

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA.
UNAN-LEON.**

Facultad de Ciencias Químicas.

Escuela de Farmacia



Tesis para optar al título de Licenciado Químico farmacéutico.

*Tratamiento farmacológico de la epilepsia en pacientes que asistieron al
Centro de Salud Enrique Mántica Bério-León, Julio-Septiembre 2009.*

Autores:

Br. María José Araujo

Br. Hazel del Socorro Arosteguí Zeledón

Br. Maria Gabriela Campos Ramírez

Tutora:

MsC. Miriam Delgado Sánchez.

Tema:

*Tratamiento farmacológico de la epilepsia en pacientes que asistieron al
Centro de Salud Enrique Mántica Bério-león Julio-Septiembre 2009.*

DEDICATORIA

Dedico este trabajo:

A mi madre querida María Eugenia Araujo por ser un verdadero pilar en mi formación personal y profesional.

A mis hermanos: Yusseth, María Eugenia, Christiam, Aracelli, Xiomara, Omar y Felix Araujo; por brindarme fuerzas y ser fuente de inspiración a lo largo de mi vida.

A mis sobrinas y sobrinos en especial a mi sobrinita Jenniffer Aracelly Vargas Araujo; quien con su energía y alegría me motivaron siempre que lo precisaba.

A todas aquellas personas que de una u otra manera me brindaron su apoyo incondicional.

María José Araujo.

DEDICATORIA

Dedico este trabajo:

A la memoria inolvidable de mi padre René Agustín Arosteguí Hernández.

De manera muy especial a mi madre Rosaura Hernández Burgos quien con su dedicación y empeño está viendo el fruto de su trabajo, siendo para mí una fuente de inspiración, dedicación y ejemplo a seguir, a mi papito Julio César Arosteguí Castillo por todo el apoyo brindado.

A mis tías Indiana y Angela, mis tíos César, Harving, Jorge y sus respectivas esposas por el apoyo otorgado y el cariño que nos une.

A mi primo Wilthong Antonio Flores Arosteguí.

A mis sobrinas y sobrino.

A personas especiales y amigos por brindarme una amistad sincera.

Hazel del Socorro Arosteguí Zeledón.

DEDICATORIA

Dedico este trabajo:

A mi querida madre Jeaneth del Socorro Ramírez García por todo su apoyo incondicional durante toda mi vida.

A mis tías Carmen Ramírez y Juana García por brindarme fortalezas en momentos importantes.

A Benita de la Concepción Zamora (Cony) por su disposición y entrega en todo momento.

A mi queridísima abuela Hilda García.

A mi esposo Oscar Raúl Arce Rivera por ser mi compañero incondicional.

Y muy especialmente a mi amado hijito Oscar Eduardo Arce Campos por ser el motivo de mi existencia.

María Gabriela Campos Ramírez.

AGRADECIMIENTO

A Dios Nuestro ser supremo, por ser la luz que ilumina y dirige cada uno de nuestros pasos.

A Nuestra Tutora MsC. Miriam Delgado Sánchez por su confianza para la realización de este trabajo y por los conocimientos transmitidos en nuestra formación profesional.

A las autoridades de la Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua UNAN-LEON por brindarnos las condiciones para la realización de nuestro estudio.

A los trabajadores del Centro de Salud Enrique Mántica Bério, particularmente al Dr. Humberto Ramírez Director del centro por su colaboración en la realización de este estudio.

A nuestros compañeros, amigos y docentes que de una u otra manera contribuyeron al feliz término de esta obra.

María José Araujo.

Hazel del Socorro Arosteguí Zeledón.

María Gabriela Campos Ramírez

Índice

I.	Introducción	1-2
II.	Antecedentes	3
III.	Justificación.....	4-5
IV.	Planteamiento del Problema.....	6
V.	Objetivos	7
VI.	Marco teórico	8-39
VII.	Diseño metodológico.....	40-42
VIII.	Resultados y Análisis de resultados	43-60
IX.	Conclusiones	61
X.	Recomendaciones	62
XI.	Bibliografía	63-64
XII.	Anexos	65-68

INTRODUCTION



I. Introducción

La epilepsia es una enfermedad en donde las políticas preventivas pueden tener éxito dado que una parte de sus causas son evitables (desnutrición, infecciones del sistema nervioso central, accidentes, problemas en el embarazo y en el parto, etc.). A nivel terapéutico, si existiera una mejor accesibilidad a los fármacos sería posible el control de las crisis en un elevado porcentaje de pacientes, y por eso es precisamente el clamor de los epilépticos y otros pacientes crónicos para que se les garantice el acceso a las medicinas; sin embargo, los medicamentos necesarios para su tratamiento no siempre están disponibles o son muy caros, lo cual explica la enorme brecha que existe entre el diagnóstico y tratamiento de la epilepsia; se considera que el 60% de los pacientes no son diagnosticados o no reciben tratamiento pese a ser éste, altamente efectivo.^{7,10}

En los países latinoamericanos la prevalencia es de 300,000 personas epilépticas. A nivel mundial según diferentes estudios se describe con una prevalencia de 300 a 600 por cada 100,000 habitantes y una incidencia del 30 a 50 por cada 100,000.

Se estima según datos del MINSA que en Nicaragua unas 25 mil personas padecen epilepsia, y aunque se cree que es una enfermedad exclusiva de niños y gente joven el 75 por ciento de los afectados son menores de 16 años, también es frecuente en las personas mayores (15 de cada 1,000 personas mayores de 75 años sufren epilepsia).¹⁰

Existen dificultades geográficas, culturales, económicas, falta de recursos o mala distribución de ellos; pero lo que está comprobado, es que la epilepsia es una condición que no respeta geografía, raza, sexo, edad o condición social. La epilepsia además tiene graves consecuencias psicológicas, sociales y económicas. La discriminación y el estigma afectan por igual a todos los que la padecen.

Aquí está el gran reto de involucrar de manera activa a todos los profesionales del nivel primario de salud, médicos, enfermeras y farmacéuticos, dotando éstos últimos de instrumentos sencillos para hacer un abordaje adecuado que incluye realizar un diagnóstico correcto y la selección de medicamentos que sean seguros y eficaces de acuerdo a las características de cada paciente y a un coste razonable para la unidad asistencial y la población.

En Septiembre del 2000 el Ministerio de Salud elaboró las Normas del Programa de Atención al Paciente con Enfermedades Crónicas No Transmisibles, incluyendo la epilepsia como una de dichas enfermedades, con el fin de ofrecer información práctica a los profesionales de la salud.

II. Antecedentes

El conocimiento de la frecuencia, etiología y pronóstico de la epilepsia ha mejorado notablemente gracias a los estudios epidemiológicos realizados a lo largo de todo el mundo. Durante la última década se han realizado en diversos países latinoamericanos importantes estudios epidemiológicos, tanto descriptivos como analíticos, dirigidos a conocer la frecuencia de la epilepsia, los posibles factores de riesgo que determinan su causalidad y los potenciales factores de predicción del pronóstico.⁶

Importantes estudios epidemiológicos descriptivos de epilepsia se realizaron en Latino América y el resto del mundo, en la década de los años 80, los cuales resultaron poco comparables y no definitivos debido a diferencias metodológicas importantes; tales como el uso de diferentes criterios de diagnóstico, la falta de diferenciación entre epilepsias activas e inactivas, diversos diseños de selección de pacientes, etc.

En Nicaragua se han realizado diversos estudios abordando la epilepsia como un problema de salud pública, en el que están involucrados todo el personal sanitario con el fin de mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

En 1996 se hizo un estudio sobre el Manejo Terapéutico de los pacientes epilépticos en el programa de dispensarizados en el Centro de Salud “Perla María Norori” en la Ciudad de León en el primer semestre de ese año, encontrándose que el mayor número de pacientes que presentaron epilepsia estaban entre las edades de 13 y 73 años del sexo masculino, predominando el tipo de crisis generalizadas, siendo la hipertensión la patología asociada mayormente encontrada y el tratamiento farmacológico más utilizado, la difenilhidantoina en monoterapia o en combinación con otro antiepiléptico o un tranquilizante.

III. Justificación

La epilepsia es una enfermedad tan antigua como la humanidad, existe un gran desconocimiento sobre ella, por lo que todavía hoy está considerada como una enfermedad “maldita”.

Un trastorno que afecta, aproximadamente, a 5 millones de ciudadanos, pero que como se ha mencionado anteriormente, existe un gran número de pacientes que no están diagnosticados o no tienen acceso a los servicios y tratamientos apropiados, por lo cual es evidente que nos encontramos ante un problema de salud pública de primer orden. Por otro lado, junto a la prevalencia de la enfermedad, existen otros factores que influyen sobre el curso evolutivo de la misma; uno de los más importantes es la estigmatización que acompaña a estos pacientes y que con frecuencia es un obstáculo para el ejercicio de sus derechos y su integración social. Existen grupos más vulnerables entre los cuales podemos incluir al niño, la mujer en edad fértil y el anciano.^{5,6,7}

En Nicaragua según reportes promedios de atención en 1998, se brindaron 100,161 consultas médicas siendo la epilepsia la cuarta causa de motivo de consulta.

En cuanto a la mortalidad hubo 75 fallecidos para una tasa de 1.5 por 100,000 habitantes en 1998, lo cual es considerable principalmente sobre el desarrollo intelectual de las futuras generaciones.⁴

La mortalidad en el adulto con epilepsia es 3-4 veces mayor comparada con la población general. La brecha existente entre ricos y pobres es muy amplia y así solo alrededor de un 20% de la población tiene acceso a un diagnóstico y tratamiento adecuado.

Las medidas necesarias para corregir éstas deficiencias, requieren investigaciones epidemiológicas y clínicas, mayor disponibilidad de recursos médicos, medicamentos antiepilépticos y equipos adecuados para realizar exámenes clínicos; sin embargo las carencias económicas dificultan las acciones dirigidas a corregir ésta realidad. de acuerdo con estadística de la Organización Mundial de la Salud OMS, entre un 2 y 3 % de la población mundial sufre epilepsia. En Nicaragua hay de 20 a 50 000 epiléptico

Dado que el tratamiento farmacológico para estos pacientes con epilepsia puede costar, (datos del MINSA), entre 1500 y 5000 córdobas por mes, según el grado de gravedad, es necesario que los

pacientes asistan a unidades de salud públicas en donde reciban de manera gratuita su tratamiento, ya sea este monoterapia o combinación de medicamentos.

Por la crisis económica del país el MINSA no puede cubrir por completo el tratamiento, por lo que se hace necesario que éste sea comprado por el paciente en farmacias privadas; por las razones antes expuestas es de suma importancia realizar este estudio para analizar el tratamiento farmacológico en pacientes epilépticos que asistieron al Centro de Salud Enrique Mántica Bério, que permite identificar aciertos y deficiencias y proponer pautas alternativas para mejorar la calidad del tratamiento a los pacientes y de esta manera contribuir a elevar la calidad de atención farmacéutica de los mismos.

IV. Planteamiento del Problema

¿Cuál es el tratamiento farmacológico utilizado en pacientes epilépticos que asistieron al centro de salud Enrique Mántica Bério de la ciudad de León, Julio-Septiembre del año 2009?

V. Objetivos

Objetivo General

Analizar el tratamiento farmacológico utilizado en pacientes epilépticos que asistieron al Centro de Salud Enrique Mántica Bério.

Objetivos Específicos

Describir al paciente según características socio-demográficos y tipo de crisis epiléptica que padece.

Identificar otras patologías que sufre el paciente según el tipo de crisis.

Valorar el tratamiento farmacológico utilizado en los pacientes epilépticos que asisten al centro de salud en estudio, según el tipo de crisis.

MARCO TEORICO

VI. Marco Teórico

El concepto de "Epilepsia" se deriva de la palabra griega "epilambaneim", que significa "ser agarrado, atacado". Epilepsia es pues "ataque" o "enfermedad que se manifiesta por medio de ataques". (Término utilizado actualmente: crisis.) Las epilepsias constituyen el trastorno neurológico crónico más común en el mundo, supera a una enfermedad tan conocida como el Parkinson.

6.1 Fisiopatología de la Epilepsia

La alteración fundamental que ocurre en la epilepsia consiste en la aparición ocasional de descargas anormales desde un grupo celular y que se denominan como foco ectópico. Tales descargas son despolarizaciones excesivas, rápidas y repetidas de las células que contiene dicho foco ectópico. Entre crisis y crisis las células del foco aparecen rodeadas de otra células que son refractarias a la despolarización, así parece existir determinados mecanismos inhibidores que frenan la despolarización, la transmisión de estas descargas anormales.

Epilepsia es una enfermedad crónica caracterizada por uno o varios trastornos neurológicos que deja una predisposición en el cerebro para generar convulsiones recurrentes, que suelen dejar consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales.

Una convulsión, crisis epiléptica o comicial es un evento súbito y de corta duración, caracterizado por una anormal y excesiva o bien sincrónica actividad neuronal en el cerebro. Las crisis epilépticas suelen ser transitorias, con o sin disminución el nivel de consciencia y/o movimientos convulsivos y otras manifestaciones clínicas.

El término epilepsia puede resultar confuso, ya que en el ámbito coloquial se suele utilizar indiscriminadamente para toda aquella persona que presenta una convulsión. De tal manera que un individuo puede haber tenido una convulsión por niveles bajos de azúcar en la sangre o un niño con una fiebre alta. No obstante, la epilepsia describe a un trastorno en el que una persona tiene convulsiones recurrentes en el tiempo debido a un proceso crónico subyacente, de causa desconocida o no.

6.2 Cuadro clínico

Una crisis epiléptica o convulsión ocurre cuando una actividad anormal eléctrica en el cerebro causa un cambio involuntario de movimiento en función del cuerpo, de sensación, en la capacidad de estar alerta o de comportamiento. La crisis puede durar desde unos segundos hasta varios minutos.

Los síntomas que experimenta una persona durante una crisis epiléptica dependen del lugar en el cerebro en el cual ocurre la alteración de la actividad eléctrica sin embargo existen personas que tienen ataques muy leves que ni siquiera son notados por otros. Algunas veces, la única manifestación de la crisis epiléptica es un parpadeo rápido o algunos segundos de mirada perdida con desconexión del mundo.^{1, 2, 4,5}

6.3 Etiología

Las crisis epilépticas pueden aparecer por múltiples causas, pero según la edad de inicio de las crisis, es más frecuente que sea por unas que por otras, tal y como se refleja en el siguiente listado:

Edad	Causas
0-6/ M	Trauma del parto, crisis febriles, anoxias, hemorragias cerebral, anomalías congénitas, trastornos metabólicos (hipoglucemia, hipocalcemia).
6 meses a 3 años	Trauma del parto, crisis febriles, infección cerebral, trauma craneano, reacciones tóxicas y/o metabólicas; enfermedades degenerativas del Sistema Nervioso Central.
3 a 14 años	Trauma del parto, crisis febriles, trauma craneano, infección cerebral y enfermedades degenerativas del Sistema Nervioso Central (SNC).
Edad adulta	Tumores idiopáticos, trauma craneal, neoplasia cerebrales, infección general, enfermedades degenerativas del Sistema Nervioso Central (SNC), abstinencia del alcohol, consumo de tóxicos.
Senectud	Enfermedades cerebro vasculares, trauma craneano, neoplasia cerebral, abstinencia alcohólica, enfermedades degenerativas del Sistema Nervioso Central (SNC), accidentes vascular cerebral.

