

## FARMACOCINESIA DE LOS MEDICAMENTOS ANTIEPILEPTICOS

Por *LUIS TRELLES* \*

### R E S U M E N

*Se hace una revisión de la literatura sobre la farmacología de los medicamentos anticomiciales. Se discute los aspectos más importantes de la farmacocinesia de las drogas a la luz de su importancia clínica. Se examina algunos medicamentos por separado. Finalmente se presenta algunas recomendaciones sobre la suspensión de la medicación.*

### S U M M A R Y

*This is a review of the most important clinical applications of the pharmacology of the antiepileptic drugs. Withdrawal of anticonvulsivant drugs is recomended in children free of convulsions for at least 2 years.*

**PALABRAS-CLAVE:** Medicamentos antiepilépticos, epilepsia, farmacocinesia, hidantoína, carbamazepina, fenobarbital, ácido valproico, etosuximida, diazepam.

**KEY WORDS** : Antiepileptic drugs, pharmacocinesia, epilepsy, phenytoine, carbamazepine, phenobarbital, valproic acid, ethosuximide, diazepam.

---

\* Profesor Asociado de Neurología, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, Lima.

La epilepsia es una enfermedad relativamente frecuente, con una incidencia de aproximadamente el 0.5 a 1%. El uso racional de la farmacología de los medicamentos antiepilépticos es indispensable para un tratamiento en el que se busque el mayor beneficio para el enfermo. Desde hace ya un tiempo disponemos de la posibilidad de medir los niveles sanguíneos de la mayoría de las drogas usadas en el tratamiento de la enfermedad, lo que ha permitido una mejor comprensión de su farmacocinesia.

La relación entre las concentraciones plasmáticas del medicamento y el control de las crisis, así como la toxicidad de las drogas está ahora bien establecida. Sin embargo, hay que tener siempre presente que éste es un concepto estadístico y que puede encontrarse pacientes con niveles sanguíneos bajos y un perfecto control de las crisis, en los que evidentemente no hay que aumentar la dosis. Por otro lado, diferencias individuales pueden explicar que algunas personas experimenten efectos tóxicos a dosis terapéuticas e incluso subterapéuticas.

Antes de entrar en el detalle de la farmacocinesia de cada una de las drogas, es necesario explicar algunos de los principios y de los términos más usados.

#### I. PRINCIPIOS GENERALES DE FARMACOCINESIA.

Los principios más importantes que deben comprenderse son: la absorción, la biodisponibilidad, la distribución, la ligazón a las proteínas, el metabolismo y la excreción. En la exposición que sigue seguiremos a BRUNI & ALBRIGHT (1984).

##### a) *La absorción*

La mayoría de los medicamentos antiepilépticos son administrados por vía oral, por lo que su absorción depende de dos procesos: *la disolución y la absorción a través de la mucosa del aparato digestivo*. Esta última depende de una serie de factores, entre ellos el pH gástrico y la presencia de comida y otras drogas en el estómago. La presencia de comida retarda la absorción de la fenitoina y aumenta la de la carbamazepina; no tiene efecto sobre el ácido valproico. Una vez que han sido absorbidas, las drogas deben pasar por el hígado antes de llegar a la circulación sistémica. Si este primer pasaje se acompaña de un metabolismo importante del medicamento, la droga puede volverse menos activa, salvo que su acción se haga fundamentalmente a través de metabolitos, en cuyo caso este pasaje aumentará sus efectos terapéuticos.

##### b) *La biodisponibilidad*

Consiste en el grado de absorción de la droga. Se obtiene comparando la absorción de dosis equivalentes del medicamento, administrado por la vía oral y por la endovenosa. La biodisponibilidad se ve afectada por: la formulación

de la droga, su habilidad para penetrar por la mucosa gástrica y por el primer pasaje a nivel hepático (BRUNI & ALBRIGHT, 1984). Sólo el fenobarbital tiene una buena absorción intramuscular. Todos los otros medicamentos, incluyendo al diazepam, tienen una absorción errática por esta ruta.

c) *Ligazón a las proteínas y distribución*

Cuando una droga penetra en la circulación sistémica puede unirse a las proteínas plasmáticas, fundamentalmente a las albúminas. La unión se hace en diversos grados: algunas, como la fenitoína, el ácido valproico y el diazepam, se unen en más de un 90%; otras, como la etosuximida, la primidona y el trimetadione, lo hacen en una proporción mínima. La ligazón de los antiepilépticos tiene varias consecuencias:

- 1) Reduce la cantidad de droga disponible a nivel cerebral, pues sólo la droga libre puede difundir fuera de los capilares.
- 2) Provee un reservorio de la droga en la circulación restableciendo las cantidades que se excretan y las que son metabolizadas.
- 3) Permite una serie de interacciones entre las drogas, cuando se administran al mismo tiempo dos medicamentos con una elevada ligazón.

