

Neurofarmacología de la epilepsia

Dr. Simón Brailowsky
Prof. Titular de Farmacología
Depto. de Farmacología, Fac. de
Medicina e Inst. de Investigaciones
Biomédicas, U.N.A.M.

I. Definición y clasificación de las epilepsias.

De acuerdo al diccionario de la Epilepsia de la OMS,¹⁰ ésta es una afección crónica, de etiologías diversas, caracterizada por la repetición de crisis resultantes de una descarga excesiva de neuronas cerebrales o "crisis epilépticas", sean cuales fueran los síntomas clínicos o paraclínicos eventualmente asociados.

Las crisis epilépticas pueden ser de origen conocido o ignorado (idiopáticas o esenciales). Entre los mecanismos patológicos conocidos, que pueden provocar la aparición de un foco epileptógeno, definido como "la lesión cerebral localizada alrededor de la cual las neuronas hiperexcitables son susceptibles de presentar descargas epilépticas focales",¹⁰ encontramos defectos congénitos, trauma e hipoxia al nacimiento, cambios vasculares inflamatorios subsecuentes a una enfermedad infecciosa de la niñez, concusión o traumatismo craneal, cisticercosis cerebral, etc. Otra causa frecuente de convulsiones es la intoxicación por numerosos fármacos.

La clasificación de las epilepsias ofrece dificultades, tanto por la gran variedad de signos y síntomas que se pueden encontrar, como por la posibilidad de que, en un mismo paciente, coexistan dos o más tipos de epilepsia.

Aquí utilizaremos una versión simplificada de la clasificación propuesta por el

epileptólogo francés H. Gastaut¹⁴ basada en la sintomatología clínica y electroencefalográfica:

II. Naturaleza de las crisis convulsivas

En una crisis tonicoclónica generalizada de tipo Gran Mal podemos distinguir por lo menos tres estadios de evolución temporal distinta:

2.1) Inicio de la actividad convulsiva: los datos que tenemos acerca de los mecanismos íntimos que participan en la producción de un foco epileptógeno provienen de modelos animales.

Experimentalmente, podemos crear focos epileptógenos mediante la aplicación directa a la corteza cerebral de sustancias irritantes como la penicilina, crema de alúmina, cobalto, tungsteno, etc.³¹

Las neuronas que componen este foco presentan características eléctricas particulares: la presencia de una deflexión despolarizante paroxística (DDP) —un cambio en el potencial de membrana de la célula que, cuando alcanza niveles de disparo, se acompaña de una descarga de alta frecuencia.³ Esta DDP se manifiesta a nivel electroencefalográfico (EEG) como espigas —deflexiones puntiagudas claramente distinguibles de la actividad de fondo, con duración de 20 a 70 mseg, orientadoras sobre la presencia y la localización del proceso epileptógeno.

Otras características de estas neuronas son la pérdida de los potenciales postsinápticos inhibitorios (PPSI), la descarga sincrónica de las células del mismo grupo columnar, hipersensibilidad de denervación a los estímulos excitatorios, etc. Es importante recordar que estas neuronas pueden presentar una sensibilidad alterada a los

Cuadro 1 Clasificación de las epilepsias*

TIPO DE CRISIS	CARACTERÍSTICAS	
I. Crisis parciales o Focales	A. Con sintomatología simple (corticales focales)	Generalmente sin inconciencia, con manifestaciones motoras ("Epilepsia motora Jacksoniana) o sensoriales (somatosensoriales, visuales, auditivas, olfativas, gustativas, viscerales y autónomas). El cuadro dependerá de la zona cortical interesada por la actividad convulsiva.
	B. Con sintomatología compleja (del lóbulo temporal o psicomotora)	Generalmente con alteración de la conciencia. Alteraciones conductuales (automatismos, confusión, cambios emocionales y de humor). EEG crítico o
	C. Secundariamente generalizadas	Aura que precede una crisis de Gran Mal; descarga EEG focal que precede la descarga generalizada. Eventos focales durante o procediendo una crisis general.
II. Crisis generalizadas (bilaterales, simétricas)	A. Ausencias (Pequeño Mal)	Pérdida brusca de conciencia asociada a una descarga EEG a 3 cps en forma de punta-onda, de alto voltaje, bilateral y sincrónica. Mioclonías simétricas de extensión variable.
	B. Mioclonus epiléptico masivo y bilateral	Sacudidas musculares variables asociadas a descargas EEG aisladas de corta duración.
	C. Crisis tonicoclónicas (Gran Mal)	Convulsiones mayores, frecuentemente con tres componentes: tónicos, clónico y de
	D. Crisis atónicas	Pérdida del tono postural. Frecuente en niños. Alteraciones EEG
	E. Crisis aquineticas	Alteración de la conciencia, relajación completa de la musculatura esquelética. Alteraciones EEG difusas.
	F. Espasmos infantiles	Alteración progresiva en niños; espasmos motores u otros signos convulsivos; cambios EEG intercríticos difusos (hipsarritmia) y deterioro mental.
	G. Crisis clónicas	En niños pequeños; contracciones clónicas rítmicas de toda la musculatura, pérdida del conocimiento y manifestaciones autónomas marcadas.
	H. Crisis tónicas	En niños pequeños; inconciencia, opistótonos y manifestaciones autónomas marcadas.

* Adaptado de Gastaut, 1970¹⁴

fármacos.

2.2) Propagación de la actividad convulsiva: la difusión de la actividad epiléptica al tejido nervioso circundante es lo que va a determinar la aparición y características del ataque epiléptico; si el foco epileptógeno propaga su actividad a la corteza motora, se presentará una crisis tónico-clónica generalizada; si el foco se encuentra en el lóbulo temporal, podrá observarse un cambio repentino en la conducta del sujeto, etc. Las características clínicas del ataque epiléptico dependerán pues del territorio cortical interesado por esta actividad propagada (v.g. crisis sensoriales, motoras, autónomas, etc.)

Uno de los fenómenos sinápticos que contribuyen al mantenimiento y la difusión de la actividad convulsiva es el de la potenciación post-tetánica (PPT) —un aumento progresivo de la actividad sináptica durante la estimulación rápida y repetitiva—; como veremos más adelante, éste fenómeno es abolido selectivamente por la difenilhidantoína¹¹ y otros anticonvulsivos.

2.3) Terminación de la actividad convulsiva: el hecho de que el ataque epiléptico termine bruscamente hizo pensar que esto se debía a fatiga neuronal o a una disminución en las concentraciones de oxígeno e hipoxia tisular concomitante. Sin embargo, Rosenblueth y Cannon³⁴ demostraron que, estimulando la corteza cerebral en animales durante el silencio cortical postcrítico, aún se podía obtener respuesta; de igual manera, Caspers y Speckmann⁷ demostraron que los cambios observados en el pH, pO₂ y pCO₂ durante las crisis convulsivas no eran suficientes para explicar la depresión de la actividad cortical observada.

Así, se han postulado mecanismos de inhibición activa de las crisis convulsivas que se pondrían en marcha al final de la crisis para terminarla (ver ref. en 12). Sin embargo, es este último estadio de la actividad convulsiva el menos estudiado y cuya caracterización se anuncia compleja.