4,5

6.4 Clasificación:

Las crisis epilépticas se clasifican en función de la sintomatología que presentan, y cada tipo/subtipo se cree que representa un único mecanismo fisiopatológico y sustrato anatómico. Esto significa que la caracterización del tipo de crisis epiléptica no solo tiene implicaciones descriptivas de como es la crisis, sino que es una entidad diagnóstica en sí misma, con implicaciones etiológicas, terapéuticas y pronósticos peculiares.

6.5 Clasificación Internacional de Crisis Epilépticas

6.5.1 Crisis parciales

a- Crisis parciales simples: sin compromiso de la conciencia.

Son el resultado de una descarga focalizada, que puede ser seguida de signos deficitarios post-críticos de evolución regresiva. Pueden comprometer zonas cerebrales implicadas en la motricidad, la sensibilidad la percepción y el lenguaje. Entre ellas tenemos:

1. Con signos motores
2. Con alucinaciones somatosensoriales o sensoriales especiales
3. Con signos y síntomas autonómicos
4. Con síntomas psíquicos

b- Crisis parciales complejas: con compromiso de la conciencia.

Si la descarga neuronal interesa las áreas cerebrales asociativas implican problemas de la conciencia acompañados eventualmente de manifestaciones intelectuales, afectivas, psicosenoriales o psicomotrices. Estas crisis antiguamente denominadas crisis temporales, concepto que tiende a ser abandonado puesto que todos los lóbulos pueden ser implicados.

1. De inicio como parcial simple seguida de alteración de la conciencia

2. Con trastorno de conciencia desde el inicio

C. Crisis parciales con generalización secundaria

1. Crisis parciales simples que se generalizan

2. Crisis parciales complejas que se generalizan

3. Crisis parciales simples que evolucionan a complejas y se generalizan

6.5.2 Crisis generalizadas

1. Ausencias :

Las ausencias son parte también del grupo de las epilepsias generalizadas y se caracterizan por períodos de inconsciencia con detención de toda actividad sin caída, sin periodo pre-ictal ni post-ictal. Durante uno a cinco segundos, después de la crisis el paciente reanuda su actividad que había interrumpido. Pueden alcanzar varias decenas al día y ser cotidiano. Puede ser desencadenada por la hiperventilación.

A. Típicas

Alteración del estado de conciencia, que puede o no estar asociado a un componente motor simple, automatismo o vegetativo, su duración es de 5 a 30 segundos, se representan en múltiples ocasiones en el día. Suele ocurrir en pacientes sanos y tener una evolución benigna.

B. Atípicas

Su inicio y término es menos abrupto que las típicas, puede presentar cambios en el tono corporal, su duración es mayor y suele estar asociada a otros tipos de crisis y retardos mentales.

2 . Mioclónicas

Implican necesariamente la pérdida brusca del tono postural; dentro de estas se mencionan los espasmos infantiles.

3- Clónicas

Se caracteriza por sacudidas musculares generalizadas breves, violentas, mordedura de lengua y emisión de saliva sangrante. Dura de 30 segundos a 2 minutos.

4- Tónicas

Se traduce por contractura de todos los músculos, miembros superiores en semi flexión, miembros inferiores en extensión; la contracción de los músculos torácicos explica la emisión de un grito, esta se acompaña de apnea, cianosis y midriasis bilateral, dura de 1 a 10 minutos.

1. Tónico-clónicas

Son las más conocidas. Entraña una pérdida inmediata del conocimiento con gran riesgo de caída y lesión.

2. Atónicas

En estas crisis la fase predominante es atónica con pérdida del tono postural.

6.5.3 Crisis no clasificables

No obstante, el descubrimiento de nuevas epilepsias y de mecanismos moleculares subyacentes, hace que esta clasificación sea cambiante y modificable. La clasificación de 1989 mantiene la distinción de epilepsias generalizadas y epilepsias parciales e introduce, además de los conceptos clásicos de epilepsias idiopática y epilepsia sintomática un nuevo concepto, el de epilepsia criptogénica (criptogénico significa "que tiene origen oculto"). Se prefiere el uso del término criptogénico al de criptogenético, que se puede prestar a confusión.

Una epilepsia idiopática debe reunir un conjunto de criterios clínicos y electroencefalogramas estrictos, que se describirán posteriormente. Por otra parte, los criterios de una epilepsia sintomática son menos estrictos, ya que ésta puede ser consecuencia de un trastorno conocido o sospechado del sistema nervioso central. En la actualidad se ignora si todos los pacientes que no cumplen criterios de epilepsia idiopática tienen, por lo tanto, una epilepsia sintomática. Una lesión en el sistema nervioso central no es forzosamente responsable de una epilepsia. Se han descrito casos de epilepsia parcial idiopática completamente típicos, tanto desde el punto de vista electro clínico-semiológico y de pronóstico, en individuos portadores de lesiones cerebrales.

Es factible hablar de una epilepsia sintomática cuando disponemos de una prueba que nos indique que el evento patológico que ha precedido a la aparición de la epilepsia, una secuela orgánica que afecta a la corteza cerebral y que ese sitio coincide con la sintomatología clínica y electroencefalográfica.^{4,5}

6.6 Exámenes para su diagnóstico

6.6.1 Electroencefalograma: es un estudio neurofisiológico que mide la actividad eléctrica de las diferentes áreas del cerebro y que evidencia las diferentes ondas cerebrales fisiológicas y también evidencia la actividad paroxística y el reclutamiento de áreas corticales en la epilepsia. También evidencia focos epileptógenos aun en ausencia de síntomas.

6.6.2 Tomografía axial computarizada (TAC): Es un método de imágenes que utiliza rayos x colimados en cortes helicoidales. Se justifica su uso siempre que las crisis se inicien en edades que epidemiológicamente no se correspondan con la epilepsia (adultos, ancianos, recién nacidos, etc.). Se utiliza para descartar causas como edema cerebral, ictus isquémico o hemorrágico, tumores, neuroinfecciones, etc.

6.6.3 Resonancia Magnética Nuclear: Es un estudio de imágenes que se utiliza cuando las lesiones a nivel tomográfico son isodensas o son de tallo cerebral. La RM es superior a la TAC para detectar pequeños tumores, malformaciones corticales, malformaciones vasculares, trastornos de la migración e hipotrofías o esclerosis del hipocampo. Se encuentra indicada cuando las crisis comienzan en la edad adulta y si existen signos focales en la exploración neurológica o en el EEG.^{2,4}

6.7 Tratamiento

Antiepilépticos

Son sustancias depresoras del S.N.C. y se caracterizan por ser activos contra la epilepsia, la cual es una enfermedad crónica que se origina en la sustancia gris del cerebro y que se caracteriza por la aparición ocasional de las llamadas crisis epilépticas que pueden transcurrir con o sin pérdida de consciencia, y se caracterizan sobre todo por trastornos motores (convulsiones, mioclónicas) y sensitivos, sensoriales y psíquicos.

Los fármacos antiepilépticos no van a ser eficaces en las crisis sino que se administran durante la enfermedad para prevenir su aparición. Son eficaces en diferentes ataques convulsivos originados bien por medicamentos o por determinados estados patológicos, así son anticonvulsivantes.

La epilepsia así como las crisis epilépticas pueden en la actualidad recibir un tratamiento con resultados aceptables (de cada diez pacientes tratados con medicamentos: 6 logran control de la epilepsia; 2 presentarán algún tipo de mejoría notable y 2 no experimentarán mucha mejoría), En la mayoría de los casos, las epilepsias de la infancia se curan en la pubertad. Cuando la epilepsia se debe a una lesión claramente visible y esa lesión es eliminada quirúrgicamente, se reduce la intensidad y frecuencia o bien, en muchos casos, se cura la epilepsia.

En otros casos esto no es posible, ya sea porque no se ha encontrado ninguna causa o porque ésta no pueda ser eliminada, por ejemplo, cicatrices, malformación en el cerebro, o una predisposición inherente a las convulsiones. El objetivo en esos casos es la eliminación de los ataques por medio de medicamentos u operaciones quirúrgicas.

La terapia "clásica" que se realiza en más del 90% de todos los enfermos epilépticos es a través de medicamentos inhibitorios de crisis: los antiepilépticos. En su mayoría esta terapia medicamentosa se realiza a lo largo de muchos años. Gracias a ello muchos de los pacientes tratados (aproximadamente un 60%) reduce de manera importante la frecuencia de crisis y en un más del 20% de los casos se consigue alguna mejora. La tolerancia de los fármacos antiepilépticos (AED, por sus siglas en inglés) no es muy buena en general; en algunos casos, estos medicamentos pueden tener efectos secundarios adversos

debido a la alta dosis requerida para el control de las crisis. Por ello es absolutamente necesaria una vigilancia facultativa regular de la terapia.

No es aconsejable el cambio entre genéricos porque puede variar la biodisponibilidad así como los perfiles fármaco-cinéticos con lo que se puede modificar el efecto deseado o aumentar los efectos secundarios.

Para optimizar la adherencia al tratamiento se debe realizar:

Educación sanitaria al paciente y la familia.

Disminuir el estigma que supone la enfermedad.

Utilizar prescripciones sencillas de cumplir.

Mantener buena relación entre los distintos niveles sanitarios y estos con la familia y/o cuidadores.^{2,4}

6.5.3 Clasificación de los fármacos antiepilépticos

Se clasifican en función del mecanismo de acción o por su aplicación terapéutica, aunque lo más normal es hacer una clasificación química. Así tenemos:

Ureidos: Barbituricos. Fenobarbital, primidona.

- Hidantoínas. Fenitoina.
- Succinimidas y oxazolidindionas. Etosuximida, trimetadiona.
- Acetilureas: fenilacetilurea (feneturida).

No ureidos

- Dibenzoazepinas. Carbamazepina.
- Benzodiazepinas. Clobazam, diazepam, clorazepam.
- Derivados del ácido valérico. Ácido valproico.
- Otros: Azetazolamida, sultiame, progábide, gamma-vinil- GABA.^{7,8}

6.7.2 Dibenzoazepinas

Carbamazepina

Se comercializó inicialmente para tratar la neuralgia del trigémino en 1962 y se comenzó a usar como antiepiléptico en el Reino Unido en el año 1965, y fue tan sólo en 1972 que fue aprobado para esta indicación en los Estados Unidos. Se considera la segunda generación de agentes anticonvulsivantes, después de fenobarbital.⁶

Mecanismo de acción

No se conoce con exactitud su mecanismo de acción, aunque se sabe que actúa sobre los canales de sodio, como anticonvulsivo, se supone que realiza una depresión del núcleo ventral anterior del tálamo, como antineurálgico, se cree que actúa sobre el sistema nervioso central, disminuyendo la transmisión sináptica, la cual da lugar a la descarga neuronal.

Farmacocinética

Este medicamento presenta una baja solubilidad, además de un metabolismo inducido por otros fármacos y también por autoinducción. Esto genera una pobre relación entre dosis y efecto, lo cual, sumado al riesgo de efectos adversos, aconseja el monitoreo de sus concentraciones plasmáticas para obtener regímenes terapéuticos seguros y efectivos.

Carbamazepina difunde bien al líquido cefalorraquídeo, fluidos duodenales, bilis, saliva y leche. Sin embargo, el monitoreo de este fármaco se realiza en plasma y suero. La determinación de niveles de fármacos en saliva presenta ventajas considerables, como son que la recolección de la muestra es fácil y no invasiva, logrando así una mayor adherencia de los pacientes a los controles de niveles de sus medicamentos. En niños, el muestrear en saliva no pone en riesgo la relación médico-paciente, la que se puede ver afectada al enfrentar al niño a tomas de muestras de sangre. Otra ventaja de usar saliva como fluido de muestra es que permite detectar la fracción libre de un fármaco (no unida a proteína), lo que es importante, ya que su acción terapéutica depende de esta fracción.

Indicaciones Terapéuticas

Epilepsia: está indicada como antiepiléptico. La evidencia que apoya la eficacia del medicamento como antiepiléptico se obtuvo de estudios controlados con fármaco activo en los que participaron pacientes con los siguientes tipos de epilepsia:

- Epilepsia parcial con sintomatología compleja (psicomotora y del lóbulo temporal). Los pacientes con este tipo de epilepsia parecen mostrar una mayor mejoría que los pacientes con otros tipos de epilepsia.
- Epilepsia tónico-clónica generalizada (gran mal).
- Patrones de epilepsia mixta que incluyen las anteriores, u otras epilepsias parciales o generalizadas. Las ausencias (pequeño mal) parece que no se pueden controlar con carbamazepina.

Este fármaco no es un analgésico simple, y no se debe usar para aliviar dolores o molestias triviales.

Contraindicaciones

No se debe usar en pacientes con antecedentes de depresión de la médula ósea, hipersensibilidad al fármaco, miastenia gravis, porfiria aguda intermitente, o sensibilidad conocida a cualquiera de los compuestos tricíclicos como amitriptilina, desipramina, imipramina, protriptilina, nortriptilina, etc. De igual manera y por razones teóricas no se recomienda su uso con inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO). Antes de administrar CARBAMAZEPINA se debe interrumpir la administración de los inhibidores de la MAO durante un mínimo de 14 días, o más, si la situación clínica lo permite.

Restricciones de uso en el embarazo y lactancia

Categoría de riesgo C: En estudios de reproducción realizados en ratas se ha demostrado que carbamazepina tiene efectos adversos cuando se administra por vía oral, en dosis de 10 a 25 veces la dosis máxima diaria para humanos que es de 1,200mg. En humanos, carbamazepina cruza rápidamente (entre 30 a 60 minutos) la barrera placentaria, y el fármaco se acumula en los tejidos fetales, encontrándose los niveles más altos en hígado y riñones que en cerebro y pulmones. Los datos epidemiológicos sugieren que puede haber una asociación entre el uso del medicamento durante

embarazo y ciertas malformaciones congénitas, incluyendo espina bífida. Carbamazepina solamente se debe usar durante el embarazo, si el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto.