La distribución fuera de la circulación, hacia los tejidos, depende del flujo sanguíneo y de la permeabilidad de los capilares hacia cada droga. En general en el sistema nervioso la penetración ocurre más rápido cuando los medicamentos son liposolubles, no ionizados y no están ligados a una proteína plasmática. Los medicamentos pueden también penetrar en el LCR por los plexos coroideos, en cuyo caso se hallan en equilibrio con los niveles libres de la droga en la sangre.

Los antiepilépticos se distribuyen también en la saliva, en donde se encuentran en equilibrio con los niveles plasmáticos libres. Este hecho ha sugerido que el monitoreo de los medicamentos podría hacerse con mediciones salivares, más simples que las sanguíneas. Hasta el momento se ha hallado niveles consistentes entre la sangre y la saliva para: el fenobarbital, la fenitoína, la carbamazepina, la etosuximida, la primidona y el diazepam (WILDER & BRUNI, 1981).

La placenta puede ser atravesada por la mayoría de los antiepilépticos, habiéndoseles atribuido efectos teratogénicos en algunos casos. En realidad, el medicamento menos riesgoso desde este punto de vista es la carbamazepina (WILDER & BRUNI, 1981). En las madres lactantes la medicación se distribuye a la leche, pero en cantidades muy pequeñas como para causar problemas (Bossi, 1982).

#### d) *Metabolismo*

La mayoría de los anticonvulsivantes son medicamentos liposolubles, de bajo peso molecular, por lo que son reabsorbidos luego de su filtración por el glomérulo. Su excreción necesita por lo tanto de su transformación en metabolitos. Algunos de ellos son activos y contribuyen a los efectos terapéuticos. Es el caso del diazepam, la carbamazepina, la primidona y la trimetadiona. Otros, como los del fenobarbital, no tienen acción farmacológica. Las enzimas responsables de la degradación se hallan en el hígado. Existen diferencias en el metabolismo ligadas a: edad, sexo, embarazo, inducción o inhibición enzimática.

### II. TERMINOS IMPORTANTES EN FARMACOCINESIA

#### a) *El volumen de distribución*

El volumen de distribución se refiere a la relación entre la concentración del medicamento en el cuerpo y su concentración plasmática. GILLETTE (1971), ha demostrado que una cifra elevada expresa una distribución importante en los tejidos, mientras que un valor pequeño sugiere que la mayoría de la droga se halla confinada a la circulación.

#### b) *La vida media*

Es el tiempo requerido para que el 50% de la droga se elimine, luego de haber sido absorbida y distribuida completamente. Para la mayoría de las drogas la vida media es un valor estable, independiente de la dosis y de la vía de administración. Los medicamentos de vida media prolongada pueden administrarse en una dosis diaria única. Es el caso del fenobarbital y de la fenitoina. Habitualmente los medicamentos recién alcanzan una estabilidad luego de cinco vidas medias, por lo que su eficacia sólo debe de evaluarse una vez que han transcurrido aquellas.

#### c) *Quinesia de primer orden y quinesia de orden cero*

La mayoría de los anticonvulsivantes se metabolizan por una quinesia de primer orden, lo que quiere decir que su catabolismo aumenta con la concentración de la droga, Esto se debe a que sus enzimas metabólicas no se saturan a dosis terapéuticas. Por lo tanto los niveles plasmáticos aumentan de manera lineal con el aumento de la dosis.

Las enzimas que metabolizan la fenitoina, por el contrario, sí pueden saturarse a dosis terapéuticas. Si en ese momento se continúa aumentando la dosis, el metabolismo de la droga no aumenta, sino que continúa constante, por lo que los niveles plasmáticos aumentan de manera desproporcionada. Pe-

queñas dosis pueden entonces producir enormes incrementos en las concentraciones plasmáticas y generar fenómenos tóxicos. Este tipo de metabolismo se conoce con el nombre de quinesia de orden cero. Los dosajes de fenitoína deben pues incrementarse de manera muy progresiva.

d) *Intervalo de las dosis*

En la práctica, los medicamentos con vida media de más de 24 hs. pueden administrarse una vez al día. Es el caso del fenobarbital, de la fenitoína y de la etosuximida. En los niños, sin embargo, es prudente emplear dosis divididas, pues muchas veces no toleran dosis muy altas y por otro lado los medicamentos tienen vidas medias más cortas que en los adultos.