III. Mecanismos de acción anticonvulsivante

Los mecanismos ya clásicos propuestos por Toman y Goodman³⁷ en 1948, y que aún se incluyen en la edición de 1975 de la Farmacología de Goodman y Gilman¹⁶ son:

a) efectos sobre lesiones no neurales, como la normalización del riego sanguíneo de un foco isquémico.

b) efectos confinados al grupo de neuronas patológico de un foco cortical típico para prevenir su descarga excesiva, y

c) efectos sobre las neuronas normales para prevenir su detonación provocada por la invasión de la actividad convulsiva.

Nosotros incluiríamos un cuarto mecanismo: la activación,⁴ por los fármacos anticonvulsivos, de estructuras o sistemas de neurotransmisores de carácter inhibitorio que produjeran un nuevo equilibrio entre los mecanismos centrales de inhibición-excitación.

Evidentemente, un fármaco puede tener una o más de estas propiedades al mismo tiempo.

Es conveniente recordar que el cerebro es una estructura plástica, que aprende y es capaz de modificarse a sí misma. Podríamos imaginar que la existencia de un proceso capaz de influenciar a la totalidad del sistema nervioso, como lo es la epilepsia, también debe ser capaz de alterar el equilibrio excitación-inhibición y, por tanto, modificar la respuesta farmacológica.

Esta será una revisión, forzosamente incompleta, de los aspectos farmacológicos más importantes de los anticonvulsivos, y tiene como objetivo el sensibilizar al clínico hacia criterios de terapia con bases objetivas, y al estudiante de Ciencias Médicas hacia la aplicación del conocimiento farmacológico en la caracterización de una entidad nosológica dotada de una fisiopatología casi desconocida.

IV. Farmacocinética de los anticonvulsivos

Es frecuente, especialmente en nuestro medio, que la dosis prescrita de un fármaco siga fórmulas rígidas que no toman en cuenta la variabilidad biológica que se encuentra para lograr una concentración

plasmática óptima. En la actualidad, el método más seguro para lograr estas concentraciones —y no las indicadas por la aparición de los primeros signos de toxicidad— es la determinación directa de esta concentración en fluidos biológicos; las ventajas de este método son el ajuste preciso de la dosis y, en caso de toxicidad durante el tratamiento con varios agentes a la vez, la identificación del fármaco responsable de la sintomatología tóxica.

4.1) Absorción. La vía de administración a elegir dependerá, en parte, de la biodisponibilidad del fármaco; o sea, la accesibilidad de la forma en que éste se presenta para los procesos de absorción.²² La vía oral es la más frecuentemente utilizada, y las vías parenterales tienen indicaciones precisas.

La difenilhidantoína (fenitoína) se absorbe bien por vía oral (ver ref. en 38), ya sea en forma de cápsula o de tableta;³³ la absorción desde músculo es errática, en parte por la formación de cristales en el sitio de inyección.³⁵

La absorción gastrointestinal de la mayor parte de los anticonvulsivos es buena, aunque su velocidad varía (ver cuadro 22).

El fenobarbital se absorbe más rápidamente que la fenitoína, y esta velocidad puede aumentar aún más en casos de deficiencia de vitamina E (v.g. barbital²³).

La absorción del diazepam es lenta por vía IM, por lo que se recomienda utilizarlo por vía oral durante el tratamiento crónico y, en forma mandatoria, por vía IV en status epilepticus.

4.2) Distribución. Existen varios factores que pueden alterar el paso de fármacos a través de barreras biológicas: la unión a proteínas plasmáticas va a desempeñar un papel determinante pues, como se sabe, únicamente el fármaco en estado libre es capaz de atravesar membranas. La velocidad con la que este proceso de transferencia se realiza depende básicamente de las propiedades fisicoquímicas del fármaco, y de los mecanismos celulares que participen en esta translocación.

La fenitoína se une reversiblemente a las proteínas plasmáticas, principalmente albúmina, en un alto porcentaje (ver cuadro 2); la fracción libre del fármaco se encuentra más alta en los recién nacidos y en pacientes con hipoalbuminemia asociada a función renal alterada. En pacientes con hipoalbuminemia secundaria a un síndrome nefrótico, pero con función renal relativamente normal, la concentración absoluta de fenitoína libre no difiere mucho de los controles; aunque la concentración plasmática se halla aumentada, la depuración renal también lo está, dando lugar a un estado estable comparable al normal.¹⁷

La concentración de fenitoína en líquido cefalorraquídeo (LCR) puede considerarse como un índice de la cantidad de fármaco libre en plasma y correlacionarse directamente con la toxicidad, la cual también depende del fármaco no unido a proteínas o tejidos; recientemente, se ha comunicado que las concentraciones salivales de fenitoína se pueden usar para tener una aproximación bastante aceptable de la concentración central del fármaco.⁶

El fenobarbital se une menos a las proteínas del plasma (ver cuadro 2), y parece distribuirse un poco más ampliamente que la fenitoína; recientemente se ha aplicado la técnica de inmunofluorescencia para la localización central de barbituratos, y los resultados experimentales muestran una distribución privilegiada en sistema límbico, núcleo caudado, cerebelo, medula cervical y ganglio trigeminal.²⁸ Utilizando el radio LCR/suero como índice de unión a proteínas plasmáticas, Johannessen y col.²⁰ informaron valores cercanos al 20 por ciento para la carbamazepina y de 26-71 por ciento para el metabolito activo de ésta, el epóxido.

El enlace a proteínas de la primidona y la etosuccimida es poco importante (ver cuadro 2), mientras que las benzodiazepinas se unen casi totalmente.

4.2.1) Transferencia al feto y recién nacido. Se han encontrado fenitoína y/o sus metabolitos en sangre umbilical y en orina

Cuadro 2 Farmacocinética de los anticonvulsivos

Fármaco	AVd (1/kg.)	F.U.P.	1. Conc. LCR Conc. suero	T _{1/2} (hrs.)	Referencia
Difenilhidantoina	0.6	0.8-0.9 ^a	0.75	10-17 ^{a'} 1.2-6.7 ^c	4,8,24,33
Fenobarbital	1	0.3	0.55	53-140 ^b 37-73 ^c	24,33
Primidona	1		0.38	6.5-10.5 ^d	24,33
Diazepam	1.75	0.96		31.5 ^d	24,33
Nitrazepam	2.1	0.95		20.5	24,33
Clonazepam	2.4			36	24,33
Etosuccimida	0.9	0.1	0.10	60-100 ^b 30 ^c	24,33
Trimetadiona				16 ^d	24,33
Carbamazepina	4-8.8	0.2	0.78	8.5-19 ^e 24-46 ^f	20,24,33
Dipropilacetato	0.2		0.84	8-15	24,33

Vd= volumen aparente de distribución relativo

F.U.P. fracción unida a proteínas

T_{1/2}=vida media

a- pero, véase ref. 4

a'- tratamiento agudo. En pacientes bajo fenitoina puede llegar a 140 hrs.³³

b- en adultos.

c- en niños.

d- produce metabolitos de vida media más larga.

e- después de tratamiento crónico.

f- dosis únicas.

de niños cuya madre recibió el fármaco durante el embarazo; lo mismo es cierto para el fenobarbital.

Los datos para la etosuccimida en neonatos son contradictorios; sin embargo, se ha demostrado la presencia del fármaco libre en leche materna, con el paso consiguiente al lactante (ver ref. en 24 y 38).

Las concentraciones de nitrazepam en sangre umbilical y plasma materno son casi iguales; sin embargo, la concentración del fármaco en la leche es aproximadamente la mitad de la del plasma.

Los niveles maternofetales de primidona son muy variables.