En las revisiones retrospectivas sugieren que, en comparación con la monoterapia, puede haber mayor incidencia de efectos teratogénicos asociados con el uso de antiepilépticos en las terapias de combinación. Por tanto, se recomienda la monoterapia para las mujeres embarazadas.

Debido a la posibilidad de reacciones adversas severas causadas por dicha tableta en los lactantes se debe decidir si interrumpir la lactancia o el medicamento, considerando la importancia del fármaco para la madre.

Reacciones secundarias y adversas

El médico debe estar consciente de que la interrupción abrupta de todo fármaco antiepiléptico en un paciente epiléptico sensible puede provocar epilepsias o incluso un estado epiléptico, con riesgos que ponen en peligro la vida. Las reacciones adversas más severas se han observado en el sistema hematopoyético, la piel y el sistema cardiovascular.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia, en particular durante las fases iniciales de la terapia son: vértigo, somnolencia, inestabilidad, náusea y vómito.

Para minimizar la posibilidad de estas reacciones se debe iniciar la terapia con la dosis más baja recomendada.

Sistema hematopoyético: Anemia aplásica, agranulocitosis, pancitopenia, depresión de la médula ósea, trombocitopenia, leucopenia, leucocitosis, eosinofilia y porfiria intermitente aguda.

Piel: Erupción prurítica y eritematosa, urticaria, necrólisis epidémica tóxica (síndrome de Lyell), síndrome de Stevens-Johnson, reacciones de fotosensibilidad, eritema multiforme y nudoso, agravamiento del lupus eritematoso diseminado, alopecia y diaforesis.

Sistema cardiovascular: Insuficiencia cardíaca congestiva, agravamiento de la hipertensión, hipotensión, síncope y colapso, agravamiento de enfermedad arteriocoronaria, arritmias y bloqueo AV,

principalmente tromboflebitis, recurrencia de tromboflebitis, tromboembolia y adenopatía o linfadenopatía.

Sistema digestivo: Náusea, vómito, malestar gástrico y dolor abdominal, diarrea, constipación, anorexia, y sequedad de la boca y faringe, incluyendo glositis y estomatitis.

Metabólicas: Fiebre y escalofrío. Se ha reportado el síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (ADH). Asimismo, se han reportado casos de intoxicación franca por agua, con niveles disminuidos de sodio en suero (hiponatremia).

Interacciones medicamentosas y de otro género

Agentes que pueden afectar los niveles plasmáticos de Carbamazepina:

Los inhibidores del CYP 3A4 inhiben el metabolismo de Carbamazepina y, por tanto, pueden aumentar sus niveles plasmáticos. Los fármacos que se ha demostrado o es de esperarse que aumenten los niveles plasmáticos de Carbamazepina incluyen: cimetidina, danazol, diltiazem, macrólidos, eritromicina, troleandomicina, claritromicina, fluoxetina, loratadina, terfenadina, isoniacida, niacinamida, nicotinamida, propoxifeno, ketoconazol, itraconazol y valproato de verapamilo.

Los inductores del CYP 3A4 pueden aumentar la velocidad del metabolismo de Carbamazepina. Los fármacos que se ha demostrado o que se espera que disminuyan los niveles plasmáticos de Carbamazepina incluyen: cisplatino, clorhidrato de doxorrubicina, felbamato, rifampina, fenobarbital, fenitoína, primidona y teofilina.

Carbamazepina aumenta los niveles de clorhidrato de clomipramina, fenitoína y primidona. Este medicamento induce la actividad del CYP hepático. Por tanto, es de esperar que Carbamazepina disminuya los niveles de los siguientes fármacos: paracetamol, alprazolam, clonazepam, clozapina, dicumarol, doxiciclina, etosuximida, haloperidol, metosuximida, anticonceptivos orales, fensuximida, fenitoína, teofilina, valproato y warfarina.

La administración concomitante de Carbamazepina y litio puede aumentar el riesgo de efectos secundarios neurotóxicos. Se han reportado alteraciones de la función tiroidea en la terapia de combinación con otros medicamentos antiepilépticos.

Se han reportado hemorragias en los pacientes que reciben de manera concomitante anticonceptivos orales, además, Carbamazepina puede reducir la efectividad de ellos.

Dosis y vía de administración

Epilepsia: Adultos y niños mayores de 12 años

Tratamiento inicial: Administrar 200 mg, dos veces al día en tabletas. Aumentar en intervalos semanales agregando hasta 200 mg/día, usando un régimen de dosificación de dos veces al día para las tabletas de liberación prolongada de Carbamazepina, o un régimen de 3 veces o 4 veces al día para otras formulaciones hasta que se obtenga la respuesta óptima. En general, la dosis no debe exceder de 1,000 mg/día en niños de 12 a 15 años y de 1,200 mg/día en pacientes mayores de 15 años. En casos excepcionales se ha usado dosis de hasta 1,600 mg en adultos.

Mantenimiento: Ajustar la dosis al nivel mínimo efectivo, usualmente entre 800 y 1,200 mg/día.

Tratamiento inicial, niños de 6 a 12 años: Administrar tabletas de 100 mg dos veces al día. Aumentar en intervalos regulares, agregando hasta 100 mg/día, usando un régimen de dosificación de dos veces al día para las tabletas de liberación prolongada de Carbamazepina, o un régimen de 3 ó 4 veces al día para las otras formulaciones, hasta que se obtenga la respuesta óptima. En general, la dosis no debe exceder de 1,000 mg/día.

Mantenimiento: Ajustar la dosis en el nivel mínimo efectivo, usualmente 400 a 800 mg/día.

Tratamiento inicial, niños menores de 6 años 10 a 20 mg/kg/día dos o tres veces al día. Aumentar semanalmente hasta lograr la respuesta clínica óptima, administrando 3 ó 4 veces al día.

Mantenimiento: Normalmente, la respuesta clínica óptima se alcanza con dosis diarias menores de 35 mg/kg. Si no se ha logrado una respuesta clínica satisfactoria, se deben medir los niveles en plasma para determinar si se encuentran en el intervalo terapéutico. No se pueden realizar recomendaciones referentes a la seguridad de Carbamazepina para uso con dosis por arriba de 35 mg/kg/24 horas.

Terapia de combinación: Carbamazepina se puede usar sola o con otros agentes antiepilépticos. Cuando se agrega a una terapia anticonvulsiva existente, el fármaco se debe agregar poco a poco, mientras los otros agentes antiepilépticos se mantienen o disminuyen gradualmente; excepto la fenitoína, la cual debe aumentarse.^{1, 2, 3}

6.7.3 Derivados del Ácido Valérico

Ácido Valpróico

Es un medicamento usado en el tratamiento de la epilepsia y del trastorno bipolar; tiene un amplio espectro antiepiléptico y es eficaz en las convulsiones tonicoclónicas generalizadas y en las crisis parciales, en las ausencias y en las mioclonías. Se utiliza en el tratamiento del estado del mal convulsivo y no convulsivo.

Mecanismo de Acción

Antiepiléptico. Su actividad parece estar relacionada con un aumento de los niveles cerebrales del aminoácido inhibidor ácido gamma-aminobutírico (GABA), al inhibir los enzimas encargados de su catabolismo.

Farmacocinética

Absorción: El Ácido Valpróico es rápidamente absorbido en el tracto gastrointestinal. El tiempo para alcanzar la máxima concentración sérica es de 4 a 17 horas. **Distribución:** El volumen de distribución del ácido Valpróico total o libre es de 11 y 92 L por 1.73m² respectivamente. Está ligado a proteínas en un 80% a 90% (dependiente de la concentración). **Metabolismo:** Se metaboliza principalmente en hígado. **Excreción:** De 30% a 50% se excreta en orina como glucorónico conjugado. La vida media terminal es de 9 a 16 horas.

Indicaciones

Monoterapia y terapia combinada, al tratar a pacientes con convulsiones parciales complejas, aisladas o asociadas con otro tipo de convulsiones.

Solo y en terapia combinada, al tratar crisis de ausencia simple y compleja y en conjunto, en pacientes que sufren varios tipos de convulsiones incluyendo crisis de ausencia.

Contraindicaciones

Enfermedad o disfunción hepática.,problemas conocidos del ciclo de la urea, hipersensibilidad al medicamento.

Administración y dosis

Los niveles séricos terapéuticos para la mayoría de los pacientes con convulsiones varían de 50 a 100mcg/mL; sin embargo, no se ha establecido una buena correlación entre la dosificación diaria, niveles séricos y efectos terapéuticos.^{3,6}

Convulsiones parciales complejas

Adultos y niños mayores de 10 años. Monoterapia. Iniciar con 10-15mg/kg diarios VO o IV e incrementar 5-10mg/kg/semana para alcanzar una respuesta clínica óptima, la cual ocurre generalmente debajo de 60mg/kg/día.

La dosificación del medicamento antiepiléptico concomitante puede reducirse aproximadamente 25% cada dos semanas. La reducción puede iniciarse al comienzo de la terapia o retrasarse 1 o 2 semanas si existe preocupación de que la reducción pueda resultar en convulsiones. Si la dosis total excede los 250mg, administrar en dosis divididas.

Terapia conjunta: Ácido Valpróico puede añadirse al régimen del paciente a dosis de 10-15mg/kg diarios. La dosis puede incrementarse 5-10mh/kg/semana para alcanzar una respuesta clínica óptima, la cual ocurre generalmente debajo de 60mg/kg/día. Si la dosis total excede los 250mg, administrar en dosis divididas.

Crisis de ausencias simples y complejas

Iniciar con 15mg/kg diarios, incremente a intervalos de 1 semana 5-10mg/kg diarios hasta que las crisis sean controladas o impidan el incremento los efectos adversos (máximo 60mg/kg diarios). Si la dosis total excede los 250mg, administre en dosis divididas.

Interacciones

Alcohol, depresores del Sistema Nervioso Central. Aumenta la depresión del sistema nervioso central. Amitriptilina/Nortriptilina, barbitúricos, diazepam, etosuximida, hidantoínas, fenobarbital, primidona, zidovudina. Los niveles plasmáticos de estos medicamentos pueden incrementarse. Carbamazepina: Los niveles plasmáticos de carbamacepina pueden disminuir mientras los niveles de carbamacepina-10,11-epóxido pueden incrementarse; disminuyen los niveles de ácido valproico. Carbón activado, colestiramina, meropenem, rifampicina. Pueden disminuir los niveles de ácido valproico. Clorpromazina, cimetidina, eritromicina, felbamato, fluoxetina, salicilatos: pueden incrementar los niveles de ácido valproico. Clonacepam. Puede inducir estado de ausencia en pacientes con historia de crisis de ausencia. Lamotrigina. Disminuye los niveles de ácido valproico; incrementa los niveles de lamotrigina. Warfarina. La warfarina puede ser desplazada de su sitio de unión a proteínas, incrementando el efecto anticoagulante.

Reacciones adversa

Cardiovasculares: arritmia, hipertensión, hipotensión, palpitaciones, hipotensión postural, taquicardia, vasodilatación.

Sistema nervioso central: temblor, cefalea, somnolencia, astenia, mareo, insomnio, nerviosismo, ataxia, amnesia, pensamientos anormales, labilidad emocional, depresión, sueños anormales, marcha anormal, agitación, ansiedad, reacciones catatónicas, confusión, disartria, alucinaciones, trastornos del habla, discinesia tardía, vértigo.

Dermatológicas: alopecia, rash, lupus eritematoso discoide, piel seca, furunculosis, rash maculopapular, petequias, prurito, seborrea, eritema multiforme, fotosensibilidad, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis tóxica epidérmica.

Ojos, oídos, nariz, garganta: diplopia, ambliopía, visión borrosa, faringitis, nistagmo, tinnitus, visión anormal, conjuntivitis, sordera, ojos secos, dolor ótico, epistáxis, dolor de ojo, otitis media, fotofobia, perversión del gusto, pérdida del sentido del oído.

Gastrointestinal: náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea, anorexia, dispepsia, constipación, boca seca, eructos, incontinencia fecal, flatulencia, gastroenteritis, trastornos gastrointestinales, glositis, hematemesis, apetito incrementado, pancreatitis, absceso periodontal, estomatitis, desórdenes dentales, pancreatitis aguda.

Precauciones

Embarazo: Categoría D. **Lactancia:** se excreta en la leche materna. **Niños:** utilice con extrema precaución en niños menores de dos años de edad por incrementarse el riesgo de hepatotoxicidad. La seguridad y eficacia del divalproex sódico para la profilaxis de migraña no está establecida en pacientes menores de 16 años de edad. La seguridad y eficacia de divalproex sódico para la profilaxis de migrañas en niños, convulsiones parciales complejas, crisis de ausencia simple y compleja y convulsiones múltiples que incluyen crisis de ausencia no ha sido establecida en niños menores de 10 años de edad. La seguridad y eficacia de las inyecciones de ácido valproico no ha sido establecida en niños menores de 2 años de edad. **Ancianos:** reduzca la dosis inicial y base la dosis terapéutica en la respuesta clínica.^{1,2,3}

6.7.4 Barbitúrico

Fenobarbital

El fenobarbital o fenobarbitona es un barbitúrico, fabricado por primera vez por Bayer bajo la marca Luminal®. Es el anticonvulsivo más usado en la actualidad y también el más antiguo. Tiene propiedades sedantes e hipnóticas, pero, al igual que pasa con el resto de barbitúricos, en este aspecto se usan más las benzodiacepinas. La OMS recomienda su uso para controlar las convulsiones en los países en desarrollo. Es un medicamento esencial según la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS, lista que enumera los medicamentos esenciales en un sistema básico de atención sanitaria. En países más desarrollados, no es el medicamento de primera elección para la mayoría de ataques, aunque se usa bastante en casos de convulsiones neonatales. El fenobarbital fue ampliamente acogido como el primer medicamento anticonvulsivo realmente efectivo.^{4,6}

Mecanismo de acción

Parece ser que actúa impidiendo la propagación de las descargas neuronales a partir del foco epiléptico y deprime también, parece ser, el mismo foco epiléptico. No se sabe muy bien a qué se debe esta acción. La administración de fenobarbital produce aumento de la concentración de adrenalina y serotonina, y también se elevan las concentraciones cerebrales del GABA. De este modo facilita la transmisión sináptica mediada por GABA y por tanto de potenciales inhibidores. Se cree que este es el mecanismo responsable de la acción antiepiléptica ya que aparece a dosis antiepilépticas frente a las dosis hipnóticas.