### III. FARMACOCINESIA CLINICA DE ALGUNAS DROGAS ANTIEPILEPTICAS

a) *La Fenitoína*

Es absorbida fundamentalmente en el duodeno, por su pH más elevado y por su superficie extensa (GLAZKO, 1982). Su absorción depende sobre todo del tamaño de las moléculas (GLAZKO & CHANG, 1972) y del excipiente usado en su formulación (RICHENS, 1979), como lo demostró la intoxicación masiva de Australia (EADIE et al., 1968) al cambiar los ingredientes de la formulación. El pico plasmático se alcanza luego de 3 á 8 hs. de su administración y su biodisponibilidad es del 85% (GUGLER et al., 1976).

Una vez absorbida se distribuye a los tejidos, por los que tiene una gran afinidad. Los niveles cerebrales son mayores que los plasmáticos totales o por lo menos iguales (SHERWIN et al., 1973). La fenitoína libre se distribuye por igual en la saliva, en el LCR, en la leche, en el semen y en la bilis (TROUPIN & FRIEL, 1975; SWANSON et al., 1978). Aproximadamente el 90% de la droga está ligada a las proteínas, sobre todo a la albúmina (ODAR et al. 1976)

El metabolismo de la fenitoína se lleva a cabo por enzimas hepáticas, que transforman casi el 95% de la droga. Siendo el metabolito más importante el p-HPPH, que es inactivo como la casi totalidad de los otros metabolitos.

La dosis diaria del medicamento es de 300 a 400 mgs. y sus niveles plasmáticos oscilan entre 10 a 20  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .

b) *La carbamazepina*

Es una sustancia liposoluble y no ionizada, lo que facilita su difusión hacia los tejidos donde debe ejercerse su acción (GAGNEUX, 1976). Luego de una dosis única su absorción es impredecible, el pico plasmático ocurre entre 6 á 12 hs. (MORSELLI & BOSSI, 1982). Su absorción aumenta si se ingiere con los alimentos. La biodisponibilidad es de aproximadamente el 80% (FAIBLE

& FELDMANN, 1975). Luego de su absorción, penetra rápidamente en los tejidos, siendo la concentración en el LCR el 1/3 de la sanguínea (MORSELLI & BOSSI, 1982). Su ligazón protéica es alta, del orden del 75% (DI SALLE et al., 1974).

La mayoría de la medicación ingerida está sujeta a una transformación y sólo el 2% de la dosis aparece sin cambios en la orina (MORSELLI et al., 1975). Uno de sus metabolitos, la epoxicarbamazepina (FRIGERIO & MORSELLI, 1975), merece mención pues tiene una acción antiepiléptica similar a la del medicamento mismo y se halla menos ligada a las proteínas. Parece tener función terapéutica sobre todo en los niños, en quienes su concentración es mayor (RANE et al., 1976).

La administración crónica de la medicación produce una inducción enzimática con la consiguiente disminución en la vida media de la droga, que pasa de 39 a menos de 24 hs. (DI SALLE et al., 1974). La asociación a otros medicamentos puede disminuirla hasta 9 h. (FAIGLE & FELDMANN, 1975).

La correlación entre la dosis diaria y los niveles plasmáticos es por lo general pobre, sobre todo en los enfermos con varios medicamentos (MCKAUGE et al., 1981). Los niños tratados con sólo carbamazepina muestran una buena correlación entre la dosis y los niveles plasmáticos (RANE & WILSON, 1976). La relación entre la eficacia terapéutica y el nivel plasmático es bastante buena, los niveles efectivos se sitúan entre los 3 y los 12  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .

#### e) *Fenobarbital*

Luego de una dosis oral única, el medicamento es rápidamente absorbido, alcanzándose el pico plasmático de una a tres horas después (VISWANATHAN et al., 1978). Evidencia indirecta sugiere que su absorción es completa (BUTLER et al., 1954).

Se distribuye de manera homogénea en todo el cuerpo. La proporción LCR/plasma es de 0.47, lo que corresponde a la concentración de droga libre en el plasma: 40 a 50%. El medicamento se encuentra en la leche materna, aunque en concentraciones pequeñas, probablemente no dañinas (MEYNERT, 1982). El fenobarbital es metabolizado por el hígado, pero un 25% del medicamento se elimina sin modificaciones por la orina (LOUS, 1954). Su vida media es prolongada, evaluándose en 96 hs. (MEYNERT, 1982). Por lo tanto la dosis diaria única parece ser suficiente para mantener los niveles plasmáticos terapéuticos, que se acepta oscilan entre: 10 y 40  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . La dosis diaria es de 1.5 á 5  $\text{mg}/\text{k}$ .

#### d) *El Acido Valproico*

Es absorbido completa y rápidamente, obteniéndose el pico plasmático a menos de dos horas de ingerido (BRUNI & ALBRIGHT, 1984). Envuelto en una cubierta entérica, su absorción es más lenta, así como si se lo toma con los alimentos (LEVY et al., 1980).

