en una población, en un momento dado, la prevalencia de los casos de epilepsia se consideró que era entre 500-800/100 000 habitantes (Sell, 2003, p. 33).

En la actualidad, la OMS (2018), nos dice que la proporción estimada de la población con epilepsia activa está entre 4 y 10 por cada 1000 personas. Sin embargo, en algunos estudios en países de ingresos bajos y medios se dice que la proporción es mayor, entre 7 y 14 por cada 1000, y en países de ingresos altos, los casos nuevos anuales en la población general son entre 30 y 50 por cada 100.000 personas.

En la tabla 12, en los anexos, se nota que en los países en desarrollo la prevalencia es mayor, probablemente debido al riesgo creciente de condiciones endémicas, como malaria o neurocisticercosis; a una mayor incidencia de accidentes de tránsito; a lesiones en el momento del nacimiento; a variaciones en cuanto a infraestructura médica; a disponibilidad de programas preventivos en salud, y al grado de accesibilidad a la atención (OMS, 2018).

Todos estos datos epidemiológicos claramente van a variar mucho, como lo vimos anteriormente, dependiendo de la población, el año en que se realice el estudio y el centro especializado que esté efectuando su reporte (Sell, 2003, p. 33).

Según Medina et al. (2001), los datos de la prevalencia en Centroamérica y en los países desarrollados son entre 4 y 8 cada 1000 habitantes, mientras que en los países en desarrollo es de 57 por cada 1000 habitantes, cosa que no es comparable, pero sí es mayor en ese tipo de países (p. 17).

Fisiopatología

Sell, en el 2003, reconoce que los ataques son causados por ocasionales, repentinas, excesivas y anormales descargas de la corteza cerebral (p. 25).

Pero a medida que se analiza un poco más la fisiopatología, da a relucir que es un hecho que la crisis se da por una serie de despolarizaciones y repolarizaciones sucesivas, que producen episodios súbitos de actividad eléctrica organizada; pero, al mismo tiempo, sin una sincronía comparado con el resto de las funciones que desempeña el sistema nervioso central (Sell, 2003, p. 25).

En un boletín realizado por la Academia Nacional de Medicina, en México, planteado en el 2016, indicó que hay crisis generalizadas y focalizadas, como se mencionó anteriormente, pero el artículo explica que todas las crisis tienen un origen focal y que, en el caso de las crisis generalizadas, el punto de origen se distribuye casi instantáneamente al resto del encéfalo. Y que estas, de hecho, parten de un grupo muy específico de neuronas, cuya actividad focalizada y anormal produce las señales necesarias en cuanto a magnitud, velocidad de desplazamiento y espacio, para reclutar a otras redes neuronales en el SNC, con las que, en coordinación, generan una descarga generalizada (p. 28).

En cuanto a lo referente a la excitabilidad (véase la ilustración 5), las neuronas anormales, que son parte del foco de epileptogénesis, muestran variaciones estructurales en su membrana, que modifican sus características electrotónicas, y por eso van a cambiar, por igual, el potencial de equilibrio y su velocidad de conducción (Sell, 2003, p. 25).

Figura 5. Excitabilidad neuronal



Nota: Revista de Facultad de Medicina (2016), p. 38.

Como se ve en la figura anterior, la sumación espacial de los prepotenciales puede desencadenar respuestas que son propagadas, y que se van a expandir a través de circuitos neuronales no involucrados con el foco de epileptogénesis (p. 38).

Por otro lado, según Sell, en el 2003, el entorno iónico se va a modificar durante el paroxismo, debido a que se va a romper lo que se llama *homeostasis* de los iones potasio, calcio y cloro. Entonces, durante el paroxismo se siguen varios pasos, que son los siguientes:

1. Durante la convulsión el potasio va a aumentar, por lo que prolonga la duración de los períodos refractario absoluto y relativo del potencial de acción.
2. El calcio disminuye para evitar la liberación de las vesículas sinápticas y, por ende, del neurotransmisor.
3. En cuanto a los neurotransmisores, la acetilcolina y glutamato van a facilitar la precipitación y propagación de las convulsiones, y la norepinefrina y GABA disminuyen la susceptibilidad de las convulsiones.

La sincronización neuronal puede ocurrir por tres mecanismos, ya sea sinápticos como no sinápticos, los cuales son: primero por la excitación sináptica recurrente, segundo por la activación anti-androgénica de fibras aferentes, tercero por los cambios en concentraciones iónicas extracelulares, y de último, por el acople eléctrico interneuronal con liberación difusa de moduladores (Sell, 2003, p. 26).

La Academia Nacional de Medicina de México, en el 2016, mencionaba un aspecto muy importante, que relacionaba la elección del medicamento con la fisiopatología, en la cual explicaba que la elección debe estar enfocada en el control de la parte de la alteración fisiopatológica que se desea modificar, de acuerdo con el diagnóstico y clasificación de la enfermedad. Por el otro, se debe estar consciente en lo que es la efectividad, seguridad y tolerabilidad del fármaco, tomando en cuenta que la monoterapia siempre es la meta a alcanzar, y que debe prescribirse la dosis más baja sugerida en la literatura (p. 41).

Semiología de la epilepsia

Las crisis van a ser el síntoma principal de los pacientes con epilepsia, y el hecho de hacer un análisis detallado de su semiología es necesario para clasificar el tipo de síndrome epiléptico que está presentando el paciente (Mercade et al., 2012, p. 19).

Sin embargo, la historia clínica del paciente viene siendo la que va a ser un instrumento vital a la hora de diagnosticar al paciente, aunque los datos obtenidos sobre cómo son las crisis que presenta un sujeto a veces son limitados, por motivos como: la amnesia de la crisis, o solo tiene un recuerdo parcial, o porque los testigos no son capaces de aportar detalles precisos (Mercade et al., 2012).

También es importante, además de obtener una historia clínica, obtener información de otros testigos, como familiares o amigos y, por último, ojalá realizar un video en una de las crisis del paciente, para así darle un buen abordaje farmacológico.

Según Palacios (2016), la descripción de las manifestaciones iniciales de una crisis es el primer paso para que, todo aquel que se dedique al arte de la interpretación, pueda llegar a establecer el tipo de crisis.

Algo importante para saber cuándo puede producir un ataque, es lo que son las auras, un fenómeno particular que precede a un ataque de epilepsia como, por ejemplo (p. 206):

Auras somatosensoriales: en las cuales se pueden tener síntomas como dermatomas, dolor, sensaciones referidas de una víscera; ellas pueden ser generadas por la estimulación del área somatosensorial primaria que compromete la cara, la boca, las manos.

Auras visuales: alucinaciones o ilusiones visuales, en las cuales puede que se vean luces de diferentes colores que frecuentemente se limitan un campo visual, y la mayor parte de las veces son móviles y multicolores.

Auras auditivas: estas presentan alucinaciones auditivas, consistentes en sonidos o ruidos que en la mayoría de los casos no pueden ser localizados en el espacio, pero generalmente son muy raras.

Auras olfativas: este tipo de aura genera una percepción de olores que usualmente son desagradables.

Auras gustativas: dan una sensación, a menudo, de sabores desagradables.

Auras autonómicas: se caracterizan por presentar palpitaciones y sudoración.

Auras abdominales: presentan náuseas, vómito y peristaltismo intestinal exagerado.

Auras psíquicas: alucinaciones multisensoriales, miedo y déjà vu.

Posteriormente se va a desarrollar la semiología más habitual de las crisis generalizadas y focales:

Crisis generalizadas

Como mencionan Mercade et al., en el 2012, las crisis generalizadas, o en realidad bilaterales, vienen definidas por los fenómenos motores observados, además del patrón electroencefalográfico (Mercade et al., 2012).

A continuación, se comentarán los tipos de crisis bilateral:

Crisis tónico-clónica (CGTC)

Mercade et al., en el 2012, explican varias fases importantes de las CGTC para diferenciar la semiología de las crisis, que son las siguientes:

Fase pretónico-clónica

En esta fase hay mioclonías, simétricas o asimétricas, en los segundos previos y más que todo en las formas idiopáticas. Además, pueden aparecer signos de afectación predominante unilateral (Mercade et al., 2012).

Fase tónico-clónica

Va a comenzar con un espasmo flexor tónico, y posteriormente con fase de extensión tónica con cierre brusco de la boca, expiración forzada por contracción tónica de musculatura abdominal, que es el grito epiléptico, acompañada de apnea, cianosis y signos autonómicos (Mercade et al., 2012).

Después, se observará que va a pasar de la fase tónica a la clónica, que la clónica va a consistir en contracciones clónicas flexoras, simétricas y sincronas, masivas y repetidas, las cuales se hacen gradualmente más prolongadas con disminución progresiva de la fuerza, amplitud y frecuencia de las contracciones (Mercade et al., 2012).

Fase postictal

Consiste en un periodo de estupor con hipotonía, sialorrea e incontinencia vesical, hasta que llegará recuperarse gradualmente, aproximadamente de 10 a 20 minutos.

Crisis tónica

En esta crisis va a haber, primero que todo, un aumento de la contracción muscular por 2-10 segundos de duración, aunque a veces es más. Si afecta la parte axial generalizada, puede dar lugar a una caída (Mercade et al., 2012).

Crisis clónica

En la crisis clónica, su semiología no es más que una contracción muscular repetitiva, regular y que afecta al mismo grupo muscular, prolongada en el tiempo.

Crisis de ausencia

Aquí van a haber pérdidas de conciencia paroxísticas de inicio y final brusco, de varios segundos de duración, asociadas a salvas de descargas punta-onda generalizada, bilateral y sincronas en el EEG. En esta crisis no hay aura, ni caída, pero hay automatismos, clonías, atonía o mioclonías (Mercade et al., 2012).

Crisis mioclónicas

Según Mercade et al., en el 2012, este tipo de crisis se caracteriza por tener una semiología, como, por ejemplo:

- Descargas corticales que producen contracciones involuntarias, únicas o múltiples, repentinas.
- Pueden ser focales, segmentarias, multifocales o generalizadas.
- La intensidad es variable, desde casi imperceptibles a masivas, produciendo caídas y traumatismos.

Por ejemplo, en las mioclonías generalizadas, que son características de la epilepsia mioclónica juvenil, consisten en mioclonías bilaterales, simétricas y sincronas con afectación en hombros y brazos sin afectación del nivel de conciencia, y que suceden habitualmente al despertar; también durante el sueño o con la relajación al final del día.

Crisis atónica

Ella se va a producir a consecuencia de una disminución brusca del tono muscular en flexores y extensores del cuello, tronco y extremidades, sin ningún evento previo mioclónico o tónico, de 1-2 segundos de duración (Mercade et al., 2012).

Esta crisis puede ocasionar caídas sobre las nalgas, propulsión o retropulsión, hasta simples cabeceos. Existe afectación del nivel de conciencia con confusión posterior variable, dependiendo de la duración (Mercade et al., 2012).

Espasmos epilépticos

Los espasmos epilépticos son contracciones tónicas en flexión, extensión o mixtas, bilaterales breves y bruscas, que afectan a la musculatura axial y proximal en miembros, tanto de forma generalizada como focal.

Las crisis más características se manifiestan con una flexión moderada, pero brusca y breve, de cuello, tronco y caderas, con abducción. La ILAE hace hincapié en que, con los actuales conocimientos, no se puede tomar una decisión acerca de si se trata de crisis

generalizadas o focales, por lo que deben incluirse en el grupo de crisis de origen desconocido (Mercade et al., 2012).

Crisis focales

Según Díaz et al., en el 2014, dieron a constatar que este tipo de crisis, como ya se sabe, inician en una región ya determinada del cerebro, y la manifestación clínica es consecuencia de la disfunción de esa área (p.12). Y, además, la semiología de las crisis focales se realiza en función de los signos clínicos, las cuales son:

- Motoras:

Movimiento de determinadas partes del cuerpo.

- Sensoriales:

Hormigueo, sensación de distorsión de una extremidad, vértigo, alteraciones del gusto y olfato, alteraciones auditivas y visuales (flash de luces).

- Autonómicas:

Sensación epigástrica (dolor de estómago), sudoración, “pelos de punta”, miosis/midriasis (cambio del tamaño de las pupilas).

- Síntomas psíquicos:

Normalmente aparecen como auras (sensación previa al inicio de la crisis) en las crisis focales complejas. Fenómeno de “deja-vu”, distorsión del tiempo, miedo, ilusiones, alucinaciones.

Etiología

Como lo indica Acevedo, en el 2008, entre las causas de la epilepsia de países en desarrollo se muestra que la proporción de epilepsia idiopática/criptogénica, de un 60 al 70 % con respecto a la sintomática 30 al 40 % es mayor a la reportada en los países desarrollados. Por ejemplo, entre las causas sintomáticas, están las enfermedades infecciosas, las parasitarias, particularmente la neurocisticercosis, el daño cerebral perinatal y el traumatismo de cráneo, que son los desórdenes más frecuentes que se han reportado como causa de epilepsia (p. 17).

Ninguna de estas etiologías predomina sobre otras, y la mayor frecuencia se relaciona con daño cerebral perinatal y cisticercosis, con 8 al 10 % de los casos, seguidos por el trauma cerebral e infecciones del sistema nervioso central, con alrededor del 4-6 % de los casos (p. 17).

Es importante mencionar cuáles son las causas más relevantes por las cuales se produce la epilepsia en cada país, como lo muestra la tabla 1, donde se ve, muy evidente, según datos del 2008, cuáles podrían ser.

Tabla 1. Causas más frecuentes de la epilepsia según cada país

	ARGENTINA	BRASIL	COLOMBIA	COSTA RICA	CUBA	CHILE	ECUADOR	GUATEMALA	HONDURAS	MEXICO	NICARAGUA	PANAMA	PARAGUAY	PERU	REP. DOMINICANA	URUGUAY	VENEZUELA
Patología perinatal	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X		X	X	X		X
Infecciones del SNC	X		X		X	X	X	X			X			X	X		X
Congénitas		X						X				X		X			
Malformaciones cerebrales	X			X						X				X		X	
Accidentes vasculares cerebrales	X	X	X	X			X	X		X		X	X		X	X	X
Traumas craneo-encefálicos		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X
Tumores				X			X	X				X	X		X	X	
Genética-Idiopática	X	X		X	X	X	X	X	X		X		X	X			X
Esclerosis del Hipocampo														X		X	
Criptogénica							X	X	X								
Neurocisticercosis		X	X				X	X	X	X	X						
Causas no determinadas										X							
Convulsiones febriles												X					

Nota: Acevedo et al. (2008), p. 67.

La clasificación de las etiologías, según Tirado, en el 2015, fueron de la siguiente manera:

- Epilepsias de causa genética

Este tipo de epilepsia anteriormente era llamada *idiopática*; en esta va a haber una alteración genética, conocida o sospechada, que provoca un trastorno, donde la epilepsia es el principal síntoma. Por ejemplo: síndrome de Dravet (p. 610).

- Epilepsias de causa estructural o metabólica

Anteriormente se le conocía como *sintomática remota*, y se caracteriza por tener alteraciones estructurales o metabólicas que están asociadas a un incremento sustancial del riesgo de padecer epilepsia (p. 610).

No solo se incluyen las epilepsias debidas a una lesión cerebral concreta, sino, además, aquellas que se deben a una enfermedad genética que produce una alteración cerebral causante de epilepsia; por ejemplo: en el caso de la esclerosis tuberosa o de las displasias corticales focales (p. 610).

- Epilepsias de causa desconocida:

La naturaleza de la causa de la epilepsia es desconocida (p. 610).

Según Silvela (2014), hay causas igualmente frecuentes y clasificadas según la edad de inicio; por ejemplo:

- Fiebre: las crisis febriles son un proceso frecuente en la edad infantil entre los tres meses y cinco años, y generalmente son crisis generalizadas, que duran al menos 15 minutos (p. 44).
- Traumatismo craneoencefálico (TCE): las crisis que suelen aparecer en la primera hora tras el traumatismo no implican riesgo a largo plazo, y suelen ser generalizadas. Las crisis que aparecen a primera hora y al séptimo día tras el traumatismo son las más frecuentes en niños y las más importantes; las crisis inmediatas del traumatismo son las crisis parciales. Y las tardías son las más frecuentes, pero en adultos, y son parciales (p. 44).
- Patología cerebrovascular: es la que les sucede al 50% de los adultos mayores a 65 años (p. 44).

Tratamiento de las epilepsias

Empezando por la disponibilidad de los fármacos antiepilépticos, como lo menciona Acevedo, en el 2008, en los países de Latinoamérica se observan algunas diferencias. La gran mayoría de los países latinoamericanos y del Caribe tienen a disposición fármacos tradicionales en el sector público de salud, por ejemplo: fenobarbital, fenitoína, carbamazepina y ácido valproico.