El dipropilacetato parece atravesar poco la barrera placentaria.

4.3) Metabolismo (Biotransformación)

1. Difenilhidantoina. Más del 90 por ciento de la dosis administrada se metaboliza en los microsomas hepáticos, princi-

palmente hacia un derivado p-hidroxifenil (inactivo), el cual se elimina por orina conjugado con ácido glucurónico. Recientemente, se ha descubierto un metabolito 3-O-metil-catecol, el cual podría competir con las catecolaminas por los mecanismos de metilación (ver ref. en 15).

Las diferencias individuales en el metabolismo de la fenitoina, reflejadas por las variaciones de la concentración plasmática a una misma dosis (ver 33) y por la cinética de orden cero observada (la cual indicaría la saturación del sistema enzimático implicado), hacen recomendable el control del régimen de dosificación por medio de la determinación de la concentración del fármaco libre en sangre. Esta medida permitirá reducir la aparición de fluctuaciones séricas del fármaco, las cuales pueden hacer perder el control clínico de las crisis o provocar toxicidad.

2. Fenobarbital. La cinética reportada para este fármaco es de primer orden, y su conversión hepática también es hacia un derivado p-hidroxifenil (inactivo); sin embargo, a concentraciones plasmáticas superiores a 70 ul/ml, aumenta la cantidad de fármaco que se elimina sin alterar, indicando de manera indirecta la saturación del sistema microsomal metabolizador del hígado. Es útil recordar que el fenobarbital es un reconocido inductor enzimático (eleva la cantidad de enzimas responsables de su metabolismo), pudiendo esto alterar el metabolismo de otros fármacos que también se biotransforman por este sistema.

3. Primidona. Tanto el producto de la oxidación (fenobarbital) como el de la ruptura del anillo barbitúrico (feniletilmalonamida-PEMA-) son activos, y de vida media superior a la del fármaco original;⁵ dado que la vida media del fenobarbital es casi 10 veces superior a la de la primidona (ver cuadro 2), y que su metabolismo es saturable, el incremento de la dosis o la administración concurrente de otro fármaco competidor modificará el radio fenobarbital/primidona en plasma y podrá sobrevenir toxicidad. El PEMA también puede provocar toxicidad por acumulación, ya que su vida media es casi cinco veces superior a la de la primidona.⁵

4. Etosuccimida. Se metaboliza en hígado hacia dos metabolitos aparentemente inactivos.

5. Trimetadiona. El derivado desmetilado, la dimetadiona, es activo y principal responsable del efecto terapéutico: alcanza concentraciones casi 20 veces más altas que las del fármaco original, y su vida media es casi 8 veces mayor.¹⁵

6. Diazepam. Por mecanismos de N-desmetilación e hidroxilación, se forman el metil-oxazepam, el oxazepam y el N-desmetil-diazepam (activos); la administración crónica modifica la vida media y la distribución de estos metabolitos: después de dosis repetidas de diazepam, el derivado N-desmetil se hace más evidente en sustancia blanca, cuerpo caloso, tálamo, hipotá-

lamo e hipocampo.³⁰

7. Nitrazepam. Por reducción microsomal hacia una amina primaria— la cual es luego acetilada— se formará el metabolito más importante, o sea el 7 acetamido nitrazepam.¹⁵

8. Clonazepam. Se han hallado varios metabolitos hidroxilados libres y conjugados en orina; sin embargo, a medida que se aumenta la dosis, es mayor la proporción de fármaco sin alterar que se elimina.

9. Carbamazepina. Los principales productos del metabolismo de este fármaco son el óxido 10, 11 de carbamazepina, el glicol 10, 11 y el iminostilbeno.²⁶

4.4) Eliminación. Como regla general, el metabolismo tiene como uno de sus objetivos el convertir al fármaco en una molécula más ionizada, más polar (recordar que el grado de ionización determina la liposolubilidad en una relación inversa: a más ionización, menos liposolubilidad) y más hidrosoluble. Estas transformaciones harán al fármaco menos reabsorbible en riñón o intestino, y acortarán su vida media (o tiempo medio de eliminación).

1. Difenilhidantoina. Se excreta primeramente por la bilis, desde donde algunos metabolitos pueden entrar al ciclo enterohepático. El 60-70 por ciento de la dosis administrada se elimina por orina en forma de glucurónido (del derivado p-hidroxifenil), y menos del 5 por ciento se excreta sin alterar por esta vía.

Durante el embarazo, la depuración renal de fenitoina aumenta, y este aumento se ha correlacionado con una mayor frecuencia de aparición de las crisis (hasta en un 45 por ciento de las pacientes), por lo que se recomienda hacer determinaciones de la concentración sérica una vez por mes, con objeto de ajustar la dosis a niveles óptimos de protección.²⁷

2. Fenobarbital. La eliminación renal de este agente es pH-dependiente: a mayor alcalinidad de la orina, mayor excreción. Del 10 al 40 por ciento se elimina sin alterar, y el resto se excreta en parte como el conjugado sulfatado del derivado p-hidroxifenil.

Cuadro 3 Usos terapéuticos, posología y concentraciones plasmáticas eficaces de los anticonvulsivos

TIPO DE EPILEPSIA	CARACTERÍSTICAS EEG	FARMACOS DE ELECCION	DOSIS ORAL DE MANTENIMIENTO		CONC. PLASMATICAS (ug/ml.)	
			Adultos mg/día	Niños mg/kg/día	Eficaces	Tóxicas
Gran Mal. focal motora o sensorial	espiga-onda, espigas focales y ondas agudas	Fenitoina	200-400	4-8	10-20	>20
		Fenobarbital	60-300	2-5	10-30	>40
		Primidona	500-1500	5-20	10-30 (de	>12
		Mefenitoina	300-600	6-10	fenobarb.)	
		Carbamazepina	600-1200		4-10	>8
Psicomotora o del lóbulo temporal	espigas temporales y ondas agudas	Fenitoina				
		Primidona				
		Mefenitoina				
		Metsuccimida	300-1200	20-60		
		Carbamazepina				
Ausencias (Pequeño Mal)	espiga-onda a 3 cps.	Fenamicida	1500-5000			
		Etosuccimida	750-2000	20-60	40-100	>100
		Fensuccimida	2000-4000			
		Clonazepam		4-6		
		Trimetadiona	900-2100	20-60	>700 (de	
Mioclónica y aquinética	Poliespigas onda, espiga	Diazepam		0.1-1	0,1-1	
		Nitrazepam				
	onda, a 2 cps.	Clonazepam		0.5-6		
		Dipropilacetato				
Espasmos infantiles	Hipsarritmia	ACTH				
		Nitrazepam				
Convulsiones febriles		Fenobarbital		3-5	>15	

*Adaptado de 16, 19, 25, 33 La presencia de huecos en la tabla indica que el dato no se obtuvo, o que las cifras ofrecían tal variabilidad que hemos preferido dejar que el médico determine la dosis eficaz individual de acuerdo a la respuesta clínica.

La depuración renal de este agente durante el embarazo no se altera significativamente.²⁷

3. Primidona. La eliminación de los metabolitos activos de este fármaco sólo se conoce en animales: ambos se excretan sin modificar por orina.

4. Etosuccimida. El 40 por ciento de la dosis administrada se excreta en forma libre y conjugada del derivado hidroxietil; del 10 al 20 por ciento se elimina sin alterar por orina.¹⁶

5. Trimetadiona. La mayor parte se elimina por orina como el metabolito activo, la dimetadiona, por largo tiempo (6-13 días): a mayor cronicidad de la medicación, mayor peligro de toxicidad por acumulación.

