




Universidad de Chile
Facultad de Medicina
Escuela de ENFERMERIA
FARMACOLOGIA
3 Mayo 2012



FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS



Prof. Asoc. DIEGO BUSTAMANTE (BQ-MSci.)
Programa de Farmacología Molecular y Clínica
ICBM, Facultad de Medicina
Universidad de Chile

Trastornos Convulsivos

- **EPILEPSIAS**
- **ECLAMPSIA**
- **STATUS EPILEPTICO**
- **Crisis febriles**
- **Intoxicaciones**
- **Traumatismos Encefálicos**



ORIGEN:

Hiper-excitabilidad Neuronal en la Corteza Cerebral

OBJETIVOS DE LA TERAPIA ANTICONVULSIVA

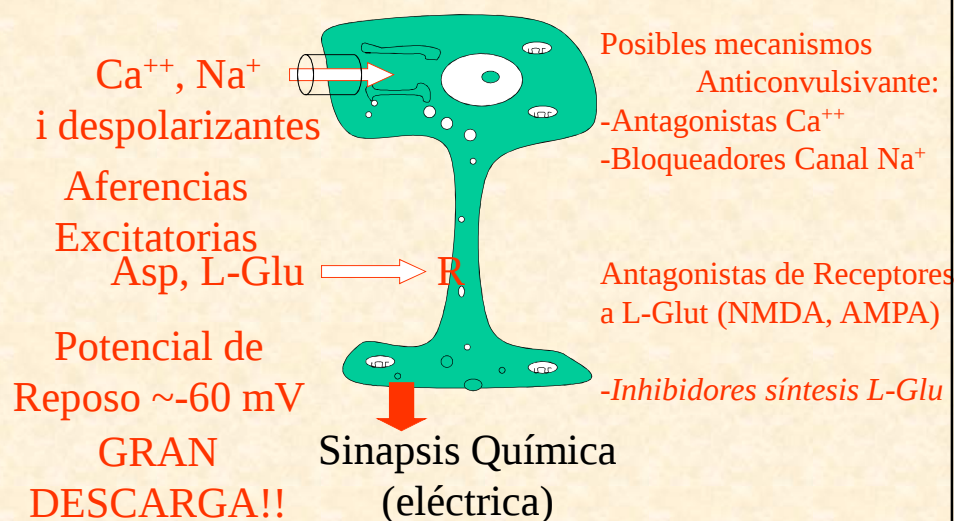
- ↓ generación despolarizaciones paroxísticas
- ↓ sincronización neuronal,
- (-) propagación actividad hipersincrónica
- (-) mecanismos de sincronización tálamo cortical



¡¡Depresión de la Actividad Neuronal!!

FISIOPATOLOGÍA DE LA NEURONA “FOCAL”

Potencial de Reposo -90mVolts

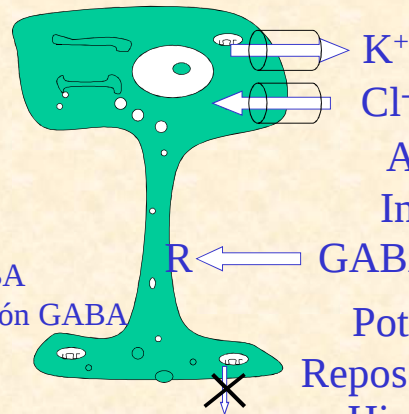


FISIOPATOLOGÍA DE LA NEURONA “FOCAL”

Potencial de Reposo -90mVolts

Posibles mecanismos
Anticonvulsivante:

- Ionoforos Canal K^+
- Bromuros (Br^-)
- Agonistas de GABA
- Moduladores de GABA
- Inhibidores degradación GABA



Aferencias
Inhibitorias

GABA, Glicina

Potencial de
Reposo ~-110 mV
HiperPolarizado
NO
DESCARGA!!