Se halla distribuido casi enteramente en la circulación y en el espacio extracelular. El 90% está unido a las proteínas (GUGLER, et al., 1977). Sin embargo, su unión a las proteínas depende de la concentración plasmática, disminuyendo cuando aumentan los niveles totales del medicamento (BOWDLE et al., 1980). Por lo tanto, los niveles en el plasma no permiten predecir la cantidad de droga libre, ni la cantidad de droga excretada, que se hace a expensas de la fracción libre. Su vida media es corta, calculándose en unas 9 hs. (PERUCCA et al., 1978). Se metaboliza intensamente en el hígado y sólo un 3% se elimina inalterado en la orina. Es posible que algunos de sus metabolitos tengan una acción anticomial, pero esto aun no ha sido demostrado (LOSCHER, 1981).

La relación entre la dosis y el nivel plasmático es curvilínea, las dosis altas resultan en menores aumentos que lo esperable (GRAM et al., 1979). Esto parece deberse a que el aumento de la dosis provoca el aumento de la fracción libre, cuya eliminación también aumenta. La relación entre la dosis y el control de las convulsiones es pobre, pero se alcanza un buen control clínico con niveles de 50 a 100 ug/ml. (WILDER & KARAS, 1982).

#### e) *La Etosuximida*

Se absorbe rápidamente del tracto digestivo, alcanzándose el pico plasmático 3 hs. después (EADIE et al., 1977). El jarabe se absorbe más rápido que las cápsulas, pero la biodisponibilidad es completa con ambas formulaciones (BUCHANAN et al., 1969). Se distribuye uniformemente a todos los tejidos, sus niveles en la saliva y en la leche son equivalentes a los de la sangre. Atraviesa la placenta (BRUNI & ALBRIGHT, 1984).

Es metabolizada en el hígado a metabolitos inactivos; siendo su vida media prolongada, entre 29 y 52 hs. por lo que puede administrarse en una sola dosis diaria (BUCHANAN et al., 1976). Sus niveles plasmáticos se correlacionan muy bien con la dosis. En los niños pequeños las dosis deben ser mayores que en los niños mayores y en los adultos, para alcanzar niveles similares en sangre. Los niveles plasmáticos se ajustan bien a la dosis. La relación entre el control comicial y los niveles plasmáticos no es buena, pero se considera que se alcanza un buen resultado terapéutico con niveles de 40 a 100 ug/ml.

#### f) *El Clonazepan*

Bien absorbido del tracto digestivo, alcanza el pico plasmático de 1 a 4 hs. después. Se distribuye ampliamente a los tejidos y se halla ligado en un 47% a las proteínas. Es metabolizado en el hígado y su vida media es de 30 hs. La relación entre el nivel plasmático efectivo (13-72 ng/ml) y la dosis oral es lineal (BRUNI & ALBRIGHT, 1984).

g) *El Diazepán*

Usado para tratar el estado de mal epiléptico por vía endovenosa, se distribuye rápidamente a los tejidos. Se halla unido a las proteínas en un 90%. Sus metabolitos son activos (oxazepán y desmetil diazepán), pero sólo el último alcanza concentraciones significativas. Su vida media es de unas 36 hs. (BRUNI & ALBRIGHT, 1984).

#### IV. LA QUINESIA EN CIRCUNSTANCIAS ESPECIALES

a) *Enfermedades Renales*

Reducen la capacidad de unión de las proteínas, lo que obliga a prestar atención especial a los pacientes bajo fenitoína y ácido valproico. Sin embargo la necesidad de modificar la dosis es rara.

La vida media de la fenitoína disminuye durante la uremia, por un mecanismo desconocido.

La eliminación de: carbamazepina, fenobarbital, primidona, clonazepám, diazepán y etosuximida no se hallan significativamente disminuidas. Sin embargo los niveles de fenobarbital pueden aumentar, lo que obliga habitualmente a disminuir la dosis del medicamento (BRUNI & ALBRIGHT, 1984).

b) *Enfermedades Hepáticas*

El compromiso de la función hepática puede alterar considerablemente la quinesia de las drogas antiepilépticas, por la hipoproteïnemia y la perturbación en la capacidad de los sistemas enzimáticos. Se produce una acumulación de algunos medicamentos por cambios en la unión proteica y en su vida media. Pueden producirse intoxicaciones por fenitoína, fenobarbital, ácido valproico, diazepán y clonazepán. Lo que obliga a un monitoreo de los niveles plasmáticos y habitualmente a una disminución de la dosis, sobre todo cuando el compromiso hepático es severo.

c) *Niños*

Los neonatos tienen mayores cantidades de medicamento libre en el plasma, en razón de las menores concentraciones plasmáticas de proteínas y de la competencia por su unión con la bilirrubina. La actividad enzimática está reducida, lo que prolonga la vida media de los medicamentos.