6. Diazepam. Se elimina en su mayor parte por orina en forma de glucurónido.

7. Carbamazepina. Se encuentra en orina, tanto sin modificar, como bajo siete formas metabólicas diferentes.

4.5) Concentraciones plasmáticas y con-

trol clínico. Actualmente, la determinación de la concentración de fármaco en sangre es la única forma de establecer las dosis individual eficaz en la clínica.

Algunas de las indicaciones para esta medida son:

1. cuando existe una gran variación inter-individual en la tasa de metabolismo del fármaco, con la consecuente variabilidad de los niveles tóxicos o eficaces (los niños ofrecen un ejemplo claro);

2. cuando se observa una cinética de orden cero (de saturación) en la cual la cantidad de fármaco libre puede aumentar en forma desproporcionada y provocar toxicidad;

3. cuando el margen de seguridad (o índice terapéutico) es estrecho —o sea, cuando la dosis eficaz se halla cerca de la tóxica;

4. cuando los signos de toxicidad son difíciles de reconocer clínicamente (v.g. sintomatología psiquiátrica, encefalopatía, etc.);

5. cuando se presenta toxicidad y se trata de averiguar cual es el agente responsable en pacientes que reciben terapia múltiple;

6. en presencia de patología renal, hepática o gastrointestinal (ref. en 33).

Existen varios métodos para efectuar estas determinaciones; actualmente, el más utilizado es la cromatografía de gases* (CG), aunque las técnicas de radioinmunoensayo y de inmunoensayo enzimático se volverán las técnicas de elección en el futuro; las razones son de carácter técnico —la CG necesita personal calificado y el volumen de muestras que se maneja por día es pequeño— y de variabilidad en los resultados obtenidos; por otra parte, el inmunoensayo ofrece una sensibilidad suficiente y permite estimaciones rápidas.

En el cuadro 3 se ofrecen algunas cifras

* A grandes rasgos, la cromatografía consiste en la separación de compuestos por migración diferencial del fármaco entre una fase fija y otra móvil. En el caso de la cromatografía de gases, la fase móvil es un gas (como el nitrógeno o el helio) y la fase fija es una película de material no volátil. Los diferentes componentes de la mezcla se separarán según sus propiedades (tiempo entre la inyección de la mezcla y la detección de cada componente a la salida del aparato).

Cuadro 4 Factores que predisponen a la toxicidad crónica*

1. Inicio de la epilepsia a edad temprana y necesidad de terapia a largo plazo.
2. Uso prolongado de fármacos anticonvulsivos,
3. Uso de varios fármacos a la vez: sumación e interacción.
4. Variaciones farmacocinéticas (v.g. genéticos, hepáticos, renales, etc.)
5. No detección de toxicidad aguda,
6. Exposición de tejidos en desarrollo,
7. Desnutrición, embarazo, hospitalización, hipoalbuminemia, patología concurrente.
8. Factores específicos (v.g. diabetes)
9. Negligencia (del médico o del paciente) para la detección.

(Modificado de Reynolds, 1975)³²

* Definiremos toxicidad crónica como los efectos indeseables del fármaco ligados a la dosis y, especialmente, a la duración del tratamiento.

plasmáticas de importancia clínica.

V. Toxicidad

Este capítulo es especialmente importante cuando se trata de terapia crónica, como en el caso de la mayoría de las epilepsias; los síntomas de toxicidad aguda se discutirán poco en este trabajo y haremos énfases en la toxicidad crónica. Sin embargo, en los casos de inducción aguda de patología por el fármaco, valdrá la pena esperar un tiempo razonable para observar el desarrollo de tolerancia (v.g. a la sedación inicial producida por el fenobarbital, benzodiazepinas, etc.) o decidir la suspensión definitiva del fármaco.

De acuerdo a Reynolds,³² existen por lo menos nueve factores que predisponen a la toxicidad crónica (ver cuadro 4); éstos están ligados al sujeto (edad de inicio del padecimiento, metabolismo, etc.), al fármaco (modificaciones farmacocinéticas, interacción con otros medicamentos, etc.) o al

Cuadro 5 Toxicidad de fármacos anticonvulsivos

Aparato o Sistema	Toxicidad más frecuente
1. Sist. Nervioso	1.1. Alteraciones cerebelosas (?) 1.2. Neuropatía periférica 1.3. Encefalopatía 1.4. Alteraciones psiquiátricas 1.5. Miastenia
1. Tej. conectivo y piel	2.1. Hipertrofia gingival 2.2. Cambios faciales 2.3. Contractura de Dupuytren 2.4. Hirsutismo, pigmentación, acné
3. Inmunológico	3.1. Pseudolinfoma e inmunosupresión 3.2. Enf. autoinmune (lupus eritematoso)
4. Hematopoyético	4.1. Anemia magaloblástica 4.2. Alteraciones de la coagulación
5. Metabolismo	5.1. Deficiencia en folatos 5.2. Osteomalacia y raquitismo (Vitamina D). 5.3. Metales pesados
6. Hígado	6.1. Inducción enzimática
7. Endocrino	7.1. Cortisol 7.2. Hormonas sexuales 7.3. Tiroides-paratiroides 7.4. Hiperglicemia 7.5. Balance hidroelectrolítico

medio (disponibilidad del medicamento en el comercio, precio, etc.).

Clasificaremos a la toxicidad crónica de acuerdo a sus repercusiones sobre aparatos y sistemas, ya que los efectos colaterales de la mayor parte de los anticonvulsivos suelen superponerse (ver ref. en 16).

5.1) Sistema Nervioso.

5.1.1. Alteraciones cerebelosas. El síndrome cerebeloso agudo por concentraciones tóxicas de fenitoina (25-30 $\mu\text{g/ml}$) es relativamente frecuente; se manifiesta por temblor, nistagmus, ataxia, disartria, diplopia y vértigo. Esta sintomatología se ha relacionado con cambios estructurales y electrofisiológicos de las células de Purkinje de la corteza cerebelosa observados en algunos casos de medicación crónica con dosis elevadas. Existe controversia sobre si la

administración crónica de fenitoina produce atrofia de esta capa de célula de Purkinje; sin embargo, la mayoría de los casos reportados presentaban además antecedentes de crisis convulsivas frecuentes o de hipoxia cerebral concurrente.⁹

La evidencia electrofisiológica referente a la acción de la fenitoina sobre las células de Purkinje también es contradictoria: se ha comunicado incremento en la frecuencia de descarga asociada a una disminución de la actividad convulsiva en gatos portadores de un foco epileptógeno,¹⁸ o ausencia de modificaciones en ratas normales.²⁹ Estos estudios son difícilmente comparables, dado que difieren las condiciones experimentales y la especie animal usada.

Es conveniente recordar que se trata de pacientes con una prolongada evolución de

la enfermedad, una larga duración de la terapia y en los que la evidencia clínica de disfunción cerebelosa crónica es muy poco frecuente;³² se debe tomar, pues, en cuenta, las modificaciones plásticas cerebrales que pueden dar lugar a la aparición de fenómenos de tolerancia o de compensación homeostática.