Sinapsis Química
(eléctrica)

EPILEPSIAS: Tratamientos

- Farmacológico (1^{ra} Línea 60%, 2^{da} Línea 10-15%)
- Neuroquirurgico (LobTempAnt 3% en aumento!!!)
- Estimulación Vagal ($\leq 1\%$)
- Estimulación Cerebral Profunda ($\leq 1\%$)
- Dieta Ketogenica



Duncan (2011) *Nature Rev. Neurol.* 7:72-74

FARMACOS ANTIEPILEPTICOS

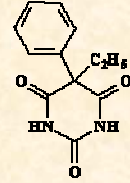
CLASICOS

Bromuros (1857)

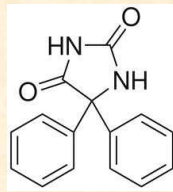
Fenobarbital (1912)

Primidona (1954)

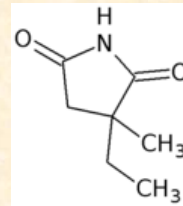
Phenobarbital
 $C_{12}H_{12}N_2O_3$



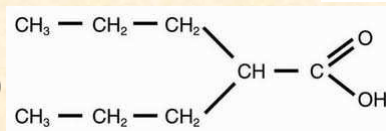
Fenitoina (1937)



Etosuccimida (1960)



Ac. Valproico (1960)



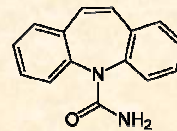
FARMACOS ANTIEPILEPTICOS

NUEVOS 1.0

Carbamazepina (1965)

Oxcarbazepina

Etazepina



Gabapentina

Vigabatrin

Pregabalina

Clonazepam

Clorazepato

Clobazam

Leviracetam

Piracetam

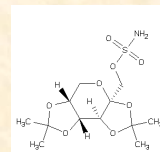
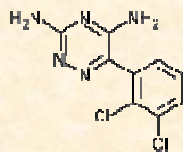
Zonisamida

Trimetadiona

Felbamato

Topiramato

Lamotrigina



FARMACOS ANTIEPILEPTICOS: Farmacodinamia

•ESTABILIZADORES DE MEMBRANAS

Bloqueo Canales Na^+ y Ca^{++} f(x) Volt

NO tiene efectos sedantes, ni depresor del SNC

Descoordinación motora, ataxia, movimientos involuntarios

Efecto anti Arrítmico

Fenitoina (di Fenil Hidantoina)

FARMACOS ANTIEPILEPTICOS: Farmacodinamia

•POTENCIADORES de INHIBICIONES SINAPTICAS MEDIADAS POR GABA

Con marcados efectos sedantes y depresión SNC

También fatiga, deterioro cognitivo, ganancia de peso

Efectos ansiolíticos y anti psicóticos

Fenobarbital¹

Benzodiazepinas²: Clonazepam, Clorazepato, Clobazam

Primidona

Ac. Valproico

Gabapentina, Tiagabina, Vigabatrin

FARMACOS ANTIEPILEPTICOS: Farmacodinamia

•ATENUADORES de EXCITACIONES SINAPTICAS MEDIADAS POR GLUTAMATO

(SIN efectos sedantes)

Con ACTIVACION del SNC, PERDIDA de peso,

Efectos ansiogenicos y antidepresivos

Felbamato

Lamotrigina

Perampanel

FARMACOS ANTIEPILEPTICOS: Farmacodinamia

•CARBAMAZEPINA

Bloqueo Canales Na^+ $f(x)$ Volt

Estructura química triciclica relacionada con TCA

Parcialmente sedante, acciones neurolepticas

Pero sin ganancia de peso ni efecto ansiolítico

FARMACOS ANTIEPILEPTICOS: Farmacodinamia

•TOPIRAMATO

Con acciones en MULTIPLES blancos farmacológicos

1. (-) Anhidrasa Carbónica
2. Modulación de Receptores a L-Glu (AMPA, Kainato)
3. Canales Iónicos activados por GABA_A
4. Bloqueo Canales Na⁺ y Ca⁺⁺ f(x) Volt