Farmacocinética

El fenobarbital tiene una biodisponibilidad oral de un 90%. El pico de concentración plasmática llega a las 8-12 horas después de la administración oral. Es uno de los barbitúricos de acción más prolongada, con una vida media de eliminación de 2 a 7 días, y su grado de unión a las proteínas plasmáticas es bajo, de un 20 a un 45%. Se metaboliza principalmente en el hígado, principalmente vía hidroxilación y glucuronodización, e implica a muchas isozimas del sistema citocromo P-450 oxidasa. También implica al sistema citocromo P450 2B6. Se excreta vía renal. ⁶

Indicaciones

En función de su vía de administración y su concentración el producto es hipnótico, anticonvulsivo o sedante.

Solución inyectable, tratamiento de la epilepsia; status epiléptico; coadyuvante del tratamiento de episodios convulsivos agudos asociados a tétanos; coadyuvante de la anestesia. La solución inyectable al 20% está particularmente indicada en los casos en que la medicación por vía oral es imposible o inadecuada; crisis generalizadas tónico-clónicas y crisis parciales simples.

Tratamiento de convulsiones. Profilaxis y tratamiento de crisis convulsivas, excepto las de ausencia.

En el tratamiento del status epiléptico se usa, como primera opción, benzodiazepinas de acción rápida como el diazepam o el lorazepam. Si éstos fallan, se recurre a la fenitoína, con el fenobarbital como alternativa.

Se usa, como primera opción, en los casos de convulsiones neonatales.

Posología y forma de administración

Solución inyectable:

Adultos: Anticonvulsivo, la dosis habitual es de 100 a 320 mg, repetida, si es necesario, hasta una dosis máxima de 600 mg durante un período de 24 horas. Se inyectará por vía intramuscular o bien, una vez diluida, lentamente, por vía intravenosa.

Niños: Anticonvulsivo: por vía intravenosa lenta, una vez diluido según se indica en “Forma de administración”, de 10 a 20 mg por Kg de peso corporal como dosis única de carga. Mantenimiento: por vía intravenosa lenta, una vez diluido, de 1 a 6 mg por Kg de peso corporal al día.

Comprimidos

Adultos: Epilepsia, la dosis para adultos es de 1 – 3 mg/kg/24 h. Esta dosis se administrará dividida en 2 dosis diarias. Estas dosificaciones se irán adaptando progresivamente hasta la dosis de sostén individual adecuada.

Niños: Epilepsia la dosis para niños es de 1-6 mg por Kg de peso corporal al día, pudiéndose administrar en dos tomas.

Contraindicaciones

No deberán utilizarse en caso de hipersensibilidad al fenobarbital, intoxicación aguda por alcohol, administración simultánea de somníferos o analgésicos, así como en caso de intoxicación por estimulantes o psicofármacos sedantes. El fenobarbital está también contraindicado en pacientes con enfermedad respiratoria en la que es evidente la disnea u obstrucción. Asimismo, ante la aparición de porfiria hepática latente o manifiesta, trastornos de la función hepática o renal, o bien ante lesiones

graves del miocardio, estos preparados sólo podrán administrarse tras valorar cuidadosamente la relación riesgo-beneficio, manteniendo una estricta monitorización del paciente.

Embarazo y lactancia

Embarazo: A pesar de que la terapia anticonvulsiva no debe de ser interrumpida durante el embarazo, se recomienda sin embargo, que el tratamiento con estos preparados en mujeres embarazadas se valore en función de la gravedad del cuadro clínico (p.ej. según el riesgo de aparición del estado epiléptico), ya que no puede excluirse con seguridad un efecto perjudicial sobre el feto por la toma del medicamento. Los barbitúricos atraviesan fácilmente la placenta tras la administración oral o parenteral. Se distribuyen por los tejidos del feto. Se ha demostrado que los barbitúricos aumentan la incidencia de anomalías fetales. El uso de barbitúricos durante el último trimestre del embarazo puede producir dependencia física, dando lugar a síntomas de abstinencia en el neonato. El médico deberá procurar que la dosificación sea la mínima posible, especialmente entre los 20 y 40 primeros días de la gestación. Durante este tiempo, deberá evitarse en lo posible la combinación con otros anticonvulsivos (antiepilépticos) u otros medicamentos. **Lactancia:** Los barbitúricos se excretan en la leche materna, pudiéndose producir con su uso depresión del sistema nervioso central en los lactantes.

Interacciones

Alcohol; medicamentos que actúan sobre el sistema nervioso central; los barbitúricos pueden incrementar la formación de enzimas hepáticas que aceleran el metabolismo de algunos medicamentos; anticoagulantes derivados de la cumarina o de la indandiona, el fenobarbital baja sus niveles plasmáticos y causa una disminución de la actividad anticoagulante., Corticosteroides, Griseofulvina, Doxiciclina, Fenitoína, valproato sódico ácido valproico, anticonceptivos que contengan estrógenos, corticotropina y carbamazepina.

Reacciones adversas

Al comienzo del tratamiento de la epilepsia suele aparecer cansancio que, por lo general, desaparece en el curso del tratamiento. En niños y ancianos pueden presentarse ocasionalmente estados de excitación paradójica y confusión.

Raramente se observan reacciones de intolerancia (fiebre, alteración de la función hepática, fotosensibilidad, así como reacciones dérmicas graves, como p. ej. dermatitis exfoliativa y síndrome de Stevens-Johnson), alteraciones hepáticas, renales o de la médula ósea. Si se producen reacciones dermatológicas, se debe interrumpir el tratamiento. Una interrupción brusca tras un tratamiento prolongado puede provocar un síndrome de abstinencia ^{2, 3,9}

6.7.5 Hidantoínas

Fenitoina

Fue el primer fármaco que sin tener actividad sedante demostró ser un buen antiepiléptico. Antagoniza a nivel experimental las convulsiones producidas por electroshock y por cardiazol.

Mecanismo de acción

Parece que actúa sobre la difusión de la actividad anormal pero sin acción depresora sobre el propio foco. Aumenta el umbral para la iniciación de fenómenos de post-escarga y además reduce la duración y amplitud de tales fenómenos. Deprime las descargas repetitivas y bloquea posibles fenómenos postetánicos. Su acción se define como de estabilizadora de las membranas de las neuronas excitables. Van a deprimir la excitabilidad de neuronas tálamo-corticales y aumenta las concentraciones cerebrales de serotonina y GABA. Al mismo tiempo disminuye la conductancia del ión Na⁺ y facilita mecanismos inhibidores mediados o el Cl⁻.²

Indicaciones

Se utiliza para las crisis generalizadas y también se puede usar en las crisis parciales, siendo además de utilidad en neuralgias de trigémino y como antiarrítmico (acciones anestésicas locales y antiarrítmicas).

Reacciones adversas

A dosis habituales raras veces aparecen fenómenos depresores del SNC, trastornos oculomotores o cerebelosos antes de la somnolencia. Provoca hirsutismo en los brazos y tronco, y gingivitis.

Interacciones

Fenitoína se comporta como inductor enzimático de la carbamazepina y de anticoagulantes orales. Todos los medicamentos que son inductores enzimáticos van a disminuir sus niveles plasmáticos. Sulfamidas bloquean el metabolismo de la fenitoína, aumentando las concentraciones plasmáticas de ésta.^{2, 3}

6.7.6 Benzodiazepinas. Clonazepam

Acción Terapéutica: Ansiolítico, Antipánico, Antifóbico y Anticonvulsivante.

Características Farmacológicas:

Clonazepam posee todos los efectos farmacológicos característicos de las benzodiazepinas: ansiolítico, sedante, miorelajante y anticóncial. Al igual que sucede con las demás benzodiazepinas, se cree que tales efectos se deben fundamentalmente a la inhibición posináptica mediada por el GABA; los estudios realizados con animales, no obstante, ponen de manifiesto, además un efecto de clonazepam sobre la serotonina. De acuerdo con los datos obtenidos en animales y los estudios electroencefalográficos (EEG) realizados en el ser humano, clonazepam disminuye rápidamente muchos tipos de actividad paroxismal: descargas de puntas y ondas en las crisis de ausencias típicas (petit mal), ondas y puntas lentas, ondas y puntas generalizadas, puntas de localización temporal, así como ondas y puntas irregulares.^{2, 8,9}

Indicaciones

Trastorno de Pánico: Clonazepam está indicado en el Trastorno de Pánico con o sin agorafobia.

Trastornos comiciales: Clonazepam está indicado solo o como adyuvante, en el tratamiento del síndrome de Lennox-Gastaut (variante del Petit Mal), crisis convulsivas acinéticas y mioclónicas. Puede ser empleado en pacientes con crisis de ausencia (Petit Mal) refractarias a las succinimidas.

Clonazepam está indicado como fármaco de segunda elección en los espasmos infantiles (Síndrome de West).

Posología:

La dosis de clonazepam debe adaptarse en forma individual para cada paciente de acuerdo a la respuesta clínica y tolerancia. La dosis de mantenimiento será alcanzada luego de un ajuste posológico progresivo, con el objeto de prevenir los efectos adversos al iniciar el tratamiento; se alcanza habitualmente en el curso de 1 a 3 semanas. Se recomienda fraccionar la dosis diaria en dos o tres tomas durante el periodo de ajuste. Una vez alcanzada la dosis de mantenimiento, la misma puede ingerirse en una sola toma al acostarse. Si fuesen necesarias varias tomas diarias se recomienda ingerir la dosis mayor al acostarse.

Adultos: La dosis inicial recomendada es de 1 a 2 mg/día, la que será incrementada entre 0,5 a 1 mg cada 3 días hasta alcanzar la dosis de mantenimiento. La dosis habitual es de 2 a 4 mg/día y la máxima de 20 mg/día.

Niños: La dosis inicial para niños de 10 a 16 años o con más de 30 kilos es similar a la de los adultos (1 a 2 mg/día) y la dosis habitual recomendada de 1,5 a 3 mg/día. Si el clonazepam se utiliza como terapéutica asociada a otros anticonvulsivante habría que adaptar la dosis de cada fármaco a fin de obtener el efecto deseado.

Trastorno de Pánico, Ansiedad Generalizada y/o Agorafobia la dosis debe ajustarse a cada caso particular, recomendándose iniciar con 0,5-1 mg/día en 1 o 2 tomas diarias, hasta alcanzar la dosis efectiva tolerable. La experiencia clínica demuestra un rango posológico de 1a 5 mg diarios.³

Farmacocinética:

Absorción: Después de la administración oral de clonazepam, su principio activo (clonazepam) se absorbe en forma rápida y total. Las concentraciones plasmáticas máximas se registran en la mayoría de los casos al cabo de 1-4 horas de la toma del medicamento. La biodisponibilidad por vía oral es del 90%. Tras la administración diaria de 6 mg (divididos en 3 dosis diarias), las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio oscilan entre 25 y 75 mg/ml. Las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio después de la administración de dosis repetidas pueden llegar a ser cuatro veces (dosis única diaria) u ocho veces (tres dosis diarias) superiores a las observadas tras la administración de una sola dosis.

Distribución: El volumen medio de distribución de clonazepam se calcula en unos 3 l/Kg. Su grado de fijación a proteínas es del 85%. Se puede estimar que clonazepam atraviesa la barrera placentaria, y se ha detectado su presencia en la leche materna.

Metabolismo: La transformación metabólica de clonazepam se produce por hidroxilación oxidativa y reducción del grupo 7-nitro, con formación de compuestos 7-amino o 7-acetilamino, que pueden conjugarse para formar nuevos metabolitos. El principal metabolito es 7-amino-clonazepam, con escasa actividad anticonvulsivante. Se han identificado, además, otros cuatro metabolitos, pero en menor proporción.

En un plazo de 4-10 días, se elimina por la orina el 50-70% de la radiactividad total de una dosis oral de clonazepam marcado y por las heces, el 10-30%, casi exclusivamente en forma de metabolitos libres o conjugados. Menos del 0,5% se recupera en la orina en forma de clonazepam inalterado.

Eliminación: La vida media de eliminación oscila entre 20 y 60 horas (promedio: 30 horas).^{1,2}

Contraindicaciones:

Clonazepam no debe utilizarse en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a las benzodiazepinas, con evidencia clínica o bioquímica de enfermedad hepática significativa ni con insuficiencia respiratoria severa.

Precauciones:

Generales: Empeoramiento de las convulsiones: Si se utiliza en pacientes en los cuales coexisten distintos tipos de trastornos convulsivos, el clonazepam puede aumentar la incidencia o precipitar el umbral de la crisis tónico clónicas generalizadas (gran mal). En este caso, puede ser necesario agregar anticonvulsivante apropiados o modificar el régimen posológico. El uso concomitante de ácido valproico y clonazepam puede generar estados de ausencia.

Riesgos de la suspensión abrupta: La suspensión abrupta de clonazepam, particularmente en los pacientes sometidos a terapias anticomiciales con altas dosis y prolongadas, puede precipitar el estado epiléptico. De ahí que sea prudente disminuir el régimen de dosificación de manera gradual cuando se

va a interrumpir la terapia con clonazepam. A medida que se produce la suspensión gradual, es posible que sea necesario recurrir a una terapia simultánea de sustitución con otro anticonvulsivante.

Advertencias:

Interferencias con la función cognitiva y motora: Debido a que clonazepam ejerce efectos depresores sobre el SNC, los pacientes tratados con este fármaco deberán ser advertidos de la necesidad de evitar tareas riesgosas que exijan un cierto grado de alerta mental, como operar maquinarias o conducir vehículos. También se les debe recomendar, que durante la terapia con clonazepam, deben evitar el consumo de bebidas alcohólicas o el uso concomitante con otros depresores del SNC.

Riesgos durante el embarazo: Datos provenientes de distintas fuentes señalan ciertos riesgos relacionados con el uso de clonazepam durante el embarazo.

Aspectos generales de las benzodiazepinas: En diversos estudios se ha sugerido un mayor riesgo de malformaciones congénitas asociadas con el uso de benzodiazepinas.

Interacciones Medicamentosas:

Clonazepam puede administrarse simultáneamente con otros uno o más fármacos antiepilépticos, pero la adición de un nuevo fármaco a la pauta terapéutica debe llevar consigo una cuidadosa valoración de la respuesta al tratamiento, pues aumenta el riesgo de efectos secundarios (por ej., sedación, apatía).

Si se decide asociar varios antiepilépticos, será preciso ajustar la dosis de cada uno para conseguir el efecto deseado.

La administración simultánea de inductores enzimáticos, tales como barbitúricos, hidantoínas o carbamazapina, puede aumentar el metabolismo del clonazepam sin modificar su grado de fijación a las proteínas plasmáticas. Por el contrario, clonazepam solo no parece inducir las enzimas responsables de su propio metabolismo.

Con la administración simultánea de clonazepam y fenitoína o primidona se ha descrito, en ocasiones, un aumento de la concentración sérica de estos dos últimos fármacos.

La combinación de clonazepam y ácido valproico se ha asociado ocasionalmente con un estado epiléptico de "petit mal".