En los niños la ligazón protéica es similar a la de los adultos y la actividad enzimática mayor, por lo que con frecuencia se requiere mayores dosis que en los adultos.

*Fenitoina:* Su absorción es incompleta hasta los 3 meses y su vida media se halla reducida, por lo que es preferible su administración fraccionada. La saturación metabólica de las enzimas degradantes ocurre igual que en los adultos.

*Fenobarbital:* Su absorción es buena a todas las edades; su vida media es variable según la edad del niño: en los recién nacidos es mayor que en los adultos, pero a los pocos meses de edad se vuelve menor, por lo que la proporción dosis-concentración plasmática es menor que en el adulto. En efecto, el niño requiere de dosis mayores que el adulto para alcanzar el mismo nivel sanguíneo.

*Carbamazepina:* En los recién nacidos su metabolismo puede estar reducido; pero en los niños es mayor que en los adultos. La epoxicarbamazepina puede tener en el niño mayor importancia terapéutica que en el adulto.

*Acido valproico:* Su metabolismo está ligeramente aumentado en comparación al de los adultos.

*Benzodiazepinas:* Tienen una vida media menor que en los adultos, salvo en los recién nacidos en quienes es similar.

#### d) Ancianos

En la senectud ocurren fenómenos tales como alteraciones en la absorción, ligazón proteica, transformación hepática, que explican los cambios que se observan en los ancianos. Estos no son constantes, pero el más frecuente es la presencia de niveles plasmáticos más elevados.

#### e) Embarazo

Los cambios observables en la medicación pueden deberse a las modificaciones enzimáticas hepáticas, causadas por las hormonas en exceso y a la disminución de la motilidad gastrointestinal.

Se han descrito niveles inferiores de: carbamazepina, fenitoina y fenobarbital, de los que el más significativo parece ser el de la fenitoina (MYGIND et al., 1976).

### V. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La medicación anticomicial debe tender siempre a la monoterapia, lo que no siempre es posible. Cuando es necesario asociar varios medicamentos, sus interacciones pueden resultar en un aumento o una disminución del efecto de una o más drogas.

Las interacciones entre los medicamentos se clasifican en dos grandes categorías: farmacocinéticas y farmacodinámicas. Las primeras se refieren a alteraciones en la absorción, ligación protéica, distribución, metabolismo y excreción. Las segundas, consisten en interacciones a nivel de los receptores y no se reflejan en las concentraciones plasmáticas.

a) *Fenitoina:*

Aumentan los niveles de fenitoina en sangre: Isoniacida, cumarínicos, antabuse, cloranfenicol, benzodiazepinas, metilfenidato, fenotiazinas, estrógenos, etosuximida, alcohol, fenilbutazona, tolbutamida, halotano, salicilatos.

Disminuyen los niveles de fenitoina en sangre: Carbamazepina, etilismo crónico, reserpina, antiácidos.

Aumentan o disminuyen la concentración de fenitoina en el plasma: Fenobarbital, ácido valproico. Este último no requiere de modificaciones en la dosis de fenitoina.

Drogas cuya eficacia disminuye por la fenitoina: Anticoagulantes, corticosteroides, contraceptivos orales, vit. D. y quinidina.

h) *Fenobarbital*

La concentración plasmática de fenobarbital:

Aumenta: por acción del ácido valproico, que inhibe su metabolismo.

Disminuye: por alcalinización de la orina, que aumenta su excreción.

El fenobarbital disminuye la eficacia de los anticoagulantes, warfarina y cumadina, por inducción enzimática.

c) *Carbamazepina*

La fenitoina y el fenobarbital aumentan su metabolismo y reducen su vida media, a unas 10 hs. Cuando se los administra conjuntamente, la carbamazepina debe administrarse temprano en la mañana, a las 5 pm. y a la hora de acostarse. La mayor dosis debe ser la última.

El ácido valproico aumenta la fracción libre de carbamazepina.

La carbamazepina aumenta el "clearance" del ácido valproico y de la etosuximida.

d) *El ácido valproico*

Su "clearance" aumenta por acción de: la carbamazepina, el fenobarbital, la primidona, y la fenitoina. Cuando se descontinúan estas drogas, las concentraciones de ácido valproico pueden aumentar y producir intoxicación.