Con efectos depresor del SNC

FARMACOS ANTIEPILEPTICOS: Farmacodinamia

•LEVETIRACETAM

Mechanism Of Action

The precise mechanism(s) by which levetiracetam exerts its antiepileptic effect is unknown. www.rxlist.com

NO se une a receptores de BDZ, GABA, Glicina, NMDA

NO afecta corrientes gatilladas por Voltaje de Na⁺ o T-Ca⁺⁺

NO facilita la transmision Gabaergica

SI afecta corrientes gatilladas por voltaje por N-Ca⁺⁺

FARMACOS ANTIEPILEPTICOS: Farmacocinética

FF:	Administración oral y parenteral
Absorción:	Buena, pero variable (alimentos, FF, etc.)
BDoral100% :	Fenitoina Fenobarbital Valproico Etosucc Carbamazepina $\geq 70\%$
%UPPlasma:	Mediana 60%-Alta 90%. Excepto Etos 0%
Distribución:	Buena, atraviesan BHE y Placenta
Vd:	Carbamazepina 1.4 L/kg
Metabolismo:	Hepático, Microsomal, cyt P-450, activos Fenitoina: Satura su metabolismo Fenobarbital: Gran inductor cyt P-450
Eliminación:	Metabolitos (activos/inactivos) x vía renal $\approx 25\%$ Fenobarbital y Carbamazepina

REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS

▪ Comunes asociadas al Mecanismo de Acción

Depresión del SNC*: sedación, somnolencia, letargo
déficit cognitivo, trastornos del animo
riesgo de suicidio.
**Excepto Fenitoina*

Alteraciones Motoras: descoordinación motora, ataxia
movimientos involuntarios, nistagmo
visión borrosa, *tics*

Sospecha de inducir o provocar Muerte Súbita en Lactantes

REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS

▪ Idiosincráticas Comunes NO asociadas directamente al Mecanismo de Acción

Intolerancia Gástrica: náuseas,
vómitos,
diarreas,
dolor epiG

Reacciones de Hipersensibilidad: urticarias,
rush cutáneos

Alteraciones Hematológicas: leucopenia,
neutropenia,
trombocitopenia

REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS

▪ Tendencia a desarrollar estados DEPRESIVOS

FDA (2008) ...warning!!!

AEDs facilitan el desarrollo y, mas aun, causan depresión

Reconocidamente con efectos Depresivos:

FENOBARBITAL, PRIMIDONA

Que se acrecientan en pacientes con antecedentes personales o familiares!!!

▪ Aumento del riesgo de COMPORTAMIENTO SUICIDA

Principalmente:

LEVETIRACETAM, LAMOTRIGINA, TOPIRAMATO

También: Tiagabina, Vigabatrin

REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS

■ Especiales

Fenitoina Hiperplasia Gingival,
Hirsutismo, **Teratogenesis**,
Reduccion niveles Vit B12 y Folatos



Fenobarbital Impotencia, Perdida de Libido

Ac. Valproico Daño Hepático, SOP, Alopecia, ↑ Peso
Teratogenesis

Vigabatrin Perdida de Campo Visual

ESQUEMAS TERAPÉUTICOS PARA EL TRATAMIENTO DE LAS EPILEPSIAS

CRISIS TÓNICO-CLÓNICAS

- 1º FENITOÍNA
 - 2º Carbamazepina
 - 3º Ac. Valproico
 - 4º Fenobarbital
- Oxacarbazepina
Lamotrigina
Topiramato
Gabapentina