La administración simultánea de clonazepam y otros fármacos de acción central (p.ej.: antiepilépticos, anestésicos, hipnóticos, antipsicóticos, analgésicos, miorrelajantes), pueden dar lugar a una mutua potenciación de sus efecto. Igual sucede, y muy especialmente, con el alcohol.

Si se decide asociar varios medicamentos de acción central, será preciso ajustar la dosis de cada fármaco para conseguir un resultado óptimo.

Los pacientes epilépticos tratados con clonazepam deben abstenerse totalmente del consumo del alcohol, puesto que su ingestión podría alterar los efectos farmacológicos, disminuir la eficiencia del tratamiento o provocar efectos secundarios imprevistos.

Se deberá proceder con cautela al utilizar inhibidores del citocromo P-450, especialmente fungicidas orales, en forma simultánea con Clonazepam.

Reacciones Adversas:

Los efectos colaterales de clonazepam se asocian con la depresión del SNC. La experiencia en el tratamiento de las convulsiones ha demostrado que alrededor del 50% de los pacientes presentan somnolencia, y alrededor del 30%, ataxia. En algunos casos, estos efectos pueden disminuir con el tiempo; se observan problemas de conducta en alrededor del 25% de los pacientes.^{2, 3, 6}

6.6 Butirofenona. Haloperidol

Acción Terapéutica Antipsicótico. Antiemético. Adyuvante en el tratamiento del dolor crónico.

Acción Farmacológica

Haloperidol es un neuroléptico, perteneciente al grupo de las butirofenonas. Haloperidol es un potente antagonista de los receptores dopaminérgicos centrales y, por lo tanto, clasificado como un neuroléptico muy incisivo.

Haloperidol produce una eficaz sedación psicomotriz, que explica el favorable efecto que produce en manía y otros síndromes de agitación (ver Indicaciones). Sobre la base de su actividad límbica, haloperidol posee una actividad sedativa neuroléptica y ha demostrado ser útil como adyuvante en el tratamiento del dolor crónico.

Los efectos antidopaminérgicos más periféricos explican su acción sobre náuseas y vómitos (vía la zona quimiorreceptora gatillo), la relajación de los esfínteres gastro-intestinales y el aumento de liberación de prolactina (a través de una inhibición de la actividad del factor de inhibición de la prolactina, PIF).

Farmacocinética:

Los niveles plasmáticos máximos de haloperidol se producen entre 2 y 6 horas después de la administración oral y a los 20 minutos aproximadamente después de la administración intramuscular. Después de la administración oral, la biodisponibilidad de la droga es del 60-70%.

La vida media plasmática (eliminación final) es de 24 horas (rango = 12-38) después de la administración oral y de 21 horas (rango = 13-36) después de la administración intramuscular. Se ha sugerido que se requiere una concentración plasmática de haloperidol variable entre 4 µg/l hasta un límite máximo de 20 a 25 µg/l para que se produzca la respuesta terapéutica. Haloperidol cruza la barrera hematoencefálica fácilmente. La unión a proteínas es del 92%.

La excreción se produce con las heces (60%) y con la orina (40%). Aproximadamente el 1% de haloperidol ingerido se excreta sin cambios por la orina. El volumen de distribución a estado estable (VD_{ss}) es grande (7.9 + 2.5 l/kg).

Indicaciones:

Como agente neuroléptico en:

- Delirios y alucinaciones en:

Esquizofrenia aguda y crónica;

Paranoia;

Estados confusionales agudos, alcoholismo (síndrome de Korsakoff)

- Delirios hipocondríacos
- Trastornos de la personalidad: paranoide, esquizoide, tipo esquizofrenia, antisocial, borderline y otras personalidades.

Como agente anti-agitación psicomotriz en:

- Manía, demencia, retraso mental, alcoholismo;
- Trastornos de la personalidad: compulsiva, paranoide, histriónica y otras personalidades.
- Agitación, agresividad, impulsos delirantes en pacientes geriátricos.
- Trastornos de conducta y del carácter en niños.
- Movimientos coreicos.
- Singulto (Hipo).
- Tics, tartamudeo.

Como adyuvante en el tratamiento del dolor crónico severo:

Sobre la base de su actividad límbica, Haloperidol generalmente permite reducir la dosis del analgésico (habitualmente un morfínomimético).

Como antiemético en: Náuseas y vómitos por varias causas. Haloperidol es la medicación de elección cuando las medicaciones antinauseosas y antieméticas clásicas no son lo suficientemente activas^{5,6}

Posología y Formas de Administración

Las dosis sugeridas son sólo promedios, por lo tanto se debe ajustar la dosis en forma individual para cada paciente, de acuerdo con la respuesta al tratamiento. Esto generalmente implica una titulación ascendente durante la fase aguda, y una reducción gradual durante la fase de mantenimiento, de modo de poder determinar la dosis efectiva mínima. Dosis altas sólo deberían ser administradas a pacientes con baja respuesta a esquemas posológicos con bajas dosis.

En niños

1 gota (0.1 mg) cada 3 kg de peso corporal 3 veces por día por vía oral; puede ajustarse en caso de ser necesario.

Efectos colaterales y secundarios:

Administrado en bajas dosis (1 ó 2 mg/día), los efectos adversos son infrecuentes, leves y transitorios. En pacientes que reciben dosis más altas pueden aparecer algunos efectos colaterales con mayor frecuencia.

Los más comunes son los efectos a nivel neurológico.

Adultos

- Como agente neuroléptico:

* Fase aguda: episodios agudos de esquizofrenia, delirium tremens, paranoia, confusión aguda, síndrome de Korsakoff, paranoia aguda.

5-10 mg IV o IM, repetida cada hora hasta obtener un suficiente control sintomático o hasta un máximo de 60 mg/día. Cuando se administra por vía oral, se necesitará prácticamente el doble de la dosis antes mencionada.

* Fase crónica: esquizofrenia crónica, alcoholismo crónico, trastornos crónicos de la personalidad. 1 - 3 mg 3 veces por día por vía oral, pudiendo incrementarse a 10 - 20 mg 3 veces por día, dependiendo de la respuesta.

- Para la agitación psicomotriz:

* Fase aguda: manía, demencia, alcoholismo, trastornos de la personalidad, conducta y carácter, singulto, movimientos coreicos, tics y tartamudeo. 5-10 mg IV o IM.

* Fase crónica: 0.5 - 1 mg 3 veces por día por vía oral, pudiendo si fuera necesario incrementarse a 2 - 3 mg 3 veces por día para obtener una buena respuesta.

- Como adyuvante en el tratamiento del dolor crónico:

0.5 - 1 mg 3 veces por día por vía oral, pudiendo ajustarse si fuera necesario.

- Como anti-emético:

* Vómitos centrales: 5 mg IV o IM

* Profilaxis de vómitos post-operatorios: 2.5-5 mg IV o IM al finalizar la cirugía.

En pacientes geriátricos:

El tratamiento deberá iniciarse con la mitad de la dosis para adultos y ajustarse de acuerdo con la respuesta.

Contraindicaciones

Haloperidol está contraindicado en estados comatosos, depresión del SNC debida a alcohol u otras drogas antidepresivas; enfermedad de Parkinson, conocida hipersensibilidad al Haloperidol, lesión de los ganglios de la base.

Advertencias:

Se han reportado casos aislados de muerte súbita en pacientes psiquiátricos recibiendo medicaciones antipsicóticas, incluyendo Haloperidol. Dado que se ha observado prolongación del intervalo Q-T durante tratamientos con Haloperidol, se aconseja precaución en aquellos pacientes con determinadas condiciones que prolonguen dicho intervalo (síndrome Q-T, hipokalemia, drogas que prolongan el intervalo Q-T), especialmente si se administra Haloperidol por vía parenteral.

Debido a que Haloperidol es metabolizado en el hígado, se recomienda precaución en pacientes con enfermedad hepática.

Se reportó que Haloperidol puede actuar como desencadenante de convulsiones. Se aconseja precaución frente a pacientes epilépticos o con factores que predispongan a las convulsiones (ej: abstinencia alcohólica o daño cerebral).

La tiroxina puede facilitar la toxicidad de Haloperidol. Por lo tanto, debería emplearse con gran precaución en pacientes hipertiroideos. El tratamiento antipsicótico en dichos pacientes debe acompañarse siempre de un adecuado tratamiento para la disfunción tiroidea.

Síntomas agudos de abstinencia como náuseas, vómitos e insomnio han sido raramente descritos después de la interrupción brusca de la administración de altas dosis de drogas antipsicóticas. También puede producirse una recaída aconsejándose la interrupción gradual del tratamiento.

Como con todos los antipsicóticos, Haloperidol no debería utilizarse solo en aquellos casos en los que la depresión es predominante. Puede combinarse con antidepresivos para tratar esos casos en los que coexiste psicosis y depresión.

Si se requiere medicación antiparkinsoniana concomitante, esta deberá continuarse aún después de haber discontinuado la administración de Haloperidol si su excreción es más rápida que la de Haloperidol de manera de prevenir el desarrollo o la agravación de síntomas extrapiramidales. El médico deberá recordar el posible incremento de la presión intraocular cuando se administran drogas anticolinérgicas, incluyendo drogas antiparkinsonianas, concomitantemente con Haloperidol.

Precauciones:

Embarazo y Lactancia:

Haloperidol demostró no producir incrementos significativos en cuanto a anomalías fetales en estudios en un gran número de pacientes. Se han reportado casos aislados de defectos en el nacimiento después de la exposición fetal al Haloperidol, principalmente cuando se administró concomitantemente con otras drogas. Haloperidol debería ser usado durante el embarazo sólo si los beneficios posibles justifican los riesgos potenciales para el feto.

Haloperidol se excreta por la leche materna. Si el uso de Haloperidol se considera esencial, los beneficios de la lactancia natural deberán balancearse frente a los riesgos potenciales. Se han observado síntomas extrapiramidales en niños.^{2,3}

Interacciones medicamentosas

Al igual que con todos los neurolépticos, Haloperidol puede incrementar la depresión del sistema nervioso central producida por otros depresores del SNC, incluyendo alcohol, hipnóticos, sedantes y analgésicos potentes.

También se ha reportado un aumento del efecto central cuando se combina con metildopa.

Haloperidol puede anular el efecto antiparkinsoniano de la levodopa.

Haloperidol inhibe el metabolismo de antidepresivos tricíclicos, aumentando así los niveles plasmáticos de estas drogas.

En estudios farmacocinéticos se han reportado aumentos leves o moderados de los niveles de haloperidol cuando se administró concomitantemente con las siguientes drogas: quinidina, buspirona, fluoxetina. Puede ser necesario reducir la dosis de haloperidol.

Cuando se agrega a la terapia con Haloperidol un tratamiento prolongado con drogas inhibitoras de las enzimas hepáticas como carbamacepina, fenobarbital, rifampicina, puede producirse una significativa reducción de los niveles plasmáticos de haloperidol. Por lo tanto, durante terapias combinadas, la dosis de Haloperidol debería ajustarse según necesidad. Después de interrumpir el tratamiento con dichas drogas, puede ser necesario reducir la dosis de Haloperidol.

DISEÑO METODOLÓGICO

VII. Diseño metodológico

Tipo de estudio: es descriptivo, retrospectivo y de corte transversal ya que permite describir el tratamiento farmacológico utilizado en pacientes epilépticos atendidos en el centro de salud Mántica Bério y se obtienen datos recopilados en un lapso de tiempo determinado.

Población de estudio: 146 pacientes atendidos en el centro de salud Mántica Bério.

Muestra: 73 pacientes que equivalen al 50% del total del Universo.

Criterios de selección de la muestra

Pacientes epilépticos comprendidos en el período de estudio.

Pacientes que recibieron tratamiento farmacológico antiepiléptico.

Pacientes cuyos expedientes clínicos contenían todos los datos requeridos.

Variables

Características socio demográficas.

Tipo de crisis.

Enfermedades asociadas.

Tratamiento Farmacológico.

Método e instrumento de recolección

Para la obtención de los datos requeridos por el estudio, se hizo uso de la revisión de la información disponible en expedientes clínicos de los pacientes epilépticos atendidos en el centro y que fueron facilitados por las autoridades médicas del centro de salud.

Para hacer una búsqueda ordenada de la información se elaboró una ficha recolectora en la que se establecieron los aspectos claves para dar cumplimiento a los objetivos planteados. La guía contiene 7 preguntas abiertas. (Ver anexo N° 1.).

Plan de análisis/ Cruce de variables

Edad-sexo// Tipo de Crisis. (Datos socio demográficos.)

Enfermedades asociadas a la epilepsia //. Tipo de Crisis.

Tratamiento farmacológico// Tipo de Crisis

.

Procesamiento y análisis de la información

Los datos recolectados de los expedientes clínicos fueron procesados mediante el método estadístico descriptivo simple, utilizando para ello el programa Excel versión 2003. Los resultados se presentan en cuadros y gráficos de acuerdo a los objetivos planteados en el estudio.

Operacionalización de Variables

Variables	Definición	Indicadores	Escala de valores
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del estudio.	Porcentajes de pacientes de determinados grupos etáreos : 2-4; 5-9; 10-14; 15-19; 20-34; 35-49; 50-59; 60 a más.	%
Sexo	Características fenotípicas que difieren al hombre de la mujer.	Porcentaje de pacientes masculinos y femeninos.	%
Crisis epiléptica	Evento súbito y de corta duración caracterizado por una anormal y excesiva o bien sincrónica actividad neuronal en el cerebro.	Porcentaje de pacientes con crisis parciales. Porcentaje de paciente con crisis generalizadas.	%
Tratamiento farmacológico	Fármacos adecuados recibidos por el paciente para tratar la epilepsia de acuerdo al tipo de crisis.	Porcentaje de pacientes con tratamiento adecuado o no adecuado para tratar la epilepsia.	%

RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

VIII. Resultados y Análisis de resultados

Cuadro N° 1.