## VI. ELECCION DE UNA DROGA ANTICOMICIAL

El fin del tratamiento anticomicial es impedir la aparición de crisis sin provocar algún efecto tóxico. Lo ideal es lograrlo con el uso de una sola droga, lo que se puede obtener gracias al monitoreo plasmático. Cuando a pesar de todo es necesario agregar otro medicamento, debe intentarse la suspensión del fármaco anterior, una vez que se ha alcanzado los niveles terapéuticos de la nueva droga. Varios estudios han demostrado que son numerosos los pacientes en quienes la politerapia no produce mejoría (ALBRIGHT & BRUNI, 1984). Cuando a pesar de todo es necesario el uso de dos o más drogas, deben considerarse las interacciones de los fármacos señaladas más arriba.

En lo que respecta al tipo de crisis el medicamento de elección varía. Las crisis generalizadas son más sensibles al ácido valproico, a la fenitoina, a la carbamazepina y al fenobarbital. Para DELGADO-ESCUETA (1986), la droga de elección en los adultos es el ácido valproico. En niños, en vista que perturba menos la atención, el medicamento de primera línea sería la carbamazepina. En efecto, sobre todo el fenobarbital y la fenitoina provocan una disminución del rendimiento escolar y el ácido valproico puede provocar serias lesiones hepáticas.

Las crisis parciales complejas son susceptibles a la carbamazepina —que constituye la droga de elección—, a la fenitoina y a la primidona. Para las crisis parciales simples se usan principalmente la fenitoina y la carbamazepina, aunque el fenobarbital y la primidona son también efectivos.

Las ausencias son sobre todo susceptibles a la etosuximida y al ácido valproico.

## VII. SUSPENSION DEL TRATAMIENTO

En los casos favorables, los medicamentos antiepilepticos pueden suspenderse si no se han presentado crisis durante, por lo menos, dos años. Sin embargo, el riesgo de recurrencia es del 40% durante los cinco primeros años de la suspensión del medicamento. En caso de decidirse la suspensión, es aconsejable que ésta sea lenta y a lo largo de un período prolongado, disminuyendo muy progresivamente la medicación.

La mayoría de los investigadores están de acuerdo que son elementos de mal pronóstico: la frecuencia elevada de las crisis, la instalación de un deterioro intelectual y la repetición de estados de mal tónico clónicos.

DELGADO-ESCUETA (1986), recomienda suspender gradualmente la medicación luego de dos años sin crisis, en el caso de la epilepsia rolándica y de la ausencia pura. La suspensión podría intentarse también, luego de cuatro años de control total de las crisis, en el caso de la epilepsia parcial simple y de la compleja, en el gran mal tónico clónico, y en las ausencias asociadas con convulsiones tónico clónicas.

Recientemente, WALLIS (1987) ha propuesto las siguientes recomendaciones para suspender la medicación:

- 1) La suspensión de la medicación antiepiléptica puede proponerse en los niños que no presentan crisis desde hace dos años. Los padres y los niños mayores deben ser informados sobre los riesgos de recaídas, que se sitúan entre el 25 y el 40%. La posibilidad de un daño físico es pequeña pero no así la de una repercusión emocional. El riesgo debe contrastarse con el de una medicación potencialmente tóxica y que puede provocar una disminución del rendimiento escolar.
- 2) La decisión de suspender la medicación en un adulto es más difícil de tomar. En efecto, las repercusiones en caso de sobrevenir una nueva crisis pueden ser graves (tanto para su trabajo como de producirse un accidente de tránsito). Por lo tanto el paciente debe evaluar con su médico las ventajas de la suspensión medicamentosa.
- 3) La suspensión de la medicación debe hacerse gradualmente en 6 meses.
- 4) En los pacientes bajo politerapia, la suspensión debe comenzar por una droga. Si se produce una recaída, debe intentarse una monoterapia, en vez de regresar directamente a la administración de varios fármacos.
- 5) En los pacientes en los que se produjo una recaída, luego de un nuevo intervalo sin crisis de dos años, puede intentarse nuevamente la suspensión de la medicación. Se desconoce el grado de recaídas en estos casos.

### R E S U M E

La pharmacocinésie des médicaments antiepileptiques est revue. L'auteur tient surtout compte des implications cliniques des données pharmacologiques. L'arrêt de la medication chez les enfants qui n'ont pas eu de crise pour plus de deux ans est suggerer.