5.1.2. Neuropatía periférica. Las dosis altas y prolongadas de fenitoina, especialmente en ancianos, parecen ser las principales responsables de la alta incidencia (20%) de esta neuropatía; la ausencia de reflejos, especialmente de miembro inferior (rótula y tobillo) y la reducción en la velocidad de conducción de los nervios respectivos (mediano, cubital, peroneal y tibial posterior) son las manifestaciones más importantes; el mecanismo íntimo no se conoce.

5.1.3. Encefalopatía. Este síndrome (también llamado confusional, delirante o psicótico), aunque relativamente infrecuente, ha sido subestimado por el médico en parte por la dificultad para reconocerlo. Las principales manifestaciones son el deterioro insidioso de la conducta y funciones intelectuales, movimientos involuntarios, aumento o cambio en el patrón de las crisis y lentificación del EEG con aparición de actividad delta (1-3 cps) de alto voltaje. Esta sintomatología desaparece al suspender la medicación anticonvulsiva.

5.1.4. Alteraciones psiquiátricas. Estas, como la encefalopatía, en general se asocian a niveles plasmáticos supraóptimos. Otros factores que pueden provocar la aparición de estos síntomas son: existencia de daño cerebral previo, factores genéticos y sociales, deficiencia en folatos (ver abajo), etc. La administración crónica de fenobarbital produce un deterioro en la conducta perceptivomotora en adultos, y sedación con lentificación psicológica en niños. La precipitación o agravación del síndrome hiperquinético en niños bajo fenobarbital ha sido repetidamente reportado (ver ref. en 16, 32 y 33).

5.1.5. Miastenia. Autores escandinavos han informado fatigabilidad neuromuscular

en 4 de 8 pacientes tratados con fenitoina, y experimentos animales han mostrado un efecto estabilizador en la membrana muscular y nerviosa de este fármaco. Gilbert presentó un caso de miastenia gravis en un paciente bajo terapia con trimetadiona (ver ref. en 33).

5.2) Tejido conectivo y piel

5.2.1. Hipertrofia gingival. Es quizás el efecto tóxico más frecuente de la fenitoina. Su incidencia se calcula en un 40 por ciento en adultos y hasta un 70 por ciento en niños y jóvenes.³² Comienza a aparecer a los 2 ó 3 meses de iniciado el tratamiento, y alcanza un máximo a los 9-12 meses; la recuperación después de suspender la medicación tarda de 3 a 6 meses.

Parece ser que esta patología no se relaciona tanto con las concentraciones séricas del fármaco; Aarli y Tonder¹ encontraron una disminución significativa en los niveles séricos y salivales de inmunoglobulinas A (IgA), especialmente en niños que presentaban hiperplasia de las encías.

El tratamiento requiere la suspensión del fármaco o la gingivectomía, aunque una buena higiene oral puede retardar medidas más drásticas.

5.2.2. Cambios faciales. Más del 30 por ciento de los pacientes hospitalizados bajo tratamiento con fenitoina o fenobarbital presentan engrosamiento de los labios y la nariz y una facies calificada como "grosera". Estos cambios, asociados a hipertrichosis, acné e hipertrofia gingival, dan un "parecido familiar" a los pacientes bajo terapia prolongada con estos medicamentos.³²

5.2.3. Contractura de Dupuytren. La incidencia de ésta oscila, según los autores, entre 18 y 70 por ciento; dado que este tipo de contractura se observa frecuentemente en casos de alcoholismo, se ha sugerido que una alteración de la función hepática puede ser un factor determinante.

5.2.4. Hirsutismo, pigmentación y acné. El hirsutismo se ha reconocido desde hace tiempo como una complicación de la terapia crónica con fenitoina, aunque también

puede observarse bajo fenobarbital o primidona. La incidencia varía de un 5 a un 30 por ciento, dependiendo del sitio de aparición de los cambios, sexo, régimen de dosificación, autor, etc. Los cambios aparecen, en general, a los 2-3 meses del inicio del tratamiento y predominan en las extremidades, aunque se aprecian también en tronco y cara.

Estos cambios pueden ser irreversibles, aunque pueden regresar un poco al suspender la terapia. No se ha encontrado relación con la dosis, las concentraciones séricas o la función endócrina.³²

La pigmentación puede ocurrir en un 3 por ciento de los hombres y 10 por ciento de las mujeres; el acné en 40 por ciento en hombres y 26 por ciento en mujeres.

5.2.5. Otros. Aunque menos frecuentemente, se ha comunicado helodermia -fibromatosis subcutánea de la porción dorsal de las articulaciones medias de los dedos-, fibroma plantar y "síndrome hombromano", llamado también reumatismo barbitúrico.

5.3) Inmunológico.

5.3.1. Pseudo-linfoma. Las hidantoinas pueden producir una linfadenopatía benigna, acompañada de fiebre, erupción exantemática, eosinofilia, hepatoesplenomegalia y, en ocasiones, artralgia; este cuadro recuerda el del linfoma maligno, además de presentar las características de una reacción retardada de hipersensibilidad.

Aparece lentamente bajo terapia con fenitoina, y también se revierte rápidamente al suspender el fármaco. Se han informado síndromes parecidos con trimetadiona, primidona y fensuccimida.

La relación entre la alteración de la función inmunológica y el desarrollo de linfomas ha sido repetidamente sugerida (ver ref. 32, 33); se ha encontrado depresión de la inmunidad humoral y celular en epilépticos bajo fenitoina y en pacientes con linfoma. Fontana y col.¹³ consideran a los pacientes del primer grupo como sujetos "deficientes" en IgA.

Es conveniente descubrir este cuadro lo

antes posible, ya que se han comunicado cambios hacia la malignidad de linfomas benignos en pacientes bajo tratamiento con hidantoina.²¹

5.3.2. Enfermedad autoinmune. La terapia antiepiléptica (especialmente con hidantoinas) puede producir un cuadro clínico reversible indistinguible del lupus eritematoso diseminado. Hasta un 25 por ciento de niños epilépticos asintomáticos pueden mostrar desarrollo de anticuerpos antinucleares, condiciones exacerbadas por la terapia múltiple.³²

5.4) Hematopoyético.

5.4.1. Anemia megaloblástica: la incidencia de este cuadro es algo menor de 1 por ciento y se ha informado para las hidantoinas, fenobarbital y/o primidona. Puede observarse a cualquier edad y a cualquier duración de la terapia (1 mes a 40 años); el embarazo y las deficiencias dietéticas son factores precipitantes. Esta anemia se debe a una deficiencia en ácido fólico, por lo que la administración de éste será el tratamiento de elección (25-500 μg diarios).

Esta deficiencia en folatos se verá más detalladamente en el inciso Metabolismo.

5.4.2. Alteraciones de la coagulación: se ha reportado sangrado, incluso masivo, en recién nacidos de madres expuestas a terapia con fenobarbital, hidantoina y/o primidona. Este sangrado se debe a la depresión de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K (II, VII, IX, y X).

Se recomienda el uso profiláctico de vitamina K en madres epilépticas y, rutinariamente, al producto (1 mg/día).

El dipropilacetato parece modificar la función plaquetaria: 6 de 15 niños tratados con este fármaco por dos años presentaron petequias, epistaxis, otorragias y aumento de sangrado postquirúrgico.³⁹

5.5) Metabolismo

5.5.1 Deficiencia en folatos: la incidencia de esta carencia oscila entre un 27-91 por ciento³² y la fenitoina, fenobarbital, primidona y feneturide se han visto implicados.