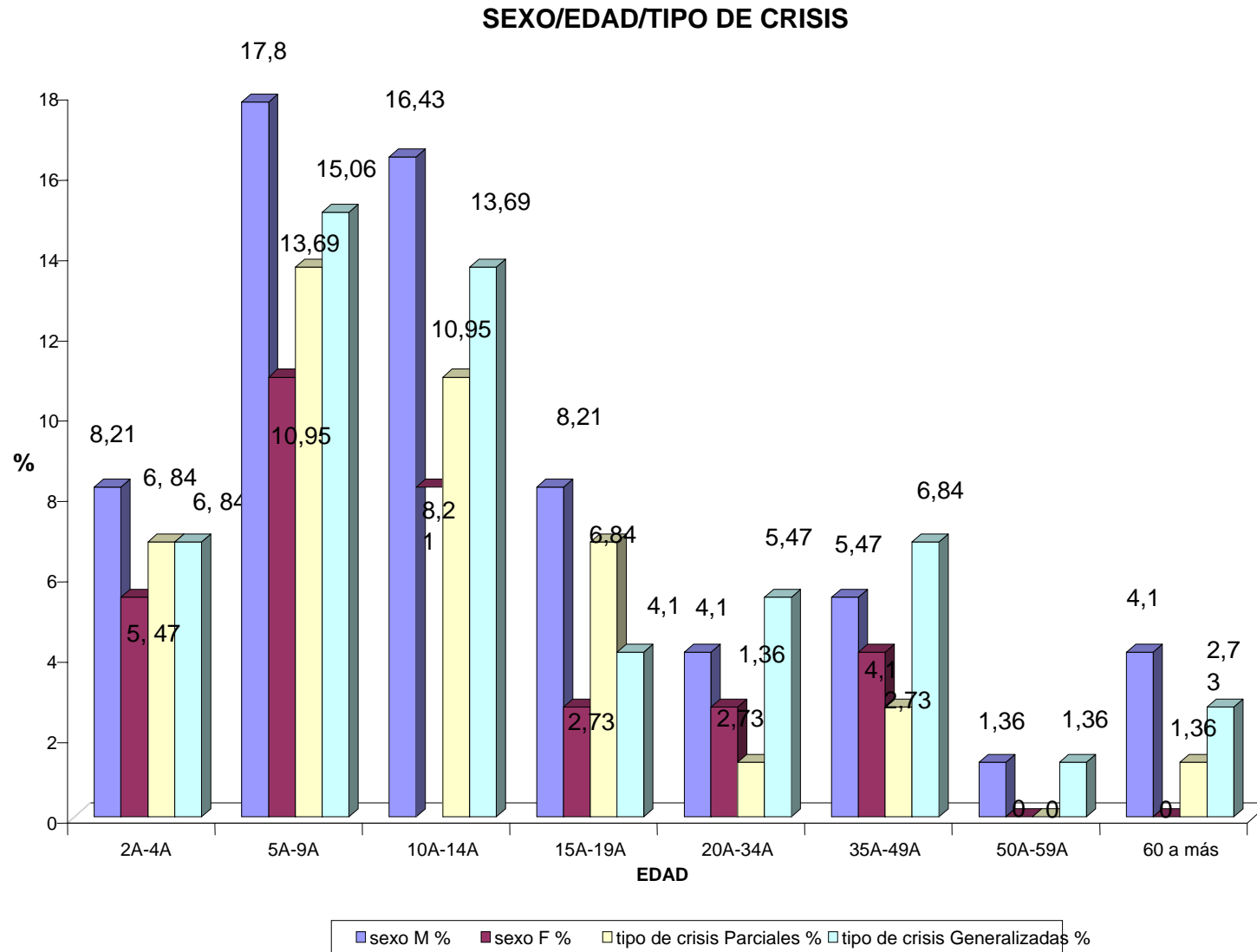
Distribución porcentual de las características socio demográfica y tipo de crisis.

Edad	Sexo.				Tipo de crisis.			
	Masculino		Femenino		Parciales		Generalizadas.	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
2A-4A	6	8.21	4	5.47	5	6.84	5	6.84
5A-9A	13	17.8	8	10.95	10	13.69	11	15.06
10A-14A	12	16.43	6	8.21	8	10.95	10	13.69
15A-19A	6	8.21	2	2.73	5	6.84	3	4.10
20A-34A	3	4.10	2	2.73	1	1.36	4	5.47
35A-49A	4	5.47	3	4.10	2	2.73	5	6.84
50A-59A	1	1.36	-	-	-	-	1	1.36
60 a mas	3	4.10	-	-	1	1.36	2	2.73
Total.	48	65.68	25	34.19	32	43.98	41	56.09

Fuente: Expedientes Clínicos.

El cuadro número N°1, refleja la distribución porcentual de las características socio demográficas y tipo de crisis epilépticas de los pacientes en estudio.

Gráfico No. 1



Análisis N° 1

El grupo más vulnerable de pacientes que padecen de epilepsia según lo reflejado en los expedientes está en el rango de 5A-9A, predominando el sexo masculino con un tipo de crisis generalizadas.

Es preciso mencionar que todas las personas, desde el momento de la concepción hasta el día de su deceso, están en riesgo de sufrir epilepsia. Durante el embarazo, el feto está dispuesto a diversas agresiones físicas, químicas y biológicas (virus, parásitos); anomalías placentarias y a patologías que afectan a la madre, como la hipertensión, que podrían causar falta de oxígeno en el cerebro del embrión e inducir daño en el Sistema Nervioso Central (SNC).

Las causas etiológicas más comunes en este rango de edades son las crisis febriles, traumatismo craneoencefálico debido a golpes o accidentes, alteraciones genéticas enfermedades degenerativas, infecciones del SNC y en otros casos más aislados están los efectos metabólicos y tóxicos. Las personas que tienen epilepsia sin indicios acostumbran a tener su primer ataque entre los 2 y los 14 años de edad. La epilepsia es un trastorno con muchas causas posibles. Cualquier cosa que impida o distorsione el patrón de actividad neuronal normal puede conducir a la aparición de una crisis epiléptica. Se ha observado que algunas personas epilépticas tienen una cantidad más alta de neurotransmisores activos (sustancias encargadas de conducir el impulso nervioso entre las neuronas), lo cual incrementa la actividad neuronal. En otros se ha observado una cantidad baja de inhibidores de dichos neurotransmisores, lo cual también aumenta la actividad neuronal. En ambos casos aparece la epilepsia.

Estado de maduración del cerebro: Aún entre las diferentes edades pediátricas, hay una enorme diferencia en la frecuencia de convulsiones infantiles. En la etapa prenatal el umbral es muy alto y las crisis poco frecuentes; en el recién nacido (primeros 30 días) el umbral es bajo y las crisis frecuentes. Entre los dos y cinco años el umbral va aumentando hasta que alcanza el nivel máximo a los cinco años. De esto se podría deducir que la maduración cerebral por sí sola modifica la frecuencia de las crisis convulsivas. También se puede pensar que los síndromes epilépticos en niños son completamente diferentes a los de los adultos.

Existencia de lesión cerebral. El cerebro puede estar programado para desarrollarse normalmente, pero puede sufrir lesiones durante el embarazo, el nacimiento o más adelante. Las lesiones pueden

deberse a tumores cerebrales, alcoholismo u otras drogas, Alzheimer, meningitis, encefalitis, SIDA, ciertas alergias, etc., porque todo ello altera el normal funcionamiento del cerebro. Los ataques al corazón, infartos y enfermedades cardiovasculares también influyen en la aparición de un ataque epiléptico porque privan al cerebro de oxígeno.

Según el resultado del estudio la epilepsia es más frecuente en el sexo masculino, cuya explicación se data a mecanismos hormonales, pues las hormonas son sustancias químicas que se forman en los órganos y las glándulas y se mueven a través del cuerpo dentro de la corriente sanguínea. Las hormonas esteroides incluyen los grupos de hormonas sexuales más importantes: estrógenos, andrógenos y progestágenos. Estos tres grupos están presentes tanto en el hombre como en la mujer, pero en cantidades diferentes

Las hormonas sexuales tienen diferentes funciones. Básicamente, controlan y mantienen nuestro aparato reproductor. También tienen influencia sobre la masa muscular, la resistencia ósea, las emociones y la conducta. Las hormonas sexuales comienzan a afectar la función cerebral antes del nacimiento, tan pronto como un mes o dos después de la concepción.

Se sabe que las hormonas femeninas, el estrógeno y la progesterona, actúan sobre ciertas células cerebrales, incluyendo las del lóbulo temporal, que es la parte del cerebro donde normalmente comienzan los ataques parciales. El estrógeno excita estas células cerebrales aumentando así las posibilidades de que el ataque se produzca. Sin embargo, la progesterona natural puede inhibir o prevenir los ataques en algunas mujeres.

Generalmente, las hormonas no causan ataques epilépticos, pero pueden influir cuando ocurren. Algunas mujeres con epilepsia experimentan cambios en las características de sus ataques durante los cambios hormonales. No es raro que ciertos tipos de ataques desaparezcan mientras que durante la pubertad, otros empiezan.

En los hombres, las fluctuaciones hormonales son menos marcadas porque no siguen un ciclo mensual. No obstante, sus hormonas (testosterona y sus productos metabólicos) también influyen la función cerebral y pueden tener un impacto en los ataques. Se deben realizar más investigaciones sobre las hormonas, los ataques y la función sexual en hombres con epilepsia.

Una inestabilidad hereditaria pareciera ser la responsable de las formas más comunes de Epilepsia generalizada, especialmente las crisis de ausencia y las tónico clónico en las que existe una historia familiar importante de desordenes similares. Como esto se produce, no ha sido bien establecido, probablemente este con relación a alteraciones en la membrana celular de la neurona que conduce a inestabilidad eléctrica. (11,12,13).

Cuadro N° 2

Distribución porcentual de otras patologías que sufre el paciente según el tipo de crisis.

Tipo de Crisis	Otras patologías.			
	Sí presentan		No presentan	
	N°	%	N°	%
Crisis Parciales	19	26.03	13	17.8
Crisis Generalizadas	20	27.4	21	28.77
Total	39	53.43	34	46.57

Fuente: Expedientes Clínicos

El cuadro N° 2 refleja la distribución porcentual de los paciente epilépticos que SÍ presentaron otras patologías según el tipo de crisis epiléptica fueron 27.4% en las crisis generalizadas; y un 26.03% en las crisis parciales, para un total de 53.43%.

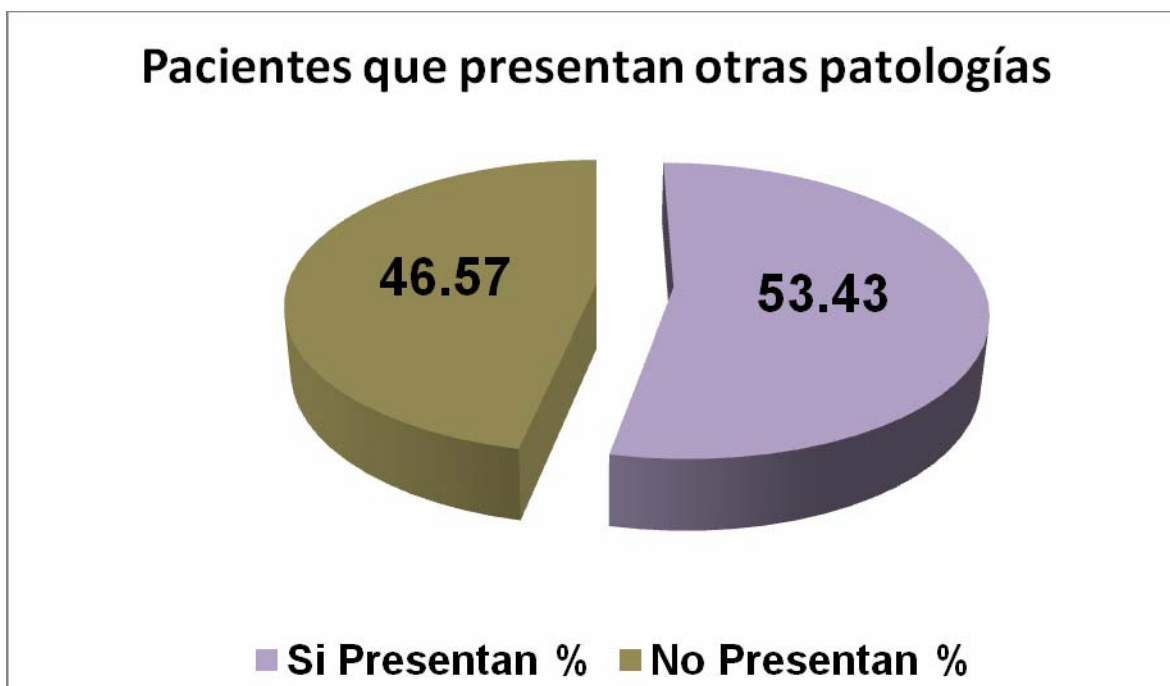
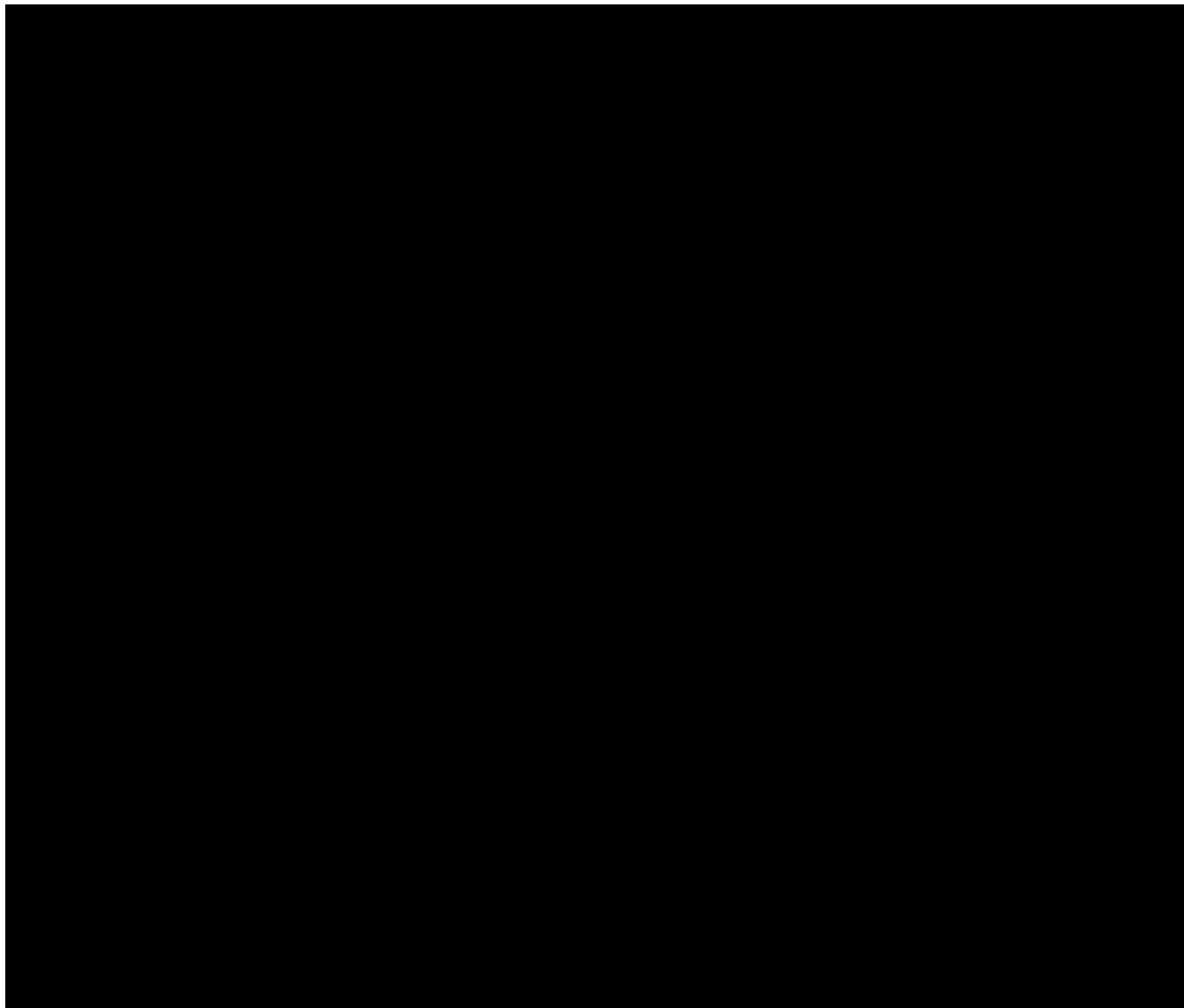