Estos medicamentos conservan, hasta hoy, la condición de agentes de primera elección en epilepsias focales (fenitoína y carbamazepina) y generalizadas (valproato), apareciendo el fenobarbital como una muy buena opción, tanto en terapia asociada a carbamazepina en síndromes focales, como en alternativa al valproato en monoterapia en síndromes generalizados. Según Acevedo, estos medicamentos en general tienen un porcentaje de eficacia, el cual lo menciona en su informe: “Los porcentajes de eficacia en el control de crisis son alrededor de 65 a 70% bajo esquemas de monoterapia con compuestos tradicionales” (p. 28).

No obstante, otro problema frecuente, respecto de los fármacos clásicos, es la falta de estudios de biodisponibilidad de los fármacos genéricos utilizados en los sistemas públicos de salud y, además, los reiterados cambios en los proveedores de estos; entonces esto afecta en su eficacia, asunto que no es lo que se quiere, ya que no controlan todas las crisis y no van a tener éxito farmacológico, como sí lo habrían logrado si hubieran utilizado el fármaco original.

Por otro lado, están los países con un poco más de desarrollo, donde hay medicamentos más innovadores, en los cuales están disponibles en el sector público de atención sanitaria; por ejemplo, fármacos como: lamotrigina, gabapentina, oxcarbazepina y topiramato. El desarrollo hace a estos países manejar algoritmos para entender más la farmacorresistencia (p. 29).

Por otro lado, el tratamiento es mejor iniciarlo tras la segunda crisis no provocada, ya que el riesgo de recurrencia se incrementa en adelante. Sin embargo, el inicio del tratamiento debe individualizarse según el paciente y el tipo de epilepsia que sospeche el médico. Además, debe plantearse el tratamiento desde la primera crisis, cuando sospechamos un mayor riesgo de recurrencia (Tirado, 2015, p. 618).

Tirado, en el 2015, evaluó cómo se realizaba una buena elección del medicamento, en la cual se basó que una monoterapia es el “gold standard” del tratamiento de la epilepsia, y recomendó lo siguiente:

- Iniciarla en dosis bajas, e ir ascendiendo progresivamente hasta el control de las crisis o hasta la dosis máxima recomendada, según la tolerancia del paciente (p. 618).
- Si se decide sustituir un fármaco por otro, debe disminuirse escalonadamente la dosis hasta suspenderla, iniciando y aumentando progresivamente y de forma simultánea la dosis del segundo fármaco (p. 618).
- En algunos fármacos, es de utilidad la valoración de los niveles en sangre cuando se alcanza la dosis final. Por varios motivos, ya que si el primer fármaco usado en monoterapia no es efectivo, constituye un factor de riesgo de mala respuesta al tratamiento; si el segundo tampoco logra controlar las crisis, se ha observado que las posibilidades de remisión completa descienden a un 10%. Si tras un tercer fármaco en monoterapia no se logra respuesta, se ofrecerá al paciente la posibilidad de politerapia (p. 618).

Según Rodríguez et al. (2010), es importante mencionar cuáles son los mecanismos de acción de los fármacos anticonvulsivantes, como lo son los siguientes:

1. Modulación de canales iónicos dependientes de voltaje.
2. Incremento de la neurotransmisión inhibitoria mediada por GABA.
3. Atenuación de la transmisión excitatoria (particularmente mediada por glutamato).

Los mecanismos anteriormente mencionados tienen, como objetivo, disminuir la excitabilidad neuronal. Algunos medicamentos pueden actuar a través de más de uno de estos mecanismos, explicando su amplio espectro de eficacia clínica (Rodríguez et al., 2010, p. 323).

Medicamentos de modulación de los canales iónicos dependientes de voltaje

Los medicamentos de modulación de los canales iónicos dependientes de voltaje son los medicamentos de primera elección, para el tratamiento de control de crisis focales y tónico-clónicas; por lo tanto, es importante mencionar su debido mecanismo de acción.

Como principales medicamentos están la oxcarbazepina y la carbamazepina, los cuales están relacionados con la unión al canal de Na⁺ dependiente de voltaje en estado inactivado, reduciendo la frecuencia de descargas repetidas de potenciales de acción (Rodríguez, C., Guevara, B. y Lobo, G., 2010, p. 323).

Dicho bloqueo lo ejercen de una manera dependiente del voltaje, inhibiendo durante la despolarización y removiendo este bloqueo en la hiperpolarización. La acción también es dependiente de la frecuencia, siendo más efectivo a altas frecuencias de estimulación neuronal (Rodríguez, C., Guevara, B. y Lobo, G., 2010, p. 323).

Un estudio realizado por Kuo, en 1998, demostró que tres de estos fármacos (fenitoína, carbamazepina y lamotrigina) comparten un mismo sitio de unión en los canales de Na⁺ dependientes de voltaje.

Es importante reconocer los mecanismos de acción mediante los cuales actúan los fármacos de la presente investigación, y entre otros importantes de mencionar, ya que gracias a estos se va a poder tratar, ya sea la epilepsia focal con o sin crisis bilaterales, y se tiene claro exactamente cómo funcionan.

Fármacos que incrementan la neurotransmisión inhibitoria mediada por GABA

Según Rodríguez et al. (2010), los fármacos más conocidos, que tienen la función de incrementar la neurotransmisión inhibitoria mediada por GABA, son:

Fenobarbital: va a actuar alostéricamente sobre el receptor GABAA, incrementando la duración de apertura del canal de cloruro sin afectar su frecuencia y conductancia. También puede activar directamente el receptor, y por eso presenta efecto sedante (p. 323).

Benzodiazepinas (diazepam, lorazepam, clobazam y clonazepam): en este caso solo se utilizan en estados epilépticos, que consisten en unirse específicamente a la subunidad α del receptor GABAA, cuyo efecto alostérico, a diferencia del fenobarbital, va a consistir en incrementar la frecuencia de apertura del canal, sin afectar su duración de apertura ni tampoco su conductancia (p. 323).

Vigabatrinas: un etil análogo del GABA; este es eficaz en el tratamiento de espasmos infantiles. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la enzima GABA-T (GABA-transaminasa), responsable del catabolismo del GABA, de manera que indirectamente eleva

los niveles de este neurotransmisor en el cerebro, potenciando su actividad inhibitoria (p. 323).

Tiagabina: es usada como tratamiento adjunto, en el control de las crisis parciales. Es un análogo del ácido nípecótico, diferenciándose de este en que puede atravesar la barrera hematoencefálica. Actúa evitando la recaptación de GABA, bloqueando el transporte de este de vuelta hacia el terminal presináptico y hacia las células gliales, siendo mucho más afín por estas últimas. O sea, actúa selectivamente sobre el mecanismo de acción de los fármacos antiepilépticos transportadores de GABA del subtipo GAT-1, siendo inactivo para los otros subtipos (GAT-2, GAT-3 y de Betaína BGT-1). Su acción se centra, por lo tanto, en aquellas zonas donde abunda dicho transportador, específicamente, corteza cerebral e hipocampo (pp. 323-324).

Fármacos que atenúan la transmisión excitatoria mediada por glutamato

Como mencionan Rodríguez et al. (2010), en este grupo de fármacos clínicamente se han usado para producir inhibición de la neurotransmisión glutaminérgica, y solo hay dos hasta el momento:

Felbamato: tiene acciones directas sobre el receptor NMDA, específicamente en el sitio de unión de la glicina, que es insensible a estriquina. Dicha interacción disminuye la entrada de corrientes excitatorias, produciendo hepatotoxicidad y anemia aplásica, por lo que se discontinuó su uso.

Topiramato: asociado al bloqueo de los receptores de AMPA y de kainato. También se le han atribuido acciones sobre canales de sodio y de calcio, modulación alostérica del receptor de GABA e inhibición de la anhidrasa carbónica.

Los fármacos más importantes a mencionar, según la patología a tratar, son los siguientes:

Carbamazepina

La presente información acerca del medicamento carbamazepina proviene del documento del producto local de Novartis (2011), el cual contiene datos tanto clínicos como farmacológicos, que dan apoyo al fármaco para poder definir qué es, para qué patologías está

indicado, cuáles son sus contraindicaciones, efectos secundarios y precauciones que se deben tener al tomar el medicamento.

Nombre del Medicamento y presentaciones

TEGRETOL (p. 2):

- Comprimidos: 100 mg, 200 mg y 400 mg.
- Comprimidos de liberación controlada: 200 mg y 400 mg.
- Comprimidos masticables: 100 mg.
- Suspensión oral: 5 mL/100 mg.
- Supositorios: 125 mg y 250 mg.

Composición

5H-dibenzo[b,f]acepina-5-carboxamida (p. 2).

Datos Clínicos

Indicaciones Terapéuticas

Tratamiento para (p. 2):

- La epilepsia con crisis parciales complejas o simples, con generalización secundaria o sin ella.
- Crisis tónico-clónicas generalizadas.
- Manía aguda y tratamiento de mantenimiento de trastornos afectivos bipolares para la prevención o atenuación de recidivas.
- Síndrome de abstinencia alcohólica.
- Neuralgia clásica del trigémino y neuralgia del trigémino debida a esclerosis múltiple.

Posología y forma de administración

En cuanto a su forma de administración, los comprimidos y la suspensión oral pueden tomarse durante, después o entre las comidas. Los comprimidos deben tomarse con un poco de líquido, y los posibles residuos de los comprimidos masticables deben deglutirse bebiendo un poco de líquido (p. 3).

Dado que una determinada dosis de la suspensión oral Tegretol dará lugar a concentraciones plasmáticas máximas, más elevadas que la misma dosis administrada en comprimidos, se recomienda comenzar el tratamiento con una dosis baja y aumentarla lentamente para evitar reacciones adversas (p. 3).

Es importante mencionar que, por una razón de interacciones farmacológicas, y a diferencias en la farmacocinética de los antiepilépticos, la dosis de Tegretol en personas de edad avanzada debe seleccionarse con precaución (p. 3).

En la dosificación varía dependiendo de la forma farmacéutica y de su edad; por ejemplo:

En los adultos, en las formas orales, la dosis inicial es de 100 a 200 mg una o dos veces al día, y debe aumentarse lentamente (en general a 400 mg dos o tres veces al día) hasta conseguir una respuesta deseada. En algunos pacientes puede ser adecuada una dosis de 1600 mg o incluso 2000 mg al día (p. 3).

En supositorios, cuando se emplean en lugar de formas orales, la dosis máxima diaria está limitada a 1000 mg (250 mg cuatro veces al día, es decir, cada 6 horas) (p. 3).

Y en los niños, en las formas orales, en menores de 4 años, se recomienda una dosis inicial de 20 a 60 mg al día, aumentándola por incrementos de 20 a 60 mg cada dos días. En los niños mayores de 4 años, el tratamiento puede iniciarse con una dosis de 100 mg al día, aumentándola por incrementos semanales de 100 mg. (p. 3). Es importante que, al dar una posología de mantenimiento, sería de 10 a 20 mg/kg al día en varias tomas.

Advertencias y precauciones especiales de uso

Hay que tener claro que este tipo de medicamentos, como Tegretol, debe administrarse exclusivamente bajo supervisión médica. Solo debe prescribirse tras una evaluación crítica de los riesgos y beneficios, y con una estrecha supervisión de los pacientes que tengan antecedentes de lesiones cardíacas, hepáticas o renales, que hayan presentado reacciones adversas hematológicas a otros medicamentos, o que hayan interrumpido tratamientos anteriores con Tegretol (p. 4). Posteriormente se presentarán casos para tener precaución:

Efectos hematológicos.

Tegretol se ha asociado con agranulocitosis y anemia aplásica, ya que, en ocasiones, o frecuentemente, el tratamiento con Tegretol se acompaña de disminuciones transitorias o persistentes de los recuentos de plaquetas y leucocitos. Por eso, en este caso, es importante hacerse un hemograma completo que incluya el recuento de plaquetas antes de comenzar el tratamiento, y luego periódicamente. Si los recuentos son claramente bajos o disminuyen durante el tratamiento, deben ponerse en supervisión el paciente y el hemograma completo (p. 4).

Reacciones dermatológicas graves

Muy rara vez se han descrito reacciones dermatológicas graves con el uso de Tegretol, como la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson. Los pacientes con reacciones dermatológicas graves pueden necesitar hospitalización, ya que estas afecciones pueden ser mortales o potencialmente mortales. La mayoría de estos casos se manifiesta en los primeros meses de tratamiento con Tegretol.

Hipersensibilidad.

Este fármaco puede desencadenar reacciones de hipersensibilidad, que pueden afectar la piel, el hígado, los órganos hematopoyéticos, el sistema linfático u otros órganos.

También se han presentado hipersensibilidad al alelo HLA-A *3101, incluyendo erupción maculopapular. Se debe informar a los pacientes que presenten reacciones de hipersensibilidad a la carbamazepina, pues alrededor del 25 al 30 % de ellos pueden padecer, asimismo, reacciones de hipersensibilidad a la oxcarbazepina (p. 7).

Hiponatremia.

Este compuesto puede producir hiponatremia en pacientes con trastornos renales preexistentes, asociados con bajas concentraciones de sodio, o que reciben un tratamiento simultáneo con fármacos hiponatremiantes; se deben valorar las concentraciones plasmáticas de sodio antes de comenzar el tratamiento. Después, se deben determinar las concentraciones plasmáticas de sodio al cabo de unas dos semanas de tratamiento y, luego, una vez por mes durante los primeros tres meses de terapia, o según la necesidad clínica. Estos factores de riesgo pueden ser especialmente importantes en los ancianos.

Convulsiones.

Debe emplearse con precaución en los pacientes con convulsiones mixtas, lo cual incluye ausencias típicas o atípicas. En todas estas afecciones, Tegretol puede exacerbar las convulsiones. Si se observa esto, debe suspenderse el tratamiento (p. 7).

Función hepática.

La función hepática debe ser objeto de una evaluación inicial y luego periódica durante el tratamiento con Tegretol, sobre todo en los pacientes con antecedentes de enfermedades hepáticas y en los ancianos (p. 7).

Función renal.

Se recomienda efectuar análisis de orina completos y determinaciones del nitrógeno ureico en sangre, al principio del tratamiento, y luego periódicamente (p. 7).

Reacciones Adversas

Hay ciertos tipos de reacciones adversas que pueden presentarse más frecuentemente que otras, sobre todo cuando se va a comenzar el tratamiento con el fármaco, al usar una dosis inicial excesiva, o bien, al tratar a pacientes de edad avanzada, como, por ejemplo: reacciones adversas del SNC (mareo, cefalea, ataxia, somnolencia, cansancio, diplopía), trastornos gastrointestinales (náuseas, vómito) y reacciones cutáneas alérgicas (véase la figura 6).

Figura 6. Reacciones adversas

Trastornos de la sangre y el sistema linfático	
Muy frecuente:	leucopenia.
Frecuente:	trombocitopenia, eosinofilia.
Rara:	leucocitosis, linfadenopatía, deficiencia de ácido fólico
Muy rara:	agranulocitosis, anemia aplásica, pancitopenia, aplasia eritrocítica pura, anemia, anemia megaloblástica, porfiria aguda intermitente, porfiria mixta (variegata), porfiria cutánea tardía, reticulocitosis y posiblemente anemia hemolítica.
Trastornos del sistema inmunitario	
Rara:	trastorno de hipersensibilidad multiorgánica retardada con fiebre, exantemas, vasculitis, linfadenopatía, pseudolinfoma, artralgias, leucopenia, eosinofilia, hepatoesplenomegalia y anomalías de las pruebas de función hepática y síndrome de conductillos biliares evanescentes (destrucción y desaparición de los conductillos biliares intrahepáticos), en distintas combinaciones. También pueden afectarse otros órganos (pulmones, riñones, páncreas, miocardio, colon).
Muy rara:	meningitis aséptica, con mioclonías y eosinofilia periférica; reacción anafiláctica, edema angioneurótico.
Trastornos endocrinos	
Frecuente:	edema, retención de líquidos, aumento de peso, hiponatremia y descenso de la osmolaridad sanguínea debido a un efecto similar al de la vasopresina (ADH) que da lugar a casos raros de hiperhidratación hipotónica acompañada de letargia, vómitos, cefalea, estado confusional, trastornos neurológicos.
Muy rara:	aumento de la prolactina en sangre con o sin manifestaciones clínicas como galactorrea, ginecomastia, anomalías de las pruebas de función tiroidea: disminución de la L-tiroxina (tiroxina libre, tiroxina, triyodotironina) y elevación de la tirotrópina en sangre, generalmente sin manifestaciones clínicas, trastornos del metabolismo óseo (disminución del calcio plasmático y el 25-hidroxi-colecalciferol en sangre), que causan osteomalacia/osteoporosis, elevación del colesterol en sangre, incluido el colesterol de las HDL, y de los triglicéridos.
Trastornos psiquiátricos	
Rara:	alucinaciones (visuales o auditivas), depresión, anorexia, inquietud, agresividad, agitación, estado confusional.
Muy rara:	activación de una psicosis.
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuente:	mareos, ataxia, somnolencia, fatiga.
Frecuente:	cefalea, diplopía, trastornos de la acomodación (visión borrosa).
Infrecuente:	movimientos involuntarios anormales (temblor, asterixis, distonía, tics); nistagmo.
Rara:	discinesia bucofacial, trastornos del movimiento ocular, trastornos del habla (disartria o habla arrastrada), coreoatetosis, neuropatía periférica, parestesias y parestesia.
Muy rara:	trastornos del gusto, síndrome maligno por neurolepticos.