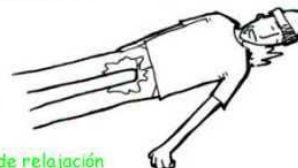
CLINICA DE LA EPILEPSIA



Fase tónica: contractura generalizada



Fase clónica: movimientos y sacudidas bruscas de los miembros



Fase de relajación

ESQUEMAS TERAPÉUTICOS PARA EL TRATAMIENTO DE LAS EPILEPSIAS

CRISIS DE AUSENCIAS

USA 1º ETOSUCCIMIDA
2º Valproato de Sodio
3º Lamotrigina

CE 1º Valproato de Sodio
2º Lamotrigina



News: Levetiracetam, Topiramate, Zonisamida

-ETHOSUXIMIDE, valproic acid and lamotrigine in childhood absence epilepsy.
Glauser *et al.* (2010) *N. Engl. J. Med.* **362**:790-799.
-Use a new antiepileptic drug or an old one as first drug for treatment for
absence epilepsy. Penovich & Willmore (2009) *Epilepsia* **50**(Suppl. 8):37-41.

ESQUEMAS TERAPÉUTICOS PARA EL TRATAMIENTO DE LAS EPILEPSIAS

MIOCLÓNICA JUVENIL

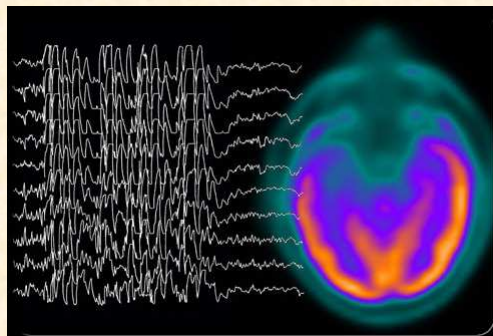
Ac. Valproico o Lamotrigina

Rolándica BENIGNA

Carbamazepina

Westt, Lenox-Gastaut

Vigabatrin
Gabapentina
Lamotrigina
Topiramato



STATUS EPILÉPTICO

Sucesión de crisis tónico-clónicas (convulsiones continuas) que dejan secuelas neurológicas en el paciente si no se tratan.



¡Se precipita por discontinuación abrupta de terapia anti-epiléptica!

TRATAMIENTO:

- Diazepam/Lorazepam i.v. 1ª bolo (20 mg)
2ª infusión (4-8 mg/hr)
- 3ª Fenitoina i.v.
- 4ª Inducir anestesia general (isoflurano) y
bloqueador neuromuscular (succinilcolina)

EMBARAZADA EPILÉPTICA

- Terapia NO debe suspenderse
Solo si paciente no ha tenido convulsiones en años,
.....se puede discontinuar la terapia
- Terapia debe restringirse a un solo Fármaco
- Droga de elección depende del tipo de patología
(FENOBARBITAL* ó ETOSUCCIMIDA)
(*) Recién nacido puede presentar Síndrome de Abstinencia al fenobarbital
- Controlar los niveles plasmáticos más a menudo
- Fenitoína esta contraindicada:
es teratogénica (malformaciones congénitas) y
provoca déficit vitaminas (interacción Folatos, Vit K y D)



PRE-ECLAMPSIA y ECLAMPSIA

Cuadro agudo caracterizado por convulsiones tónico-clónicas originadas por una hipertensión durante el embarazo. Puede presentarse antes, durante o después (24 h) del parto.

TRATAMIENTO

-Para la convulsiones:

1. Sulfato de Magnesio: p.o., i.m., (i.v.)
2. Diazepam: i.v.
3. Fenobarbital: i.v.
4. Anestesia general profunda



-Para la hipertensión aguda: Diurético Hidralazina bolo i.v.

-Para la psicosis post-eclampsia: Neuroléptico Haloperidol

ANTICONVULSIVANTES: OTROS USOS CLÍNICOS APARTE DE LAS EPILEPSIAS

■FENITOÍNA:

-arritmias, neuralgia trigeminal, migraña, neuropatías

■CARBAMAZEPINA:

-neuralgia trigeminal, espasmo hemifacial, antipsicótico

■VALPROATO:

-migraña, enfermedad bipolar y trastornos afectivos, disquinesias

■CLONAZEPAM

-ansiedad, ataques de pánico, enfermedad bipolar y trastornos afectivos