### ZUSAMMENFASSUNG

Eine Revision der Literatur über die Pharmakologie der Arzneimitteln für die Behandlung der Epilepsie wird im Rahmen des vorliegenden Beitrags unternommen. Die wichtigsten Arzneitteln werden separat kommentiert. Vorschläge und Indikationen für die Benutzung von ihnen werden auch präsentiert

### BIBLIOGRAFIA

1. ALBRIGHT, P.S. & BRUNI, J. (1983): "Monotherapy versus Polypharmacy in the treatment of epilepsy", *Epilepsia*, 24: 250.—
2. BOSSI, L. (1982): "Neonatal period including drug disposition in the newborn. Review of the literature", In *Epilepsy pregnancy and the child*; D. Janz, M. Damm, A. Richens, L. Bossi, H. Elge, D. Schmidt. (Eds.), Raven Press, New York.—
3. BOWDLE, T.A., PATEL, I.H., LEVY, R.H. &

- WILENSKY, A.J. (1980): "Valproic acid dosage and plasma protein binding and clearance", *Clin. Pharmacol. Ther.*, 28: 486-492.— 4. BRUNI, J. & ALBRIGHT, P.S. (1984): "The clinical pharmacology of antiepileptic drugs", *Clinical Neuropharmacology*, 7: 1-34.— 5. BUCHANAN, F.A., FERNANDEZ L., KINKEL, A.W., TURNER, J.L. & HEFFELFINGER, J.L. (1976): "Ethosuximide dosage regime", *Clin. Pharmacol. Ther.*, 19: 143-147.— 6. BUCHANAN, R.A., KINKEL, A.W., TURNER, J.L. & HEFFELFINGER, J.L. (1976): "Ethosuximide dosage regime", *Clin. Pharmacol. Ther.* 19: 143-147.— 7. BUTLER, T.C., MACAFEE, C. & WADDELL, W.J. (1954): "Phenobarbital Studies of elimination, accumulation, tolerance, and dosage schedules", *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 111: 425-35.— 8. DELGADO-ESCUETA, A.V. (1986): "The Epilepsies: New Development of the 1980". In *Current neurology* VI, S.H. Appel (Ed.)— 9. DILL, W.A., KAZENKO, A., WOLFF, L.M. & GLAZKO, A.J. (1956): "Studies on n-5- diphenylidantoin (Dilantin) in animals and man", *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 118: 270-279.— 10. DI SALLE, E., PACIFICI, G.M. & MORSELLI, P.L. (1974): "Studies on plasma protein binding of carbamazepine", *Pharmacol. Res. Commun.* 6: 193-202.— 11. EADIE, M.J., SUTHERLAND, J.M. & TYRER, D.H. (1968): "Dilantin overdose", *Med. J. Aust.* 2: 515.— 12. EADIE, M.J., TYRER, J.H., SMITH, G.A. & MCKAUGE, L. (1977): "Pharmacokinetics of drugs used petit mal absence epilepsy", *Clin. Exp. Neurol.* 14: 172-183.— 13. FAIGLE, J.W. & FELDMANN, K.F. (1975): "Pharmacokinetic data of carbamazepine and its major metabolites in man". In *Clinical Pharmacology of Antiepileptic Drugs*, H. Schneider, D., Janz, C., Gardner-Thorpe H., Meinardi, A., Sherwin (Eds.), Springer Verlag, Berlin.— 14. FAIGLE, J.W. & FELDMAN, K.F. (1982): "Carbamazepine, Biotransformation" In *Antiepileptic Drugs*, D.M., Woodbury, J.K., Penry, C.E., Pippenger, (Eds.), Raven Press, New York.— 15. FRIGERIO, A. & MORSELLI P.L. (1975): "Carbamazepine: Biotransformation", *Adv. Neurol.* 11: 295-308.— 16. GAGNEUX, A.R. (1976): "The Chemistry of carbamazepine". In *Epileptic Seizures, Behaviour Pain*, V. Birkmayer (Ed.), Hans Huber Publishers, Vienna.— 17. GILLETTE, J.R. (1971): "Factors affecting drug metabolism". *Ann. Ny. Acad. Sci.* 179: 43-66.— 18. GLAZKO, A.J. (1982): "Phenytoin: Chemistry and Methods of Determination". In *Antiepileptic Drugs*, D.M., Woodbury, J.K., Baur, Pippenger, (Eds.), Raven Press, New York.— 19. GLAZKO, A.J. & CHANG, T. (1972): "Diphenylhydantoin: absorption, distribution and excretion", In *Antiepileptic drugs*, D.M. Woodbury, J.K. Penry, R. P. Schmidt, (Eds.), Raven Press, New York.— 20. GRAM, L., FLACHS, H., WURTZ-JORGENSEN, A., PARNAS, J. & ANDERSON, B. (1979): "Sodium Valproate, serum level and clinical effect in epilepsy: a controlled study", *Epilepsia*, 20: 303-12.— 21. GUGLER, R., MANJOCU & AZARNOFF D.L. (1976): "Phenytoin: Pharmacokinetics and seroavailability", *Clin. Pharmacol. Ther.* 19: 135-142.— 22. GUGLER, R. SHELL, A. EICHELBAUM, M., FROSCHEW & SCHULTZ, H.U. (1977): "Disposition of Valproic acid in man", *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 12: 125-32.— 23. KOUP, J.R., ROSE, J.Q. & COHEN, M.E. (1978): "Ethosuximide Kinetics in a pregnant patient and her newborn", *Epilepsia*, 19: 535-539.— 24. LEVY, R.H., CENRAUD, B. et al., (1980): "Meal dependent absorption of enteric-coated sodium valproate", *Epilepsia*, 21: 273-80.— 25. LOSCHER, W. (1981): "Anticonvulsant activity of metabolites of valproic acid", *Arch. Int. Pharmacodyn.* 249: 158-63.— 26. LOUS, P. (1954): "Serum and cerebrospinal fluid levels and renal clearance of phenemal in treated epileptics", *Acta pharmacol. Toxicol. (Copenh)* 10: 166-177.— 27. MEYNERT, E.W. (1982): "Phenobarbital: absorption, distribution, and excretion", In *Antiepileptic drugs*, D.M. Woodbury, J.K. Penry, C.E. Pippenger (Eds.), Raven Press, New York.— 28. MORSELLI, P.L. BOSSI, L. (1982): "Carbamazepine: absorption, distribution, and excretion" In *Antiepileptic drugs* D.M. Woodbury, J.K. Penry, C.E. Pippenger (Eds.) Raven Press, New York.— 29. MCKAUGE, L., TYRER, J.H., & EADIE, M.J. (1981): "Factors influencing simultaneous concentrations of carbamazepine".