Trastornos oculares	
Muy rara:	opacidades cristalinas, conjuntivitis, aumento de la presión intraocular.
Trastornos del oído y el laberinto	
Muy rara:	trastornos auditivos, como acúfenos, hiperacusia, hipoacusia, cambio en la percepción del tono.
Trastornos cardíacos	
Rara:	trastornos de la conducción cardíaca; hipertensión o hipotensión.
Muy rara:	bradicardia, arritmia, bloqueo auriculoventricular con síncope, colapso circulatorio, insuficiencia cardíaca congestiva, agravamiento de una coronariopatía, tromboflebitis, tromboembolia (p. ej., embolia pulmonar).
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy rara:	hipersensibilidad pulmonar, caracterizada, por ejemplo, por fiebre, disnea, neumonitis o neumonía.
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuente:	náuseas, vómitos.
Frecuente:	sequedad de boca; con los supositorios puede producirse irritación rectal.
Infrecuente:	diarrea, estreñimiento (constipación).
Rara:	dolor abdominal
Muy rara:	glositis, estomatitis, pancreatitis.
Trastornos hepatobiliares	
Muy frecuente:	elevación de la γ -glutamiltransferasa (por inducción de enzimas hepáticas), en general sin trascendencia clínica.
Frecuente:	elevación de la fosfatasa alcalina sanguínea.
Infrecuente:	elevación de las aminotransferasas.
Rara:	hepatitis colestásica, parenquimatosa (hepatocelular) o de tipo mixto, ictericia.
Muy rara:	hepatitis granulomatosa, insuficiencia hepática.
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	
Muy frecuente:	dermatitis alérgica, urticaria que puede ser intensa.
Infrecuente:	dermatitis exfoliativa y eritrodermia.
Rara:	lupus eritematoso sistémico, prurito.
Muy rara:	síndrome de Stevens-Johnson [*] , necrólisis epidérmica tóxica, reacción de fotosensibilidad, eritema multiforme y eritema nudoso, alteraciones de la pigmentación cutánea, púrpura, acné, hiperhidrosis, caída del cabello, hirsutismo..
Trastornos osteomusculares, del tejido conectivo y óseos	
Rara:	debilidad muscular.
Muy rara:	artralgias, mialgias, espasmos musculares.
Trastornos renales y urinarios	
Muy rara:	nefritis intersticial, insuficiencia renal, disfunción renal (p. ej., albuminuria, hematuria, oliguria y aumento de la urea sanguínea/azoemia), polaquiuria, retención urinaria.
Aparato reproductor	
Muy rara:	disfunción sexual/impotencia, anomalías de la espermatogénia (con descenso de la cifra de espermatozoides, de la motilidad o de ambos).
Exploraciones complementarias	
Muy rara:	hipogamaglobulinemia.

Nota: Priyanka y Rigourd, (2011), p. 9.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La carbamazepina puede reducir la concentración plasmática o atenuar la actividad de ciertos medicamentos, como lo son los siguientes (p. 10):

-Analgésicos, antiinflamatorios: buprenorfina, metadona, paracetamol, fenazona (antipirina), tramadol.

-Antibióticos: doxiciclina.

-Anticoagulantes: anticoagulantes orales.

-Antidepresivos: bupropión, citalopram, mianserina, nefazodona, sertralina, trazodona.

-Antieméticos: aprepitant.

-Antiepilépticos: clobazam, clonazepam, etosuximida, felbamato, lamotrigina, oxcarbacepina, primidona, tiagabina, topiramato, ácido valproico, zonisamida.

-Antimicóticos: itraconazol.

-Antihelmínticos: prazicuantel, albendazol.

-Antineoplásicos: imatinib, ciclofosfamida, lapatinib, temsirolimus.

-Antipsicóticos: clozapina, haloperidol y bromperidol, olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona, aripiprazol, paliperidona.

-Antivíricos: inhibidores de la proteasa para el tratamiento del HIV (p. ej.: indinavir, ritonavir, saquinavir).

-Ansiolíticos: alprazolam, midazolam.

-Broncodilatadores o antiasmáticos: teofilina.

-Anticonceptivos: anticonceptivos hormonales.

Fármacos cardiovasculares: bloqueadores de los canales de calcio (familia de las dihidropiridinas); por ejemplo: felodipino, digoxina.

-Corticoesteroides: corticoesteroides (p. ej.: prednisolona, dexametasona).

-Medicamentos para la disfunción eréctil: tadalafil.

-Inmunodepresores: ciclosporina, everolimus, tacrolimus, sirolimus.

Embarazo y lactancia

En el caso de embarazo, se realizó un estudio en animales. La administración oral de la carbamazepina durante la organogénesis produjo un aumento de la mortalidad embrionaria con dosis diarias tóxicas para la madre. Los fetos de rata presentaron un retraso del crecimiento, y no hubo indicios de potencial teratógeno en los animales estudiados (p. 11).

Además, es importante mencionar que los hijos de mujeres epilépticas son más propensos a sufrir malformaciones; entre ellas espina bífida y otras anomalías congénitas (p. 11) Por eso es importante que las mujeres que consumen este tipo de medicamentos tomen consideraciones como:

- Deben recibir una atención especial.
- Si una mujer que recibe el fármaco se embaraza o ha planificado quedarse embarazada, deben examinarse cuidadosamente los beneficios esperados del medicamento con respecto a los posibles riesgos, sobre todo durante los tres primeros meses de gestación.
 - En las mujeres en edad de procrear, Tegretol debe administrarse en monoterapia siempre que sea posible, porque la incidencia de anomalías congénitas es mayor en los hijos de las mujeres tratadas con una asociación de antiepilépticos que en los de las madres que reciben los medicamentos individuales en monoterapia.
 - Debe administrarse la dosis más baja que sea eficaz, y se recomienda vigilar las concentraciones plasmáticas.
 - No debe interrumpirse un tratamiento antiepiléptico eficaz, ya que el agravamiento de esta afección podría perjudicar a la madre y al feto.

En cuanto a la lactancia, la carbamazepina se secreta en la leche materna por al menos 25 a 60 % de las concentraciones plasmáticas. Por lo anterior, las madres que toman Tegretol pueden amamantar a su bebé siempre que este se mantenga en observación para poder detectar posibles reacciones adversas (p. 12).

Propiedades farmacodinámicas

En los estudios clínicos se ha visto que la administración de Tegretol en monoterapia a pacientes epilépticos, sobre todo a niños y adolescentes, ejerce un efecto psicotrópico; por ejemplo, un efecto positivo en los síntomas de la ansiedad y la depresión y una disminución de la irritabilidad y la agresividad (p. 13).

En otros estudios se observó un efecto beneficioso en la atención y el funcionamiento cognitivo o la memoria. Como neurótropo, Tegretol es clínicamente eficaz en diversos trastornos neurológicos; por ejemplo, evita las crisis paroxísticas de dolor en las neuralgias idiopática y secundaria del trigémino; en el síndrome de abstinencia alcohólica aumenta el umbral convulsivo disminuido y mejora los síntomas de la abstinencia (como la hiperexcitabilidad, el temblor, la marcha deficiente); en la diabetes insípida central, reduce el volumen de orina y calma la sensación de sed (p. 13).

Como psicotrópico, Tegretol ha demostrado ser clínicamente eficaz contra los trastornos afectivos; es decir, como tratamiento de la manía aguda y tratamiento de mantenimiento de los trastornos afectivos bipolares (maníaco-depresivos), cuando se administra en monoterapia o combinado con neurolepticos, antidepresivos o litio, en los trastornos esquizoafectivos agitados y en la manía agitada, en combinación con otros neurolepticos, así como en los episodios de ciclación rápida (p. 13).

Propiedades farmacocinéticas

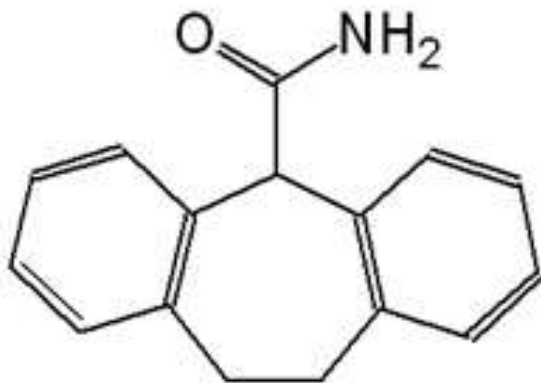
La carbamazepina se absorbe casi por completo, aunque con relativa lentitud cuando se administra en forma de comprimidos. Después de la administración de dosis orales únicas en comprimidos convencionales y en comprimidos masticables, las concentraciones plasmáticas máximas del principio activo inalterado se alcanzan en promedio al cabo de 12 y 6 horas, respectivamente.

La carbamazepina se metaboliza en el hígado, donde la vía de biotransformación más importante es la del epóxido, que da lugar, como metabolitos principales, al derivado 10,11-transdiol y a su glucurónido.

La vida media de eliminación de la carbamazepina inalterada es de aproximadamente 36 horas en promedio tras una dosis oral única, mientras que después de la administración repetida es solamente de 16 a 24 horas, según la duración del tratamiento.

Estructura química del Carbamazepina

Figura 7. Estructura molecular carbamazepina



Nota: Novartis (2011).

Oxcarbazepina

La presente información acerca del medicamento oxcarbazepina proviene del documento del producto local de Novartis (2018), el cual contiene datos tanto clínicos como farmacológicos, que dan apoyo al fármaco para poder definir qué es, para qué patologías está indicado, cuáles son sus contraindicaciones, efectos secundarios y precauciones que se deben tener al tomarlo.

Es importante mencionar que este fármaco pertenece a la familia de los tricíclicos y es un cetoanálogo de la carbamazepina, metabolizado por enzimas hepáticas a derivado monohidroxilado (MHD), lipofílico, eliminado por excreción renal, y las enzimas envueltas en la reducción al MHD no son inducibles.

Nombre del Medicamento y presentaciones

Trileptal de 300 y 600 mg de oxcarbazepina, y también hay en suspensión 300 mg/5 mL (60 mg/mL) (p. 1).

Composición

10,11-Dihidro-10-oxo-5H -dibenzo(b,f)azepina-5-carboxamida.

Datos Clínicos

Indicaciones Terapéuticas

La oxcarbazepina se utiliza para el tratamiento de las crisis epilépticas parciales con o sin generalización secundaria con crisis tónico-clónicas. Las crisis parciales abarcan un área limitada del cerebro, pero pueden extenderse a todo el cerebro y producir crisis tónico-clónicas generalizadas (p. 1).

Posología y forma de administración

En adultos, primero se va iniciar con una dosis de 600 mg / día. Y para terapia adyuvante: aumento máximo de 600 mg / día a intervalos aproximadamente semanales. La dosis diaria recomendada es de 1200 mg / día (p. 1).

En niños se empieza con 8 a 10 mg / kg / día, dos veces al día. Para pacientes de 2 a 4 años y menos de 20 kg, se puede considerar una dosis inicial de 16 a 20 mg / kg / día. La dosis diaria recomendada depende del peso del paciente (p .1).

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se deberán tener las siguientes advertencias y precauciones en algunas áreas, como las siguientes (p. 1):

- Hiponatremia: hay que controlar los niveles séricos de sodio. Es importante mencionar que, en los 14 estudios de epilepsia controlada, el 2,5% de los pacientes tratados con Trileptal desarrollaron hiponatremia, en la cual presentaron síntomas como: náuseas, malestar general, dolor de cabeza, letargo, confusión, obtención o aumento de la frecuencia de las crisis o gravedad.
- Reacción de hipersensibilidad cruzada a carbamazepina: suspender inmediatamente si se produce hipersensibilidad.
- Reacciones anafilácticas y angioedema: los casos raros de anafilaxis y angioedema que involucran la laringe, glotis, los labios y párpados. Se ha informado que, a los pacientes, después de tomar la primera o las siguientes dosis de Trileptal, les ha provocado angioedema, que asociada con edema laríngeo puede ser fatal. Si un paciente desarrolla alguna de estas reacciones después del tratamiento con Trileptal, el medicamento debe interrumpirse y debe iniciarse un tratamiento alternativo.
- Reacciones dermatológicas graves: si ocurre se debe considerar la suspensión.
- Hay que tener cuidado a la hora de retirar el medicamento.
- Reacciones adversas cognitivas/neuropsiquiátricas: pueden causar disfunción cognitiva, somnolencia, anomalías de coordinación. Hay que tener cuidado cuando opere maquinaria (pp. 5-7).
- Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)/ Hipersensibilidad multiorgánica: controlar e interrumpir si no se puede establecer otra causa.
- Eventos hematológicos: considerar la interrupción.
- Control de las convulsiones durante el embarazo: el metabolito activo puede disminuir.

- Riesgo de agravamiento de las convulsiones: suspender si ocurre.

Reacciones Adversas

Según Novartis, en el 2018, estas son las posibles reacciones adversas que podrían llegar a tener un paciente que toma el medicamento según cada sistema (p. 13):

Sistema cardiovascular.

Bradycardia, insuficiencia cardíaca, hemorragia cerebral, hipertensión, hipotensión postural, palpitaciones, síncope y taquicardia.

Sistema digestivo.

Aumento del apetito, sangre en las heces, colelitiasis, colitis, úlcera duodenal, disfagia, enteritis, eructos, esofagitis, flatulencia, úlcera gástrica, hemorragia gingival, hiperplasia de las encías, hematemesis, hemorragia del recto, hemorroides, boca seca, dolor biliar, dolor hipocondrio derecho, arcadas, sialoadenitis, estomatitis y estomatitis ulcerosa.

Sistema Hematológico y Linfático.

Trombocitopenia. Anormalidad de laboratorio: aumento de gamma-GT, hiperglucemia, hipocalcemia, hipoglucemia, hipocalemia, enzimas hepáticas elevadas y aumento de la transaminasa sérica.

Sistema musculoesquelético.

Hipertonía muscular.

Sistema nervioso.

Amnesia, angustia, ansiedad, apatía, afasia, aura, convulsiones agravadas, delirio, nivel deprimido de conciencia, disfonía, distonía, labilidad emocional, euforia, trastorno extrapiramidal, sensación de ebriedad, hemiplejía, hipercinesia, hiperreflexia, hipoestesia e hipocinesia.

Sistema respiratorio.

Asma, disnea, epistaxis, laringismo y pleuresía.

Piel y apéndices.

Acné, alopecia, angioedema, hematomas, dermatitis de contacto, eccema, erupción facial, enrojecimiento, foliculitis, erupción por calor, sofocos, reacción de fotosensibilidad, prurito genital, psoriasis, púrpura, erupción eritematosa, erupción maculopapular y vitiligo, urticaria.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se ha demostrado que los niveles de fenitoína aumentan con el uso concomitante de trileptal en dosis superiores a 1200 mg / día. Por lo tanto, se recomienda controlar los niveles plasmáticos de fenitoína durante el período de titulación.

Efecto de otras drogas en oxcarbazepina: se ha demostrado que los inductores potentes de enzimas del citocromo P450 y/o inductores de UGT, por ejemplo: rifampina, carbamazepina, fenitoína y fenobarbital disminuyen los niveles plasmáticos/séricos de MHD (metabolito activo de trileptal) de un 25% al 49% (p. 15).

Embarazo y lactancia

En el embarazo, no hay estudios clínicos adecuados y bien controlados del fármaco en mujeres embarazadas; sin embargo, está estrechamente relacionado estructuralmente con la carbamazepina, que se considera teratogénica en humanos. Los datos sobre un número limitado de embarazos de registros de embarazo sugieren malformaciones congénitas asociadas con el uso de trileptal en monoterapia (p. 15).

En las madres lactantes, la oxcarbazepina y su metabolito activo (MHD) se excretan en la leche humana. Entonces, debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en lactantes, se debe tomar una decisión acerca de suspender la lactancia o discontinuar el medicamento en mujeres lactantes, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre (p. 15).