Gráfico N° 2



Cuadro N° 2.1**Distribución porcentual de otras patologías que sufre el paciente según el tipo de crisis.**

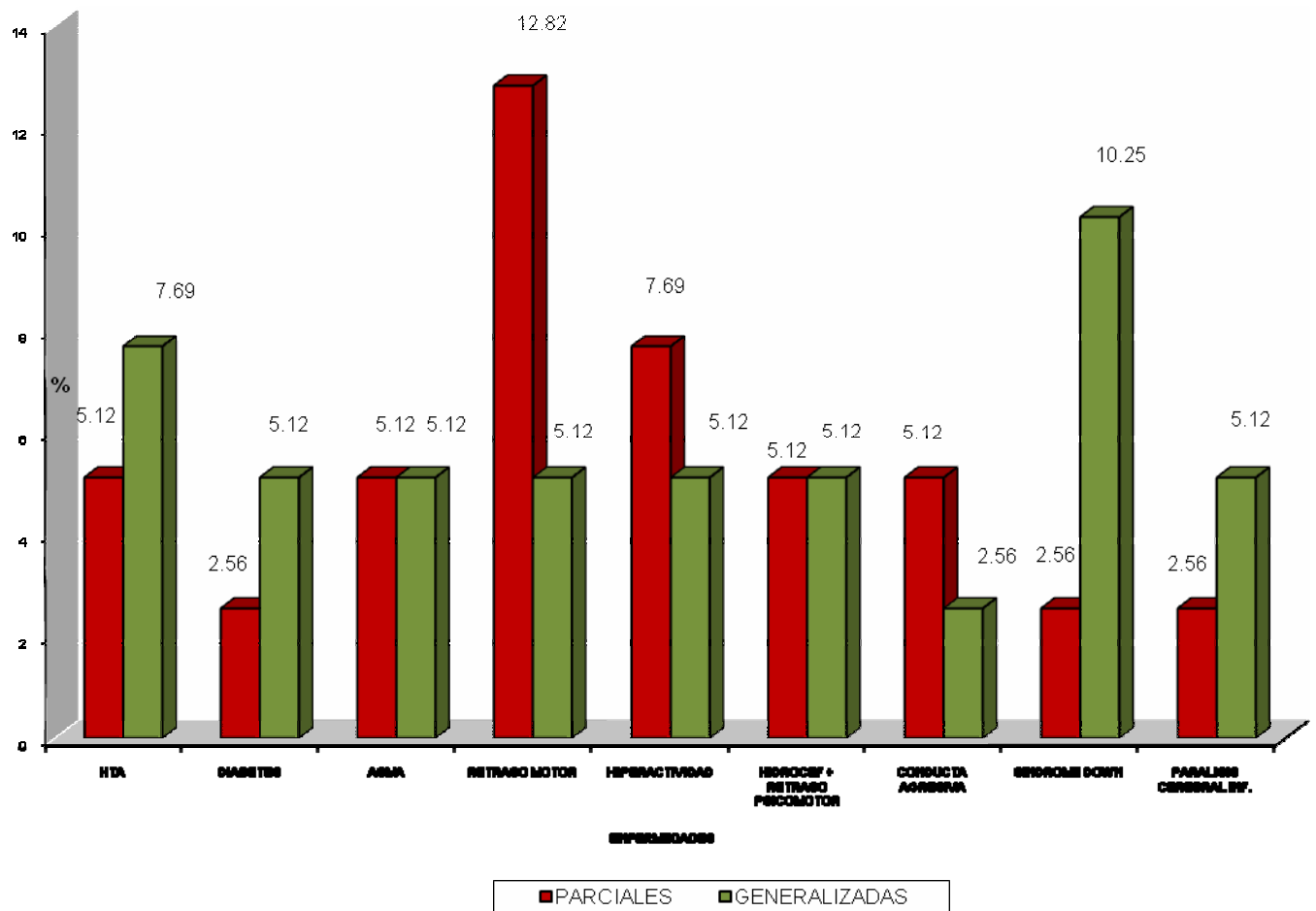
Otras patologías.	Crisis Parciales.		Crisis generalizadas	
	N°	%	N°	%
Retraso motor.	5	12.82	2	5.12
Hiperactividad.	3	7.69	2	5.12
Hipertensión.	2	5.12	3	7.69
Asma.	2	5.12	2	5.12
Hidrocefalia mas Retraso psicomotor	2	5.12	2	5.12
Conducta agresiva	2	5.12	1	2.56
Síndrome de Down	1	2.56	4	10.25
Parálisis cerebral infantil.	1	2.56	2	5.12
Diabetes.	1	2.56	2	5.12
Total.	19	48.67	20	51.21

Fuente: Expedientes Clínicos.

El cuadro N° 2.1 refleja la distribución porcentual de los 39 pacientes que SI presentaron enfermedades asociadas el mayor porcentaje fue de Retraso Motor en crisis parciales con un 12.82% y Síndrome de Down con un 10.25% en crisis generalizadas.

Gráfico N° 2.1

Otras patologías/ Tipo de crisis.



Análisis N° 2

De los 73 pacientes epilépticos, 39 de ellos presentan otras patologías asociadas, siendo el Retraso Motor y Síndrome de Down los de mayor incidencia, particularmente en los niños.

El niño nace con un cerebro en pleno crecimiento y desarrollo, pesando en el momento del nacimiento alrededor de 350 grs. A fines del primer año de vida, este peso se ha duplicado reflejando el gran y acelerado crecimiento que tiene el sistema nervioso central dentro del primer año de vida. Esta etapa de crecimiento y maduración acelerada del SNC es un período “vulnerable” en que si se producen daños en este cerebro en desarrollo, se producirán patrones de daño especiales que son diferentes a las producidas en un cerebro maduro o adulto y que puede resultar en pérdida de funciones previamente adquiridas o no adquiridas, retraso o adquisición anómala de habilidades.

La actividad motora, gracias a la cual el niño explora y reorganiza el medio, es fundamental para su desarrollo, está determinada por el nivel de maduración, hace referencia a la capacidad de control neuromuscular (presión del instrumento, postura del cuerpo, independencia funcional del brazo y mano, coordinación óculo manual).

Las personas que presentan alteraciones o trastornos primarios o secundarios del cerebro tienen mucho más riesgo de padecer epilepsia que la población general. Por eso la epilepsia es una de las manifestaciones clínicas referidas frecuentemente en las personas con retraso motor.

Las personas con síndrome de Down padecen epilepsia con menor frecuencia que las que tienen otros síndromes neurológicos con retraso mental; sin embargo la frecuencia es superior a la de la población general, ya que se aprecia en el 8% de casos, por término medio; es decir, 1 de cada 8 personas con síndrome de Down, padece o padecerá epilepsia a lo largo de su vida.

Según referencias bibliográficas, las personas con síndrome de Down tienen mayor riesgo de padecer epilepsia. Sin embargo, suelen controlarse adecuadamente con fármacos antiepilépticos, por lo que la aplicación de otras medidas terapéuticas, como la dieta cetógena o la cirugía, no suelen tener ninguna cabida en estos pacientes. Cabe señalar que los expedientes clínicos no revelan las causas de dichas enfermedades (13,11, 14).

Cuadro N° 3.

Distribución porcentual de la valoración del tratamiento utilizado según el tipo de crisis epiléptica.

Fármacos	Tipo de crisis				Posología			Párametros de valoración			Valoración			
	Parciales		Generalizadas		Dosis	Vía de adm.	Frecuencia	FN M	Normas del MINS A	Bibliografía	Adecuado		NO adecuado	
	N° de PX	%	N° de PX	%							N° de PX	%	N° de PX	%
Carbamazepina	10	13.69	17	23.28	De ½ a 1 tab de 200 mg	PO	Cada 12 horas	✓	✓	✓	27	36.98	-	-
Ácido Valproico	8	10.95	11	15.06	De 1-2 tab de 200 mg	PO	Cada 12-24 horas	✓	✓	✓	19	26.02	-	-
Fenitoína.	3	4.10	7	9.58	1 tab de 100 mg	PO	Cada 8 horas	✓	✓	✓	10	13.69	-	-
Fenobarbital	2	2.73	1	1.36	1 tab de 100 mg	PO	Cada 24 horas	✓	✓	✓	3	4.10	-	-

Fármacos	Tipo de crisis				Posología			Párametros de valoración			Valoración			
	Parciales		Generalizadas		Dosis	Vía de adm.	Frecuencia	FN M	Normas del MINSA	Bibliografía	Adecuado		NO adecuado	
	Nº de PX	%	Nº de PX	%							Nº de PX	%	Nº de PX	%
Politerapia.	Nº de PX	%	Nº de PX	%										
Carbamazepina	2	2.73	-	-	1 tab 200 mg	PO	Cada 12 h	✓	✓	✓	2	2.73	-	-
Ácido Valpróico					1 tab 200 mg	PO	Cada 24 h							
Clonazepam					1 tab 2 mg	PO	Cada 24 h							
Carbamazepina	4	5.47	1	1.36	1 tab 200 mg	PO	Cada 12 h	✓	✓	✓	5	6.84	-	-
Ácido Valpróico					1 tab 200 mg	PO	Cada 12 h							
Carbamazepina	1	1.36	-	-	3 tab 200 mg	PO	Cada 8 h	X	X	X	-	-	1	1.36
Fenobarbital					1 tab 100 mg	PO	Cada 12 h							
Fenitoína					1 tab 100 mg	PO	Cada 8 h							

Fármacos	Tipo de crisis				Posología			Parámetros de valoración			Valoración			
	Parciales		Generalizadas		Dosis	Vía de adm.	Frecuencia	FN	Normas del MI NSA	Bibliografía	Adecuado		NO adecuado	
	Nº de PX	%	Nº de PX	%							Nº de PX	%	Nº de PX	%
Politerapia.	Nº de PX	%	Nº de PX	%							Nº de PX	%	Nº de PX	%
Ácido Valpróico	-	-	1	1.36	1 tab 200 mg	PO	Cada 12 h							
Fenobarbital	-	-	1	1.36	1 tab 100 mg	PO	Cada 24 h	X	X	X	-	-	1	1.36
Clonazepam					1 tab 2 mg	PO	Cada 24 h							
Ácido Valpróico	-	-	1	1.36	1 tab 250 mg	PO	Cada 8 h							
Haloperidol	-	-	1	1.36	1 tab 5 mg	PO	Cada 24 h	X	X	X	-	-	1	1.36
Clonazepam					1 tab 2 mg	PO	Cada 24 h							
Diazepam					1 tab 5 mg	PO	Cada 24 h							
Carbamazepina	-	-	2	2.73	3 tab 200 mg	PO	Cada 8 h							
Fenobarbital	-	-	2	2.73	1 tab 100 mg	PO	Cada 24 h	X	X	X	-	-	2	2.73
Fenitoína					1 tab 100 mg	PO	Cada 12 h							
Ácido Valpróico					2 tab 200 mg	PO	Cada 12 h							

Fármacos	Tipo de crisis				Posología			Parámetros de valoración			Valoración			
	Parciales		Generalizadas		Dosis	Vía de adm.	Frecuencia	FNM	Normas del MI NSA	Bibliografía	Adecuado		NO adecuado	
	Nº de PX	%	Nº de PX	%							Nº de PX	%	Nº de PX	%
Fenitoína	1	1.36			1 tab 100 mg	PO	Cada 8 h	✓	✓	✓	1	1.36	-	-
Fenobarbital					1 tab 100 mg	PO	Cada 24 h							
Fenitoína	1	1.36			1 tab 100 mg	PO	Cada 12 h	✓	✓	✓	1	1.36	-	-
Ácido Valpróico					1 tab 200 mg	PO	Cada 12 h							
Total	32	43.8	41	56.16							68	93.1	5	6.8
		3										5		

FNM = Formulario Nacional de Medicamentos.