- and its epoxide in plasma" *Ther. Drug. Monit.* 3: 63-70.— 30. MYCLIND, K.I., DAM M. & CHRISTIANSEN, J. (1976): "Phenytoin and phenobarbital plasma clearance during pregnancy", *Acta Neurol. Scand.* 54: 160-165.— 31. ODAR-CEDERLOF, I., & BORCA, O. (1976): "Impaired protein binding of phenytoin in uremia and displacement affects of salicylic acid", *Clin. Pharmacol. Ther.* 20: 36-47.— 32. PERUCCA, E., GATTI, G., FRIGO, G.M., CREMA, A., CALZETTI, S. & VISITINI, D. (1978): "Disposition of sodium valproate in epileptic patients", *Br. J. Pharmacol.* 5: 495.— 33. RANE, A., HOJER, B. & WILSON, J.T. (1976): "Kinetics of carbamazepine and its 10, 11, epoxide metabolite in children", *Clin. Pharmacol. Ther.* 19: 276-283.— 34. RANE, A. & WILSON, J.T. (1976): "Plasma level monitoring of diphenylhydantoin and carbamazepine in the pediatric patient", In *Clinical Pharmacy and Pharmacology*, W.A. Gouveia, G. Tognoni, E. Van Der Kleijn, (Eds.). Elsevier, Amsterdam.— 35. RICHENS, A. (1979): "Clinical Pharmacokinetics of Phenytoin" *Clin. Pharmacokinetics*. 4: 153-169.— 36. SHERWIN, A.L. (1978): "Clinical Pharmacology of ethosuximide", In *Antiepileptic drugs: quantitative analysis and interpretation*. C.E. Pippenger, J.K. Penry, H. Kutt, (Eds.), Raven Press, New York.— 37. SHERWIN, A.L., EISEN, A.A. & SOKOLOWSKI, C.D. (1973): "Anticonvulsant drugs in human epileptogenic brain; correlation of Phenobarbital and diphenylhydantoin levels with plasma", *Arch. Neurol.* 29: 73-77.— 38. SWANSON, B.N., LEGER, R.N., GRODON W.P., LYNN, R.K. & GERBER, N. (1978): "Excretion of Phenytoin into semen of rabbits and man; Comparison with Plasma Levels", *Drug. Metab. Dispos.* 6: 70-74.— 39. TROUPIN, A.S. & FRIEL, P. (1975): "Anticonvulsant level in saliva, serum and cerebrospinal fluid", *Epilepsia*, 16: 223-7.— 40. VISWANATHAN C.T., BOOKER, H.E. & WELING, P.G. (1978): "Bioavailability of oral and intramuscular phenobarbital", *J. Clin. Pharmacol.* 18: 100-105.— 41. WILDER, B.J. & BRUNI, J. (1981): "Seizure disorders: a Pharmacological approach to the treatment", Raven Press, New York.— 42. WALLIS, W.E. (1987): "Withdrawal of anticonvulsant drugs in seizure-free epileptic patients", *Clin. Neuropharmacology*, 10: 423-433.— 43. WILDER, B.J. & KARAS, B.J. (1982): "Valproate: relation of plasma concentration to seizure control". In *Antiepileptic drugs*, D. M. Woodbury, J.K. Penry, C.E. Pippenger, (Eds.), Raven Press, New York.