Población pediátrica

El aclaramiento del metabolito se ajusta al peso y disminuye a medida que aumenta la edad y el peso, acercándose al de adultos. El aclaramiento medio ajustado por peso en

niños de 2 años a <4 años de edad es aproximadamente 80%, más alto en promedio que el de los adultos. Por lo tanto, la exposición a MHD en estos se espera que los niños sean aproximadamente la mitad que los adultos, cuando se tratan con un peso similar ajustado a dosis. El aclaramiento medio ajustado por peso en niños de 4 a 12 años de edad es aproximadamente 40% más alto en promedio que el de los adultos. Por lo tanto, la exposición a MHD en estos se espera que los niños sean aproximadamente tres cuartas partes de los adultos cuando se tratan con un medicamento similar. A medida que aumenta el peso, para pacientes de 13 años o más, el peso se ajusta, y se espera que la depuración alcance la de los adultos (p. 3).

Propiedades Farmacológicas

Propiedades Farmacodinámicas

La oxcarbazepina y su metabolito activo MHD exhiben propiedades anticonvulsivas en animales modelos de convulsiones; además, este compuesto protegió a los roedores contra las convulsiones de extensión tónica inducidas eléctricamente y, en menor grado, convulsiones clónicas inducidas químicamente, y redujo la frecuencia de convulsiones focales crónicas recurrentes en monos Rhesus con implantes de aluminio (p. 2).

Es importante mencionar que no se observó desarrollo de tolerancia (es decir, atenuación de la actividad anticonvulsiva) en la prueba de electroshock máxima, cuando los ratones y ratas se trataron diariamente durante cinco días y cuatro semanas, respectivamente, con oxcarbazepina o MHD (p. 2).

Propiedades Farmacocinéticas

En cuanto a su absorción, se sabe que el fármaco se va a absorber por completo. Después de la administración de dosis únicas de tabletas a voluntarios varones sanos en ayunas, la mediana de t_{max} fue de 4,5. Las concentraciones plasmáticas en estado estable de MHD se alcanzan dentro de 2 a 3 días en pacientes cuando se administra dos veces al día (p. 18).

Además, es bueno mencionar que los alimentos no tienen ningún efecto sobre la velocidad y el grado de absorción de oxcarbazepina. Aunque no se ha estudiado directamente,

es poco probable que la biodisponibilidad oral de la suspensión se vea afectada en condiciones de alimentación. Por lo tanto, las tabletas y la suspensión se pueden tomar con o sin alimentos (p. 18).

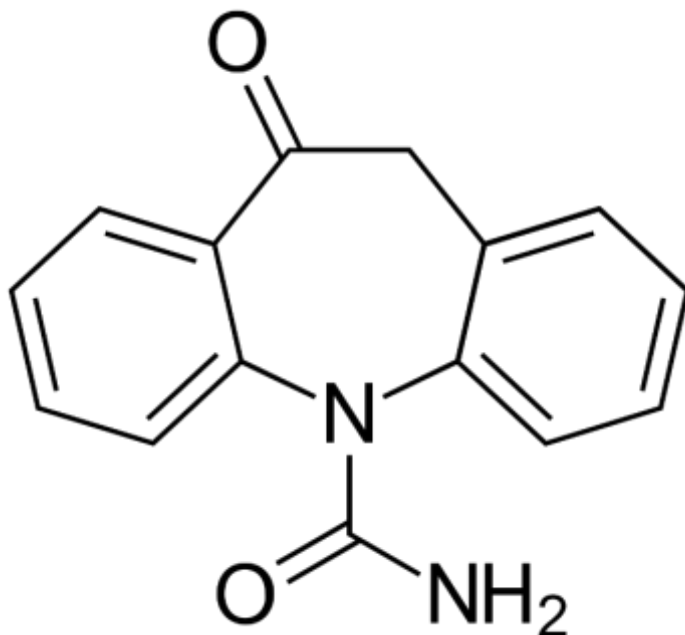
En cuanto a su distribución, se da a conocer que aproximadamente el 40% de MHD se une a las proteínas séricas, predominantemente a la albúmina. La unión es independiente de la concentración sérica dentro del rango, terapéuticamente (p.18).

Finalmente, su metabolismo y excreción: se dice que la oxcarbazepina va a reducirse rápidamente por enzimas citosólicas en el hígado a su metabolito MHD, que es el principal responsable del efecto farmacológico. La MHD, es importante decir, se metaboliza adicionalmente por conjugación con ácido glucurónico (p. 18).

Este fármaco se va a eliminar del cuerpo principalmente en forma de metabolitos, que se excretan predominantemente por los riñones. Más del 95% de la dosis aparece en la orina, con menos del 1% de oxcarbazepina sin cambios (p. 18).

Estructura química del Oxcarbazepina

Figura 8. Estructura molecular del oxcarbazepina



Nota: Novartis (2018), p. 2.

Ácido Valproico

La presente información acerca del medicamento ácido valproico proviene del documento de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (2018), el cual contiene datos tanto clínicos como farmacológicos, que dan apoyo al fármaco para poder definir qué es, para qué patologías está indicado, cuáles son sus contraindicaciones, efectos secundarios y precauciones que se deben tener al tomarlo.

Nombre del Medicamento y presentaciones

Depakine: (p. 1)

200 mg comprimidos gastrorresistentes.

500 mg comprimidos gastrorresistentes.

200 mg/ml solución oral.

Composición

Ácido 2-propilpentanoico.

Datos Clínicos

Indicaciones Terapéuticas

Epilepsias generalizadas o parciales: (pp. 1-2).

-Generalizadas primarias: convulsivas, no convulsivas o ausencias y mioclónicas.

-Parciales: con sintomatología elemental (comprendidas las formas Bravais-Jacksonianas) o sintomatología compleja (formas psicosensores, psicomotrices...).

-Parciales secundariamente generalizadas.

-Formas mixtas y epilepsias generalizadas secundarias (West y Lennox-Gastaut).

Posología y forma de administración

La administración es por vía oral. Los comprimidos se deben tragar enteros, sin masticar ni triturar, con ayuda de un poco de agua en 1 o 2 tomas, preferentemente en el curso de las comidas. La solución oral se puede tomar en medio vaso de agua azucarada o no, pero nunca con bebidas carbonatadas, y preferentemente durante el curso de las comidas (véase la sección 4.4).

Debido a que no se ha establecido una correlación satisfactoria entre la dosis diaria, la concentración sérica y el efecto terapéutico, la dosis óptima debe determinarse básicamente con arreglo a la respuesta clínica. Cuando no se consigue un control suficiente de las crisis o se sospecha la presencia de efectos adversos, además de la monitorización clínica, puede considerarse la determinación de las concentraciones plasmáticas de ácido valproico. El rango de eficacia comunicado fluctúa habitualmente entre 50–125 µg/ml (300–752 µmol/l).

La posología media/día a administrar de valproato recomendada es: ← Lactantes y niños (28 días a 11 años): 30 mg/kg. ← Adolescentes (≥12 años) y adultos (≥18 años): 20-30 mg/kg. ← Pacientes de edad avanzada (≥65 años): 15-20 mg/kg.

Advertencias y precauciones especiales de uso

Se deberán tener en cuenta las siguientes advertencias y precauciones en algunas áreas, como las siguientes (p. 6):

- Insuficiencia hepática: en caso de un paciente con epilepsia que toma politerapia anticonvulsivante, los riesgos en insuficiencia hepática son aún más en lactantes y niños menores de 3 años de edad con trastornos convulsivos graves, sobre todo aquellos con lesión cerebral, retraso mental y/o patología metabólica o degenerativa congénita.
- Pancreatitis: es un riesgo que afecta especialmente a los niños pequeños, y va disminuyendo a medida que aumenta la edad. En caso de que se presente una pancreatitis, debe suspenderse la administración de ácido valproico.
- Enfermedad mitocondrial: el valproato puede empeorar los signos clínicos de enfermedades mitocondriales subyacentes, causadas por mutaciones del ADN mitocondrial, así como del gen nuclear que codifica la POLG.

Reacciones Adversas

En cuanto a las reacciones adversas, que comúnmente se dan cuando se ingiere ácido valproico, serían las molestias gastrointestinales (dolor, náuseas y diarrea) que se dan al iniciar el tratamiento, y normalmente desaparecen a los pocos días de discontinuarlo. Algunas veces puede incrementarse el peso, que debe estar controlado, ya que puede ser un factor de riesgo en el síndrome del ovario poliquístico.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (2018) arroja un estudio, en la cual se observaron 14 de 19 casos graves de daño hepático, se dio más que todo en niños tratados con dosis altas o en combinación con otros antiepilépticos (pp.13-14).

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- Neurolépticos, inhibidores de la MAO, antidepresivos y benzodiazepinas: el ácido valproico puede potenciar el efecto de los psicotrópicos, como neurolépticos, inhibidores de la MAO, antidepresivos y benzodiazepinas (p. 8).
- Fenobarbital: el ácido valproico incrementa las concentraciones plasmáticas de fenobarbital, con posible aparición de sedación grave, sobre todo en niños.
- Primidona: el ácido valproico aumenta las concentraciones plasmáticas de primidona con intensificación de sus efectos adversos como la sedación; estos síntomas desaparecen en el tratamiento a largo plazo.
- Fenitoína: reduce la concentración plasmática total de fenitoína y, además, incrementa la forma libre de fenitoína con posibles síntomas de sobredosificación por eso se debe estar vigilando al paciente.
- Carbamazepina: se ha descrito que la administración conjunta de ácido valproico y carbamazepina causa toxicidad.
- Lamotrigina: El fármaco puede reducir el metabolismo de lamotrigina e incrementar su semivida media, y es importante ajustar las dosis cuando sea preciso.

Embarazo

El ácido valproico tiene un alto potencial teratógeno, y los niños expuestos en el útero al fármaco tienen un riesgo alto de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo (p .4).

Propiedades Farmacológicas

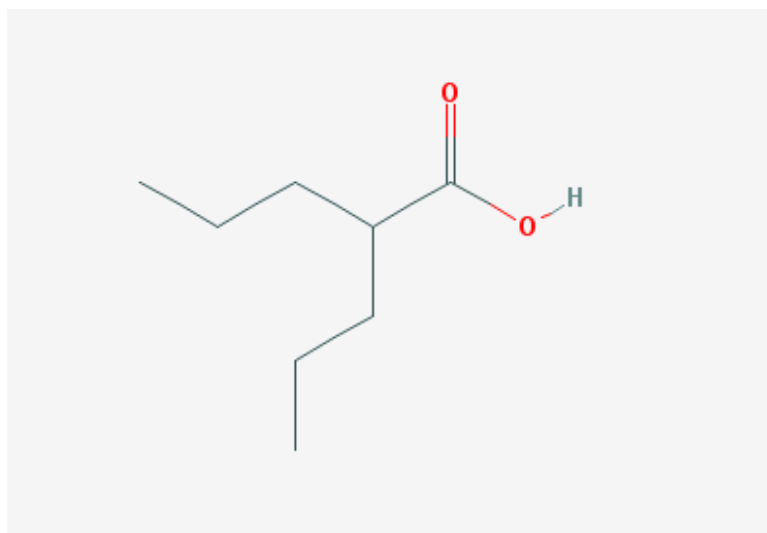
Propiedades farmacocinéticas

Es importante mencionar las propiedades farmacocinéticas, en las cuales tiene una biodisponibilidad del 100% tras una administración vía oral o i.v. La concentración de ácido valproico en el líquido cefalorraquídeo es similar a la concentración libre en el plasma. En el caso de la placenta, si se difunde en esa zona, cuando se administra a madres lactantes, sí se va a excretar en la leche materna, pero a concentraciones muy bajas (entre el 1 y el 10% de la concentración sérica total).

Como lo menciona la Agencia Española de Medicamentos, este fármaco alcanza una concentración plasmática de unos 3 a 4 días, tras la administración oral; con la forma i.v., la concentración plasmática en estado de equilibrio puede alcanzarse en algunos minutos. El ácido valproico se une fuertemente a las proteínas plasmáticas; la unión a las proteínas es dosis dependiente. Y, por último, el ácido valproico se excreta principalmente en la orina tras metabolización a través de glucuronoconjugación y β -oxidación (p. 17).

Estructura química del ácido valproico

Figura 9. Estructura molecular ácido valproico



Nota: Pubchem.

Consideraciones de antiepilépticos de nueva generación

En los últimos años, David (2010) menciona que se ha tenido un avance importante en el número de nuevos fármacos antiepilépticos, con muy escasos efectos adversos y con supuesta mejor eficacia, lo que se ha evaluado a través de la práctica clínica, además de los estudios farmacológicos previos a su aprobación. Por ejemplo, entre los fármacos de nueva generación se encuentran:

Gabapentina

Tiene la ventaja de que es un fármaco que actúa mediante un mecanismo de acción que difiere del de otros FAE, el cual no induce enzimas hepáticas, no se une a proteínas, por

lo que tiene interacción mínima con otros FAE, por lo cual es útil en asociación de terapias y, por ende, va a tener menos efectos adversos. No tiene acciones tóxicas graves, hepáticas, renales, hematológicas, pancreáticas ni de hipersensibilidad (p. 41).

Oxcarbazepina

Es un fármaco que tiene la ventaja de que, con respecto a su cetanoálogo carbamazepina, es más eficaz, tiene menor toxicidad, menor alergia, menor riesgo de hiponatremia, menor inducción enzimática e interacción con FAE. Es importante mencionar que fue aceptada por FDA como de primera línea en tratamiento (p. 42).

Topiramato

Existen muchas ventajas de este medicamento de nueva generación; por ejemplo:

- Farmacocinética rápida, absorción rápida, casi total.
- No se ve afectada por alimentos cinética lineal.
- Sin metabolitos activos.
- Unión escasa a proteínas.
- Eliminación renal: 80%.
- Metabolización hepática: 20%.
- Vida media larga: 19-23 horas.

Levetiracetam

Algunas de las consideraciones de este compuesto es que se da una absorción oral rápida y completa, presenta una cinética lineal, se une a proteínas en un 10 %, la

metabolización se da por hidrólisis enzimática, es excretado sin cambios por orina, y no altera ni se altera con FAE (p. 44).

Esos son algunos de los otros fármacos que hay de nueva generación. Según David (2010), hay alrededor de un 5% de reducción de crisis mediante este tipo de fármacos, en epilepsias refractarias; pero persiste el problema de los efectos adversos idiosincráticos y las dificultades en el manejo individual de los pacientes, en la cual un aporte importante a estos avances es el de los estudios de farmacogenética y farmacogenómica.

Diagnóstico y valoración de la epilepsia

En el 2005, la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) planteó las definiciones de *crisis epiléptica* y de *epilepsia*, como lo confirma Rodríguez, en un artículo realizado en el 2015:

Una crisis epiléptica es la ocurrencia transitoria de signos y/o síntomas debido a la actividad neuronal anormal excesiva o sincrónica en el cerebro. La epilepsia es un trastorno del cerebro caracterizado por una predisposición duradera a generar crisis epilépticas, y por la consecuencia neurobiológica, cognitiva, psíquica y social del trastorno (p. 165).

Al tener claras estas definiciones anteriores, van a constituir un paso de avance a la hora de valorar y diagnosticar a un paciente.

Posteriormente, hay que seguir las ocho medidas de calidad o estándares para la epilepsia, delineadas por la Academia Americana de Neurología (AAN) en el 2011 (véase la

tabla 2). Estos estándares se justifican ante el cuidado que debe recibir el paciente con epilepsia y el cuidado que comúnmente se aplica (Rodríguez, 2015, p. 169).

Tabla.2 Medidas de calidad en la atención del paciente con epilepsia

Medida	Momento
No. 1. Tipo de crisis y frecuencia actual de crisis epilépticas	Todas las visitas
No. 2. Documentación de la causa de la epilepsia o del síndrome epiléptico	Todas las visitas
No. 3. Solicitar, revisar o repasar los resultados de un EEG	Todas las evaluaciones iniciales
No. 4. Solicitar, revisar o repasar una IRM/TC	Todas las evaluaciones iniciales
No. 5. Preguntar y aconsejar sobre los efectos adversos de los FAE	Todas las visitas
No. 6. Considerar remitir para tratamiento quirúrgico en epilepsias intratables	Al menos cada 3 años
No. 7. Aconsejar sobre cuestiones específicas de seguridad en epilepsia adecuadas a la edad del paciente, tipo y frecuencia de las crisis epilépticas, ocupación y actividades en el tiempo libre, etc. Por ej.: prevención de lesiones, restricciones de conducción o baño	Al menos una vez anual
No. 8. Aconsejar a las mujeres en edad fértil potencial (12-44 años de edad) con epilepsia	Al menos una vez anual

Nota: Rodríguez (2015), p. 168.

A pesar de los amplios avances en epilepsia, los médicos claramente varían en sus habilidades y enfoques para el diagnóstico, ya sea por la determinación del tipo de crisis epiléptica, la identificación de la causa y la administración del tratamiento apropiado (Rodríguez, 2015, p. 169).