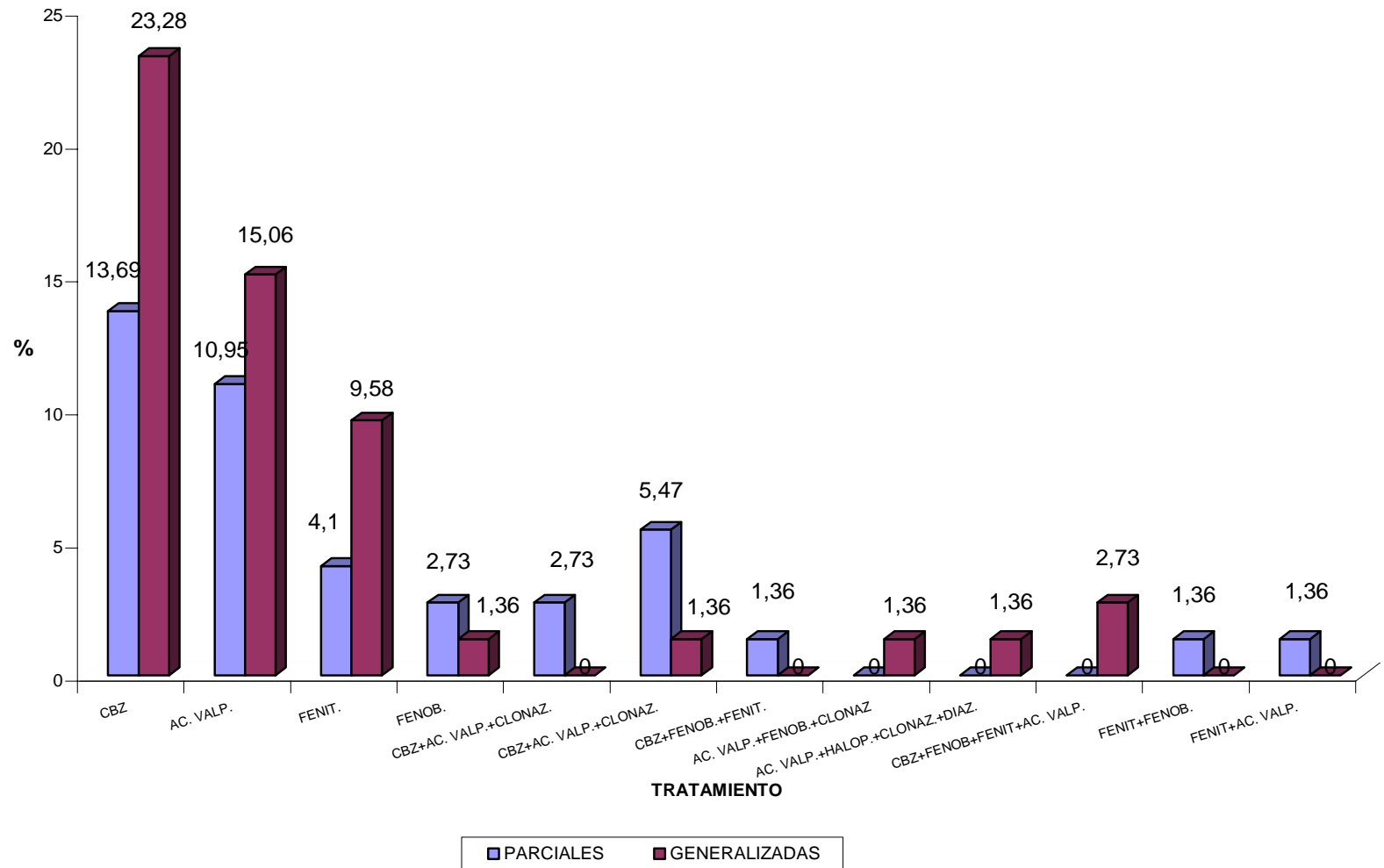
✓ = Indica adherencia a normas, formulario y bibliografía.

X = Indica la NO adherencia a normas, formulario y bibliografía.

PX= Pacientes

Gráfico N° 3

TIPO DE CRISIS/TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

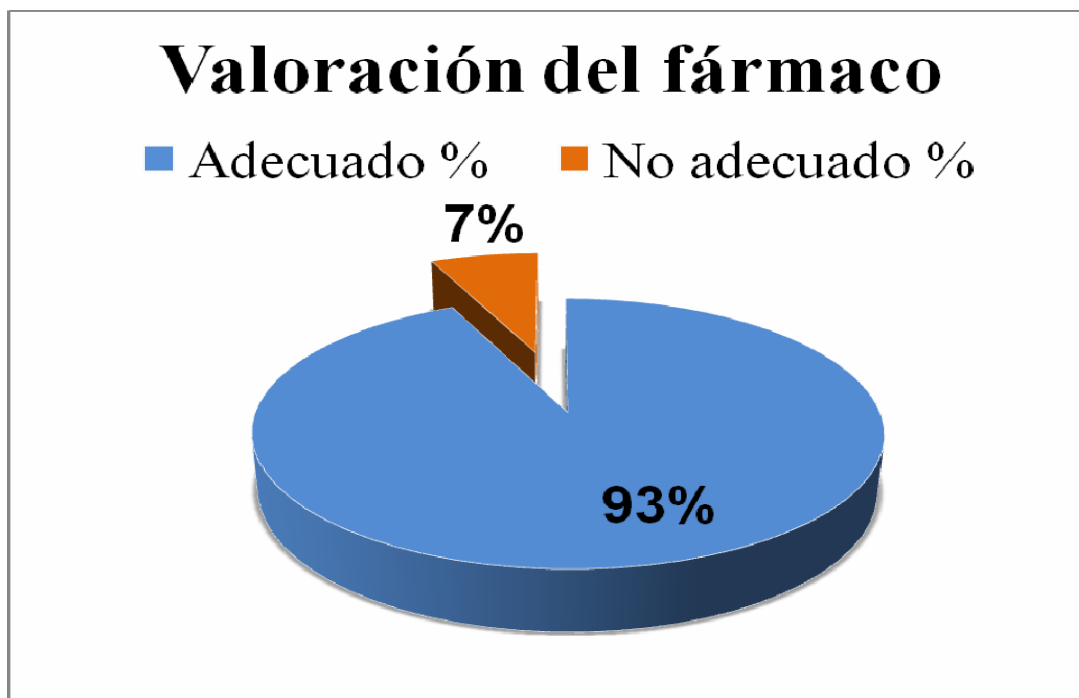


Cuadro N° 3.1

Distribución Porcentual de la Valoración del Fármaco utilizado en los pacientes epilépticos.

Valoración			
Adecuado		No adecuado	
N°	%	N°	%
68	93	5	7

Gráfico N° 3.1



Análisis N° 3.

La terapia clásica que se realiza en el 90% de los pacientes es a través de medicamentos inhibitorios de crisis con el objetivo de disminuir los ataques o crisis convulsivas.

En el estudio, se obtuvo que el 93% de los pacientes epilépticos recibieron el tratamiento farmacológico adecuado, ya que el 80.82% reciben tratamiento en monoterapia tomándose en cuenta la pauta médica de la selección de un solo medicamento como primera elección y que la combinación de 2 o más fármacos debe de ser considerada de segunda opción cuando hayan fracasado varios intentos del control de la crisis en monoterapia.

Según los datos obtenidos, la mayoría son niños menores de 10 años, con los cuales se inició un tratamiento con drogas antiepilépticas de primera línea como lo son: Ácido Valpróico y Carbamazepina, los cuales en comparación con otros anticonvulsivantes ofrecen mayores ventajas, por ej; poseen amplio espectro de actividad, ya que pueden utilizarse en los 2 tipos de crisis (parciales y generalizadas), pueden usarse en niños y adultos, además son medicamentos bien tolerados y están incluidas en la Lista Básica de Medicamentos del MINSA, lo que permite un acceso gratuito a estos.

La combinación de 2 o más fármacos resultó ser necesaria en algunos casos en el control de las crisis epilépticas en monoterapia, sin embargo algunas combinaciones no fueron adecuadas, según la bibliografía consultada, tal fue el caso de 5 pacientes con un 7 % del total de la muestra de los pacientes en estudio, los cuales se citan a continuación:

En crisis parciales, una prescripción de Carbamazepina, Fenobarbital y Fenitoína ésta combinación la prescriben a menudo los médicos, pero según bibliografía se considera inadecuada debido a que el primero inhibe la concentración del segundo pero aumenta la concentración de su metabolito con riesgo de efectos tóxicos en el paciente.

En crisis generalizadas una prescripción de Ácido Valpróico, Fenobarbital y Clonazepam lo cual puede generar estadios de ausencia.

Otra prescripción en crisis generalizadas es de Haloperidol con Ácido Valpróico, Clonazepam y Diazepam; el Haloperidol (indicado en esquizofrenia y otro tipo de psicosis) inhibe la actividad anticonvulsivante del Ácido Valpróico por lo que es necesario aumentar la dosis de éste último para evitar las crisis convulsivas, lo que provoca que aumente el número de reacciones adversas del ác. Valpróico y a su vez éste en combinación con el Clonazepam pueden desarrollar crisis de ausencia, siendo éstas una de los subtipos de las crisis generalizadas.

Dos pacientes con crisis generalizadas, con prescripciones de Carbamazepina, Fenobarbital, Fenitoína y Ácido Valpróico uno de ellos del sexo masculino de 36 años de edad con antecedentes de problemas renales, lo cual debió de haberse valorado el beneficio riesgo tomando en cuenta que la Carbamazepina y el ác. Valpróico en conjunto pueden disminuir la actividad renal. El otro paciente también del sexo masculino de 10 años se consideró inadecuado por la corta edad del paciente y la administración en conjunto de dos anticonvulsivantes potentes seguramente innecesario.

Aunque existen normas de tratamiento editada por el MINSA, para el manejo de pacientes epilépticos, al momento de elegir el fármaco las unidades de salud no obedecen a éstas estrictamente quizás, porque éstas, aún no han sido actualizadas desde el año 2000, además el tratamiento debe ser individualizado en función del tipo de crisis, edad del paciente, otras patologías que sufre el paciente, interacción con otros medicamentos, características específicas del paciente (embarazo) y preferencias del paciente; sin embargo en la práctica no están tan alejados de dichas normas, ya que toman en cuenta bibliografías internacional y el Formulario Nacional de Medicamentos, es por ello que cumplen en un 93% de los pacientes (1,3,4).

CONCLUSIONES

IX. Conclusiones

Después de analizar los resultados provenientes del estudio, se llegó a las siguientes conclusiones:

1. La mayoría de los pacientes afectados con dicha enfermedad, son niños menores de 10 años, predominando el sexo masculino y las crisis generalizadas en todos los grupos de edades.
2. Las otras patologías que padecen los pacientes epilépticos en estudio se presentaron en un 53.43% las cuales las más frecuentes son el Retraso Motor en pacientes que presentaron crisis parciales y Síndrome de Down en pacientes con crisis generalizadas.
3. La valoración del tratamiento farmacológico según tipo de crisis epiléptica, resultó ser adecuado en un 93% y no adecuado en un 7%, predominando el tratamiento no adecuado en las crisis generalizadas.

RECOMENDACIONES

X. Recomendaciones

1. Que el CURIM, procure brindarle mayor documentación bibliográfica sobre interacción medicamentosa a los profesionales sanitarios y que ésta información sea adecuada, actualizada, objetiva, práctica y eficaz.
2. Que el farmacéutico por medio del CURIM promueva la actualización y difusión de las Normas de la Epilepsia al personal de salud con el fin de brindar mejor calidad en la atención.
3. Que el farmacéutico encargado del servicio de farmacia realice siempre la interpretación científica de la prescripción en el proceso de la dispensación con el fin de mejorar la calidad de la prescripción médica.
4. Que la Escuela de Farmacia en coordinación con el MINSA, siga realizando este tipo de estudio para identificar deficiencias y proponer alternativas que mejoren la calidad de vida de los pacientes.

XI. Bibliografía

1. Florez, Jesús; Amsterdam; Elsevier Masson. Farmacología Humana/ -5^{ta} edición-, 2008, pág. 579-605.
2. Goodman Gilman, Alfred/...[et.al]. Las bases farmacológicas de la terapéutica]-8^{va} edición- México; Médica Panamericana 1991.
3. Ministerio de Salud. Formulario Nacional de Medicamentos FNM/ - 6^{ta} ed.- Managua, Nic.:MINSA, 2005, pág.253-272.
4. Ministerio de Salud-Managua, Nic. MINSA, OPS/OMS. Programa de Atención al Paciente con Enfermedades Crónicas no transmisibles/. Pág. 80-91.
5. <http://neurologia.rediris.es/congreso-1/conferencias/epilepsia-4.html>
6. <http://farma.iespana.es/Farmacodinamia/antiepilepticos.htm>
7. <http://es.wikipedia.org/wiki/carbamazepina>
8. http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/Carbamazepina.htm
9. <http://www.infodoctor.org/vademecum/index.php/Fenobarbital>
10. <http://www.impreso.elnuevodiario.com.ni/2007/03/31/especiales/53914>
11. <http://www.hrrio.cl/temas%20de%20salud/desarrollo.htm>

12. <http://neurologia.rediris.es/congreso-1/conferencias/epilepsia-1.html>

13. <http://www.epilepsyfoundation.org/contestacion/lavida/adultos/mujeres/hormonas.cfm>

14. <http://www.down21.org/salud/salud/epilepsia.htm>

ANEXOS

XII. Anexos

Anexo N°1

Ficha recolectora de datos.

Tratamiento farmacológico de la epilepsia en pacientes que asistieron al Centro de Salud Enrique Mántica Berio de Julio a Septiembre 2009.

1. Datos generales:

- ✓ Número de expediente.
- ✓ Edad.
- ✓ Sexo.
- ✓ Ocupación.
- ✓ Nivel escolar.

2. Antecedentes familiares patológicos:

3. Diagnóstico:

4. Tipo de Crisis Epiléptica:

5. Tratamiento utilizado.

- * Dosis.
- * Vía de administración
- * Duración del tratamiento.
- * Frecuencia.
- * Reacciones adversas.

6. Otras enfermedades asociadas a la epilepsia.

Anexo N°2

Epilepsia: un reto para la salud pública

El Programa de Enfermedades Crónicas del Minsa está presente en todas las unidades de salud del país. Y según sus registros, 17 mil 769 personas que sufren de epilepsia son atendidas. Este Ministerio promueve los clubes de personas con enfermedades crónicas, entre los cuales están las que padecen epilepsia. Cada dos semanas estas personas se reúnen para compartir sus experiencias.

Señala que en 2004 fallecieron 64 personas a causa de la enfermedad, sin embargo, hace la salvedad de que “la epilepsia en general tiende a una reducción en cuanto a la mortalidad, esto se debe a que ha habido un adelanto en la tecnología, y el tipo de medicamento logra que el mal sea controlado”.

Entre las causas de la epilepsia mencionó las lesiones cerebrales de cualquier tipo: traumas craneales, secuelas de meningitis y tumores, sin embargo, en muchos casos no hay ninguna lesión, sino únicamente una predisposición de origen genético a padecer las crisis.¹⁰

SILAIS Número de epilépticos

Managua 4106

Matagalpa 1976

Jinotega 1706

Chinandega 1407

Estelí 1157

León 1385

Boaco 955

Mortalidad reportada por epilepsia en Nicaragua del año 2000 a 2004.

Años Fallecidos Tasa por 100 mil

habitantes

2004 57 1.03

2003 80 1.45

2002 74 1.3

2001 59 1.1

2000 69 1.3¹⁰

Anexo N°3

Lista Básica de medicamentos

Enfermedades crónicas no transmisibles.

Código	Descripción	Presentación
01080130	Fenitoína	Cápsula 100 mg
01080140	Fenitoína	Suspensión 125/5 ml
01080170	Carbamazepina	Tabletas 200 mg
01080180	Clonazepam	Tabletas 2 mg
01080190	Ácido Valpróico	Tabletas de 200 mg
01080100	Ácido Valpróico	Solución 200/ml
01080220	Diazepam	Ampollas de 10 mg/2 ml
01080230	Fenitoína	250 mg/5 ml/ FAM
01080240	Fenobarbital	100 mg x Tableta

Nota: Existen otros anticonvulsivantes, pero no están contemplados en lista para el uso del programa.⁴