Se encontró una relación inversa entre los niveles de folatos y de fenitoina en suero

y en LCR; este último compartimiento puede ser relativamente impermeable a la incorporación de folatos,³³ lo que explicaría el fracaso ante el intento de elevar las concentraciones sanguíneas en epilépticos, incluso después de 6 meses de tratamiento.

El mecanismo responsable de esta deficiencia no es claro; quizás la hipótesis más discutida sea la de la inducción enzimática relacionada con el metabolismo de los folatos,³³ aunque el hecho de que sea la hidantoína la que más baja las concentraciones de folatos no prueba que tenga mayores propiedades de inducción enzimática que el fenobarbital.³²

La relación entre los folatos y el control de las epilepsias no es muy clara: en animales, todas las evidencias apuntan hacia una acción facilitadora de la actividad convulsiva por esta vitamina (reversión de los efectos de la fenitoina, mayor potencia convulsivante $\times 100$ que la del glutamato, etc.).

Las alteraciones psiquiátricas que se observan frecuentemente en pacientes con anemia megaloblástica (demencia, depresión, psicosis, mielopatía, etc.) parecen mejorar después de tratamiento con ácido fólico y/o vitamina B₁₂.³²

En pacientes epilépticos no anémicos, esta mejoría no se observa tan frecuentemente.

5.5.2. Osteomalacia y raquitismo. Más del 30 por ciento de los pacientes bajo terapia crónica con antiepilépticos presenta alguna alteración del metabolismo óseo.

La disminución en las concentraciones séricas de calcio en epilépticos parece estar relacionada con la inducción enzimática del metabolismo hepático de la vitamina D; un incremento en el recambio de esta vitamina explicaría la necesidad de administrar dosis superiores a las usadas normalmente para corregir el cuadro.

5.5.3. Metales pesados: se ha atribuido a la fenitoina un aumento en la excreción urinaria de cobre y zinc, y a la elevación de los niveles séricos de ceruloplasmina.³²

5.6) Hígado

5.6.1. Inducción enzimática: tanto la fenitoina como el fenobarbital son capaces de aumentar la actividad del sistema microsomal hepático; las consecuencias más importantes de esta activación enzimática son dos: la aceleración del metabolismo del fármaco inductor (con la consiguiente disminución en su vida media), y la mayor eliminación de fármacos metabolizados por el mismo sistema enzimático (aunque no exista similitud estructural entre éstos).

Algunos ejemplos de la segunda consecuencia son: el aumento en la hidroxilación de la vitamina D hacia metabolitos inactivos, el aumento en la hidroxilación de esteroides (ver abajo), el aumento en la conjugación de bilirrubina y, posiblemente, la aceleración del metabolismo de los folatos.

5.7.) Endocrino

5.7.1. Cortisol. La administración crónica de fenitoina aumenta el metabolismo hepático de cortisol; este aumento es compensado con una mayor síntesis del esteroide. Se deberá tener cuidado al valorar las pruebas de función hipofisaria-adrenal (v.g. prueba de la metirapona para medir la producción de ACTH, y la prueba de la supresión por dexametasona).

5.7.2. Hormonas sexuales. Existen numerosas evidencias experimentales del aumento en el metabolismo de estrógenos y andrógenos por administración previa de fenobarbital e hidantoína, aunque esta evidencia no existe para pacientes epilépticos; sin embargo, la alta incidencia de hirsutismo, acné y pigmentación (ver arriba) indicaría alguna relación.

5.7.3. Tiroides-paratiroides. La fenitoina baja los niveles de la fracción proteica del yodo por competencia con la tiroxina por los sitios receptores de la globulina transportadora. Los niveles de hormona estimulante de la tiroides (TSH) y de tiroxina; sin embargo, son normales.

En animales, la secreción de calcitonina se encuentra reducida.

5.7.4. Hiperglicemia: existen varios reportes de hiperglicemia no cetogénica y glucosuria en asociación con toxicidad se-

Cuadro 6 Interacciones medicamentosas (Adaptado de Richens, 1975)³³

1. Interferencia con el manejo de fármacos antiepilépticos

1.1. Fármacos que elevan los niveles séricos de fenitoina:

Sultiame	Cloranfenicol
Feneturide	Dicumarol
Isoniazida	Disulfiram

1.2. Fármacos que disminuyen los niveles séricos de fenitoina:

Diazepam	Carbamazepina
Clordiazepóxido	Etanol
Clonazepam	

2. Interferencia con el manejo de otros fármacos

Griseofulvina	Nortriptilina
Warfarina y cumarinas	Diazepam
Cortisol y dexametasona	Doxiciclina
Anovulatorios	Digitoxina
Vitamina D	Metirapone
Fenilbutazona	Quinina
	Antipirina

vera por fenitoina. Se encontró que la respuesta insulínica a la administración de glucosa oral se hallaba reducida, mientras que la tolerancia al azúcar se encontraba dentro de límites normales. El grado de reducción en la respuesta insulínica se correlaciona con los niveles séricos de fenitoina (ver ref. en 33).

Grandes dosis de fenobarbital también pueden producir hiperglicemia pasajera.

5.7.5. Balance hidroelectrolítico. La fenitoina inhibe la liberación de hormona antidiurética (ADH) en sujetos normales. La administración IV de hidantoina aumenta el volumen urinario y reduce su osmolaridad.

VI. Interacciones medicamentosas

El cuadro 6 resume algunas de las interacciones entre fármacos que están relativamente bien documentadas; sólo haremos hincapié en aquéllas que sean frecuentes o que orienten hacia el mecanismo en el que esta interacción se lleva a cabo.

6.1) Interacciones que afectan el manejo de los anticonvulsivos

6.1.1. Interacción en el tracto gastrointestinal. El fenobarbital puede reducir la absorción oral de fenitoina; es posible que los antiácidos también tengan este efecto.

6.1.2. Interacciones con los sitios de unión de las proteínas plasmáticas: todos los fármacos que se unen en cierta porción a la albúmina competirán por los sitios receptores y podrán desplazar o ser desplazados hacia el plasma, aumentando la concentración del fármaco libre con el consiguiente riesgo de toxicidad.

Algunos de los fármacos que presentan afinidad por estos sitios son: las sulfonamidas, anticoagulantes orales, analgésicos antiinflamatorios, hipoglicemiantes orales, antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivos, etc.

6.1.3. Inhibición del metabolismo de los anticonvulsivos. El sultiame es uno de los fármacos que más se utiliza en aquellos pacientes que responden en forma incompleta a otros agentes; sus propiedades de inhibición sobre el metabolismo de la fenitoina, fenobarbital y primidona pueden relacionarse con la capacidad de inhibición de la anhidrasa carbónica que presenta este derivado de la sulfonamida.

6.1.4. Inducción del metabolismo de los anticonvulsivos. Es el caso más frecuente. Las benzodiazepinas, la carbamazepina y el etanol son los tres grupos de fármacos que más claramente han mostrado este efecto.

6.1.5. Alteración de la excreción urinaria. Los cambios en el pH urinario van a ser factores importantes a este nivel (v.g. podremos aumentar la excreción de barbitúricos alcalinizando la orina).

6.2) Efectos de la terapia anticonvulsiva sobre el manejo de otros fármacos.

6.2.1. Interacción química en el tracto gastrointestinal. El fenobarbital disminuye la absorción de algunos fungicidas (v.g. griseofulvina).

6.2.2. Interacciones con los sitios de unión de las proteínas plasmáticas. Todos los anticonvulsivos, especialmente la fenitoina, pueden desplazar a otros fármacos de la albúmina.