Pruebas utilizadas para diagnosticar la epilepsia

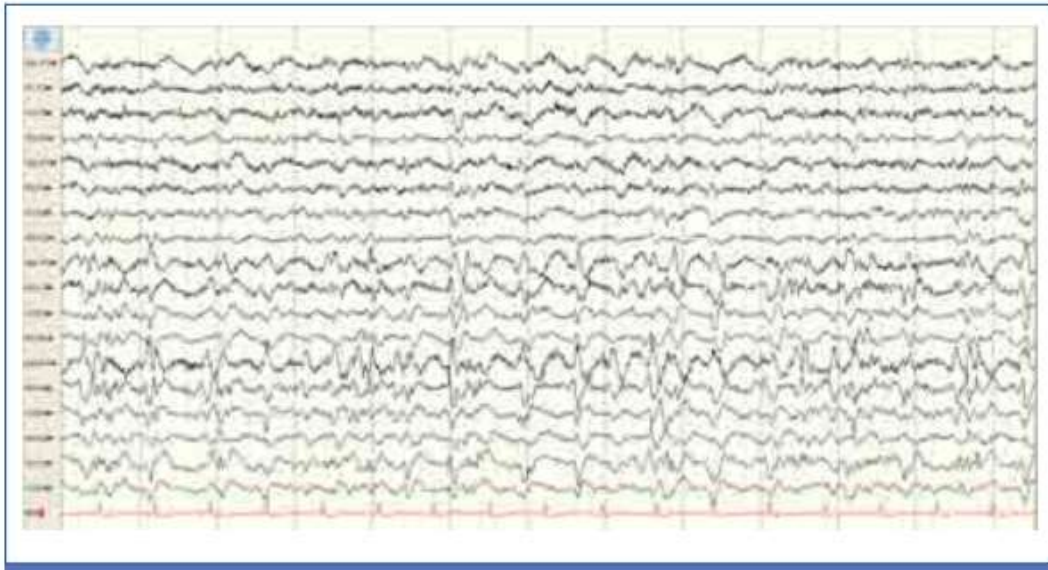
El diagnóstico de la epilepsia es clínico; es decir: sin crisis no hay epilepsia. Sin embargo, hay una serie de pruebas como son el electroencefalograma, la Resonancia Magnética, entre otras, que se van a explicar en la parte inferior del documento, que van a permitir aclarar, identificar el tipo de epilepsia y, si es posible, poder encontrar una causa de la misma. Por ejemplo:

Electroencefalograma (EEG)

En la mayoría de los casos de sospecha de epilepsia, un EEG es probable que sea recomendado. Esto mide la actividad eléctrica del cerebro a través de electrodos colocados en el cuero cabelludo e identifica interrupciones. No duele y toma hasta una hora para completar; es frecuentemente normal en personas con epilepsia; a menudo a las personas se les pide que respiren demasiado y/o que parpadeen; las luces se usan para provocar anomalías epilépticas. El sueño o la falta de sueño también son utilizados para aumentar las posibilidades de grabación actividad anormal. (Walker, 2014, p. 2).

Por ejemplo, en la figura 9 se muestra un caso con actividad motora, que involucra, en forma más evidente, una extremidad o un hemicuerpo, en el cual es muy probable que se pueda apreciar actividad ictal claramente definida en el EEG, y esto puede convertirse en una actividad rítmica que progresa gradualmente y que se irradia a las zonas vecinas, pudiendo ser generalizada (Mayor y Solarte, 2010, p. 29).

Figura 10. Paciente en estatus de crisis focales motoras de miembro superior izquierdo. EEG muestra descargas frontales derechas con irradiación a la región frontal izquierda



Nota: Mayor y Solarte (2010), p. 29.

Imagen de resonancia magnética (MRI)

Este escáner cerebral es el más sensible utilizado en la epilepsia. Utiliza campos magnéticos y radio-ondas para penetrar el cerebro de una manera no invasiva y sin dolor, para identificar lesiones muy pequeñas y cicatrices en el cerebro. Es muy útil en casos donde la posibilidad de hacer una cirugía es mayor. La prueba real toma aproximadamente 30 minutos para ser completada (Walker, 2014, p. 2).

Tomografía computarizada (CT)

Las tomografías usan rayos X del cerebro para facilitar una sección transversal de imágenes de este que se almacenan en una computadora. A veces se inyecta un tinte en una vena para mejorar las imágenes. El escaneo real toma aproximadamente 10 minutos (Walker, 2014, p. 2).

Tomografía de emisión de positrones (PET)

Este tipo de tomografía es un proceso no invasivo que toma de 30 a 60 minutos, en la que crea imágenes tridimensionales de cerebro y usa un marcador para analizar la función cerebral, y el trazador más común utilizado analiza la glucosa en el cerebro. Esta prueba generalmente se realiza entre convulsiones (Walker, 2014, p. 2).

Emisión de fotón único tomografía computarizada (SPECT)

Esto se puede usar cuando las personas están siendo evaluadas para cirugía de epilepsia. Es similar a un PET para escanear, y el trazador más común utiliza medidas del flujo de sangre. La inyección del tinte en la vena usualmente se realiza durante las convulsiones, cuando el video-EEG de la telemetría está teniendo lugar (Walker, 2014, p. 2).

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

En la siguiente sección se desarrollará la investigación, mediante fuentes de información, criterios de inclusión y de exclusión y categorías de análisis.

Método

La presente investigación es de carácter bibliográfico, en la cual se abarcan criterios de inclusión, como lo son: artículos científicos y estudios clínicos que abarquen los siguientes temas: Epilepsia parcial con crisis simple o crisis compleja con o sin generalización secundaria, Carbamazepina, Oxcarbazepina, efectividad y seguridad de los fármacos mencionados. Los criterios de exclusión abarcan todas las fuentes de información que no contemplan los temas mencionados anteriormente, o que se encuentran entre un período mayor a 10 años.

Criterios de inclusión

Dentro de los criterios de inclusión, se contemplarán artículos científicos y estudios clínicos que abarquen los siguientes temas:

- Se incluyeron ocho artículos para el análisis de la investigación de carácter nacional e internacional.
- Epilepsia focal con o sin crisis bilaterales.
- Pacientes con epilepsia focal con o sin crisis bilaterales entre 2 a 17 años.
- Que abarque el tema de la epilepsia a nivel internacional.
- Que traten sobre el tratamiento de la epilepsia focal con o sin crisis bilaterales entre carbamazepina y oxcarbazepina.
- Estudios de epilepsia focal con o sin crisis bilaterales, que abarquen los últimos ocho años.

Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión abarcan todas las fuentes de información que no contemplan los temas mencionados anteriormente, o que se encuentran entre un período mayor a 10 años como:

- 1- Los diferentes tipos de epilepsia.
- 2- Las diferentes opciones de tratamientos.
- 3- Estudios de epilepsia focal con o sin crisis bilaterales, que sean de más de ocho años.

Fuentes de Información

Para la recopilación de los artículos y estudios utilizados para realizar los antecedentes, tanto internacionales como nacionales, relacionados con esta investigación, se utilizaron bases de datos electrónicas tales como: PUBMED, SciELO, ILAE, IBE, PAHO, Medscape y otras que se consideraron importantes como fuentes de información.

Tabla 3. Fuentes de información

Artículo	Resumen
<p><i>2010. Rodríguez. Farmacovigilancia intensiva en pacientes pediátricos con epilepsia focal tratados con carbamazepina en monoterapia, Colombia.</i></p>	<p>En el artículo se evalúa la efectividad y seguridad que presentan los pacientes pediátricos con epilepsia focal tratados carbamazepina.</p>

<p><i>2010. Márquez et al. Eficiencia y seguridad entre la molécula original y la genérica de oxcarbazepina en niños con epilepsia parcial de reciente diagnóstico, México.</i></p>	<p>En el presente artículo se hizo una comparación de oxcarbazepina original versus la genérica en pacientes con epilepsia parcial. El presente estudio demostró un mejor control de crisis y menos efectos adversos en pacientes que tomaron la molécula original.</p>
<p><i>2011. Alva y López. Recomendaciones y aplicación clínica en el tratamiento de la epilepsia parcial con oxcarbazepin, México.</i></p>	<p>Se realizó una encuesta acerca de la epilepsia en específico de la parcial tratada con oxcarbazepina a médicos de 35 ciudades de diversas regiones de México, en la cual tuvo como resultado que para la epilepsia parcial el mejor fármaco era la oxcarbazepina.</p>
<p><i>2014. Kim. Oxcarbazepina en la Epilepsia Parcial de Diagnóstico Reciente, Corea del Sur.</i></p>	<p>En el presente estudio se dan a conocer efectos cognitivos y psicosociales, mediante la monoterapia con oxcarbazepina en pacientes con epilepsia parcial.</p>
<p><i>2015. Santiago. Interacciones y reacciones adversas en pacientes epilépticos tratados con Carbamazepina, España.</i></p>	<p>Aquí explica acerca de las interacciones y reacciones adversas en pacientes epilépticos tratados con carbamazepina, y da a entender cómo la toxicidad de los fármacos es muy compleja, y, por ende, difícil de valorar, por la cantidad de factores que intervienen, ya sea su modo de aparición, duración y gravedad de las reacciones adversas.</p>

<p><i>2015. Koliqi, Polidori y Islami. Seguridad de la Carbamazepina, República Checa.</i></p>	<p>Se revisaron las historias clínicas de 294 pacientes con epilepsia que recibieron tratamiento con anticonvulsivos, y se realizó un estudio comparativo con la carbamazepina, utilizando como parámetro los efectos adversos de los fármacos.</p>
<p><i>2011. Avendaño y Rodríguez. Reacciones Adversas Medicamentosas por el uso de Carbamazepina en Niños y Niñas con crisis convulsivas de 6-12 años en el área de neurología del Hospital Manuel de Jesús Rivera, Panamá.</i></p>	<p>Manifiestan las RAM por el uso de Carbamazepina en Niños y Niñas con Crisis Convulsivas de 6-12 años en el área de Neurología del Hospital Manuel de Jesús Rivera.</p>
<p><i>2016. Sanabria et al., Caracterización de los pacientes con epilepsia refractaria de un hospital de tercer nivel en Costa Rica, Costa Rica.</i></p>	<p>Caracterizar clínicamente la población de pacientes diagnosticados con epilepsia refractaria en un hospital terciario de Costa Rica.</p>

Categorías de análisis

Tabla 4. Categorías de análisis y definiciones

Categoría	Definición
<i>Epilepsia focal con o sin crisis bilateral</i>	El tipo de crisis “focal a bilateral tónica-clónica” es un tipo especial de crisis, correspondiente a la frase “inicio parcial con generalización secundaria” de la clasificación de 1981. Focal a bilateral tónica-clónica refleja el patrón de propagación de una crisis, más que un tipo único de crisis, pero esta es una presentación tan frecuente e importante que la categorización separada se mantuvo (ILAE,2017).
<i>Eficacia</i>	Capacidad de lograr el efecto que se desea o se espera. (RAE).
<i>Seguridad</i>	Para la presente, se entiende como: Capacidad del medicamento de mantener seguro al paciente; es decir, mantener la cantidad de efectos adversos indeseables lo más mínimo posible, y no llegar a ser tóxico.
<i>Carbamazepina</i>	Tratamiento utilizado para la epilepsia con crisis parciales complejas o simples, con generalización secundaria o sin ella. (Novartis, 2011).
<i>Oxcarbazepina</i>	La oxcarbazepina se utiliza para el tratamiento de las crisis epilépticas parciales con o sin generalización secundaria con crisis tónico-clónicas (Novartis, 2018).

Procedimiento de recolección y análisis de datos

El procedimiento de recolección y análisis de los datos se identificará por medio de tres fases, que involucran los pasos o etapas, desde cómo se recolectó la información hasta la presentación del informe final.

Fase 1

En la fase 1 se realizó el planteamiento del tema de investigación, ya que había poco conocimiento actual de la enfermedad planteada, y de los fármacos propuestos para la anterior patología. Durante esta etapa se generó cierta inquietud, y se hizo la búsqueda y recolección correspondiente de los datos, mediante los buscadores de información como PubMed, SciELO, ILAE, IBE, PAHO, Medscape y otras bases de datos que se consideraron importantes como fuente de información.

Fase 2

En esta fase se valoró la información obtenida, relacionada con los temas que involucraban el estudio; posteriormente se hicieron los criterios de exclusión e inclusión sobre la temática seleccionada, por categorías, y que estos datos estuvieran dentro del planteamiento del problema y el objetivo general.

Fase 3

Durante esta etapa se fueron analizando tanto los objetivos específicos como el objetivo general, haciendo un tipo de relación entre la información, investigación y la teoría, y se efectuó la observación de los resultados; seguido a esto, la presentación de tablas, una valoración general de la investigación planteando conclusiones y, finalmente, la presentación del reporte final.

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS

En el siguiente capítulo se analizarán los resultados obtenidos en los diferentes estudios evaluados que tienen relación con los antiepilépticos utilizados en el tratamiento de la epilepsia focal con o sin crisis bilaterales, realizando una comparación de los resultados obtenidos a nivel nacional e internacional alrededor de los años. Los resultados obtenidos fueron examinados a partir del objetivo general, y de cada uno de los objetivos específicos planteados durante la investigación.

Según Sanabria et al. (2016), la epilepsia focal con o sin crisis bilaterales constituye un 81.3 %, como lo indica la tabla 4 del análisis realizado en la unidad de epilepsia del Servicio de Neurología del Hospital San Juan de Dios (CCSS), Costa Rica, con diagnóstico de la epilepsia refractaria.

Tabla 5. Pacientes clasificados según cada tipo de crisis epilépticas en epilepsia refractaria

	Complejas	8 (10%)
	Parciales simples y complejas	3 (3,8%)
Tipo de crisis	Secundariamente generalizadas	65 (81,3%)
	Pseudocrisis	4 (5,0%)

Nota: Sanabria et al. (2016), p. 61.

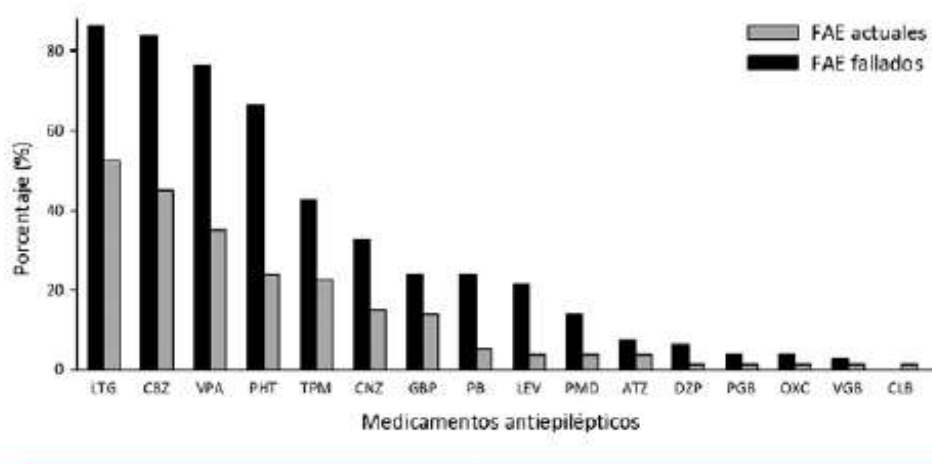
Como se observa en la tabla anterior, la mayor parte de los pacientes estudiados es de crisis parciales secundariamente generalizadas, por lo que da como resultado que la mayoría de los estudiados inician con una crisis que no afecta la conciencia, y se generaliza y pierde la conciencia.

En el mismo artículo muestra un gráfico muy importante, de las 91 personas a las que se les realizó el estudio, ya que detalla a los fármacos antiepilépticos más utilizados, pero los divide en tres; por ejemplo: los de uso frecuente (lamotrigina, carbamacepina, ácido

valproico y fenitoína), uso intermedio (topiramato, clonacepam, gabapentina, fenobarbital, levetiracetam y primidona) y poco uso (acetazolamida, diacepam, pregabalina, oxcarbacepina, vigabatrina y clobazam).

Con respecto a los demás países de Latinoamérica, no va a haber diferencia en los principales fármacos, donde se utilizaba lamotrigina, carbamacepina, ácido valproico y fenitoína como los FAE más usados, y si hay variaciones es principalmente por la disponibilidad de los FAE en el país o por la seguridad social.

Figura 11. Porcentaje de la utilización de fármacos antiepilépticos



Nota: Sanabria et al. (2016), p. 60.

Márquez et al. (2010) realizaron un artículo, en el cual obtuvieron unos resultados muy importantes acerca de la comparación de la eficacia y seguridad de la oxcarbazepina genérica, intercambiable con la original en niños con epilepsia parcial en el Servicio de Neurología del Hospital Infantil de México “Federico Gómez”.

En cuanto a la molécula original, las crisis que se presentaban, más frecuentemente, fueron las crisis parciales complejas en 8 pacientes (72.7%), parciales simples en 2 (18.1%) y en su minoría, las crisis parciales secundariamente generalizadas en uno (9.1%). Pero con esta molécula hubo control de crisis en 9 pacientes (81.8%); esto quiere decir que hay una

reducción de las crisis notablemente, y 2 pacientes siguieron presentando crisis epilépticas incluso convulsivas (18.2%) (pp. 183-184).

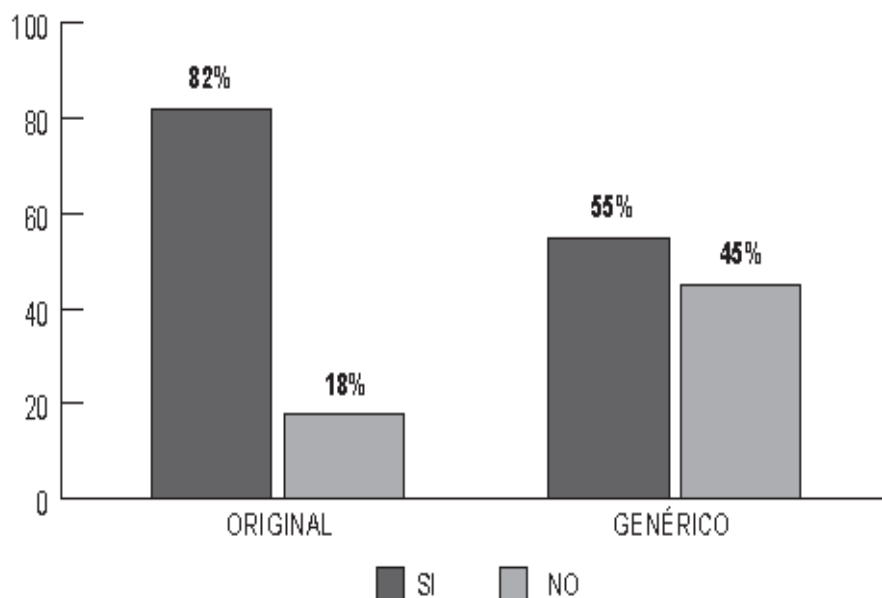
En cuanto a las reacciones adversas presentadas con la molécula original, fueron mínimas; por ejemplo, 8 pacientes (72.7%) no presentaron ningún tipo de reacción adversa y 3 pacientes (27.2%) presentaron reacciones adversas consistentes en somnolencia (pp. 184-185).

Con respecto a la molécula genérica, un paciente presentó epilepsia parcial secundariamente generalizada (9.1%), 2 epilepsia parcial simple (18.2%) y 8 epilepsia parcial compleja (72.7%). Hubo control de crisis en 6 pacientes (54.5%), y 5 pacientes siguieron presentando crisis (45.4%).

En la molécula genérica se obtuvo un poco de más indicios de reacciones adversas; por ejemplo, 7 pacientes (63.6%) no presentaron ningún tipo de reacción adversa y 4 (36.4%) presentaron somnolencia, cefalea, mareos y temblor. Específicamente, de estos un 9.1% presentó somnolencia, uno 9.1% somnolencia y mareo, uno 9.1% somnolencia y temblor y otro 9.1% presentó cefalea, mareo y temblor.

Con estos datos se comprobó que la oxcarbazepina puede ser buena opción como medicamento para tratar la epilepsia parcial, pues 22 de 27 pacientes completaron el seguimiento, tenían entre 2 a 13 años de edad y en su mayoría eran varones.

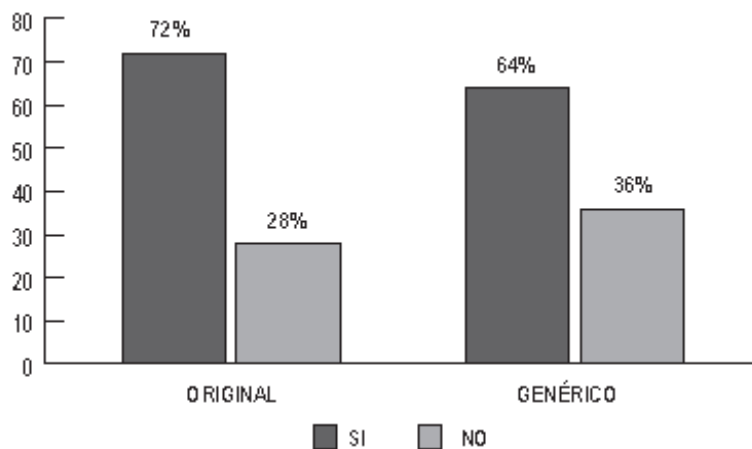
Figura 12. Comparación de la eficacia en el control de las crisis entre oxcarbazepina original y genérica



Nota: Márquez et al. (2010), p. 184.

Como se observa en la figura anterior, la eficacia fue mucho mayor en la molécula original con un 82% y la genérica intercambiable obtuvo un 55%; esto puede deberse a que la molécula genérica no está hecha con los mismos componentes, como la calidad de la molécula original, y lo cual puede afectar el efecto farmacológico deseado, utilizando una dosis media de 20 mg/kg/día.

Figura 13. Comparación de las reacciones adversas originadas por las moléculas en comparación



Nota: Márquez et al. (2010), p.185.

Las reacciones adversas más comunes se determinaron que eran fatiga, astenia o somnolencia de un 1-10%. Una reacción cutánea a estar alerta es el exantema, que ocurre en menos del 10% de los casos. Raramente ocurren angioedemas, trastornos por hipersensibilidad multiorgánica. En el sistema nervioso central son comunes y el mareo, cefalea, somnolencia, agitación, amnesia, apatía, ataxia, problemas de concentración, confusión, depresión, inestabilidad emocional, nistagmo, temblor (pp. 185-186).

Como lo muestra el figura 13, los efectos adversos de los dos tratamientos fueron comparables, registrándose menos efectos secundarios con la OXC de marca original respecto a la OXC de marca genérica, en un 27.28% versus 36.36%. No es tanta la diferencia, pero va a ser más tolerada la molécula original (p.186).

Alva y López (2011) también discuten, en un artículo que es sumamente importante, ya que mide la eficacia de la oxcarbazepina, cuya investigación se llevó a cabo a médicos de México.

Uno de sus resultados fue que, con la molécula de oxcarbazepina, la dosis utilizada en forma inicial fue entre 300 a 1,200 mg y la de mantenimiento de 600-1,800 mg, dosis total por día, y se obtenía un porcentaje del total que usaban esa dosis, como se indica en los cuadros 1 y 2.

Tabla 6. Margen de dosis inicial utilizada en la población con diagnóstico de epilepsia parcial

<i>Dosis</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
<i>5-30 mg/kg/día</i>	<i>169</i>	<i>55.2</i>
<i>31-50 mg/kg/día</i>	<i>9</i>	<i>2.9</i>
<i>< 300 mg</i>	<i>7</i>	<i>2.3</i>
<i>300-600 mg/día</i>	<i>23</i>	<i>7.5</i>
<i>No clasificable</i>	<i>11</i>	<i>3.6</i>
<i>No contestó</i>	<i>87</i>	<i>28.4</i>
<i>Total</i>	<i>306</i>	<i>100</i>

Nota: Alva y López (2011), pp. 10-12.

Tabla 7. Dosis de mantenimiento durante todo el tiempo que se estableció el tratamiento

Dosis de mantenimiento durante todo el tiempo que se instaló el tratamiento en el tiempo establecido		
<i>Dosis</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
<i>5-30 mg/kg/día</i>	<i>122</i>	<i>39.9</i>
<i>31-50mg/kg/día</i>	<i>42</i>	<i>13.7</i>
<i>< 300 mg diarios</i>	<i>4</i>	<i>1.3</i>
<i>300-1,200 mg diarios</i>	<i>33</i>	<i>10.8</i>
<i>No clasificable</i>	<i>13</i>	<i>4.2</i>
<i>No contestó</i>	<i>92</i>	<i>30.1</i>
<i>Total</i>	<i>306</i>	<i>100</i>

Nota: Alva y López (2011), pp.10-12.

Utilizando dichas dosis, se va a obtener casi un 80% del control de sus crisis, tomando en cuenta que los médicos que respondieron el cuestionario eran neurólogos, con una experiencia mínima de 5-10 años en el área, y, por supuesto, dentro de su población de atención neurológica, correspondían a poco más del 50% de casos portadores de algún tipo de epilepsia, como, por ejemplo, epilepsia parcial simple, compleja o secundariamente generalizada.

Según estos resultados, se recomienda utilizar como monoterapia la oxcarbazepina para epilepsia parcial, y cuando se utilizan otros fármacos antiepilépticos se recomiendan dosis iniciales en niños de 8-10 mg/kg/día, divididas en dos o tres dosis al día, y dosis máxima de 30-46 mg/kg/día, con un bajo potencial de interacciones farmacológicas y mejor tolerabilidad que los antiepilépticos convencionales. El tiempo promedio, utilizando las dosis correctas, para controlar estas crisis, es de al menos unos cinco años para ver un resultado bastante favorable para el paciente.

El estudio dio a relucir que hubo un porcentaje muy bueno en el control de las crisis, pero también arrojó que no había reacciones adversas que ameritaran la suspensión del tratamiento establecido; por ende, no hubo que hacer una revisión de los niveles séricos del fármaco debido a su seguridad (p. 13).

En otro artículo realizado por Kim et al. (2014), igualmente relacionado con la efectividad de la oxcarbazepina, se estudiaron pacientes con diagnóstico reciente de epilepsia parcial, en el cual detallaron varios resultados importantes de la efectividad del fármaco.

Tabla 8. Porcentaje de la frecuencia del número de crisis presentada en pacientes con epilepsia parcial

<i>Número de Pacientes</i>	<i>Porcentaje de Frecuencia de las crisis</i>
20	0%
21	Redujeron más de 50%
8	Redujeron menos de 50%
3	Aumento (1.55 a 1.69 convulsiones por mes)

Nota: Kim et al. (2014), p. 3.

Según la tabla anterior, como se observa, se obtuvo que la reducción en la frecuencia de las convulsiones fue en un 70%, la cual es un porcentaje alto de la reducción de crisis. En ese porcentaje, 20 pacientes no produjeron convulsiones durante el período de tratamiento; en 21 participantes hubo una reducción de más del 50% en la frecuencia de las convulsiones; en 8, una reducción de menos del 50% de la frecuencia y en 3 pacientes, la frecuencia se incrementó, de una media de 1.55 a 1.69 convulsiones por mes, pero fue en la minoría del total de pacientes estudiados (p. 3).

En cuanto a los efectos adversos, hubo un 13.2% de los 68 pacientes tratados por más de 6 meses que generalmente se consideraron leves, como, por ejemplo, el más frecuente en cinco casos era mareos, en 2 pacientes se informaron cefaleas y, por último, otros 2 reportaron somnolencia. (p. 3)

En cuanto a los artículos planteados de la oxcarbazepina, se obtuvo una efectividad promedio de 77.3%, un porcentaje bastante bueno para la eficacia de un antiepiléptico, y muestra, además, la disminución y la mejoría de las crisis en un paciente epiléptico. Además, este promedio resultante se obtuvo con una dosis promediada de alrededor de 19.2

mg/Kg/día, que, según el Handbook Information, en los niños menores de 20 kg su dosis está entre 16-20 mg/Kg/día, pero es importante saber que su peso puede variar mucho esa dosis.

La eficacia o ineficiencia en realidad dependen de muchas cosas; es decir, hay que valorarla desde muchos aspectos; mejor dicho, de una manera integral, verificando la forma en que se dosificó, cómo fue administrada y cómo se monitoreó el proceso, porque hay que saber administrarla para obtener el mayor porcentaje de disminución de las crisis.

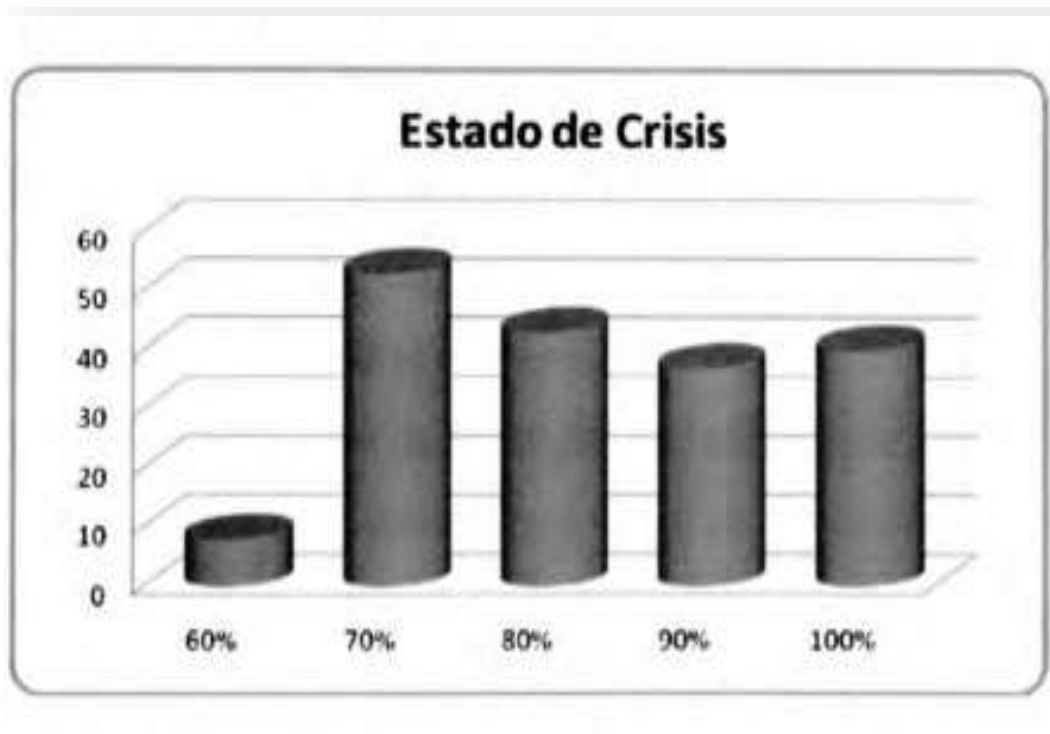
Las reacciones adversas obtuvieron un promedio de 25.6%, las cuales generalmente se dan por este tipo de medicamentos; por ejemplo, la somnolencia; ya que este es un fármaco que va actuar a nivel de Sistema Nervioso Central, fundamentalmente sobre canales de sodio voltaje-dependientes, produciendo el bloqueo de estos, y lo cual quiere decir que se estabilizan las membranas neuronales hiperexcitadas, así como en la inhibición de la descarga neuronal repetitiva y reducción de la propagación de impulsos sinápticos, produciendo la somnolencia varios efectos adversos importantes, como las cefaleas y mareos. Además, según el Handbook Information, este efecto abarca de un 20 a 36% de los epilépticos, y esto quiere decir que buena parte de los medicamentos antiepilépticos la producen.

Según los artículos estudiados, se produjo un mínimo de reacciones cutáneas como exantemas, ya que estas se dice que se producen porque pueden estar relacionadas con isoenzimas del citocromo P450, produciendo un desequilibrio entre la formación y la destoxicación de estos metabolitos; o también podría tratarse simplemente de hipersensibilidad alérgica retardada por anticuerpos circulantes; es importante decir que, según el Handbook Information, las reacciones dermatológicas se producen en un 4%; es decir, en un porcentaje mínimo. Otras reacciones frecuentes que se observaron fueron ataxia, confusión, e incluso temblor.

Posteriormente se analizaron los datos de la carbamazepina, mediante la cual Rodríguez (2010), en un estudio de la farmacovigilancia de la carbamazepina, menciona que uno de sus resultados es que el fármaco tuvo buena respuesta a los pacientes; por ejemplo, en su estudio da a conocer que en 8 pacientes se encontró un 60% del control de sus crisis, 53 pacientes en al menos 70% de sus crisis, 43 pacientes en un 80%, 37 pacientes controlados en un 90% y en 40 pacientes se logró controlar las crisis en un 100% (p.37).

Estos datos se obtuvieron mediante un promedio de dosis de 12-23 mg/kg/día, que en este caso está bien, ya que, según el Handbook Drug Information, la dosis ponderal en niños menores de 6 es de 10-20 mg/kg/día, pero aquí hay que considerar que este estudio está basado en niños y adolescentes de entre 5 y 15 años, y entonces varía esa dosis ponderal.