6.2.3. Inducción del metabolismo. El fenobarbital, fenitoina, primidona, feneturida y la carbamazepina son potentes inductores de las enzimas microsomales hepáticas, por lo que todos aquellos fármacos que sean biotransformados por este sistema verán acortada su vida media (ver cuadro 6).

6.2.4. Modificación de la responsabilidad tisular. Ahmad² reportó recientemente que el efecto diurético del furosemide oral se hallaba retardado, así como el volumen urinario disminuido en pacientes bajo terapia anticonvulsiva crónica; este último efecto se explicó como una disminución de la responsividad renal al fármaco.

VII. Consideraciones terapéuticas

Es difícil subrayar suficientemente la importancia de un buen diagnóstico en el caso de la epilepsia; las bases para este diagnóstico deben ser clínicas y electroencefalográficas, y la elección del tratamiento farmacológico dependerá de ello.

De ser posible, deberá iniciarse el tratamiento con los agentes primarios (fenitoina, fenobarbital, primidona y succimida), ya que la gran mayoría de los pacientes epilépticos son sensibles a estos agentes. Es conveniente empezar con un solo fármaco, aunque una combinación adecuada puede incrementar el control del cuadro convulsivo (v.g. la fenitoina puede abolir las crisis generalizadas, pero no los prodromos de

ésta -aura, crisis focales, etc.-, lo que se puede lograr sumando fenobarbital al tratamiento.

En nuestro medio, debemos tomar en cuenta factores especiales al prescribir agentes anticonvulsivos: la disponibilidad del medicamento no siempre es sencilla -ya sea porque en el medio rural no se encuentren farmacias o centros asistenciales, o porque existan leyes de venta restringida del fármaco (y es este el caso desafortunado del antiepiléptico más barato y menos tóxico, el fenobarbital), o porque el precio del medicamento queda fuera del alcance del paciente (v.g. dipropilacetato, benzodiazepinas, etc.).

7.1. Inicio del tratamiento: la dosis dependerá del agente elegido y de la urgencia que haya para el control de las crisis; así, se considerarán dosis de impregnación o de mantenimiento.

El fenobarbital y la fenitoina pueden utilizarse desde el principio con las dosis de mantenimiento; las dosis iniciales de primidona y carbamazepina deberán ser una cuarta parte de la dosis de mantenimiento, e ir subiendo progresivamente cada tercer día.

7.2. Mantenimiento del tratamiento. En general, la dosis crónica del anticonvulsivo va a depender del control clínico de las crisis o de la aparición de los primeros signos de toxicidad; la determinación de las concentraciones séricas puede disminuir significativamente este segundo criterio (ver arriba) y llegar más rápidamente al primero.

7.3. Cambios o combinación de fármacos. Cuando el control clínico de las crisis es incompleto después de un tiempo razonable de administración (determinado por la duración efectiva de concentraciones plasmáticas suficientes), se deberá ensayar otro fármaco alternativo; por ejemplo, en pacientes con crisis parciales complejas en los que la fenitoina no abolió completamente las crisis, se deberá probar el fenobarbital, la primidona y la carbamazepina separadamente, haciendo las sustituciones

en forma gradual (los cambios bruscos de los niveles plasmáticos pueden conducir a un status epilepticus).

El fenobarbital no debe prescribirse con primidona pues aumentaría la probabilidad de despertar toxicidad seria (ver arriba).

7.4 Causas de fracaso terapéutico. Un diagnóstico equivocado, elección inadecuada de la terapia, o de la dosis, cambios demasiado frecuentes en la medicación, irregularidades en el régimen de dosificación, etc., son algunos de los factores más importantes que pueden explicar el fracaso en la terapia. La existencia de patología concurrente, errores de fabricación, caducidad de la preparación, etc., son otros factores que ameritan análisis.

7.5. Terapia pediátrica. Las formas infantiles de epilepsia y las diferencias metabólicas que se observan en los niños merecen un comentario particular.

Las convulsiones neonatales, de grave pronóstico, pueden tratarse con diazepam o clonazepam en la fase aguda, y fenobarbital para la crónica.

Espasmos infantiles (Síndrome de West, espasmos de Salaam). Según Richens,³³ no existe justificación objetiva para utilizar ACTH si no es para reducir en forma inmediata el número de crisis clínicas (no existe ningún estudio en el que se compare una población tratada vs. una no tratada). Las benzodiazepinas pueden agregarse a la ACTH (usualmente nitrazepam), aunque no se conoce la toxicidad crónica con este agente.

Crisis mioclónicas y aquinéticas. Se ha reportado mejoría en más del 50 por ciento de los casos usando diazepam, nitrazepam o clonazepam, ya sea solos o administrados juntos con primidona.

Convulsiones febriles. Para la profilaxis, se recomienda al fenobarbital a dosis suficientes para lograr concentraciones séricas superiores a 15 $\mu\text{g/ml}$ (aproximadamente 45-75 mg/día dependiendo del peso), y para el ataque agudo benzodiazepinas IV (si el empleo de esta vía aparece difícil, se puede administrar paraldehído por vía IM).

En casos de epilepsia idiopática resistente a otros fármacos, se puede ensayar dipropilacetato (aprox. 20 mg/Kg/día).³⁶

7.6. Status epilepticus. Este estado se puede definir como la ausencia de recuperación de una crisis convulsiva mayor durante por lo menos 30 minutos,³³ y puede causar una mortalidad superior al 20 por ciento; requiere pues, tratamiento inmediato IV a dosis suficientes. El fármaco de primera elección sigue siendo el diazepam (10 mg IV, administrados lentamente, o en infusión continua -100 mg en 500 ml de solución salina), aunque se pueden usar como alternativos al clonazepam, barbituratos de acción rápida (amilobarbital, hexobarbital, tiopental, etc.).