Figura 14. Porcentaje del control de crisis con el tratamiento con carbamazepina presentada en pacientes con epilepsia focal



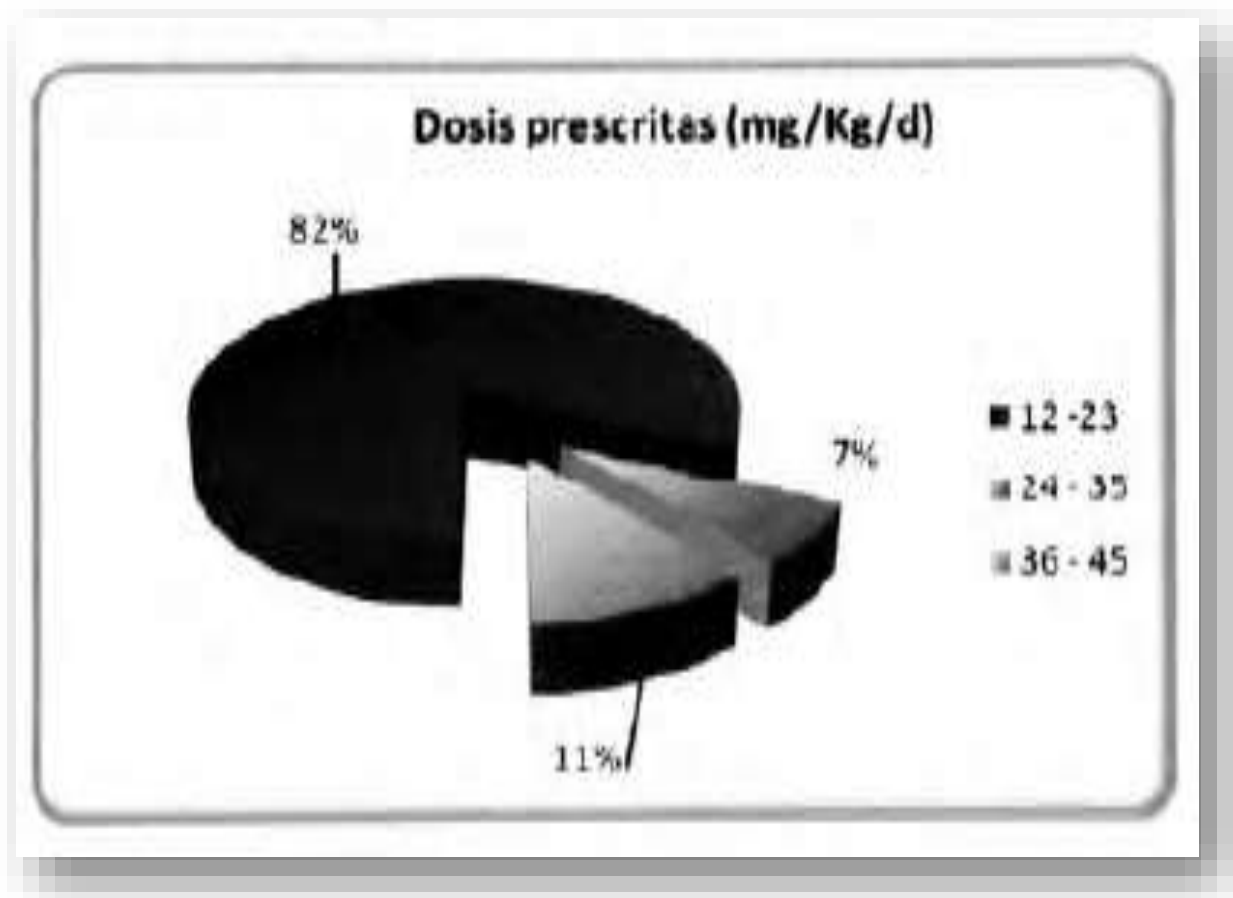
Nota: Rodríguez (2010), p. 37.

Según el figura anterior, da a relucir que la mayoría de las personas van a obtener un porcentaje de al menos un 70% del control de sus crisis; es un resultado muy bueno, ya que el fármaco sí está sirviendo muy bien; estos casos se dan siempre y cuando haya una correcta adherencia y, claramente, una buena administración del medicamento.

Estos resultados se obtuvieron mediante las dosis encontradas en el estudio, las cuales fueron entre 12 a 23 mg/kg/día, con una frecuencia de administración de cada 8 horas. Al

tener en cuenta que la mayoría de los pacientes son adolescentes, entonces se considera baja, aunque hay estudios, en los cuales utilizan carbamazepina en monoterapia en edad preescolar y escolar, que recomiendan una dosis de 3 a 10 mg/kg/día.

Figura 15. Dosis prescritas con carbamazepina

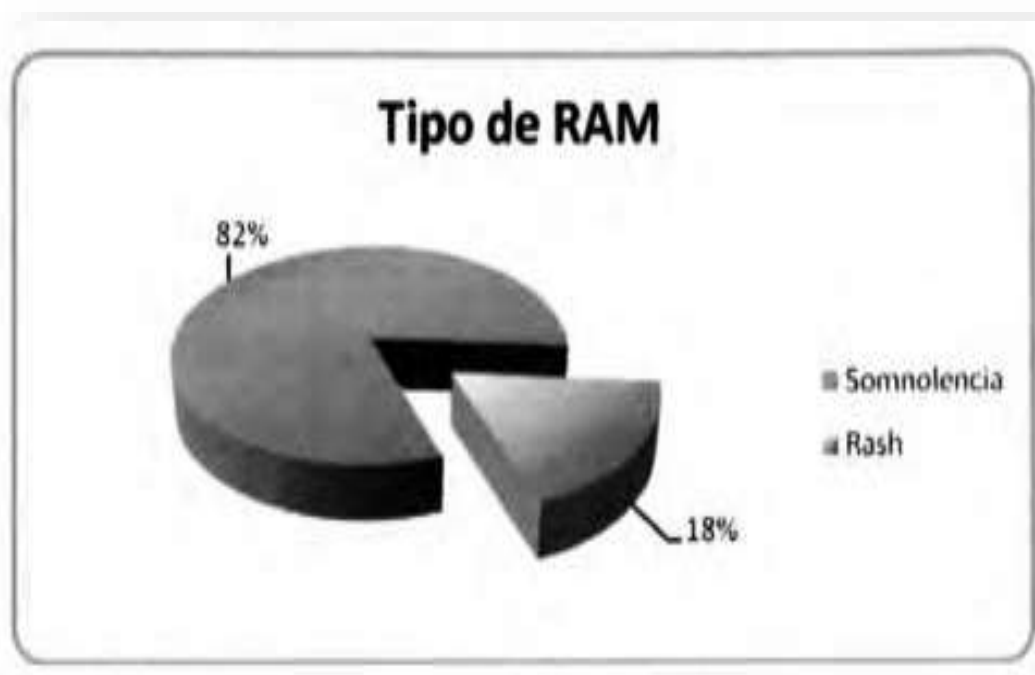


Nota: Rodríguez (2010), p.37.

Consiguientemente, en el estudio se mostraron diferentes reacciones adversas al medicamento (RAM), como, por ejemplo, la presencia de rash cutáneo fue en el 18% de los pacientes; esa cifra puede ser baja, aunque muy preocupante, porque usualmente la aparición del rash está entre un 5 y un 8% de los pacientes, y en raros casos estos podrían progresar a una dermatitis exfoliativa o reacción diseminada como síndrome de Steven Johnson (p. 38).

Otra reacción medicamentosa importante es la somnolencia, como efecto más frecuente en el inicio y ascenso gradual, y se encontró en un 82% de los pacientes; o sea, en la mayoría; visto en casos de ascenso rápido, por ejemplo, generalmente este ascenso se presenta cada tres días o cuando se dan dosis altas al inicio o, por último, cuando se cambia de presentación farmacéutica. En el figura 15 se observan los resultados (p. 38).

Figura 16. Porcentaje de las reacciones secundarias presentadas con el tratamiento de carbamazepina



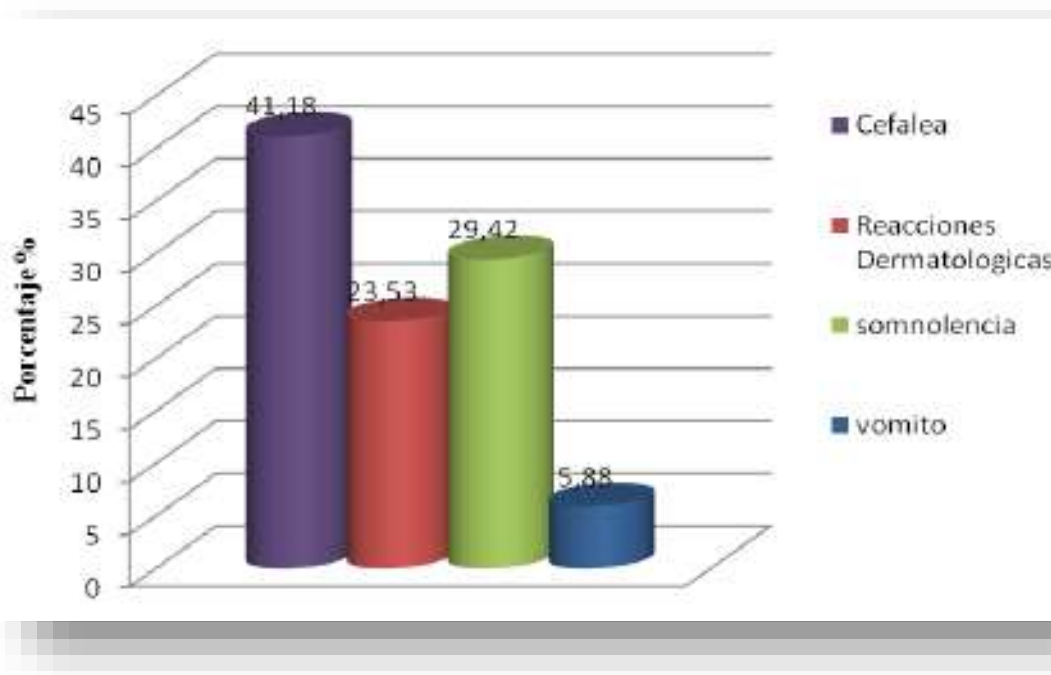
Nota: Rodríguez (2010), p. 38.

Esas reacciones se podrían presentar por múltiples razones, como lo indica Rodríguez, ya sea adherencia, problemas de suministros, mala administración, que se está almacenando de mala manera, e incluso problemas farmacológicos propios del medicamento, que en su mayoría es generado por esta razón (pp. 38-39).

Avendaño y Rodríguez (2011) mencionan, en un estudio, que las reacciones adversas que presentaban las niñas y niños, entre las cuales las más frecuentes fueron: cefalea,

reacciones dermatológicas, somnolencia, que se manifestaron con mayor proporción, debido a factores de riesgo como la miopía (p. 57).

Figura 17. Reacciones Adversas Medicamentosas por el uso de Carbamazepina



Nota: Avendaño y Rodríguez (2011), p. 57.

Según el figura anterior, se nota cómo el uso de la carbamazepina evidencia que su mayor reacción adversa es la cefalea en un 41.18%, en un mayor porcentaje, en comparación con las demás reacciones adversas, seguido de las reacciones dermatológicas, somnolencia y vómito.

También se demostró, en un estudio de Koliqi et al. (2015), que los efectos adversos asociados con el uso de anticonvulsivos son frecuentes, pero no suelen ser graves. Por ejemplo, los más reportados, con el uso habitual de carbamazepina, fueron los mareos en un 31.3%, las náuseas 26.6%, la somnolencia 26.6%, el aumento de peso 17.2%, el cansancio 9.4%, los trastornos en el sueño 7.8%, el eritema cutáneo 6.3% y los temblores 4.7% (p. 6).

Propiamente en la epilepsia parcial, fueron somnolencia en un 45.5%, aumento de peso 36.4%, cansancio y mareos 27.3%, y trastornos del sueño 9.1%; mientras que, en

epilepsia con generalización secundaria, los efectos adversos más frecuentes fueron náuseas 32.1%, mareos 28.6%, aumento de peso 17.9%, somnolencia, trastornos del sueño, cansancio, eritema cutáneo 10.7% cada uno y temblores 3.6% (p. 6).

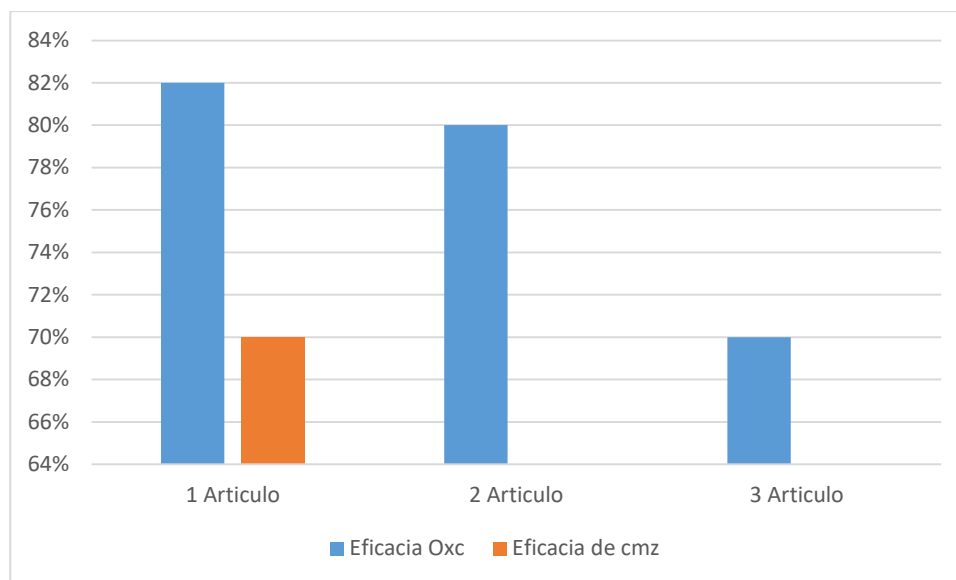
Como se observa en los datos obtenidos, los efectos adversos más frecuentes son la somnolencia y las náuseas en la epilepsia sin crisis y con crisis, en ese orden. La somnolencia generalmente se da, ya que el medicamento actúa en el sistema nervioso central.

En cuanto el análisis de la carbamazepina, no se obtuvieron muchos artículos, pero sí uno que nos indicaba que tuvo un control de las crisis de un 70%, con una dosis entre 12 a 23 mg/kg/día, comparada con la dosis de 10-20 mg/kg/día del Handbook Drug Information, y es un buen porcentaje para un buen manejo de las crisis.

Se observa que con la carbamazepina se tienen muchos efectos adversos; por ejemplo, se obtuvo un promedio, con los datos investigados, de un 14.35% de rash cutáneo, lo que normalmente sería entre un 5-8% que se produzca; entonces no es tan normal el porcentaje obtenido. Es importante mencionar que, por ser un fármaco, el cual contiene un epoxi-derivado, es considerado como responsable de algunos de los efectos secundarios neurotóxicos más graves.

En cuanto a la somnolencia, se obtuvo un promedio, entre los artículos estudiados, del 46 %, lo cual se acerca mucho a lo establecido según el Handbook Information, que es de un 36%, pero claramente eso varía mucho según la población de estudio; esto se da al igual que con la oxcarbazepina, que actúa en el sistema nervioso central, y va a provocar que se dé este efecto secundario; igual ocurre con la cefalea, donde a parte importante del porcentaje de personas que ingieren el medicamento les provoca este efecto, en casi en un 41.8% de los estudiados. Otros efectos importantes son los mareos, con un porcentaje promediado del 27.9%.

Figura 18. Comparación del parámetro de eficacia de la oxcarbazepina versus carbamazepina



Nota: Elaboración propia.

Como se ve en el figura anterior, en cuanto a la oxcarbazepina, se obtuvo una efectividad promedio del 77.3%, y este porcentaje se logró con una dosis promedio de 19.2 mg/Kg/día, entre 16-20 mg/Kg/día, y en cuanto a la carbamazepina solo se encontró un artículo, en el cual nos indicaba que tenía una eficacia del 70% con la dosis de 12 a 23 mg/kg/día; esa diferencia del 7.3% da cierta ventaja de mejoría en control y disminución de las crisis epilépticas.

Comparando ambos medicamentos, nos da a relucir que la carbamazepina tiene demasiados efectos adversos, ya que la oxcarbazepina es transformada rápidamente y casi por completo en el derivado monohidroxilado, conocido como MHD (10,11-dihidro-10-hidroxicarbamazepina), sin formación del epóxido en la posición 10- 11. Este hecho es muy relevante, ya que este epoxi-derivado es considerado como responsable de algunos de los efectos secundarios que diferencian la carbamazepina de la oxcarbazepina.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Este capítulo se inicia con el desarrollo de las conclusiones, las cuales se obtuvieron después de realizar la investigación. Posteriormente se hará referencia a recomendaciones que se piensa generarán beneficios, en un futuro, a los médicos, principalmente neurólogos, y, por ende, al paciente que padezca epilepsia.