Referencias

1. Aarli, J.A., y Tonder, O.: Effect of antiepileptic drugs on serum and salivary IgA. *Scand. J. Immunol.*, 4:391-396, 1975.
2. Ahmad, S.: Renal insensitivity to furosemide caused by chronic anticonvulsant therapy. *Brit. Med. J.*, 3:657-659, 1974.
3. Ajmone-Marsan, C.: Acute effects of topical epileptogenic agents. In: Jasper, H.H., Ward, A.A., y Pope, A. (Eds.): *Basic Mechanisms of the Epilepsies*. Little, Brown and Co., Boston 1969. p. 299-319.
4. Barth, N., Alvan, G., Borga, O., y Sjöqvist, F.: Two-fold interindividual variation in plasma protein binding of Phenytoin in patients with epilepsy. *Clin. Pharmacokin.*, 1:444-452, 1967.
5. Baumel, I.P., Gallagher, B.B., y Mattson, R.H.: Phenyethylmalonamide (PEMA): an important metabolite of primidone. *Arch. Neurol.*, 27:34-41, 1972.
6. Bochner, F., Hooper, W.D., Sutherland, J.M., Eadie, M.J., y Tyrer, J.H.: Diphenylhydantoin concentrations in saliva. *Arch. Neurol.*, 31:57-59, 1974.
7. Caspers, N., y Spechmann, E.J.: Cerebral PO_2 , pCO_2 , and pH changes during convulsive activity and their significance for spontaneous arrest of seizures. *Epilepsia (Amst.)*, 13:699-725, 1972.
8. Curless, R.G., Watson, P.D., y Carter, D.E.: Phenytoin kinetics in children. *Neurology*, 8:715-720, 1976.
9. Dam, M.: The density and ultrastructure of the Purkinje cells following diphenylhydantoin treatment in animals and man. *Acta Neurol. Scand.*, 48: suppl. 49:1-65, 1972.
10. Diccionario de la Epilepsia. Parte 1: definiciones. Organización Mundial de la Salud, Ginebra, 1973.
11. Esplin, D.W.: Effects of diphenylhydantoin on synaptic transmission in cat spinal cord and stellate ganglion. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 120:301-323, 1975.
12. Fernández-Guardiola, A., Contreras, C.M., Calvo, J.M., Ayala, F., Brailowsky, S., Solis, H., and Salgado, A.: Changes in spontaneous neuronal firing in cerebellum, red nucleus, and raphe nuclear complex during convulsive activity. In: Cooper, I.S., Riklan, M., y Snider, R.S. (Eds.): *The Cerebellum, Epilepsy and Behavior*. Plenum Press, Nueva York 1974. p. 19-36.
13. Fontana, A., Sauter, R., Grob, P.J., y Joller, H.: IgA deficiency, epilepsy and hydantoin medication. *Lancet*, 2:228-231, 1976.
14. Gastaut, H.: Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. *Epilepsia*, 11:102-113, 1970.
15. Glazko, A.J.: Antiepileptic drugs: biotransformation, Metabolism, and serum half-life. *Epilepsia*, 16:367-391, 1975.
16. Goodman, L.S. y Gilman, A. (Eds.): *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. McMillan Publ. Co., Nueva York 1975 (5a edición), p. 201-226.
17. Gugler, R., Shoeman, D.W., Huffman, D.H., Cohlmia, J.B., y Azarnoff, D.L.: Pharmacokinetics of drugs in patients with the nephrotic syndrome. *J. Clin. Invest.*, 55:1182-1189, 1975.
18. Halpern, L.M., y Julien, R.M.: Augmentation of cerebellar Purkinje cell discharge rate after diphenylhydantoin. *Epilepsia*, 13:377-385, 1972.
19. Hassan, M.N., Laljee, H.C.K., y Parsonage, M.J.: Sodium Valproate in the treatment of resistant epilepsy. *Acta Neurol. Scand.*, 54:209-216, 1976.

20. Johannessen, S.I., Gerna, M., Bakke, J., Strandjord, R.E., y Morselli, P.L.: CSF concentrations and serum protein binding of carbamazepine and carbamazepine-10, 11-epoxide in epileptic patients. *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, 3:575-582, 1976.
21. Li, F.P., Willard, D.R., Goodman, R., y Vawter, G.: Malignant lymphoma after diphenylhydantoin (Dilantin) therapy. *Cancer*, 36:1359-1362, 1975.
22. Lund, L.: Clinical significance of generic inequivalence of three different pharmaceutical preparations of phenytoin. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 7:119-124, 1974.
23. Mechali, M.M., y Nightingale, C.H.: The effect of alphatocopherol deficiency in the pharmacokinetics and pharmacological effects of barbital. *Life Sci.*, 19:163-174, 1976.
24. Meinardi, H., Kleijn, E. van der, Meijer, J.W., y Rees, H. van: Absorption and distribution of antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 16:353-365, 1975.
25. Mikkelsen, B., Birket-Smith, E., Brandt, S., Holm, P., Lund, M., Thorn, I., Vestermark, S., y Olsen, P.Z.: Clonazepam in the treatment of epilepsy. *Arch. Neurol.*, 33:322-325, 1976.
26. Morselli, P.L., y Frigerio, A.: Metabolism and pharmacokinetics of Carbamazepine. *Drug Metab. Rev.* 4:97-113, 1975.
27. Mygind, K.I., Dam, M., y Christiansen, J.: Phenytoin and phenobarbitone plasma clearance during pregnancy. *Acta Neurol Scand.*, 54:160-166, 1976.
28. Pertschuk, L.P., Ford D.H., Rainford, E.A., y Brigati, D.J.: Localization of phenobarbital in mouse central nervous system by immunofluorescence. *Acta Neurol. Scand.*, 53:325-334, 1976.
29. Pieri, L., y Haefely, W.: The effect of diphenylhydantoin, diazepam, and clonazepam on the activity of Purkinje cells in the rat cerebellum. *N.S. Arch. Pharmacol.*, 296:1-4, 1976.
30. Placidi, G.F., Tognoni, G., Pacifici, G.M., Cassano, G.B., y Morselli, P.B.: Regional distribution of diazepam and its metabolites in the brain of cat after chronic treatment. *Psychopharmacology*, 48:133-137, 1976.
31. Purpura, D.P., Penry, J.K., Towe, D., Woodbury, D., y Walter, R. (Eds.): *Experimental models of epilepsy*. Raven Press, Nueva York 1972.
32. Reynolds, E.H.: Chronic antiepileptic toxicity: a review. *Epilepsia* 16:319-352, 1975.
33. Richens, A.: *Drug treatment of epilepsy*. H. Kimpton Publ., Londres 1976.
34. Rosenblueth, A., y Cannon, W.B.: Cortical responses to electrical stimulation. *Amer. J. Physiol.*, 135:690-741, 1942.
35. Serrano, E.E., y Wilder, B.J.: Intramuscular administration of diphenylhydantoin. Histologic follow-up. *Arch. Neurol.*, 31:276-278, 1974.
36. Sillanpää, M., y Donner, M.: Experiences on the use of dipropylacetate in the treatment of childhood epilepsy. *Acta Paediat. Scand.*, 65:209-215, 1976.
37. Toman, J.E.P., y Goodman, L.S.: *Anticonvulsants*. *Physiol. Rev.*, 28:409-432, 1948.
38. Woodbury, D.M., Penry, J.K., y Schmidt, R.P. (Eds.): *Antiepileptic drugs*. Raven Press, Nueva York 1972.
39. Von Voos, H., Petrich, C., Karch, D., Schulz, H. -U., y Gobel, U.: Sodium Valproate and platelet function. *Brit. Med. J.*, 2:179, 1976.

Calendario de actividades a realizar dentro de CLATES para 1977

	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE
TAD		28	-3		30-	1	4-6	1-3			7-9	
TEC			3-4			2-3	7-8	4-5			10-11	
TSME			7-8			6-7	11-12	8-9			14-15	
TAE			9-11			8-10	13-15	10-12			16-18	
TSE			14-18			13-17	18-22	15-19			21-25	
TEMAV			22-25			20-23	25-28	22-25			28-	1
TTD			28-31			27-30		29-1				
TODCRA			7-9			6-8				3-5		5-7
TA		21-25		25-29			25-29		5-9			

Claves:

TAD, Taller de actualización didáctica; TEC, Taller de evaluación por criterios; TSME, Taller de selección de medios de enseñanza; TAE, Taller de autoenseñanza; TSE, Taller de simulación escrita; TEMAV, Taller de elaboración de medios audiovisuales; TTD, Taller de técnicas didácticas; TODCRA, Taller de organización y desarrollo de centros de recursos para el aprendizaje; TA, Taller de administración.

Nota: El calendario se encuentra actualizado y contiene actividades que se realizarán en el Centro en 1977.

El Taller de Planeación Educacional NO SE REALIZARÁ durante el presente año.

Para cualquier otra aclaración por favor comunicarse con el Centro.