Conclusiones

Objetivo 1. Comparar la eficacia de la oxcarbazepina en relación con la carbamazepina en pacientes con epilepsia focal con o sin crisis bilaterales entre los 2 y los 17 años de edad.

- Al finalizar la presente investigación, se concluye que, en cuanto a los datos analizados referentes a la eficacia de la oxcarbazepina y carbamazepina, se obtuvo que la oxcarbazepina es el fármaco con más efectividad para los pacientes con epilepsia parcial con o sin crisis bilaterales entre los 2 y 17 años de edad, ya que hubo una diferencia de un 7.3%, y esto determina que es el fármaco que más controla y muestra una disminución en las crisis y, por ende, la mejoría del paciente epiléptico va en aumento.
- La diferencia de eficacia entre estos compuestos, principalmente, fue por su cambio molecular en la oxcarbazepina, ya que se trata de un cetoderivado de la carbamazepina, similar desde el punto de vista químico y farmacológico, pero con diferencias farmacocinéticas, en especial en lo que se refiere a las vías de metabolización.
- Los datos clínicos disponibles indican que el fármaco oxcarbazepina es eficaz tanto en monoterapia como asociado a otros medicamentos antiepilépticos, siempre y cuando haya una correcta adherencia y, claramente, una buena administración del medicamento.

Objetivo 2. Distinguir cuál es la dosis ideal para cada compuesto, ya sea carbamazepina u oxcarbazepina, que les permita un mejor control de las crisis a los pacientes con epilepsia focal con o sin crisis bilaterales entre los 2 y los 17 años de edad.

- Se evidenció que las dosis utilizadas, en la muestra de pacientes estudiados, fue de 19.2 mg/Kg/día, las cuales están en relación directa con las recomendaciones de dosificación presentadas en el Handbook Drug Information (edición 26), que es de 19.5 mg/Kg/día.
- En el caso de la carbamazepina, se utilizó una dosis entre 12 a 23 mg/kg/día; la dosis media utilizada estaría levemente elevada, de acuerdo con el rango de dosis recomendadas por el Handbook Drug Information (edición 26), que es de 10 a 20 mg/kg/día.
- Además, es muy importante que muchos de los efectos adversos presentes durante el tratamiento epiléptico, ya sea cualquiera de los dos fármacos comparados, se producen en dependencia de la dosis administrada a cada paciente, y esto da la oportunidad de contrarrestar dichos efectos, realizando una modificación de dosis.

Objetivo 3. Identificar la seguridad de la oxcarbazepina en comparación con la carbamazepina en pacientes con epilepsia focal con o sin crisis bilaterales entre los 2 y los 17 años de edad.

- Se identificó que el fármaco mejor tolerado era la oxcarbazepina, ya que tenía menos efectos secundarios y que, simplemente por una modificación en su molécula, en la cual este no producía epoxi-derivados, como ocurría con la carbamazepina, este no iba a producir dichos efectos o se iban a disminuir considerablemente, como lo indicaban los resultados.
- Se evidenció, según el mecanismo de acción de estos dos fármacos, los cuales actúan en el sistema nervioso central, que van a presentar muchos efectos adversos relacionados como lo son la somnolencia, cefaleas, mareos, fatiga y entre otros que actúan a nivel de esta región.
- Como se mencionó anteriormente, estos fármacos estudiados tienen efectos adversos en común, pero se encontró que la carbamazepina lo supera en varios efectos secundarios como: miopía, náuseas, vómito, temblor, aumento de peso, cansancio y trastornos de sueño, y esto nos demuestra que la oxcarbazepina es mucho mejor tolerada.

Recomendaciones

Con base en estos resultados, sería conveniente realizar, posteriormente, estudios de tipo analítico y/o cualitativo, que puedan determinar con mayor claridad la comparación de ambos medicamentos.

Difundir la utilización de este tipo de evaluación entre el personal de salud, especialmente médico, que atiende a este grupo de pacientes, debido a que constituye una manera eficaz de tratar la patología.

Brindar educación adecuada al paciente portador de epilepsia y familiares, durante el proceso de la consulta ambulatoria, con la finalidad de corregir los factores de riesgo, y para que haya una verdadera adherencia al tratamiento y, por ende, que obtenga un porcentaje alto de eficacia.

Estudiar la posibilidad de usar la oxcarbazepina como fármaco más eficaz, ya que se comprobó que es más tolerada y presenta menos efectos secundarios que la carbamazepina.

Al Colegio de Médicos y Farmacéuticos, para que impartan actividades de educación continua de la epilepsia focal con o sin crisis bilaterales, ya que es de interés para la actualización de dichos profesionales.

A la Universidad, dar la posibilidad de realizar charlas y simposios, para darles a conocer a los estudiantes acerca del mejor tratamiento para la epilepsia focal con o sin crisis bilaterales, ya que hay un buen porcentaje de personas que la padecen a nivel mundial y nacional.

REFERENCIAS

- Acevedo et al. (2008). Informe de epilepsia en Latinoamérica. (PDF). Panamá, pp. 9-92.
- Alva, E. (2011). Síndromes epilépticos en la infancia. (PDF). Revista Médica del Instituto de México del Seguro Social, pp. 40-43.
- Alva, E. y López, M. (2011). Recomendaciones y aplicación clínica en el tratamiento de la epilepsia parcial con oxcarbazepina. (PDF). Revista Mexicana de Neurociencia, pp.1-7.
- Anderson, P. (2016). Nuevo sistema de clasificación de la epilepsia. Recuperado en: <https://espanol.medscape.com/verarticulo/5901057>
- Ápice (2017). Diferentes tipos de crisis epilépticas. Recuperado en: www.apiceepilepsia.org/que-es-la-epilepsia/diferentes-tipos-de-crisis-epilepticas
- Avendaño y Rodríguez (2011). Reacciones Adversas Medicamentosas por el uso de Carbamazepina en Niños y Niñas con crisis convulsivas de 6-12 años en el área de neurología del Hospital Manuel de Jesús Rivera. (PDF). Nicaragua, pp.57-60.
- Campos, R. y Carreño, M. (2009). Utilización de carbamazepina y oxcarbazepina en pacientes pediátricos con epilepsia parcial en España. Estudio observacional. (PDF). Servicio de Neurología Infantil, pp.1-9.
- Carrizosa, J. (2007). Prevalencia, incidencia y brecha terapéutica en la epilepsia. Medellín, Colombia: Iatreia, pp. 282-296.
- David, P. (2010). El impacto de los nuevos fármacos antiepilépticos en las epilepsias. (PDF), pp. 41-45.
- Díaz, E. et al. (2014). Afrontando la epilepsia. Madrid: Enfoque Editorial S.C., pp. 7-56.
- Figuroa, A. y Campbell, O. (2015). La Visión de la Epilepsia a Través de la Historia. (PDF). Hospital Infantil del Estado de Sonora, 2.
- Fisher, R. et al. (2014). Definición clínica práctica de la epilepsia. (PDF). California, p. 477.
Doi: 10.1111

- Fisher, R. et al. (2017). Clasificación operacional de los tipos de crisis por la Liga Internacional contra la Epilepsia: Documento-Posición de la Comisión para Clasificación y Terminología de la ILAE. (PDF). California, pp. 1-8. Doi: 10.1111
- Izquierdo, Y. (2005). Crisis convulsivas. Concepto, clasificación y etiología. (PDF). Hospital Universitario de Guadalajara, pp.69-70.
- Kim, D. et al. (2014). Cognitive and Psychosocial Effects of Oxcarbazepine Monotherapy in Newly Diagnosed Partial Epilepsy. (PDF). Corea del Sur, p. 3.
- Koch, M. y Polman, S. (2009). Oxcarbazepina versus carbamazepina para las convulsiones de comienzo parcial. (PDF).
- Koliqi et al. (2015). Prevalence of Side Effects Treatment with Carbamazepine and Other Antiepileptics in Patients with Epilepsy. (PDF). República Checa, p. 6.
- Koliqi, R., Polidori, C. e Islami, H. (2015). Seguridad de la Carbamazepina. Materia Socio-Médica, 5.
- López, M. et al. (2009). Conceptos básicos de la epilepsia. Universidad Veracruzana de España, p. 35.
- Márquez et al. (2010). Eficiencia y seguridad entre la molécula original y la genérica de oxcarbazepina en niños con epilepsia parcial de reciente diagnóstico. (PDF). México, pp.183-186.
- Martínez, C. et al. (2017). Epilepsia ausencia infantil. Pronóstico a largo plazo. (PDF). Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España, pp. 1-3. Doi: 10.1016
- Mas, M. (2015). Epilepsia: Crisis de ausencia. Recuperado en: <https://neuropediatra.org/2015/12/02/epilepsia-crisis-de-ausencia>
- Mayor, L. (2010). Tratamiento médico de la epilepsia, p. 4.
- Mayor, L. y Solarte, R. (2010). Electroencefalografía y vídeo-EEG en estatus epiléptico. Universidad de Antioquia, pp. 21-38.
- Medina et al. (2003). Epilepsia en Centroamérica. (PDF). Honduras, p. 17.

- Mercade, M. et al. (2012). Guías diagnosticadas y terapéuticas de la sociedad española de neurología. España: SEN, pp. 18-230.
- Mercedes, M. et al. (2014). Síndrome de Dravet. España. (PDF), pp. 134-136.
- Nieto, M., Fernández, R. y Nieto, E. (2008). Epilepsias y síndromes epilépticos del púber y del adolescente. España, pp. 38-45.
- Novartis Pharmaceuticals Corporation (2018). Trileptal (oxcarbazepina). Novartis. New Jersey, pp. 1-33.
- Olmos, A., Ávila, A. y Arch, E. (2013). La epilepsia como un problema de discapacidad. (PDF). Medigraphic, 2(3), 125. Doi: 122-130.
- Organización Mundial de la Salud. (2018). Epilepsia. OMS. Recuperado de: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>.
- Palacios, E. y Prado, C. (2016). Semiología de la crisis epiléptica: un reto clínico. (PDF). Colombia, pp. 205-206.
- Pérez, A. y Hernández, D. (2007). Epilepsia: aspectos básicos para la práctica psiquiátrica. (PDF). Revista Colombiana de Psiquiatría. Colombia, pp.176-179.
- Perla, D. (2007). Epilepsia Rolándica benigna de la infancia con puntas centro temporales: Un amplio espectro clínico. Revista chilena de epilepsia, pp. 45-47.
- Priyanka, K., Rigourd, S. y Randolph, E. (2011). Tegretol (carbamazepina). Novartis, pp.1-19.
- Rodríguez, B. (2010). Farmacovigilancia intensiva en pacientes pediátricos con epilepsia focal tratados con carbamazepina en monoterapia. (PDF). Colombia, pp.37-46.
- Rodríguez, C., Guevara, B. y Lobo, G. (2010). Mecanismo de Acción de los Fármacos Antiepilépticos. PDF. Informe Médico: Venezuela, pp. 321-326.
- Rodríguez, P. (2015). Diagnóstico y tratamiento médico de la epilepsia. Revista cubana de neurología y neurociencia. (PDF), pp.164-185.

- Román, E., López, O. y Rodríguez, F. (2010). Síndrome DRESS por ingestión de carbamazepina. (PDF). Hospital provincial pediátrico docente Eliseo Noel Caamaño, pp. 1-7.
- Sanabria et al. (2016). Caracterización de los pacientes con epilepsia refractaria de un hospital de tercer nivel en Costa Rica (PDF). San José, pp. 1-7.
- Santiago, M. (2015). Interacciones y reacciones adversas en pacientes epilépticos tratados con Carbamazepina. (PDF), pp. 25-26.
- Santín, J. (2013). Sueño y epilepsia. Med. Clin. Condes. (PDF), pp. 480-485.
- Sell, F. (2003). Epilepsia en la niñez. Costa Rica: Tecnológica de Costa Rica.
- Silvela, F. (2014). Manual CTO medicina y cirugía (Novena ed.). Madrid: SL.
- Sittenfeld, M. (2015). Generalidades sobre Epilepsia. (PDF). San José: UCR.
- Targas, E. y Kochen, S. (2011). Actualización sobre las crisis epilépticas. (PDF). Brasil, pp. 14-19.
- Tirado, P. (2015). Epilepsia en la infancia y la adolescencia. Servicio de Neurología infantil del Hospital Universitario La Paz, Madrid, pp. 609-621.
- Varela, M. (2018). Síndrome de Jeavons: importancia del diagnóstico diferencial en epilepsia. (PDF). Hospital Universitario Quirón, Madrid, España, pp. 201-202
- Velásquez, V. (2015). Guía de práctica clínica. (PDF). Perú: Biblioteca Central del Ministerio de Salud, p.13. DOI: 692-2006.
- Velázquez, O. (2016). Anticonvulsivantes: una aproximación a la farmacología clínica de estos medicamentos. Académica Biomédica Digital. Recuperado de: <http://www.bioline.org.br/pdf?val16013>
- Villarejo, F. (1998). Tratamiento de la epilepsia. (PDF). Madrid: Díaz de Santos.
- Walker, M. (2014). Diagnosing epilepsy. London, pp. 1-3.

ANEXOS

Tabla 9. Medidas de calidad en la atención a pacientes con epilepsia

Medida	Momento
No. 1. Tipo de crisis y frecuencia actual de crisis epilépticas	Todas las visitas
No. 2. Documentación de la causa de la epilepsia o del síndrome epiléptico	Todas las visitas
No. 3. Solicitar, revisar o repasar los resultados de un EEG	Todas las evaluaciones iniciales
No. 4. Solicitar, revisar o repasar una IRMTC	Todas las evaluaciones iniciales
No. 5. Preguntar y aconsejar sobre los efectos adversos de los FAE	Todas las visitas
No. 6. Considerar remitir para tratamiento quirúrgico en epilepsias intratables	Al menos cada 3 años
No. 7. Aconsejar sobre cuestiones específicas de seguridad en epilepsia adecuadas a la edad del paciente, tipo y frecuencia de las crisis epilépticas, ocupación y actividades en el tiempo libre, etc. Por ej.: prevención de lesiones, restricciones de conducción o baño	Al menos una vez anual
No. 8. Aconsejar a las mujeres en edad fértil potencial (12-44 años de edad) con epilepsia	Al menos una vez anual

Nota: García (2015).

Tabla 10. Antiepilepticos según cada tipo de crisis

Tipo de Crisis	Primera línea	Segunda línea
Crisis Parciales Simples y Complejas, con Generalización secundaria	Difenihidantoina Carbamazepina Oxacarbamazepina	Gabapentina Lamotrigina Topiramato Fenobarbital Primidona Ac Valproico Pregabalina
Generalizadas ausencias atípicas y típicas	Etoximida Ac Valproico	Clonazepan Topiramato
Generalizadas Mio clónicas	Ac Valproico	Acetazolamida Clonazepan Primidona Lamotrigina Topiramato
Generalizadas Tónico-Clónicas	Difenihidantoina Ac Valproico	Carbamazepina Fenobarbital Primidona Lamotrigina Topiramato
Generalizadas Atónicas	Ac Valproico	Fenobarbital Clonazepan

Nota: Sittenfeld (2015).

Tabla 11. Prevalencia de epilepsia en países en desarrollo

País	Prevalencia por 1.000	Población en estudio	Año
Argentina ⁴	3,7	6.194	1989
Ecuador ⁴	7,1	1.686	1983
Cuba ⁴	7,5	14.445	1980
Uruguay ⁴	9,1	1.975	1990
Uruguay ⁴	11,5	21.186	1993
Brazil ⁴	11,9	7.603	1984
Colombia ⁴	13,2	9.800	1991
Ecuador ⁴	14,3	72.121	1984
México ⁴	16,0	1.013	¿?
Brazil ⁴	16,5	982	2000
Ecuador ⁴	16,6	1.382	1984
Ecuador ⁴	17,1	1.113	1983
Chile ⁴	17,7	17.694	1988
Colombia ⁵	19,5	8.970	1974
Colombia ⁶	21,4	4.549	1983

Nota: Carrizosa (2007).

Tabla 12. Prevalencia de epilepsia en países desarrollados

País	Prevalencia por 1.000	Población en estudio	Año
Canadá ³⁴	5,2	49.026	1999
Canadá ³⁴	5,6	130.822	2001
Italia ³⁵	3,1	13.431	2005
Suecia ³⁶	5,5	713	1992
Islandia ³⁷	4,8	89.656	1999
Albania ³⁸	3,2	1.226.078	2005
Japón ³⁹	5,3	250.997	2006
Finlandia ⁴⁰	3,9	83.464	1997
Estonia ⁴¹	3,6	157.449	1999
Noruega ⁴²	5,1	38.593	2000
Estados Unidos ⁴³⁻⁴⁵	5,7-6,8	¿?	1975,1986,1995
Rusia ⁴⁶	2,2-4,4	286.867	2003
Reino Unido ⁴⁷	4,0	27.659	2000